

Aus der Abteilung Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. M. Knauth)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Untersuchung neuer computertomographischer Kriterien
für die klinische Signifikanz symptomatischer Karotisarterienstenosen
unter besonderer Berücksichtigung der CT- Angiographie

INAUGURAL –DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anne-Katherina Hesse
aus Göttingen
Göttingen 2009

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

- I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth
- II. Berichterstatter/in:
- III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	I-IV
Abkürzungsverzeichnis	1
<u>1. Einleitung</u>	3
1.1 Der Schlaganfall	3
1.2 Pathophysiologie und Ätiologie des Schlaganfalls	5
1.3 Einteilung (Formen) des Schlaganfalls	7
1.4 Symptomatik des Schlaganfalls - insb. bei der Karotisstenose	10
1.5 Ätiologie des Schlaganfalls	11
1.5.1 Pathogenese der Atherosklerose	11
1.5.2 Anatomie und Stenose der Arteria carotis interna	14
1.6 Diagnostik des Schlaganfalls - insb. bei der Karotisstenose	16
1.6.1 Klinische Untersuchung	16
1.6.2 Dopplersonographie	17
1.6.2.1 Methode	17
1.6.2.2 Gefäßstenose und Stenosegraduierung	18
1.6.2.3 Plaquecharakterisierung	19
1.6.2.4 Vorteile und Grenzen der Methode	19
1.6.3 Computertomographie (CT) und Computertomographische Angiographie (CTA)	20
1.6.3.1 Entwicklung der CT	20
1.6.3.2 Rolle der CT beim Schlaganfallmanagement	21
1.6.3.3 Vor- und Nachteile der CTA	23
1.6.4 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	23
1.6.5 Überblick über die Morphometrie von Karotisstenosen	25
1.7 Therapeutische Optionen - insb. bei der Karotisstenose	27
<u>2. Fragestellung</u>	31
2.1 Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Charakterisierung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen	32

2.2	Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast	32
2.3	Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen	32
2.3.1	Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Kalklast	32
2.3.2	Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Stenosegrad	33
2.4	Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie	33
2.4.1	Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Symptomatik	33
2.4.2	Zusammenhang zwischen Kalklast und Symptomatik	33
<u>3.</u>	<u>Patienten und Methoden</u>	34
3.1	Einschlusskriterien	34
3.2	Ausschlusskriterien	34
3.3	Datenerfassung	35
3.4	Patientenkollektiv und Epidemiologie	35
3.5	Technische Gerätedaten und methodische Details	36
3.5.1	Doppler-/ Duplexsonographie und Stenosegraduierung	36
3.5.2	Computertomographische Angiographie	37
3.5.3	DSA und Stenosegraduierung	38
3.6	Messtechniken der CTA	38
3.6.1	Stenosemessungen	39
3.6.1.1	Durchmesser	39
3.6.1.2	Fläche	42
3.6.2	Bestimmung der Kalklast einer Plaque	44
3.7	Statistik	45
<u>4.</u>	<u>Ergebnisse</u>	47
4.1	Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Bestimmung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen	47
4.1.1	CTA und Dopplersonographie	47

4.1.2	CTA und DSA	49
4.1.3	Dopplersonographie und DSA	50
4.2	Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast	51
4.3	Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen	53
4.3.1	Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Kalklast	53
4.3.2	Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Stenosegrad	53
4.4	Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie	54
4.4.1	Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Symptomatik	54
4.4.2	Zusammenhang zwischen Kalklast und Symptomatik	54
<u>5.</u>	<u>Diskussion</u>	55
5.1	Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Bestimmung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen	55
5.1.1	CTA und Dopplersonographie	55
5.1.2	CTA und DSA	57
5.1.3	Dopplersonographie und DSA. Welche Rolle bleibt der DSA?	58
5.1.4	Die Messmethoden ECST, CC und NASCET	59
5.1.5	Durchmesser und Querschnittsfläche	63
5.1.6	Ausblick	64
5.2	Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast	65
5.3	Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen	69
5.4	Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie	70
5.5	Kritische Anmerkungen	73
6.	Schlussfolgerung	74
7.	Zusammenfassung	75

8. <u>Anhang:</u>	77
Korrelation nach Spearman von Durchmesser sowie Querschnittsfläche in der CTA und Kalkvolumen, Stenosenlänge sowie Verhältnis Kalkvolumen/Länge der Stenose	
9. Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ASS	Acetylsalicylsäure
CC	Common carotid
CCT	Kraniale Computertomographie
CEA	Karotisendarterektomie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CTP	Perfusions-Computertomographie
D	Durchmesser
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EDV	diastolische Endgeschwindigkeit
HDL	High density lipoprotein
HU	Hounsfield unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MDCTA	Multidetektor-Computertomographische Angiographie
MIP	Maximum intensity projection
MPR	Multiplanare Reformation
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIH	National Institute of Health
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PSV	systolische Spitzengeschwindigkeit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Karotisangioplastie
QF	Querschnittsfläche
RIND	reversibles ischämisches neurologisches Defizit
ROI	Region of interest
rTPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SSD	shaded surface display
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall zählt in den industriellen Ländern zu den häufigsten Todesursachen. Dabei belegt er nach kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen den dritten Platz (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005), Hacke et al. (2003), Nolte et al. (2006), Poeck et Hacke (2001)). Er gilt genauso wie der Herzinfarkt als medizinischer Notfall (Ringleb (2004)). In den westlichen europäischen Ländern ist die arterielle Verschlusskrankheit die Volkskrankheit schlechthin, welche zu den Folgen Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Sie verursacht hauptsächlich die Morbidität und Mortalität von Menschen über dem 40. Lebensjahr (Mattle (2000)).

Es werden in Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation unterschiedliche Inzidenzen des Schlaganfalls verzeichnet. Die Schätzungen über die Neuerkrankungsrate in Europa belaufen sich pro Jahr auf 100-200/100.000 Einwohner (Hacke et al. (2003)). Diese ist in den Ländern Osteuropas am höchsten und Westeuropas, Nordamerikas sowie Skandinaviens am niedrigsten (Khaw (1996)). Es werden ungefähr 150.000 Menschen pro Jahr in Deutschland wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus behandelt (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005) entsprechend Angaben des stat. Bundesamtes nach ICD 9).

Eine dramatische Zunahme der Inzidenz wird mit zunehmendem Alter der Menschen beobachtet. Die Prävalenz steigt an, da sich die Altersstruktur zu Gunsten des höheren Alters gewandelt hat und die Mortalitätsrate zurückgegangen ist (Poeck et Hacke (2001)).

Ultimativ versterben 40% an dieser Erkrankung (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Dabei überleben etwa 80-85% der Patienten, die einen ersten Schlaganfall erleiden, die akute Phase des Infarkts (Grau et al. (2001), Wolf et al. (1992)). Bei wiederum etwa 8-15% dieser Patienten kommt es im ersten Jahr zu einem zweiten Ereignis. Das bestehende Risiko ist in den ersten Wochen am größten und nimmt mit der Zeit ab (Hill et al. (2004), Johnston et al. (2000), Lovett et al. (2004), Weimar et al. (2002)).

Es sind vorrangig die Patienten diesem Risiko ausgesetzt, die mehrere Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen oder eine zusätzliche koronare Herzkrankheit (KHK) oder periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) aufweisen. Weiterhin sind die Patienten betroffen, die eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) mit zerebralen Symptomen durchlebten, bei denen im Alter von über 60 Jahren die Symptome >10 Minuten anhielten und es zu Sprachstörungen oder Lähmungserscheinungen gekommen ist (Deutsche Gesellschaft für

Neurologie: Primär- und Sekundärprävention (2005)). Um dieser Gefahr vorzubeugen, müssen die Ursachen behandelt werden (Johnston et al. (2003), Lange et Neuhauser (2006)) und die Diagnostik der TIA wegen ihrer Risikobereitschaft der Diagnostik des akuten Infarkts entsprechen (Daffertshofer et al. (2004)). Grundlegend muss die Bevölkerung sensibilisiert und aufgeklärt werden, um Kenntnis über die Ursachen und Symptome zu haben und entsprechend zu handeln (Johnston et al. (2003), Lange et Neuhauser (2006)). Auf diese Weise kann die weitere Entstehung einer Dunkelziffer von nicht diagnostizierten TIAs verhindert werden, die z.B. eine Studie von Johnston et al. (2003) in den Vereinigten Staaten aufgedeckt hat.

Bei Männern besteht ein größeres Schlaganfallrisiko als bei Frauen (Lange et Neuhauser (2006)), obwohl seit einiger Zeit die Risikofaktoren wie Nikotinabusus und arterieller Hypertonus bei Frauen an Häufigkeit zunehmen. Insgesamt kommt es bei der männlichen Bevölkerung häufiger zu Schlaganfällen (Poeck et Hacke (2001)).

Nach dem heutigen Kenntnisstand sind die Schlaganfallereignisse in bis zu 60% der Fälle durch verengte extrakranielle hirnversorgende Gefäße bedingt (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Ungefähr 1/6 aller Schlaganfälle sind auf eine Stenose oder einen Verschluss der extrakraniellen Arteria carotis interna (ACI), vor allem des Abschnittes nahe der Bifurkation zurückzuführen (Coll et Will (1996), Mattle (2000)). Etwa 80-90.000 Patienten erleben in Deutschland aufgrund von krankhaft veränderten Hirngefäßen einen ischämischen Schlaganfall mit neurologischer Symptomatik (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Das strukturelle Korrelat des stenosierten Gefäßes ist die Plaque, die sich in die Gefäßwand einlagert und auf unterschiedliche Weise zu einer Ischämie führen kann (Cappeller et al. (2003)).

Der Schlaganfall ist bereits heute in Europa und anderen industriellen Staaten und Ländern der häufigste Grund für Morbidität und lebenslange Behinderung im Erwachsenenalter (Hacke et al. (2003), Nolte et al. (2006), Poeck et Hacke (2001)). Es sind 40% der Patienten nach einem Schlaganfall auf umfangreiche Pflege zu Hause und 10% auf Pflege in Nachsorgekliniken angewiesen (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Bei den tragenden Gesundheitskosten für die Industriestaaten im Westen ist der Schlaganfall der Spitzenreiter (Poeck et Hacke (2001), Wolf et al. (1992)). Das Gesundheitssystem wird durch die Schlaganfallhäufigkeit mit den direkten Kosten für die akute, rehabilitative und folgende Behandlung belastet. Indirekt anfallende Kosten, die etwa 50% ausmachen, entstehen durch den Erwerbsausfall des Patienten (Berger (2001)).

Allein das Management von Prävention, akuter Therapie und Rehabilitation ist imstande, die Konsequenzen für die Gesundheitsökonomie und Sozialmedizin in eine bessere Richtung zu bringen (Nolte et al. (2006)). Es wird vermutet, dass eine sofortige Bildgebung die Kosten des stationären Aufenthaltes aufgrund eines Schlaganfalles durch Vermeidung eines größeren Gewebeschadens bei sofortigem Therapiebeginn senken kann (Wardlaw et al. (2004)).

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie des Schlaganfalls

Beim Schlaganfall tritt eine Störung der zerebralen Funktion akut auf (Hacke et al (2003)). Man unterscheidet zwei Formen: den ischämischen und den hämorrhagischen Infarkt. Der ischämische Infarkt stellt eine umschriebene zerebrale Durchblutungsstörung, der hämorrhagische Infarkt eine Blutung intrazerebral oder subarachnoidal dar (Hacke et al. (2003), Ringleb (2004)).

Diese Arbeit befasst sich mit dem ischämischen Schlaganfall:

Der ischämische Schlaganfall macht ungefähr 80-85% der registrierten Schlaganfälle in Deutschland aus (Hacke et al. (2003), Mattle (2000)). Es findet auch der synonyme Begriff „Hirnfarkt“ (engl. stroke) Anwendung, welcher das morphologische Korrelat in der Bilddiagnostik darstellt. Die Begriffe „Hirnschlag“ und „Apoplex“ sind überholt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)).

Pathophysiologisch kommt es beim ischämischen Schlaganfall durch lokale Obstruktion eines intra- oder extrakraniellen Gefäßes zum Abbruch der Durchblutung in einem Hirnareal (=„Infarktkern“). Infolgedessen wird dieses Areal nicht mehr genügend mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Die neuronalen Zellen in diesem Hirnareal begeben sich innerhalb weniger Minuten in die Apoptose. Im näheren Umfeld kann das Hirngewebe über Kollateralkreisläufe noch hinreichend versorgt werden. Es hat vorerst nur einen funktionellen Schaden davongetragen. Die zelluläre Struktur ist noch unberührt. Dieses um das besagte Hirnareal bestehende Gebiet wird „ischämische Penumbra“ genannt. Sekundär kann es zu einem Einbeziehen in das Infarktareal kommen (Hacke et al. (2003)).

Es gibt unterschiedliche Ursachen, die zum ischämischen Schlaganfall führen können. Zum einen ist es die Volkskrankheit Arteriosklerose: es sind die intra- und extrakraniellen das Gehirn versorgenden Gefäße, die durch atherosklerotische oder atherothrombotische Prozesse stenotisiert oder verschlossen sind. Der erstgenannte Prozess stellt eine hochgradige Stenose dar, die lokal in einer Plaque entstanden ist und durch ihre hämodynamische Signifikanz zur Ischämie führt. Bei atherothrombotischen Prozessen kommt es entweder über einen lokalen

Thrombus oder eine Embolie im Gefäß zur Stenose bzw. Verschluss. Infolgedessen kommt es zu einer stark verminderten Perfusion distal der Gefäßstenose bzw. des -verschlusses (Cappeller et al. (2003), Hacke et al. (2003)).

Der Perfusionsdruck wird bei hämodynamisch verursachten Infarkten soweit gedrosselt, dass es zu einem Abfall der Perfusion im nachgeschalteten Gefäßbereich kommt. Es werden Endstrominfarkte von Grenzzoneninfarkten unterschieden (Poeck et Hacke (2001)).

Die Endstrominfarkte sind im „Ausbreitungsgebiet der langen, nicht kollateralisierten“ Arterien des Hirnmarks lokalisiert (Poeck et Hacke (2001), S.196). Die Grenzzoneninfarkte („Wasserscheideninfarkte“) ereignen sich, wie der Name schon andeutet, im Grenzgebiet zwischen dem Versorgungsgebiet von zwei oder mehreren hirnversorgenden Arterien. Wenn der Blutfluss unter einen kritischen Punkt absinkt, kann es fluktuierend zu Störungen der Funktion kommen. Am Ende dieser Blutflussabnahme kann das eigentliche Infarktgeschehen stehen. Die Toleranz von hochgradigen Stenosen oder auch Gefäßverschlüssen ist hoch, wenn eine gut ausgebildete Kollateralisation vorliegt. Embolische zerebrale Gefäßverschlüsse verursachen die meisten ischämischen Schlaganfälle (30%) und können von folgenden Gefäßen ihren Ausgang nehmen: extrakranielle Gefäße wie die Aorta und Karotis, intrakranielle Gefäße wie der Karotissiphon oder die Arteria cerebri media. Die arteriosklerotisch bedingte Karotisstenose stellt eine Gefahr für einen embolischen Prozess dar (= arterio-arterielle Embolie). Dabei spielen Stenosegrad und Plaquezusammensetzung eine Rolle (Poeck et Hacke (2001)). Bei diesem Emboliegeschehen kommt es zur Ablösung von Thromben aus instabilen Plaquearealen, die im Verschluss eines Gefäßes intrakraniell enden können (Thromboembolie) (Cappeller et al. (2003), Hacke et al. (2003)). In der weiteren Ausführung der Pathogenese der Atherosklerose wird der Einfluss der beschriebenen Mechanismen durch die Komposition einer Plaque noch deutlicher (Cappeller et al. (2003), Hacke et al. (2003)).

Es sind zuletzt noch die Embolien zu nennen, die durch künstliche Herzklappen, Vorhofflimmern, kardiale Thromben, dilatative Kardiomyopathien, intrakardiale Shunts und kürzlich durchgemachte Herzinfarkte verursacht werden. Die mikroangiopathischen Ischämien des Hirngewebes entstehen durch eine Lipohyalinose kleiner arterieller Gefäße.

Zu den sehr seltenen Ursachen einer Ischämie gehören Vaskulitiden und Dissektionen von hirnversorgenden Gefäßen (Hacke et al. (2003)).

Bei der Amaurosis fugax besteht eine „temporäre Minderdurchblutung“ der Retina, zu der es auf embolischem, hämodynamischem oder vasospastischem Weg gekommen ist (Teuchner et Göttinger (1997)).

1.3 Einteilung (Formen) des Schlaganfalls

„Als Schlaganfall oder apoplektischer Insult wird ein plötzlich aufgetretenes neurologisches Defizit mit oder ohne begleitende Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörung bezeichnet“ (Berlit et al. (2006), S.941). Der ischämische Schlaganfall wird nach zeitlichem Ablauf eingeteilt. Es werden folgende Formen unterschieden:

- TIA (transitorisch ischämische Attacke)
- RIND (reversibles ischämisches neurologisches Defizit) oder PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit)
- Progredienter (oder fluktuierender) Insult
- Kompletter (vollendeter) Insult (Berlit et al. (2006), Poeck et Hacke (2001)).

Die *TIA* ist ein „Warnzeichen“ des Schlaganfalls (Daffertshofer et al (2004)). Sie wird als „fokale neurologische Funktionsstörungen, die definitionsgemäß innerhalb von 24h vollständig reversibel sind“ beschrieben (Poeck et Hacke (2001), S.201). Die Symptome dauern in der Regel nicht so lange an. Nur 10% persistieren länger als 6 Stunden. 50% der ischämischen Attacken sind in <30 Minuten reversibel. Häufig wird ein Anhalten der Symptomatik von nur 1-2 Minuten beobachtet. Das Ausmaß der Attacken wird erst in der Bildgebung widerspiegelt. Es werden bei 50% Läsionen im Hirnparenchym abgebildet, die den Hinweis auf ein manifestes Infarktgeschehen geben (Berlit et al. (2006)).

Beim *PRIND* bzw. *RIND* sind die neurologischen Symptome innerhalb von 3 Tagen bzw. 3 Wochen rückläufig und es bleiben keine Defizite zurück (Berlit et al. (2006)).

Der *progrediente Insult* ist selten und ist für die Diagnostik sowie die Therapie problematisch. Die neurologischen Defizite erfahren über einen Zeitraum von Stunden eine Zunahme an Schwere und Ausprägung (Poeck et Hacke (2001)). „Verlaufsformen mit fluktuierender Symptomatik, Remissionen (Crescendo-TIA) und kontinuierlicher fortschreitender Verschlechterung der neurologischen Ausfälle sind möglich“ (Poeck et Hacke (2001), S.201). Dabei bleibt der Nachweis eines bildgebenden Korrelats noch aus. Es können große Blutdruckschwankungen nach einem embolischen Infarktgeschehen oder eine hämodynamische Infarktgenese Ursache sein (Berlit et al. (2006)).

Der *komplette Insult* ist dadurch definiert, dass die neurologischen Defizite ein stabiles, irreversibles Stadium erreicht haben (Poeck et Hacke (2001)). Es werden noch Differenzierungen in den Schweregraden getroffen:

Es ist bei leichten neurologischen Defiziten von einem „vollendeten Infarkt mit leichtem oder mäßigem Defizit“ die Rede. „Ein vollendeter Infarkt mit erheblichem Defizit“ äußert sich u.a.

als schwere Aphasie und schwere Hemiparese bis hin zur Hemiplegie (Poeck et Hacke (2001), S.201).

Die Formen des ischämischen Schlaganfalles gehen zum Teil ineinander über. Es kann dazu kommen, dass der progrediente in einem kompletten Insult mit schweren Defiziten endet. Dieser kann sich vorausgegangenen TIAs oder reversiblen Insulten im selben Strombahngebiet anschließen (Poeck et Hacke (2001)).

Eine weitere Einteilung unterscheidet den „minor stroke“ und „major stroke“ von der TIA. Als „minor stroke“ wird jedes neu entstandene neurologische Defizit (entweder okulär oder zerebral) bezeichnet, das für mehr als 24h persistiert und entweder innerhalb von 30 Tagen vollständig rückläufig ist oder eine Zunahme um ≤ 3 Punkte in der NIH stroke scale (NIH= National Institute of Health, Tab.1) verzeichnet. Hingegen ist der „major stroke“ als ein neues neurologisches Defizit definiert, das länger als 30 Tage persistiert oder eine Zunahme um >3 Punkte in der NIH stroke scale bewirkt.

		Punkte
Bewusstseinslage	0=wach; 1=somnolent (Reaktion auf geringe Stimuli); 2=stuporös (Reaktion auf wiederholte starke Stimuli); 3=komatös	
Orientierung Alter ? Monat?	0=beide Antworten korrekt; 1=eine Antwort korrekt; 2=keine Antwort korrekt	
Aufforderungen Augen öffnen und schließen	0=beide Aufforderungen korrekt befolgt; 1=eine Aufforderung korrekt befolgt; 2=keine Aufforderung korrekt befolgt	
Blickwendung	0=normal; 1=partielle Parese; 2=forcierte Deviation	
Gesichtsfeld (4 Quadranten)	0=normal; 1=Quadrantenanopsie oder visueller Neglect; 2=komplette Hemianopsie; 3=bilaterale Hemianopsie oder Blindheit	
Mimik	0=normal; 1=geringe Asymmetrie (Mundast); 2=partielle faziale Parese (Mundast); 3=komplette faziale Parese	
Armmotorik (für beide Arme getrennt, je 10sec)	0=kein Absinken oder Amputation; 1=Absinken in 10sec; 2=sinkt auf Unterlage, Anheben möglich; 3=kein Anheben gegen Schwerkraft; 4=Plegie	
Beinmotorik (für beide Beine getrennt, je 10sec)	0=kein Absinken oder Amputation; 1=Absinken in 5sec; 2=sinkt auf Unterlage, Anheben möglich; 3=kein Anheben gegen Schwerkraft; 4=Plegie	
Ataxie	0=normal oder wegen Paresen nicht zu beurteilen; 1=in einer Extremität; 2=in zwei oder mehr Extremitäten	
Sensibilität	0=normal; 1=partieller Sensibilitätsverlust; 2=schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	
Sprache	0=keine Aphasie; 1=Einschränkung von Wortflüssigkeit/Verständnis; 2=schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck; 3=globale Aphasie oder stumm	
Sprechen	0=normal (oder intubiert); 1=verwaschen, aber verständlich; 3=unverständlich oder stumm	
Neglect (Auslöschphänomen)	0=normal; 1=partieller halbseitiger Neglect (unimodal); 2=kompletter halbseitiger Neglect (multimodal)	

Tab. 1: Die in der neurologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen verwendete NIH-Stroke Scale

Die klassische Unterscheidung zwischen der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) und dem manifesten ischämischen Schlaganfall gilt als veraltet. Die Beurteilung eines ischämischen Infarkts geht nicht mehr streng nach der zeitlichen Dauer der Symptomatik, sondern nach dem pathophysiologischen Korrelat in der Bildgebung, das sich zwischen einer TIA und einem manifesten Infarkt nicht groß voneinander unterscheidet (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Die genannten Begriffsdefinitionen von TIA, Insult usw. mit entsprechenden Zeiträumen, in denen sich die Symptomatik zurückbildet oder persistiert, unterstehen einer Willkürlichkeit und dienen weder der Diagnostik noch der Therapie (Berlit et al. (2006)).

Der ischämische Schlaganfall lässt sich auch nach dem morphologischen Korrelat in der Bildgebung (CT, MRT) einteilen. Dies kann auf die Art bzw. Ursache der Entstehung hinweisen. Es werden morphologische Läsionen in der Bildgebung unterschieden, die entweder auf verschlossenen, kleinen intrazerebralen Arterien (Mikroangiopathie) oder auf großen extrakraniellen Arterien (Makroangiopathie) beruhen (Poeck et Hacke (2001)).

Die Entstehung der Mikroangiopathie wird wie folgt erklärt: In den kleinen, dünnen, in die Tiefe des Gewebes reichenden arteriellen Gefäßen bilden sich vereinzelt oder mehrfach Thromben. Das morphologische Korrelat sind lakunäre Infarkte. Bei der Makroangiopathie kann ein thrombotischer, thrombembolischer oder hämodynamischer Entwicklungsprozess vorliegen. Wenn große Hirnoberflächenarterien durch einen lokal thrombotischen oder embolischen Prozess verschlossen wurden, kommt es zur Entstehung von so genannten Territorialinfarkten. Es besteht häufig eine keilförmige Beschränkung auf das Versorgungsgebiet des verschlossenen arteriellen Gefäßes. Es kommt zu zentralen Infarkten, wenn der Randbereich durch Kollateralen versorgt wird. Ausgeprägte Basalganglieninfarkte stellen eine besondere Form des Territorialinfarktes dar. Bei den hämodynamischen Infarkten wird zwischen Endstrominfarkten und Grenzzoneninfarkten differenziert (Poeck et Hacke (2001)).

Die Endstrominfarkte sind „im distalen Ausbreitungsgebiet der penetrierenden Arterien“ lokalisiert (=„letzte Wiese“) (Poeck et Hacke (2001), S.203). Der zweite genannte hämodynamische Infarkttyp betrifft das Grenzgebiet zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder mehreren großen Arterien und wird immer von Stenosen mit hohem Schweregrad und hämodynamischer Signifikanz oder Verschlüssen verursacht (Poeck et Hacke (2001)).

1.4 Symptomatik des Schlaganfalls - insb. bei der Karotisstenose

Das klinische Bild des Schlaganfalls ist vom betroffenen Hirnareal abhängig, wodurch eine hohe Anzahl klinischer Erscheinungsbilder auftreten kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Marx (2005), Ringleb (2004)). Jedoch lässt sich durch die Symptome kein sicherer Rückschluss auf die Ursache unternehmen (Marx (2005)).

Die häufigsten Symptome sind

- Kontralaterale Lähmungserscheinungen und/oder Sensibilitätsstörungen
- Aphasie, Dysarthrie, Apraxie
- Partielle oder komplette Hemianopsie
- Bewusstseins-, Orientierungsstörung
- Doppelbilder, Schwindel, Nystagmen, Ataxie (Hacke et al.(2003)).

Im Folgenden wird nur auf die Symptome der vorderen zerebralen Zirkulation eingegangen: Es kommt häufig durch arteriosklerotische Veränderungen an der Abzweigung der ACI zu hemisphärischen Attacken (TIA), die sich in einer kurzweiligen Hemisymptomatik auf der kontralateralen Seite klinisch manifestieren. Ein kompletter Verschluss der Karotisarterie hat meist nur im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media eine neurologische Symptomatik zur Folge, da die übrigen Gebiete häufig über Kollateralen versorgt werden (Arteria communicans anterior). Im Falle der Amaurosis fugax liegt im Strömungsgebiet der Arteria ophthalmica eine Störung vor. Sie wird auch als retinale TIA bezeichnet, da der Verlust des Visus auf einem Auge „wie ein sich senkender Vorhang“ wirkt, der im Zeitraum von Minuten wieder zurückgeht. Dabei dehnt sich der Visusverlust meist in vertikale Richtung von oben nach unten aus. Die Amaurosis fugax tritt häufig rezidivierend auf und wird meist von einem embolischen, flüchtigen Verschluss der Zentralarterie verursacht. Der Ursprung der Embolie ist häufig die Bifurkation der Karotis, selten das Herz (Poeck et Hacke (2001)).

Nach den Leitlinien der Stenosen der Arteria carotis (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)) lässt sich die Symptomatik der Karotisstenose in vier Stadien einteilen, auf die sich die Therapieentscheidung der Kliniker stützen kann:

Im *Stadium I* ist die Karotisstenose asymptomatisch. Im *Stadium II* kommt es zur symptomatischen Karotisstenose in Form einer kurzweiligen „klinischen Anfallerscheinung“: TIA oder PRIND. Im *Stadium III* liegt ein manifester Schlaganfall vor: die neurologischen Symptome können zunehmen oder rückläufig sein. Das *Stadium IV* stellt den abgelaufenen Schlaganfall mit bleibender Behinderung dar. Das Ausmaß der Symptome kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Abschließend ist eine weitere Erscheinungsform der Karotisstenose bzw. des -verschlusses zu nennen. Es handelt sich um das okuläre Ischämiesyndrom. Die Obstruktion der Karotis (oder der Arteria ophthalmica) führt zur dauerhaften Minderperfusion des gesamten ipsilateralen Auges. Die Folge dieser Minderversorgung der Retina ist eine Retinopathie, die mit der Zeit proliferiert (Grehn (2006)).

1.5 Ätiologie des Schlaganfalls

Es sind einige potenzielle Faktoren bekannt, die das Schlaganfallrisiko in die Höhe treiben (Ringleb (2004)). Dabei ist es nicht verwunderlich, dass es eine große Übereinstimmung zwischen diesen und den Risikofaktoren der kardiovaskulären Erkrankungen gibt, da beide auf der Atherosklerose beruhen (Poeck et Hacke (2001)).

Vorrangig zählen der arterielle Hypertonus, Nikotinabusus und die Hypercholesterinämie zu den Risikofaktoren. Weiterhin sind die Stenosen intra- und extrakranieller Gefäße, wie die der Arteria carotis interna, und die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern zu nennen (Ringleb (2004)). Das Vorhofflimmern erhöht das Schlaganfallrisiko um das 6-10 fache, wenn es nicht rheumatischer und unbehandelter Natur ist. Im Vergleich zum arteriellen Hypertonus ist es jedoch sehr viel seltener (Poeck et Hacke (2001)).

Der in der vorliegenden Arbeit thematisierte Risikofaktor ist die „Karotisstenose“, auf die im Unterkapitel 1.5.2 (S.14) noch näher eingegangen wird.

Abschließend sind die wichtigsten kardialen Erkrankungen, die mit einem stark erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen, zu nennen:

Akuter Herzinfarkt (v.a der Vorderwandinfarkt), künstliche Herzklappen, Aortenstenose, linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie mit Hypokinese der linken Herzkammer, Thromben im Vorhof oder in der Kammer, offenes Foramen ovale und Aneurysmen des Vorhofseptums. Die Faktoren Adipositas und Bewegungsmangel stellen untergeordnete Faktoren dar (Poeck et Hacke (2001)).

1.5.1 Pathogenese der Atherosklerose

Die Arteriosklerose ist der Oberbegriff für verschiedene Arterienerkrankungen, bei denen ein gleicher pathologischer Prozess abläuft: Ein fibrotischer Umbauprozess führt dazu, dass die Gefäßwand dicker wird, verhärtet und an Elastizität verliert. Er spielt sich v.a. in der Intima der Aorta und der großen Körperschlagadern ab.

Zu den arteriosklerotischen Arterienerkrankungen zählen Atherosklerose, Mönckeberg-Mediaverkalkung, Arteriosklerose und hypertone Arteriopathie. Der Begriff Atherosklerose wurde von der WHO (world health organisation) für die Verkalkung einer Schlagader geprägt (Riede et al. (2004)). Die WHO-Definition der Atherosklerose lautet: „variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (Riede et al. (2004), S.423).

Neuere Feststellungen über die Atherosklerose besagen, dass sie von der Intima der großen und mittelgroßen arteriellen Gefäße vom muskulären und elastischen Typ ausgeht und sich auf die Media der Gefäßwände ausdehnt. Der Wortteil „Athero-“ beschreibt die herdförmige Anhäufung von Lipiden und die „Sklerose“ die verstreute Ansammlung von Kollagenfasern. Chronisch entzündliche Prozesse sollen auch zum Entstehungsprozess beitragen (Riede et al. (2004)).

Mit steigendem Alter nimmt das Risiko, an der Atherosklerose zu erkranken und an einer atherosklerotisch bedingten Erkrankung wie dem Herzinfarkt zu versterben, zu (Riede et al. (2004), Tegos et al. (2001)). Die Anfälligkeit für Atherosklerose ist bei Männern insgesamt höher als bei Frauen, was sich durch den protektiven Effekt weiblicher Hormone erklärt. Mit dem Zeitpunkt der Menopause nähern sich die Prävalenzen beider Geschlechter an (Riede et al. (2004), Finucane et al. (1993)).

Es gibt zur Pathogenese der Atherosklerose unterschiedliche Theorien. Im Folgenden werden die entscheidenden Schritte der Kettenreaktion zur Verdeutlichung der Karotisarteriosklerose beschrieben (Riede et al. (2004)). Zur weiteren Veranschaulichung dienen die in der Tabelle 2 (S.14) dargestellten Klassifikationssysteme der Plaqueentstehung in der Gefäßwand: 1.) AHA-Klassifikation (Stadien I-VI, Larsen (2007a) und 2.) Fuster-System (Phasen I-V, Fuster et al. (2005)).

Die Entstehung der Atherosklerose basiert auf einem Schaden des Endothels. Dieser Schaden soll neben den oben genannten Risikofaktoren durch Wirbelbildungen an den Verzweigungen von Gefäßen zustande kommen, die über Scherkräfte das Endothel verletzen. Durch diesen Pathomechanismus ist es nachvollziehbar, dass die frühen atherosklerotischen Veränderungen an den Prädilektionsstellen der Verzweigungen oder Abgängen von Gefäßen wie der Karotisbifurkation zu finden sind. Die durch den initialen Schaden verursachte höhere Permeabilität des Endothels und ein großes Angebot von LDL (low density lipoprotein) im

Blut bewirken eine höhere Konzentration des LDL in der Gefäßwand. Im zweiten Schritt kommt es zur Oxidation des in dem Subintimaraum befindlichen LDL durch freie Radikale. Die Aufnahme des oxidierten LDL durch die Makrophagen und die darauf folgende massive Einlagerung des LDL in Verdauungsvakuolen mit Umwandlung in Cholesterinester und Ablagerung in andere Vakuolen bewirkt die Umwandlung der Makrophagen in so genannte Lipophagen („Schaumzellen“) (Riede et al. (2004)). Es kommt zur Ausbildung von „fatty streaks“, das heißt, es bilden sich „gelblich erhabene streifenförmige Herde auf der Arterieninnenseite“ (Riede et al. (2004), S.426). Im nächsten Schritt kommt es zum Untergang der Lipophagen, weil sie das Cholesterin nicht verdauen können und zytotoxische T-Lymphozyten apoptoseauslösende Perforine aussenden. Es kann ungehindert zum Auskristallisieren des Cholesterins kommen. Diese Cholesterinkristalle bilden mit den zugrunde gegangenen Lipophagen („Makrophagengrab“) einen flüssigen Fettbrei in der Subintima (=„Atherom“). Im Hinblick auf die Schlaganfallentstehung ist diese Plaque bereits mechanisch instabil. Die am Leben gebliebenen Lipophagen wirken über bestimmte Mechanismen auf die Endothelien und Mediamyozyten stimulierend, so dass diese proliferieren und Kollagenfasern zur Festigung der Gefäßwand produzieren. Die Endothelien sorgen für eine Ansammlung von Thrombozyten, die wiederum über einen Wachstumsfaktor eine Fortsetzung der Fibrosierung bewirken. Zuletzt kommt es zur regressiven Verkalkung des so genannten „Fibroatheroms“. In einem weiteren Schritt werden die am Plaqueaufbau beteiligten Zellen zur Bildung von proteolytischen Substanzen stimuliert. Über die Proteolyse kommt es zum Aufweichen der fibrotischen Platte der Plaque. Dies kann durch mechanische Belastungen in einer „Plauefissur/ruptur“ und folglich in einer Embolisation von Plaque mit Cholesteringehalt (=thrombogenes Material) enden. Zusätzlich kommt es zur Plaqueblutung. Es kann zur Bildung eines „nicht-okklusiven“ Thrombus kommen, indem das thrombogene Material mit dem zirkulierenden Blut in Verbindung tritt. Ein „okklusiver Thrombus“ mit entsprechenden Folgen wie das akute Koronarsyndrom entsteht, wenn ein Ungleichgewicht zwischen prothrombotischen und fibrinolytischen Stimuli zu Gunsten der erstgenannten besteht. Die Kettenreaktion geht mit der Organisation des Thrombus weiter. Die zuständigen Zellen geben die für die vaskuläre Wundheilung notwendigen Substanzen wie Thrombin ab. Darüber werden die Mediamyozyten wiederum zur Proliferation und Bildung von Kollagenfasern und anderen zur extrazellulären Matrix gehörenden Bestandteile angeregt. Es kommt zur Entwicklung einer „fibrösen zellarmen Plaque“ oder „fibrösen, zellarmen Plaque mit Verkalkung“. Bei diesen Plaques handelt es sich um mechanisch stabile Plaques. Sie

führen zu hochgradigen Stenosen von Gefäßlumina und sind unter anderem bei der stabilen Angina pectoris zu finden (Riede et al. (2004)).

Es entscheiden lokale hämodynamische Gegebenheiten wie Bewegung, mechanische Gegebenheiten wie Scherkräfte und die Beschaffenheit der atheromatösen Plaques über deren Stabilität. Die Anatomie der Karotis beeinflusst nicht die Stabilität der Plaque (Schulz et Rothwell (2003)).

1.) AHA (Larsen (2007a))	2.) Fuster (Fuster et al. (2005))
(I) Makrophagen u. Schaumzellen	(I) klinisch asymptomatisch
(II) „fatty streaks“	
(III) Fett löst Muskelzellverbindung	
(IV) Atherom	(II) Plaquerupturgefahr
(Va) fibröse Kappe u. fetthaltiger Kern	
(Vb) fibrös < Kalk	
(Vc) v.a fibrös	
(VI) Plaque mit Einblutung/Fissur/Thrombus	
	(III) Plaqueruptur u. Thrombose
	(IV) Plaqueruptur u. mehrere Thrombosen
	Remodelling: (Va)Gefäßeinsprießung, (Vb)Kalk↑, (Vc) fibröses Gewebe↑

Tab.2: Klassifikationssysteme der Plaqueentstehung in der Gefäßwand (Fuster et al. (2005), Larsen (2007a))

1.5.2 Anatomie und Stenose der Arteria carotis interna

Die beiden Karotisarterien gewährleisten zusammen mit den beiden Vertebralarterien die zerebrale Blutversorgung. Sie sind durch Anastomosierungen über den Circulus arteriosus Willisii an der Schädelbasis miteinander verbunden. Über die beiden Karotisarterien, den aus diesen abgehenden Gefäßen Arteriae cerebri media und anterior ist das vordere zerebrale Versorgungsgebiet definiert (=„Karotis-Media-Anterior“). Das Hintere besteht aus den Vertebralarterien, der aus diesen beiden hervorgehenden Basilarisarterie und der aus der Basilarisarterie hervorgehenden Arteria cerebri posterior (ACP) („Vertebralis-Basilaris-Posterior“) (Poeck et Hacke (2001)).

Die beiden Karotisarterien haben einen unterschiedlichen Ursprung:

Der Abgang der linken Arteria carotis communis (ACC) ist direkt aus dem Aortenbogen, wohingegen die rechte ACC aus der Aufzweigung des Truncus brachiocephalicus in die ACC und Arteria subclavia entsteht. Im weiteren Verlauf zweigen sich die beiden ACC auf Schildknorpelhöhe in die Arteriae carotis interna (ACI) und externa (ACE) auf (=Karotisbifurkation). Der extrakranielle Verlauf beider ACI erfolgt ohne Aufzweigungen bis zum Eintritt in das Felsenbein über den Canalis caroticus an der Schädelbasis. Nachdem die ACI aus dem Canalis caroticus ausgetreten ist, begeht sie ihren intrakavernösen Verlauf, indem sie in den Sinus cavernosus eintritt. Dort macht sie eine Schleife, die als Karotissiphon bezeichnet wird. Von diesem gehen u.a. die Arteria ophthalmica und Arteria chorioidea anterior ab. Der Karotissiphon bleibt bis zur Aufteilung der ACI in die Arteriae cerebri media und anterior am Karotis-T bestehen. Durch das stärkere Kaliber der Arteria cerebri media (ACM) im Vergleich zu dem der Arteria cerebri anterior (ACA) setzt die ACM die ACI im Eigentlichen fort. Die beiden Arteriae cerebri mediae leisten zusammen ungefähr 70% der Blutversorgung beider Großhirnhemisphären. Es entstehen durch Ausbildung ausgeprägter Anastomosen zwischen den Endästen der ACM sowie den Ästen aus der ACA und der ACP wichtige Grenzzonen (Poeck et Hacke (2001)).

Im Folgenden wird auf die Stenosen hirnversorgender Gefäße eingegangen. Es werden die symptomatischen von den asymptomatischen Stenosen unterschieden:

Die symptomatischen Stenosen zählen zu den bedeutenden Risikofaktoren des Schlaganfalls und haben bereits in der Vergangenheit zu einer neurologischen Symptomatik geführt. Asymptomatische Stenosen sind Zufallsbefunde und sagen eher einen Myokardinfarkt als einen zerebralen Infarkt für das folgende Jahr voraus. Die Einschätzung des Schweregrades der Gefäßstenosierung ist wichtig (Kap.1.6.5, S.25). Die Stenosen können zu hämodynamisch verursachten Infarkten oder zu Embolien führen (Kap.1.2, S.5). Zwei oder mehrere Gefäßstenosen, die im selben Stromgebiet vorliegen (z.B. an der Karotisbifurkation und am Karotissiphon), werden Tandemstenosen genannt. Die höhergradige Stenose bestimmt die hämodynamische Signifikanz (Poeck et Hacke (2001)).

Die durch Atherosklerose entstandenen Stenosen oder Verschlüsse finden sich neben dem Karotisstromgebiet mit prädisponierender Stelle an der Bifurkation und am Siphon unter anderem am Abgang der Vertebralisarterie und in der Basilarisarterie (Poeck et Hacke (2001)). Diese Unterscheidung wird heute zur Beurteilung des Schweregrades und dementsprechend zur Einteilung des ischämischen Geschehens favorisiert (Berlit et al. (2006)).

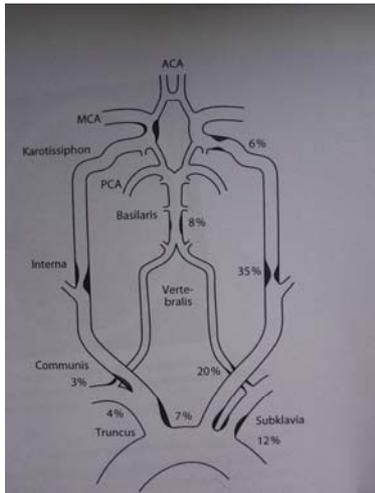


Abb.1: Prädispositionsstellen der Arteriosklerose im Bereich der extra- und intrakraniellen Arterien (Berlit et al. (2006), S.953)

1.6 Diagnostik des Schlaganfalls - insb. bei der Karotisstenose

1.6.1 Klinische Untersuchung

Für jedes Schlaganfallmanagement gilt "time is brain" (Ahlhelm et al. (2006), Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Aus diesem Grund werden an die initialen diagnostischen Maßnahmen hohe Ansprüche gestellt. Es ist dabei nach der Devise „door to needle time“ entscheidend, dass die klinische Untersuchung und Geräte-Diagnostik schnellstmöglich durchgeführt werden, um Patienten bei bestehender Indikation einer Lysetherapie zuführen zu können. Welche apparative Diagnostik zum Einsatz kommt, hängt u.a. von den Möglichkeiten jedes einzelnen Krankenhauses und vom Lysezeitfenster ab (Ahlhelm et al. (2006)).

Laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Primär- und Sekundärprävention (2005)) gehört eine ausführliche der Situation angepasste neurologische und internistische Untersuchung des Patienten nach einer möglichen Eigen- und/oder Fremdanamnese zur Routine, um den Ort der zerebralen Störung zu lokalisieren (Marx (2005)). Die vaskulären Risikofaktoren sind zu erfassen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Die auskultatorische Untersuchungsmethode von Karotisstenosen mit dem Stethoskop deckt nicht alle Karotisstenosen auf, da nicht alle ein systolisches Strömungsgeräusch verursachen. Dies gilt in der Regel für geringgradige und hochgradige Stenosen (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)).

Im Anschluss sollte die Bilddiagnostik erfolgen. Für die akute Schlaganfalldiagnostik ist eine schnelle Unterscheidung zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen (intrazerebrale

Blutung oder Subarachnoidalblutung) Schlaganfall entscheidend (Hacke et al. (2003)). Dies sollte je nach Möglichkeiten durch die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Primär- und Sekundärprävention (2005)).

Der Ultraschall von den hirnversorgenden Gefäßen sollte zur Ätiologieabklärung hinzugezogen werden. Bei unsicherem Befund ist eine Durchführung der CTA (Computertomographische Angiographie) oder MRA (Magnetresonanzangiographie) angeraten (Deutsche Gesellschaft der Neurologie: Primär- und Sekundärprävention (2005)). Eine Abklärung der Karotisstenose durch eine DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) ist normalerweise nicht notwendig (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Die Basisuntersuchungen wie Routinelabor (mit LDL, HDL, Blutzucker usw.) und EKG sollten im Management des Schlaganfalls nicht fehlen. Das EKG kann z.B. das den Schlaganfall verursachende Vorhofflimmern aufdecken. Zur Ätiologieabklärung sollte neben dem Ultraschall der hirnversorgenden Gefäße ein Ultraschall des Herzens u.a. zum Thrombenausschluss durchgeführt werden. Je früher die Ursache für den Schlaganfall gefunden wird, desto früher kann der Kliniker die Möglichkeit einer klinischen Verschlechterung oder eines Rezidivs einschätzen. Die Basis- und ursachenabklärenden Untersuchungen sollten das Notfallmanagement des Schlaganfalls nicht behindern.

1.6.2 Dopplersonographie

1.6.2.1 Methode

Die Duplexsonographie ist eine Kombination aus Ultraschallbildgebung und Doppler-Spektralanalyse, die es ungefähr seit 20 Jahren in „Real-time“-Darstellung gibt (Kupinski (2000)). Durch die Ultraschallbildgebung (B-modus) wird die Struktur des Gefäßes im zweidimensionalen grauen Bild dargestellt. Bei der Doppler-Spektralanalyse handelt es sich um eine Darstellung des Flusses: Bei dem colour-Doppler wird der directionale Fluss und bei dem pulsed-Doppler die Flussgeschwindigkeit betrachtet.

Die Duplexsonographie findet auf vielen Gebieten wie der Untersuchung von extrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen im klinischen Alltag Anwendung. Es werden anatomische und physiologische Fakten gesammelt, indem die hochauflösende Darstellung von Grauwerten mit „gepulster Spektralanalyse“ verbunden wird. Der Einsatz von colour-Dopplern kann unterstützend einen Überblick über den Verlauf des Gefäßes geben und deckt anatomische Besonderheiten oder Pathologien der Gefäße auf (Kupinski (2000)).

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) gibt Informationen zur intrakraniellen Blutversorgung, besonders zur Kollateralisation der Gefäße (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)) und wurde 1982 als nicht invasive Ultraschalluntersuchung eingeführt (Aaslid et al. (1982)). Auf diese Weise gewährleistet die Dopplersonographie die Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung des stenosierten Gefäßes sowie eine Beschreibung der Plaqueoberfläche und –zusammensetzung (glatt/ulzeriert, homogen/heterogen) (Collins et al. (2005)). Die Befunde der Dopplersonographie sind für das Vorgehen des Gefäßchirurgen sehr relevant, da in den meisten Fällen neben der Durchführung der Dopplersonographie eine Angiographie vor der Endarterektomie der Karotisarterie nicht vorgenommen wird (Kupinski (2000)).

1.6.2.2 Gefäßstenose und Stenosegraduierung

Die Dopplersonographie sollte frühstmöglich zur Abklärung der Schlaganfallursache (z.B. der Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Sie ist Screeningmethode der Wahl in der Karotisdagnostik im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls: Sie kann eine erste Abschätzung der funktionellen Einschränkung der Karotisstenose liefern, indem Flussgeschwindigkeiten im Normogramm gemessen werden können (Bluth et al. (1988), De Fabritiis et al. (2002), Mildenberger et al. (1997)). Es können Stenosen oder Verschlüsse, kollaterale Blutkreisläufe oder Rekanalisationen durch die Doppler- sowie Duplexsonographie extra- und intrakranieller Arterien identifiziert werden (Hacke et al. (2003)). Durch die präzise Beurteilung des Stenosegrades eignen sie sich sehr gut für die prä- und postoperative Diagnostik (Sitzer (2006)). Es finden verschiedene Merkmale des Dopplerspektrums Anwendung. Die Kliniken stellen ihre Kriterien individuell auf, die sich durch die Vergleichbarkeit im Alltag bewähren. Meist werden die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV), diastolische Endgeschwindigkeit (EDV) und Spektralverbreiterung mit in die Kriterien aufgenommen. Die normale Blutflussgeschwindigkeit der ACI liegt bei $>125\text{cm/s}$. Die systolische Geschwindigkeit nimmt genauso wie die diastolische Geschwindigkeit mit Fortschreiten der Erkrankung zu (Kupinski (2000)).

1.6.2.3 Plaquecharakterisierung

Die pathologischen Befunde wie atherosklerotische Plaques, Verdickung der Intima und Dissektionen fallen in der Betrachtung der Dopplersonographiebilder sofort ins Auge. Nach der Identifikation kann die Plaque einer Beurteilung gewisser Oberflächenmerkmale, Morphologien und seiner Längenausdehnung unterzogen werden. In der Beschreibung der Plaquemorphologie ist die Unterscheidung zwischen heterogen und homogen wichtig, die durch die Betrachtung der Echogenität in der Dopplersonographie getroffen werden kann. Die homogenen Plaques wirken im Bild gleichmäßig und können einen Schallschatten haben. Hingegen kann die Plaque vom heterogenen Typ unterschiedlich starke Echos haben. Die Echogenität einiger Bereiche dieser Plaques kann der des Blutes sehr ähnlich sein. Wenn es um die Befundung von ulzerösen Läsionen mit der Gefahr einer arteriellen mikroembolischen Streuung geht, wird die Dopplersonographie aufgrund einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 82% zurückgehalten (Kupinski (2000), Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Im Gegensatz dazu kann die Dopplersonographie zur Länge und Lokalisation der Plaque verlässliche Aussagen machen. Diese für den Gefäßchirurgen durchaus wichtigen Informationen fehlen jedoch oft im Dopplersonographiebefund (Kupinski (2000)).

1.6.2.4 Vorteile und Grenzen der Methode

Die Dopplersonographie erfüllt viele Anforderungen an eine diagnostische Methode im Rahmen des Schlaganfallmanagements: Sie ist immer und schnell verfügbar, nicht-invasiv, relativ kostengünstig und ermöglicht eine präzise Bestimmung von Karotisstenosen, die an die der Angiographie heranreicht (De Fabritiis et al. (2002), Erikson et al. (1989), Sethi et al. (2005)). Der Nachteil der Dopplersonographie liegt in der großen Untersucherabhängigkeit und schlechten Präsentation der Bilder (Bucek et al. (2003)). Um eine Senkung der Untersucherabhängigkeit zu erreichen, wurden schon im Jahre 1988 Kriterien bestimmt, an die sich jeder Untersucher bei der Durchführung der Dopplersonographie halten soll (Bluth et al. (1988); Kap.1.6.2.2, S.18).

Es besteht eine Variabilität in der Aussagekraft, die durch ungenügende Abbildung höchstgradiger Stenosen und ein möglicherweise nicht vorhandenes Schallfenster bei einem verkalkten Gefäß entsteht. Tandemstenosen werden nicht erkannt, weil die Karotisstrombahn bis zur Schädelbasis in bis zu 17% der Untersuchungen nur eingeschränkt einzusehen ist (Collins et al. (2005), Debernardi et al. (2004)). Die Dopplersonographie erfasst ulzerierte Plaques (Kupinski (2000)) (75% gegen 25% Sensitivität) wie auch Gefäßabnormalitäten

(100% gegen 44,4% Sensitivität) schlechter als die CTA (Debernardi et al. (2004)). Sie neigt im Vergleich zu den neueren Methoden wie CTA oder MRA zu ungenauen Messungen hochgradiger Stenosen (70-99%) (Nederkoorn et al. (2003)), so dass sie durch ein zweites Verfahren wie die genannten zu unterstützen ist (Back et al. (2000)).

1.6.3 Computertomographie (CT) und Computertomographische Angiographie (CTA)

1.6.3.1 Entwicklung der CT

Durch Entwicklung innovativer Computertomographie (CT)-Geräte wie der Computertomographischen Angiographie (CTA) und Perfusions-CT (CTP) nach Einführung der Multidetektor-CT (MDCT) sind das Ansehen und die Durchführung der kranialen CT (CCT) in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls gestiegen (Nabavi et al. (2002), Tiehuis et al. (2007)). Der Grundstein wurde Anfang der 90er Jahre mit der Spiral-CT gelegt (Mildenberger et al. (1997)), die von W. Kalender erfunden wurde (Kalender et al. (1990)). Die genannten Verfahren sind schnell verfügbar, in einer Untersuchung ohne Zeitverzögerung durchführbar (Tiehuis et al. (2007)) und weisen eine bessere örtliche sowie zeitliche Auflösung auf. Die Bilderstellung konnte mit der Zeit immer schneller vollzogen werden: Der Entwicklung der 1-Zeilen-CT folgte die Entwicklung mehrschichtiger CT-Geräte (4-Zeilen-, 16-Zeilen-, 64-Zeilen-, 128-Zeilen-, 320-Zeilen-Geräte). Die 4-Zeilen-Multidetektor-Spiral-CT weist eine Rotationszeit von 0,5 sec auf und ist im Vergleich zum 1-zeiligen Gerät, bei dem eine Rotationszeit 1sec beträgt, achtmal schneller (Dawson (2004)).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete 16-Zeilen-Multidetektor-CT (MDCT) eignet sich durch ihren Entwicklungsstand und aus Erfahrung als diagnostische Methode in der Abbildung und Beurteilung supraaortaler Gefäße (Ertl-Wagner et al. (2002)). Eine durchschnittliche Untersuchungszeit mit eingeschlossener Nachbearbeitungszeit umfasst etwa 20-30 Minuten (Lell et al. (2004b)). Durch eine solche kurze Untersuchungszeit werden venöse Überlagerungen verhindert (Lell et al. (2004b)), so dass der gesamte Verlauf der Karotisarterie extra - und intrakraniell in einer „rein arteriellen Phase“ in hoher örtlicher Auflösung abgebildet werden kann (Lell et al. (2002)). Das 64-Zeilen Gerät produziert durch hohe örtliche und zeitliche Auflösung die beste Bildqualität (Wang et al. (2006)). Die Vierzeilengeräte wiesen noch Nachteile wie stark venöse Kontrastierung und Artefaktbildung verursacht durch Pulsationen am Aortenbogen und an der proximalen ACC auf, die durch kürzere Untersuchungszeiten bei den neuen Mehrzeilengeräten überwunden wurden (Lell et al. (2004a)).

In den jüngsten Jahren sind automatische 3-dimensionale CTA Analysesoftware-Geräte entstanden, welchen eine hohe Reproduzierbarkeit in der Diagnostik von Stenosen im Karotisstromgebiet zugesprochen wird. Die störenden Beschaffenheiten der Stenose wie Kalk, umliegende Gefäße und Ulzerationen werden durch eine manuelle Nachbearbeitung der Bilder eliminiert, die eine zunehmend präzisere Darstellung der anatomischen Verhältnisse schafft (Zhang et al. (2004)). Die CTA wird jedoch nicht in ihrer Messgenauigkeit durch halbautomatische Analysesoftware verbessert (Silvennoien et al. (2007)). Es herrscht eine Abhängigkeit zwischen der Messgenauigkeit der „normalen“ CTA bei den Karotisstenosen und den Abschwächungswerten im Lumen des Gefäßes. Für ionische Kontrastmittel liegt der optimale Kontrastdichtewert bei 150 HU und für nicht ionische bei 150-200 HU (Claves et al. (1997)). Weitere Studien werden den Wert der neu entwickelten Geräte wie Perfusions-CT, halb- und vollautomatische Softwareprogramme, den sie im klinischen Alltag haben, untersuchen müssen (Tiehuis et al. (2007)).

Durch die Einführung und Weiterentwicklung der mehrschichtigen CT konnte die Elektronenstrahl-CT in der Berechnung der Kalklast im arteriellen Gefäß adäquat abgelöst werden. Neben den vergleichbar guten Ergebnissen ist die mehrschichtige CT auch kostengünstiger (Carr et al. (2005)). Die CTA war als älteres Gerät in Form der 1-Zeiler-CTA nicht genügend in der Lage, die Plaque in ihrer Erscheinung und Zusammensetzung zu beschreiben (Walker et al. (2002)). Erst die neueren mehrzeiligen Geräte sind imstande, die Kliniker mit den notwendigen Details über die Karotisstenose für die Entscheidung und vor Durchführung der Karotisendarterektomie zu versorgen (Dillon et al. (1993)). Die Spiral-CT kann in Form der CTA als minimal invasive Technik schnell über den Perfusionszustand intra- und extrakranieller Blutgefäße Auskunft geben (Anderson et al. (2000), Hacke et al. (2003), Tiehuis et al. (2007)). Durch die Kombination von CT-Perfusion und CTA mit einem 64-Zeiler-Gerät kann eine Verbesserung in der Frühdiagnostik einer Hirnischämie im Vergleich zur nativen CT erreicht werden. Dies schafft günstige Bedingungen für die Therapiemöglichkeiten und -entscheidungen (Grieser et al. (2006)).

1.6.3.2 Rolle der CT beim Schlaganfallmanagement

Die CT wird im klinischen Alltag bei Verdacht auf ein Infarktgeschehen (TIA, Infarkt) als Routineverfahren durchgeführt (Douglas et al. (2003)). Die Unterscheidung zwischen hämorrhagischer und ischämischer Läsion des Gehirns kann die CCT zuverlässig im akuten Fall leisten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Hacke et al. (2003), Tomandl et al. (2003)). Durch die CCT kann der Kliniker in kurzer Zeit umfassend über die

Ausdehnung der Ischämie informiert werden (Tomandl et al. (2003)). Intrazerebrale und häufig auch Subarachnoidalblutungen können direkt nach dem Auftreten nachgewiesen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Marx (2005)). Andere neurologische Erkrankungen wie Tumoren können als weitere Ursachen der klinischen Symptomatik ausgeschlossen werden (Marx (2005)). Der Kliniker kann darüber informiert werden, ob sich bilddiagnostisch ältere oder frische Infarkttherde abbilden (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)).

Bei der ischämischen Läsion im akuten Stadium ist eine klare Aussage schwer, da die CCT nur die sekundären Gewebsveränderungen des Gehirns abbilden kann. Dies kann sie innerhalb der ersten Stunde nur sehr diskret oder gar nicht (Fjorelli et von Kummer (2002)), z.B.: Es kann dazu kommen, dass sich eine Hyperdensität durch einen thrombosierten Arterienast (z.B. Arteria cerebri media) in der CCT abbildet (= Mediazeichen) (Marx (2005)). In den ersten 3-6 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptomatik können sich Frühzeichen eines eingetretenen Infarktes abzeichnen: diskrete Veränderungen wie eine Hypodensität im Parenchym als Zeichen eines sich entwickelnden Hirnödems,

Verstreichen der Sulci durch fokale Schwellung mit Ventrikel- und/oder kortikaler Subarachnoidalraumkompression, Verlust der Unterschiede im Dichteverhalten von weißer und grauer Substanz in den Basalganglien und im Kortex (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Hacke et al. (2003), Marx (2005)).

Eine zuverlässige Aussage zum reversiblen, dem so genannten „tissue at risk“, und irreversiblen Hirnschaden kann die CTP geben, indem sie die Perfusion des Gehirns abbildet. Diese Information hilft bei der Entscheidung über das therapeutische Vorgehen (Tomandl et al. (2003)).

Bei der Infarktdiagnostik liefert die Spiral-CT in Form der CTA wichtige Informationen zur möglichen Ätiologie, indem sie Stenosen und Okklusionen von extra- und intrakraniellen arteriellen Gefäßen abbilden kann (Tomandl et al. (2003)). Dabei ist sie in der Lage, alle für die Therapieentscheidung wichtigen Karotisabschnitte abzubilden (Lell et al. (2004a)). Die CTA hat sich als sehr gute Messmethode in der Diagnostik von Karotisverschlüssen (Silvennoien et al. (2007), Moll et Dinkel (2001)), 0-29%igen und >50%igen Karotisstenosen erwiesen. Bei der Differenzierung der 30-69%igen („moderaten“) Stenosen von den 70-99%igen („severe“) Stenosen ist ihre Verlässlichkeit in Frage gestellt worden, obwohl dies für die Therapieentscheidung maßgeblich ist (Anderson et al. (2000)). Es wird weiterhin die Möglichkeit der Unterschätzung von klinisch relevanten Stenosen beschrieben (Silvennoien et al. (2007)). Die Darstellung des Restlumens und die Unterscheidung der Plaque vom

Gefäßlumen werden durch Nutzen von hoch auflösenden Untersuchungsprotokollen und passenden Rekonstruktionsmethoden erreicht (Lell et al. (2004a)). Auf diese Weise kann der Kliniker zusätzlich zur Beurteilung der Karotisstenose mit wichtigen Details zum Aufbau von Gefäßwand und Lumen durch die CTA versorgt werden (Mildenberger et al. (1997), Schröder et al. (2001)). In der Beschreibung von Plaquemerkmale wie u.a. „fettig, verkalkt, fibrös, ulzeriert“ ist sie von großem Nutzen (Cinat et al. (1998)). Diesen Plaquemerkmale werden die unterschiedlichen auf axialen Schichten der CT gemessenen Dichtewerte in „Hounsfield units“ (HU) zugeteilt, die eine objektive Unterscheidung ermöglichen (Walker et al. (2002)).

1.6.3.3 Vor- und Nachteile der CTA

In den letzten Jahren konnte die CTA der konventionellen Angiographie als Goldstandard den Platz in der Beurteilung von Karotisstenosen streitig machen, indem sie u.a. durch die nicht-invasive Technik sicherer (Herzog et al. (2002)) und jederzeit schnell durchführbar ist. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Gewinnung von Daten (Kalender et al. (1994), Schwartz et al. (1992)). Es können im Vergleich zum kontrastgefüllten Arteriogramm zusätzliche Informationen zur Stenose geliefert werden, indem u.a. Bewegungsartefakte eliminiert werden und eine sehr gute Kontrastierung sowie örtliche Auflösung möglich sind (Lell et al. (2004a)). Sie ist kostengünstiger als die DSA (Mildenberger et al. (1997)). Der Patient wird jedoch bei der Durchführung der Mehrzeilen-CT einer hohen Strahlenbelastung ausgesetzt, die höher als bei anderen diagnostischen Geräten ausfällt. Mit der Zeit wurden Methoden entwickelt, die zu einer Einsparung der Strahlendosis führten (Herzog et al. (2002)). Durch die Kontrastmittelgabe kann es jedoch zu einer Nephropathie kommen. Dabei ist das Risiko im Gegensatz zu den nierenerkrankten Patienten (12-27%) für die Allgemeinbevölkerung gering (Larsen (2007b)).

1.6.4 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die Katheterangiographie wird noch heute in vielen Kliniken als „Goldstandard“ in der Diagnostik von Karotisstenosen gesehen (Collins et al. (2005), De Fabritiis et al. (2002), Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)): Es wird die Arteria femoralis, alternativ die Arteria brachialis punktiert. Anschließend wird das Kontrastmittel direkt über einen Zugang in die Arterie zur Gefäßdarstellung injiziert. Eine weitere Methode ist die indirekte Technik nach Seldinger mit einer in der Leiste gelegten Schleuse (Plastikröhrchen). Über diese Schleuse wird ein Katheter eingeführt. Auf diese Weise ist es möglich, kleine Arterien separat zu sondieren und nach Kontrastmittelgabe darzustellen.

Die DSA gestattet die Beurteilung von Morphen, Ausmaß und Schweregrad der Stenose (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)), indem sie dem Untersucher das Lumen des Gefäßes als Ausgusspräparat präsentiert (Schmittling et al. (2005)). Über die Darstellung des Arterienlumens können die Plaqueumrisse beurteilt werden (Cappeller et al. (2003)). Es werden wichtige Informationen über die intrakranielle Blutversorgung geliefert (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)).

Kontraindikationen wie schwere Gerinnungsstörungen, Sepsis, Hyperthyreose, Nierenfunktionsstörungen und Kontrastmittelallergie machen die Durchführung beschwerlich bzw. unmöglich (Institut für klinische Radiologie der LMU München (2007)). Hinsichtlich der Komplikationen sind neben der Kontrastmittelunverträglichkeit die Risiken an der Punktionsstelle zu nennen:

Das Risiko für Blutungen, Hämatome, Infektion, thrombembolische Verschlüsse, Dissektionen, Pseudoaneurysmen und arteriovenöse Fisteln liegt für den Zugang über die Leiste bei 1,7%. In 0,025% endet die Durchführung der Angiographie tödlich (Schunk (1994)). Es kann durch Verletzung v.a. vorgeschädigter Gefäße zu deren Verschluss und infolgedessen zu Symptomen eines Schlaganfalls kommen (Cinat et al. (1998)). Dies führt zur notfallmäßigen intraarteriellen Lyse.

Weiterhin liegt in 0,3% der Fälle das Risiko einer dauerhaften neurologischen Behinderung vor. Da es bei der selektiven DSA sogar 1,2% sind, sollte diese nur bei bestimmten Indikationsstellungen durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Im Rahmen der Kontrastmittelallergie kann es in 2-4% der Fälle zu leichten Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria und mit einer Häufigkeit von 1:1000 zu schwerwiegenderen Folgen wie Schock, Atemstillstand kommen (Schunk (1994)). In 0,5-38% der Fälle kommt es nach Gabe von Kontrastmittel zum Nierenversagen (Kadir (1991)).

In der Vergangenheit haben sich die Methoden der konventionellen Katheterangiographie - im Besonderen die DSA – weiterentwickelt, was eine Reduktion der Risiken während der Untersuchung zur Folge hatte. Es wurde u.a. durch kleiner gewählte Punktionsstellen, Katheter und Schleusen das Trauma des Verfahrens vermindert.

Durch eine Gegenüberstellung von Kosten, Risiken und Nutzen wird die DSA in der Diagnostik von den nicht-invasiven Verfahren wie der CTA, MRA und Duplexsonographie abgelöst (Hagen (1997)).

1.6.5 Überblick über die Morphometrie von Karotisstenosen

Die Stenosemessung stellt sich in keiner Art und Weise als trivial dar. Es wird der durch die Stenose entstandene kleinste Durchmesser des Residuallumens der Enge gemessen, die durch die Plaque entstanden ist. In der konventionellen Katheterangiographie wird dieser Lumendurchmesser der Stenose mit dem Schweregrad der Stenose gleichgesetzt. In der CTA gibt es weitere Beschreibungsmöglichkeiten des Stenoseschweregrades:

das volle Ausmaß des stenosierten Gefäßabschnitts kann u.a. durch die Bestimmung der residualen Querschnittsfläche des Gefäßlumens oder des Plaquevolumens beschrieben werden. Es hängt neben der Stenosebeschaffenheit auch vom Dichtewert der Blut-Kontrastmittelkonzentration ab, inwieweit die Messung des Volumens und die Beschreibung der Zusammensetzung der Plaque manuell und semi-automatisch genau durchgeführt werden kann (Claves et al. (1997)). Dieser Punkt ist bei der Abgrenzung von Gefäßwandkalk gegenüber dem Lumen entscheidend. Es kann keine universell passende Fenstereinstellung vorgegeben werden, da der Dichtewert des Gefäßlumens der Beeinflussung durch den Patient (Herzfunktion) und die Messapparaturfaktoren (Menge, Konzentration und zeitliche Verabreichung des Kontrastmittels) untersteht. Weitere Schwierigkeiten können durch die unterschiedlichen Abschwächungswerte von Scannern verschiedener Firmen und Zunahme der Aufhärtung des benutzten Strahlenbereiches bei adipösen Patienten entstehen (Nelson et al. (2005)).

Es sind drei Methoden zur Beurteilung von Stenosen im Karotisstromgebiet bekannt, die im klinischen Alltag unterschiedliche Aufmerksamkeit und Bedeutung bekommen haben:

Zu diesen gehören die ECST (European Carotid Surgery Trial)-Methode (European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group (1998)), NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)- Methode (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial steering committee (1991)) und CC (Common Carotid)- Methode, die jeweils am Ort der maximalen Stenose der ACI den durch die Stenose entstandenen residualen Lumendurchmesser bestimmen. Dadurch, dass die Methoden diesen Durchmesser entweder zum geschätzten visuellen Lumendurchmesser der ursprünglichen ACI an dem Ort der Stenose (ECST), zum distal der Stenose normalen ACI-Lumendurchmesser (NASCET) oder zum distal der Stenose normalen Lumendurchmesser der ACC (CC) in Beziehung setzen, entstehen beträchtliche Unterschiede (Rothwell et al. (1994a), Rothwell et al. (1994b)). Ursprünglich wurden die Methoden bei der Stenosemessung auf dem konventionellen Angiogramm untersucht und angewendet, bevor sie auch in der CTA Anwendung fanden.

Die Einteilung der Stenosegrade kann in geringgradig („mild“, 0-29%), mittelgradig („moderate“, 30-69%) und hochgradig („severe“, 70-99%) erfolgen (Marks et al. (1993), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991), Rothwell et al. (1994a)). Die Extreme sind „keine Stenose“ und der komplette Verschluss (=100%) (Leclerc et al. (1995), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991)).

An dieser Stelle stellt sich die Frage, welche Methode bei der Stenosemessung und Plaquecharakterisierung auf der CTA bevorzugt wird.

Durch die Auswertung helicaler axialer CTA-Bilder ist eine verlässliche Beurteilung von Stenosen (Leclerc et al. (1995)) und Verschlüssen der Karotisarterie möglich (Mildenberger et al. (1997)). Die weitere Auswertung kann unterschiedlich gut durch verschiedene Nachverarbeitungsmethoden erfolgen. Sie sollte im klinischen Alltag nach Standards erfolgen, um das Ziel von reproduzierbaren und gleich bleibenden Resultaten zu erreichen (Lell et al. (2004a)). An dieser Stelle sollen die Methoden vorgestellt werden:

Die multiplanare Rekonstruktion (MPR) ist genauso wie die Maximum Intensitäts-Projektion (MIP) eine zweidimensionale Rekonstruktionsmethode, die eine Nachbearbeitung der Bilder in jeder technisch möglichen Schichtrichtung ermöglicht (Mildenberger et al. (1997)). Sie kann den Stenoseschweregrad und die Plaquecharakteristik präzise darstellen (Lell et al. (2002)).

Bei der MIP handelt es sich um eine summarische Abbildung von Dichtewerten in nur einer Projektion (Mildenberger et al. (1997)). Verkalkte Plaques im Gefäß schränken die Beurteilung von SSD (shaded surface display)- und MIP (maximum intensity projection)-Bildern ein. Bei nicht verkalkten atherosklerotischen Plaques stellt sich die MIP-Rekonstruktion in der Lumenmessung des Gefäßes als die bessere Methode von beiden heraus (Leclerc et al. (1995), Lell et al. (2004a)). Die MIP eignet sich nicht zur Anwendung bei verkalkten Plaques, da sie statt des Gefäßlumens den Kalk abbildet. Auf diese Weise kann das residuale Lumen nicht vermessen werden (Lell et al. (2004a)).

Die helicale „Volume rendering“ CTA-Technik hat sich trotz vorherrschender Kalklast im Gefäß in der Beurteilung der Karotisarterie als exakt erwiesen (Addis et al. (2001), Leclerc et al. (1999)). Bei dieser Technik wird den verschiedenen Betrachtungskomponenten wie verkalkten Plaques, Halsweichteilen, Wand oder Lumen des Gefäßes jeweils eine Transferfunktion zugeteilt, über welche unterschiedliche Farben, Helligkeitsstufen und Opazitäten der Komponenten unterschieden werden können. Auf diese Weise erhält das kontrastierte Gefäßlumen einen hohen und der Gefäßkalk einen geringen Opazitätswert.

Folglich kann der Durchmesser des Gefäßlumens problemlos gemessen werden (Leclerc et al. (2000)). Es liegt in der Freiheit des Anwenders, Veränderungen in einzelnen Parametern vorzunehmen. Dies macht die Festlegung von Standards und somit den Vergleich der Resultate zwischen den einzelnen Kliniken allerdings schwierig (Lell et al. (2004a)).

Es wurden semiautomatische Auswertungsprogramme für die CTA (u.a. Vessel Analysis, Advanced Vessel Analysis) entwickelt. Ein Histogramm gibt Auskunft über den minimalen Durchmesser des Gefäßlumens und des distal der poststenotischen Dilatation gelegenen Lumens als Referenz. Diese Programme sind vor allem hinsichtlich Segmentierung und Aufsuchen des Gefäßmittelpunktes bei hochgradigen Stenosen, Ulzerationen und umliegenden Gefäßen mit Vorsicht zu betrachten. Die residualen Lumendurchmesser sind bei den hochgradigen Stenosen kleiner als 2mm und jede Abweichung vom Mittelpunkt des Gefäßes resultiert in Messfehlern von Relevanz (Zhang et al. (2004)).

1.7 Therapeutische Optionen - insb. bei der Karotisstenose

Die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls richtet sich nach dem Faktor Zeit (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Es existiert ein Zeitfenster von drei Stunden nach Beginn der Symptomatik, innerhalb dessen eine thrombolytische Therapie mit intravenösem „recombinant tissue plasminogen activator“ (rTPA) in neurologischen Zentren empfohlen wird (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Hacke et al. (2003), Ringleb (2004)). Ein geringerer Therapienutzen besteht bei einer bestimmten Gruppe von Patienten bis zu 4½ Stunden nach Symptombeginn (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005), Hacke et al. (2003)). Es gibt jedoch keine Zulassung zur Thrombolyse im Zeitraum der 3-4,5 Stunden genauso wie zur auf der MRT basierten Auswahl der Patienten. Letzterer Punkt erklärt sich durch den fehlenden Beweis des „Mismatch“ in den ersten drei Stunden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)).

In der Durchführung der Thrombolyse wird das Ziel verfolgt, die reversibel geschädigten Neurone über eine frühzeitige Revaskularisation des verschlossenen Gefäßgebietes zu retten und auf diese Weise die neuronale Hirnfunktion mit reduziertem klinischem Defizit wiederherzustellen (Hacke et al. (2003)).

Die nachfolgenden Therapieinterventionen wie die Endarterektomie sollen den Betroffenen vor Rezidiven bewahren (Ringleb (2004)). Es ist bekannt, dass die diagnostische Auswertung der Schwere der ACI-Stenose in Form des Stenosegrades die zentrale Rolle in der

Therapiewahl einnimmt (Moll et Dinkel (2001)). Bei Patienten mit symptomatisch gewordener ACI-Stenose (>50%) sollte eine frühe Revaskularisation des Karotisstromgebiets das oberste Ziel sein. Diese hat sich bereits als die wirksamste Behandlungsstrategie bewiesen. Bei der Indikationsstellung für eine Gefäßintervention können die diagnostischen Verfahren transkranielle Dopplersonographie, CCT und ggf. MRI (Magnetic Resonance Imaging) helfen, Hochrisikopatienten mit der Neigung zur Progression oder zum Rezidiv herauszufiltern, die von einer Intervention profitieren würden (Demchuk (2006)).

Der nächste Abschnitt soll einen Überblick über die Indikationsstellungen für eine Therapiemodalität basierend auf den Stadien der Karotissymptomatik nach den Leitlinien zu Stenosen der Arteria carotis geben (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)):

Die Patienten im asymptomatischen *Stadium I* ziehen nur einen Nutzen aus einer Karotisoperation, wenn die ACI hochgradig stenosierte ist (>70%). Weiterhin muss eine sehr niedrige operative Komplikationsrate gewährleistet sein. Die Schlaganfallrate sinkt von 5% bei spontanem Verlauf und 2% bei konsequenter konservativer Therapie nach der ACAS-Studie auf 1% jährlich (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005), Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995)).

Beim symptomatischen *Stadium II* mit bestehender hochgradiger ACI-Stenose ist eine Operation indiziert. In den NASCET- und ECST-Gruppen konnte bewiesen werden, dass die Patienten mit kürzlich symptomatisch gewordenen ACI-Stenosen $\geq 70\%$ von einer Karotisendarterektomie profitieren würden (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial steering committee (1991)). Die Schlaganfallrate liegt bei konservativer Therapie nach der NASCET-Studie bei 26% und sinkt nach der Operation auf 9% (nach 2 Jahren), was eine Reduktion des relativen Risikos um 65% bewirkt (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)). Nach der NASCET-Studie liegt sie im spontanen Verlauf sogar bei ca. 15% im Jahr.

Die Indikation zur Karotisoperation wird im *Stadium III* (=akuter Infarkt) nur in Ausnahmefällen bei nicht bestehender Bewusstlosigkeit gestellt. Es wurde beobachtet, dass sich die neurologischen Defizite bei bis zu 50% der Patienten nach dem chirurgischen Eingriff zurückbilden, wenn das Zeitintervall von nicht mehr als 4-6 Stunden zwischen Schlaganfallbeginn und Operation eingehalten wurde. Die Letalität liegt jedoch bei 9% (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)).

Die Patienten im *Stadium IV* (= abgelaufener Infarkt mit bleibender Behinderung) werden nur einer Karotisoperation unterzogen, wenn die neurologischen Symptome weitestgehend zurückgegangen sind. Wann die Operation durchgeführt wird, richtet sich nach dem Befund

der CT und der Schwere der Stenose. Ein operativer Eingriff an der Karotis kann nach 2-3 Wochen geplant werden, wenn keine Blut-Hirn-Schrankenstörung in der CT und eine filiforme ACI-Stenose vorliegen (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005)).

Nach der Intervention ist eine Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert.

Zusammengefasst sollte die Karotisoperation bei hochgradigen symptomatischen Stenosen der Karotis erfolgen, wobei der Benefit mit steigendem Stenosegrad (70-95%) ansteigt. Im Gegensatz dazu besteht ein geringerer Benefit der Endarterektomie bei 50-70%igen Stenosen, subtotalen Stenosen, Frauen und bei Durchführung der Operation 2 Wochen nach dem Schlaganfallereignis. Ein kompletter Verlust des Benefits wird durch eine Komplikationsrate von >6% erreicht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Die Endarterektomie war lange Zeit der Goldstandard der prophylaktischen Therapie (Mathias (2004)). Die NASCET- und ECST-Gruppen belegten, dass die Endarterektomie im Vergleich mit der konservativen Therapie (Medikamente) bei symptomatischen Karotisstenosen die Schlaganfall- und Mortalitätsrate deutlich senkt. Die erste Endarterektomie an der Karotis im Rahmen der Schlaganfallprävention wurde im Jahre 1954 durchgeführt (Eastcott et al. (1994)).

Ein alternatives weniger invasives Therapieverfahren stellt die perkutane transluminale Karotisangioplastie (PTA) (Mathias (2004), Kerber et al. (1980)) mit Stentimplantation dar. Neben anderen randomisierten Studien wurde sie in der SPACE-Studie (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy), Hacke W (2006)) als experimentelle Methode durchgeführt. Diese Studie konnte belegen, dass die Therapie symptomatischer Stenosen der Karotisarterie durch eine Stentintervention zu ähnlichen Ergebnissen wie die altbewährte Endarterektomie kommt. Dabei ist der Stent nicht nur bei Patienten mit Kontraindikationen gegen die Operation und hohem Risiko, sondern auch bei denen mit symptomatisch gewordener Stenose indiziert (Roffi et al. (2006)). Eine Indikation besteht weiterhin bei postoperativer Restenose der Karotis, hochgradiger Stenose nach Strahlentherapie und hoch sitzenden Stenosen. Eine alleinige Angioplastie ohne Implantation eines Stents sollte nicht mehr erfolgen, da die Gefahr einer Rezidivstenose zu hoch ist. Der Patient muss prä- (3 Tage), peri- und postinterventionell (für 6 Monate) prophylaktisch mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)). Das ASS muss als Dauermedikation lebenslanglich eingenommen werden.

Zur Angioplastie mit Stentimplantation bei asymptomatischen Karotisstenosen gibt es noch keine zuverlässigen Daten. Bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen

sollte primär eine Therapie mit ASS erfolgen und sekundär nach einem Rezidiv ein Stenting des Gefäßes überlegt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie (2005)).

Bei den Patienten mit durchgemachter TIA oder „kleinem Schlaganfall“ sollte neben einer indizierten Intervention eine sekundäre Prävention durch Behandlung der bestehenden Risikofaktoren geleistet werden:

Es wird die frühe Medikation von Thrombozytenfunktionshemmern wie ASS zur Prävention eines Fortschreitens der Symptome und Rezidives im Falle des ischämischen Schlaganfalls empfohlen, um den Patienten vor größeren Schäden wie Behinderung oder Tod zu bewahren (Demchuk (2006), Wardlaw et al. (2004)).

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen neue CT-Kriterien für die Diagnostik symptomatischer Karotisarterienstenosen evaluiert werden.

Die CTA musste sich im Rahmen einiger Studien in der Diagnostik atherosklerotisch bedingter Karotisstenosen gegen andere diagnostische Methoden wie die DSA und die Dopplersonographie bewähren. Die Dopplersonographie stößt bei der Stenosegradmessung und Beschreibung der Plaquekomposition an technische Grenzen (Kap.1.6.2.4, S.19). Bei der DSA ist die Bestimmung der Querschnittsfläche und somit die genaue Plaquebeschreibung nicht möglich (Zhang et al. (2005)).

Es ist aber bezüglich der Therapie entscheidend, dass eine genaue Beurteilung des Stenosegrades gestellt wird.

Die DSA konnte durch die diagnostischen Methoden CTA, Dopplersonographie und MRA (Magnetresonanztomographie) ersetzt werden (Hagen (1997)). Aus Abschnitt 1.6.5 (S.25) geht das Problem der Stenosemessung durch die drei Messmethoden ECST, CC und NASCET hervor. ECST und NASCET haben sich im Rahmen großangelegter Karotisendarterektomiestudien in der DSA bewiesen (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial steering committee (1991)). Zu CC gibt es keine derartige Studie. Es kommt durch die unterschiedlichen Beziehungen zum maximalen Lumendurchmesser der Stenose zu unterschiedlichen Messergebnissen.

Der CC-Methode wurde im Angiogramm die höchste Reproduzierbarkeit bescheinigt (Hansen et al. (1996), Rothwell et al. (1994a), Rothwell et al. (1994b), Staikov et al. (2000)). Die Studien von Rothwell et al. und Staikov et al. haben die Vor- und Nachteile von ECST und NASCET im Arteriogramm untersucht.

Im Rahmen einiger Studien wurde die Korrelation der CTA mit der DSA (Anderson et al. (2000), Belsky et al. (2000), Chen et al. (2004), Cinat et al. (1998), Cumming et Morrow (1995), Fraioli et al. (2003), Mildenerger et al. (1997), Pediconi et al. (2003), Randoux et al. (2001), Sameshima et al. (1999), Wardlaw et al. (2006)) und der Dopplersonographie (Belsky et al. (2000), Debernardi et al. (2004)) untersucht.

Die Stenosebeurteilung durch die CTA in Form der Querschnittsfläche wird im klinischen Alltag nicht praktiziert. Sie hat sich bis heute wahrscheinlich nicht durchgesetzt, da sie in der DSA nicht zu bestimmen ist. Zhang et al. haben 2005 die Querschnittsmethode als die Reproduzierbarste, v.a. bei exzentrischen Stenosen deklariert: Dabei können die exzentrischen

Stenosen nur im Querschnitt und nicht im Durchmesser erkannt und der Stenosegrad beurteilt werden. Die Unterscheidung zwischen exzentrischer und zentrischer Stenose ist für die Messung entscheidend (Zhang et al. (2005)), da, wie die CTA-Studie von Wise et al. (1998) belegte, die Messergebnisse aller Messmethoden durch ein exzentrisches Lumen beeinflusst werden. Die Querschnittsbestimmung lässt eine bessere Beurteilung der Stenose-/Plaquestruktur und somit der klinischen Relevanz zu (Zhang et al. (2005)).

Der Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalkgehalt im Gefäß, v.a. in den Koronarien, wurde im Rahmen einiger Studien beschrieben (Broderick et al. (1996)). Dies konnte auch für die Karotis aufgezeigt werden (McKinney et al. (2005), Nandalur et al. (2006), Woodcock et al. (1999)). Ein Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Stenose- bzw. Plaquemorphometrie wurde mehrfach gezeigt (Hatsukami et al. (1997), Hunt et al. (2002), Lell et al. (2004a), Markus et Cullinane (2001), Nandalur et al. (2005), Nandalur et al. (2007), Rothwell et al. (2000a), Silvestrini et al. (2000), Yonas et al. (1992), Zvezdara (2004)).

Fragestellungen der Arbeit:

2.1 Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Charakterisierung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen

- Eignet sich der „Lumendurchmesser“ (in %) oder die „Querschnittsfläche“ (in %) am besten für die Graduierung der ACI-Stenose?
- Welche der drei Messmethoden ECST, CC und NASCET (in %) kann sich durchsetzen?
- Bewährt sich die CTA im Vergleich mit Dopplersonographie und DSA?
- Wie bewährt sich die Dopplersonographie im Vergleich mit der DSA?

2.2 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem von der CTA gemessenen Stenosegrad der ACI und der auf der CTA bestimmten Kalklast im extrakraniellen Karotisstromgebiet?

2.3 Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen

2.3.1 Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Kalklast

Besteht ein Zusammenhang zwischen den Oberflächenmerkmalen der ACI-Stenose glatt/ulzeriert sowie zentrisch/exzentrisch und der Kalklast im extrakraniellen Karotisstromgebiet?

2.3.2 Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Stenosegrad

Besteht ein Zusammenhang zwischen den Oberflächenmerkmalen der Stenose glatt/ulzeriert sowie zentrisch/exzentrisch und dem Schweregrad der ACI-Stenose?

2.4 Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie

2.4.1 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Symptomatik

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der ACI-Stenose und der klinischen Manifestation wie TIA, Infarkt?

2.4.2 Zusammenhang zwischen Kalklast und Symptomatik

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Kalklast im extrakraniellen Karotisstromgebiet und der Klinik?

3. Patienten und Methoden

Im Zeitraum von Oktober 2004 bis Januar 2006 wurden insgesamt 468 CTAs in der neuroradiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt. Es wurden Patienten mit symptomatischer Karotisstenose in die vorliegende Arbeit eingeschlossen, die eine CTA der Karotiden erhalten und die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllt haben.

3.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl eine CTA- als auch eine Dopplersonographieuntersuchung der Karotiden erhalten haben. Die CTA sollte auf der symptomatischen Seite zum Ergebnis einer extrakraniellen ACI-Stenose $\geq 50\%$ (hämodynamisch relevant) gekommen sein. Es wurden somit alle eingeschlossen, bei denen die ACI-Stenose entweder zu einem ischämischen Schlaganfall (TIA, Stroke), Synkope, Schwindel oder dergleichen geführt hat oder sich in einem positiven Korrelat in der kraniellen Computertomographie/ Magnetresonanztomographie zeigte. Der bildgebende Beweis eines früheren ischämischen Ereignisses, das mit der Stenose in Zusammenhang gebracht werden konnte, führte auch zum Einschluss des Patienten. Die Messung erfolgte im klinischen Alltag durch verschiedene Radiologen nach den Methoden ECST, CC oder NASCET bzw. in manchen Fällen auch nach zwei oder drei dieser Messmethoden. Die Stenose sollte atherothrombotisch bedingt sein. Die CTA und Dopplersonographie sollten vor einer indizierten Intervention vonstatten gegangen sein.

3.2 Ausschlusskriterien

Es wurden die Patienten ausgeschlossen, die keine hämodynamisch relevante extrakranielle ACI-Stenose ($< 50\%$) oder einen Gefäßverschluss in der CTA aufwiesen. Patienten, die weder eine Symptomatik noch ein Korrelat in der Bildgebung aufwiesen, wurden auch nicht in die Arbeit integriert. Zudem wurden Patienten mit einer ausschließlich kontralateralen Symptomatik ausgeschlossen. Zum Ausschluss führte auch der Nachweis weiterer relevanter Stenosen im Karotisstromgebiet wie der ACC oder der intrakraniellen ACI. Restenosen der ACI nach CEA (Karotisendarterektomie) wurden auch nicht zugelassen. Es wurden auch die Patienten nicht in die Arbeit integriert, von denen kein Dopplersonographiebefund vorlag und solche, bei denen das ischämische Ereignis auf Vorhofflimmern o.ä. zurückgeführt worden war.

3.3 Datenerfassung

Alle Patienten, die eine CTA erhalten haben, werden routinemäßig auf einer Bildnachverarbeitungsstation der neuroradiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen gespeichert.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung wurden die CTA-Befunde eingesehen und die entsprechenden hämodynamisch signifikanten ACI-Stenosen ($\geq 50\%$) identifiziert. Aus den CTA-Befunden konnte das Geschlecht und das Lebensalter zum Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses entnommen werden. Nach Einsicht der CTA-Befunde wurde der Dopplersonographiebefund der neurologischen Klinik der Georg-August-Universität Göttingen jedes Patienten eingesehen und der Stenosegrad erfasst.

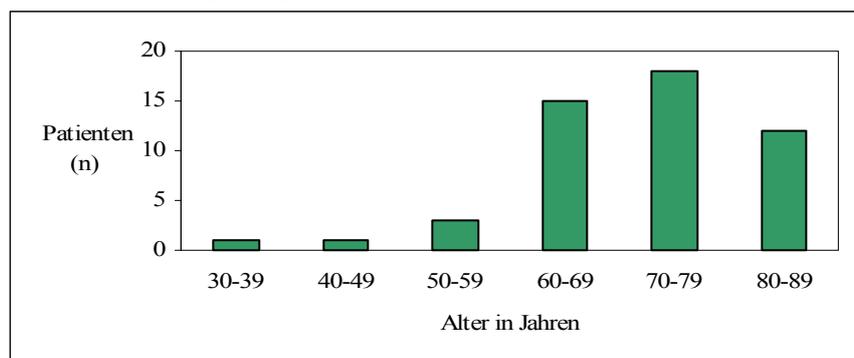
Die Stenosegrade von Seiten der DSA stammen aus einer parallel laufenden Studie (cand. med. Jörg Artschwager) der neuroradiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen.

Die Krankenakten aus den Abteilungen Neurologie, Thorax-Herz-Gefäßchirurgie und Augenheilkunde der Georg-August-Universität Göttingen wurden im Archiv angefordert und eingesehen.

3.4 Patientenkollektiv und Epidemiologie

Es wurden von den 468 durchgeführten CTAs endgültig $n=50$ Patienten in die retrospektive Arbeit eingeschlossen, die alle genannten Kriterien erfüllten. Bei 22 Patienten lagen Stenosemessungen von Seiten der DSA vor, die mit in die Auswertung gingen. Von den 50 Patienten waren $n=33$ männlich (66%) und $n=17$ weiblich (34%). Die Altersspanne vom Gesamtkollektiv reichte von 38 bis 89 Jahre. Der Median lag bei 72 Jahren. Das Alter verteilte sich linksschief (Schiefe $g < 0$, Mittelwert = 70,84 < Median = 72 Jahre) (Abb.2). Die Frauen waren zwischen 62 und 84 Jahre und die Männer zwischen 38 und 89 Jahre alt. Der Median lag bei den Frauen bei 79 Jahren und bei den Männern bei 69 Jahren.

Abb. 2: Altersverteilung



Es lagen n=28 (56%) Stenosen auf der linken Seite und n=22 (44%) auf der rechten Seite (Abb.3). Die Stenosen auf der linken Seite (n=28) schlüsselten sich in n=20 bei den Männern und n=8 bei den Frauen auf (Abb.4). Die Stenosen auf der rechten Seite (n=22) waren mit n=9 bei den Frauen und n=13 bei den Männern vertreten.

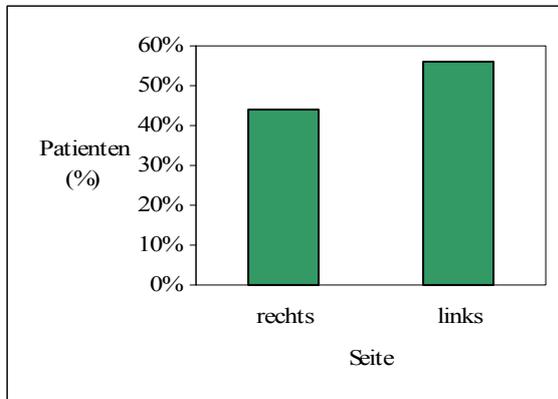


Abb.3: Seitenverteilung

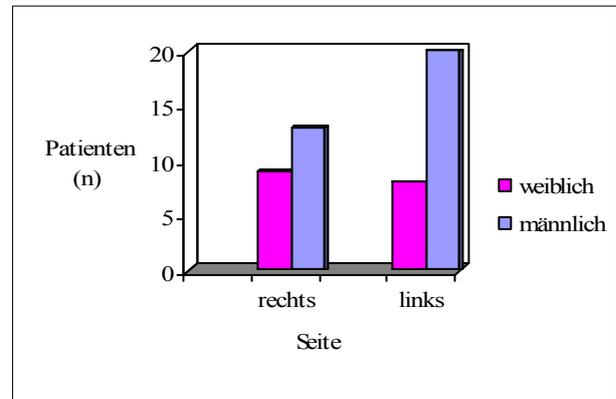


Abb.4: Geschlechtsspezifische Seitenverteilung

Von den 50 hämodynamisch signifikanten ACI-Stenosen waren 3 asymptomatisch mit Infarkt in der Bildgebung (6%, Klinikgruppe (1)), hatten 5 eine sonstige Manifestation wie Schwindel- bzw. Synkopensymptomatik (10%, Klinikgruppe (2)), 13 eine TIA oder Amaurosis fugax ohne Bildgebungskorrelat (26%, Klinikgruppe (3)), 4 eine TIA mit akutem Infarkt in der Bildgebung (8%, Klinikgruppe (4)), 16 einen minor Infarkt (32%, Klinikgruppe (5)) und 9 einen major Infarkt (18%, Klinikgruppe (6)). Von den durch die Dopplersonographie beurteilten Stenosegraden in Prozent wurden die Mittelwerte gebildet. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei $84\% \pm 13\%$, der Frauen bei $89\% \pm 8\%$ und der Männer bei $81\% \pm 14\%$.

3.5 Technische Gerätedaten und methodische Details

3.5.1 Doppler-/ Duplexsonographie und Stenosegraduierung

Die duplexsonographische Stenosegraduierung erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik in der Abteilung für Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Supervision erfahrener Neurologen. Es wurde ein Acuson Sequola 512 Ultraschallsystemgerät mit einem 8 MHz-Schallkopf (Acuson 8L5) bei der extrakraniellen Duplexsonographie verwendet.

Der Stenosegrad wurde bildmorphologisch im Längs- und Querschnitt geschätzt und primär nach der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit prozentual zugeordnet.

Im Falle problematischer Einsicht aufgrund eingeschränkter Untersuchungsbedingungen bzw. eines erheblich geschlängelten Verlaufs mit schwieriger Winkelkorrektur wurden die übrigen Hilfskriterien zur Graduierung hinzugezogen.

Dazu zählen u.a. die diastolische Geschwindigkeit, Strömungsstörungen und intrakranielle Kollateralisation (Tab.3).

	50 - 60%	70%	80%	90%	95% filiform
Systolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	120-200	200-(250)	(250)-300	>300	Variabel
Enddiastolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	<40	>40	>120		Variabel
ACI/ACC- Index	etwa 1,5	>1,8	>4		nicht verwertbar
Poststenotische systolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	>60			<60	Minimal

Tab.3: Graduierung der ACI- Stenose in der Abteilung für Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen

3.5.2 Computertomographische Angiographie

Es wird in der Abteilung der Neuroradiologie der Georg-August-Universität Göttingen ein 16-Zeiler-Aquilion-CT-Gerät von TOSHIBA (NEUSS) u.a. für die Karotidendiagnostik verwendet. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde sie im Rahmen des klinischen Alltags durchgeführt: Es werden während einer Röhrenrotation simultan 16 axiale Schichten entlang der z-Achse aufgenommen. Die Basis dafür ist der Mehrzeilen-Detektor:

Sein Aufbau entspricht in der Scanebene (x-y-Ebene) einem 1-Zeilen-Detektor und in der Körperlängsachse (z-Achse) mehreren einzelnen Elementen (=Zeilen). Der Detektor setzt sich aus 40 Elementen in z- Richtung zusammen. Es können durch eine Kombination von benachbarten Elementen Schichtdicken (Kollimation) von 16x0,5-2mm, 4x0,5-8mm und 1x1-8mm produziert werden. Die Rotationsgeschwindigkeit beträgt 0,5sec. Die Untersuchungszeit vom Aortenbogen bis zum Circulus Willisii beträgt 0,5 Sekunden pro Bild, das jeweils eine Schichtdicke von 1mm umfasst –also 0,5sec x16 Schichten= 9sec. Mit einer Kollimation von 16x1mm wurde eine hochauflösende Diagnostik gewählt, mit der die räumliche Auflösung verbessert wird, um multiplanare Rekonstruktionen in diesem Fall von der Karotis bestmöglich darzustellen. Es entstehen in den 9sec große Datenmengen. Um es zu

ermöglichen, diese in der Zeit zu verarbeiten, wurden Arbeitsspeicher und mehrere Festplatten eingebaut.

Die Vorbereitung umfasst die Rückenlagerung des Patienten auf dem Tisch und das Legen eines Zugangs (≥ 22 gauge) in eine periphere Vene, meist der Ellenbeuge, des Handrückens oder Unterarms. Darüber wird das jodhaltige Kontrastmittel Imeron 350 (Joul/ml) in einer Injektionsgeschwindigkeit von 4-5ml/sec verabreicht. Es werden 60ml Kontrastmittel und im Anschluss 30ml Kochsalzlösung infundiert. Es ist streng darauf zu achten, dass die Datenerfassung während der Phase der höchsten intravasalen Kontrastmittel-Konzentration stattfindet. Um das zu erreichen, wird mit der ROI (= region of interest) gearbeitet, welche nach Belieben in verschiedenen Arterien positioniert werden kann. Wird sie in den Truncus pulmonalis oder die Aorta gelegt, sollte ein Schwellenwert von etwa 50HU über dem gemessenen Nativdichtewert eingegeben werden. Dieser Wert sollte 90 bis 110HU betragen. Im Gegensatz zu dieser automatischen Methode kann das Starten auch manuell erfolgen, indem der Untersucher die Zunahme des Gefäßkontrastes auf dem Monitor erkennt. Das Gerät wird auf 120kV und eine maximale Stromstärke von 200mA eingestellt.

3.5.3 DSA und Stenosegraduierung

Die Angiographieaufnahmen stammten aus dem klinischen Alltag der Neuroradiologie der Georg-August-Universität Göttingen:

Die standardisierte projektionsradiographische Angiographieanlage in Seldingertechnik wurde verwendet. Die Gefäßdarstellung und infolgedessen die Stenosegradbestimmung erfolgten in der Routine- und Arbeitsprojektion (seitlich, anterior-posterior). Die etablierten Messmethoden ECST, CC und NASCET im Durchmesser fanden in der Stenosemessung Anwendung (näheres zur Methodik in Kap. 3.6.1.1, S.39), die im Rahmen einer parallel laufenden Karotisstudie (cand. med. Jörg Artschwager) vorgenommen wurde.

3.6 Messtechniken der CTA

Für die Messung der Stenosedurchmesser, - flächen und der Bestimmung der Kalklast stand die im klinischen Alltag in der Abteilung der Neuroradiologie der Georg-August-Universität Göttingen verwendete Workstation Vitrea 2 Vital Vitrea 3.8.1.1 zur Verfügung. Sie ist eine High-End 3D Postprocessing und Befundungs-Workstation, die mit der modernsten Hard- und Software ausgestattet ist. Alle Messungen wurden von einem einzigen Untersucher durchgeführt: Es wurde die Fenstereinstellung „Neuro Calcified Vessel“ mit WW 680, WL

140HU gewählt. Nach den Grundeinstellungen wurde sich in der axialen MPR-Ebene ein Überblick über die Gefäßverhältnisse mit Darstellung des Aortenbogens, Aufsuchen der Arteria carotis communis, interna und externa verschafft. Die Arterie wurde auf eine Standardeinstellung von etwa 0,5cm (1 Stufe vor 0,25 cm) herausgezoomt.

Im Anschluss wurde die engste Stelle der extrakraniellen Arteria carotis interna aufgesucht und sich über die Plaqueausdehnung und –morphologie ein Überblick verschafft. Durch eine Bildsegmentierung auf der axialen Schicht wurden störende Knochen, Gefäße usw. eliminiert und der Focus auf das Entscheidende gelegt. Dabei war Vorsicht geboten, dass nicht zuviel weggeschnitten wurde, was jedoch auch korrigiert werden konnte. Es wurden oblique (schräge) MPR-Ebenen benötigt, um das Gefäß in seinem Verlauf und seiner Beschaffenheit gut darstellen zu können. Der Stenosegrad wurde tangential zum Gefäßverlauf bestimmt.

3.6.1 Stenosemessungen

3.6.1.1 Durchmesser

Für die Messung der Stenosedurchmesser wurde von den MPR-Ebenen die sagittale Ebene gewählt (Abb.5 zeigt Beispiele der ACI-Stenose, S.40). Es wurde senkrecht zum Verlauf des Gefäßes gemessen. Die axiale und coronale Ebene dienten zur Orientierung. Das axiale Bild wurde jeweils zum Aufsuchen der ACI-Stenose, der distal zur Stenose gelegenen ACI und ACC verwendet, da sich auf diesem der erste Überblick verschafft werden konnte. Nach Belieben konnte der zu messende Gefäßabschnitt kommentiert werden wie „ACI-Stenose rechts“. Die Bilder wurden im „Report“- (Bericht) Fenster gespeichert und dort zum „Review“-Fenster zur weiteren Ansicht versendet. Es konnte mit der Messung begonnen werden, indem mit der rechten Maustaste die eine Gefäßwand angeklickt und die Messlinie bis zur gegenüberliegenden Wand durch halten der rechten Maustaste durchgezogen wurde. Nach einem Doppelklick war die Messung beendet und es erschien ein Messwert in Millimetern.

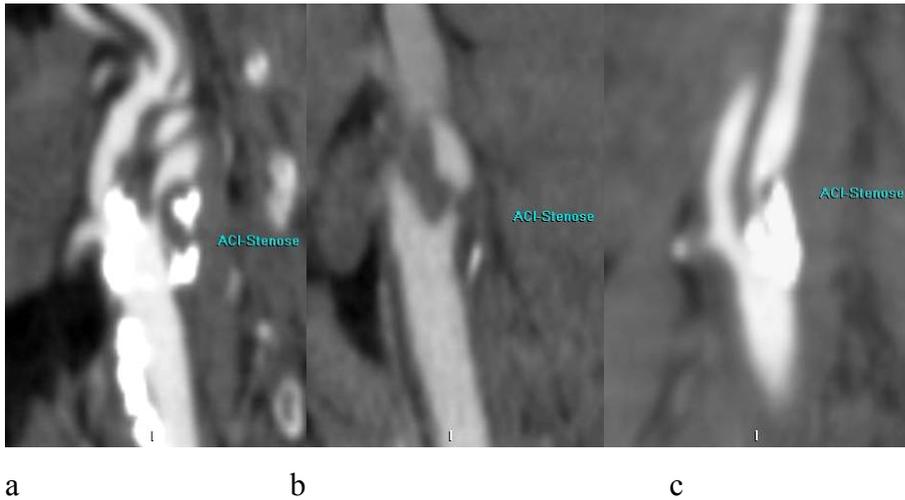
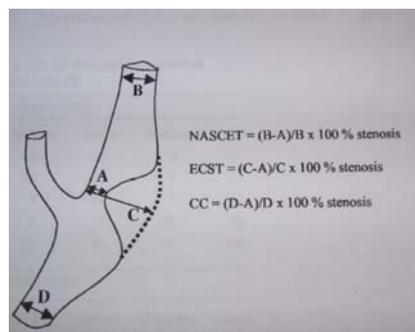


Abb.5:

ACI-Abgangsstenose: a= Stenose auf dem Boden einer heterogenen Plaque; b= Stenose auf dem Boden einer weichen Plaque; c= Stenose auf dem Boden einer vorrangig verkalkten Plaque

In den drei etablierten Meßmethoden European Carotid Surgery Trial (ECST), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) und Common Carotid (CC) wird am Ort der maximalen Stenose der ACI der durch die Stenose entstandene residuale Lumendurchmesser bestimmt. In Anlehnung an die Studien von European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial steering committee (1991) und Rothwell et al. (1994a) werden die Methoden im Folgenden illustriert.

Abb.6: Schematische Darstellung der drei Messmethoden CC, ECST und NASCET (U-King-Im et al. (2004), S.2084)



In der ECST-Methode (Abb.7) wird der durch die Stenose entstandene Restlumendurchmesser der ACI (A) mit dem geschätzten sichtbaren ursprünglichen Lumendurchmesser der ACI am Ort der Stenose (C) verglichen. Es ergibt sich die Gleichung $(C-A/C) \times 100\%$ Stenose, die eine Prozentzahl als Differenz ergibt.

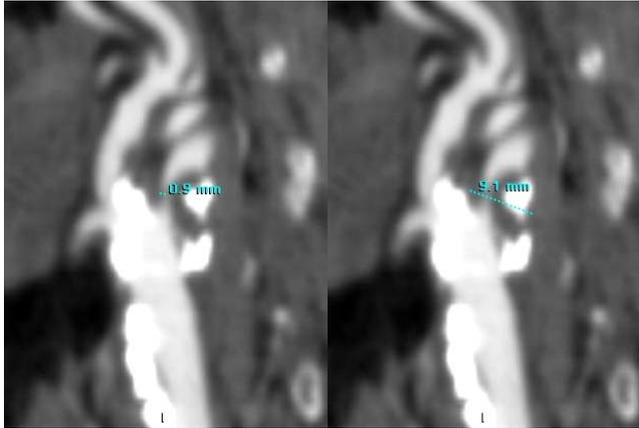


Abb.7: ECST-Methode: li= Messung des entstandenen Restlumendurchmessers der ACI; re= Messung des geschätzten sichtbaren ursprünglichen Lumendurchmessers der ACI am Ort der Stenose.

Bei der CC-Methode (Abb.8) wird der durch die Stenose entstandene Restlumendurchmesser der ACI (A) mit dem Lumendurchmesser der normalen proximal der Stenose gelegenen ACC (D) in Beziehung gesetzt. Die Gleichung $(D-A/D) \times 100\%$ Stenose ergibt den Grad der Stenose in Prozent.

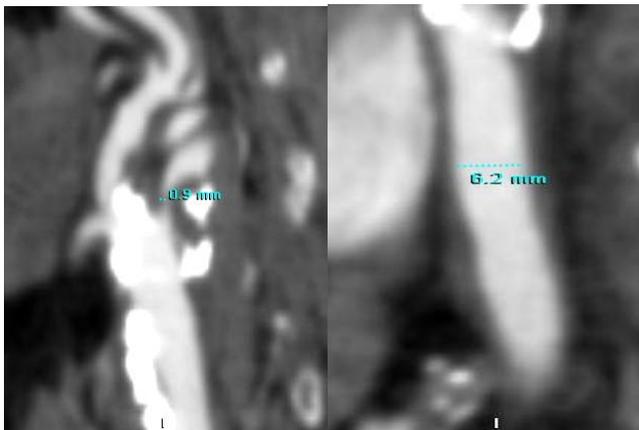


Abb.8: CC-Methode: li= Messung des entstandenen Restlumendurchmessers der ACI; re= Messung des Durchmessers der normalen ACC.

Die dritte Methode NASCET (Abb.9) wird durch die Gleichung $(B-A/B) \times 100\%$ Stenose bestimmt, die auch in einem Prozentwert resultiert. Sie setzt den durch die Stenose entstandenen residualen Lumendurchmesser (A) mit dem Lumendurchmesser der distal von der Stenose gelegenen normalen ACI (B) in Beziehung.

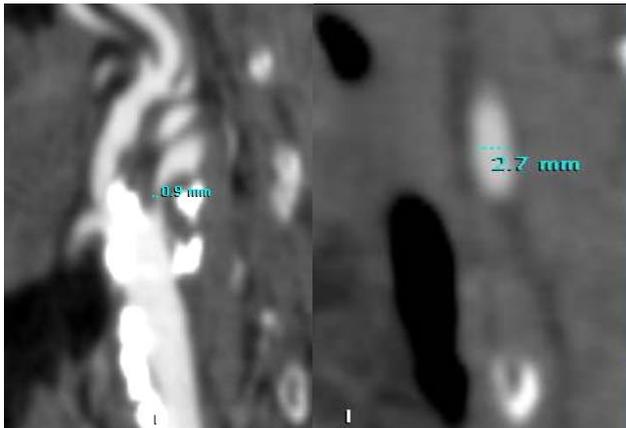


Abb.9: NASCET-Methode: li= Messung des entstandenen Restlumendurchmessers der ACI;
re= Messung des Durchmessers der normalen distal der Stenose gelegenen ACI.

3.6.1.2 Fläche

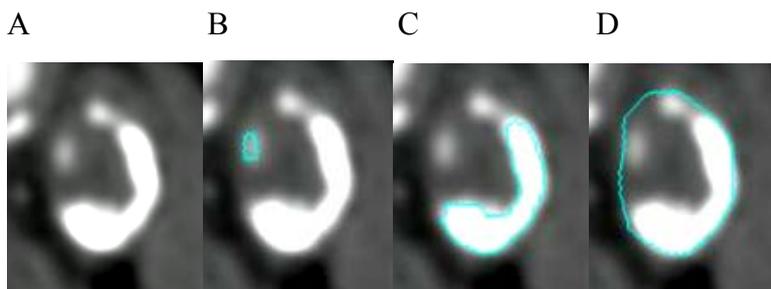


Abb.10: Arteria carotis interna links in der MPR- Ebene: A= Gefäßdarstellung insgesamt, B= Gefäßlumen, C= Gefäßwandkalk, D= Gefäßzirkumferenz

Die Messung der Flächen der Stenosen wurde in der axialen MPR-Ebene durchgeführt (Abb.10). Es wurde sich ein Überblick über Stenose und weiteren Karotisverlauf verschafft sowie die Schicht ermittelt, auf der die maximale Stenose der extrakraniellen ACI abgebildet wird. Die Oberfläche der Stenose wurde charakterisiert: Es wurde durch einfache visuelle Inspektion zwischen einer glatten und ulzerierten, zentrischen und exzentrischen sowie einer weichen, heterogenen und verkalkten Stenose unterschieden. Bei den zentrischen Stenosen befand sich das Gefäßlumen im Zentrum des Gefäßes und war rund. Im Gegensatz dazu lag bei der exzentrischen Stenose das Lumen peripher und war schlitzförmig. Im Anschluss wurden die Flächen der Stenosen durch Umfahren des jeweiligen Gefäßlumens in mm² bestimmt. Zuvor wurde der Verlauf des Gefäßes eingestellt. Auf diese Weise wurden die Fläche des durch die Stenose entstandenen restlichen Lumens der ACI (Abb.11), die

geschätzte sichtbare Fläche der ursprünglichen ACI an dieser Stelle (Abb.12), die Fläche der erkrankungsfreien ACC (Abb.13) und ACI (Abb.14) distal der Stenose gemessen. Es ergaben sich vier Werte mit der Einheit mm². Diese wurden für die statistische Auswertung nach den Gleichungen von ECST, CC und NASCET in Prozent umgerechnet.

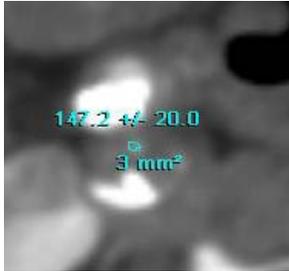


Abb.11:
Messung der Fläche des Restlumens der ACI

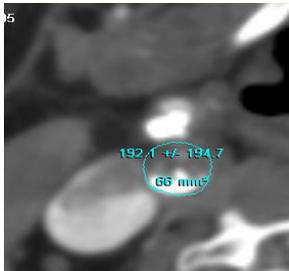


Abb.12:
Messung der geschätzten sichtbaren Fläche der ursprünglichen ACI an der Stelle der Stenose (ECST)



Abb.13:
Messung der Fläche der erkrankungsfreien ACC proximal der Stenose (CC)

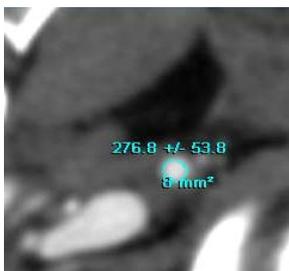


Abb.14:
Messung der Fläche der erkrankungsfreien ACI distal der Stenose (NASCET)

3.6.2 Bestimmung der Kalklast einer Plaque

Die Bestimmung der Kalklast wurde auch auf den axialen MPR-Bildern vollzogen. Am Punkt der maximalen Stenose wurde mit der Messung begonnen. Die Kalkinseln wurden wie bei den Gefäßflächenlumina zuvor umfahren. Im Anschluss an die erste Messung wurde die Plaque distal und proximal der Stenose verfolgt und gemessen. Es wurde nur der Kalkanteil der einen Plaqueentität ausgemessen. An der Karotisbifurkation präsentierte sich oft eine Ausdehnung der Plaque über die ACI hinaus zur Arteria carotis externa (ACE). In diesem Fall musste an der Kalkinsel eine Grenze zwischen den beiden Gefäßen gezogen werden. Die Werte in der Einheit mm^3 wurden pro Schicht notiert. Es wurden auch die Teilvolumenartefakte mitgerechnet. In der Abbildung 15 ist ein Auszug einer Kalklastbestimmung zu sehen.

Für die Auswertung wurde der Kalkanteil der einzelnen Schichten addiert und als Summe in mm^3 angegeben. Die Summe der Schichten in mm gab die Länge der Plaque/der Stenose wieder.

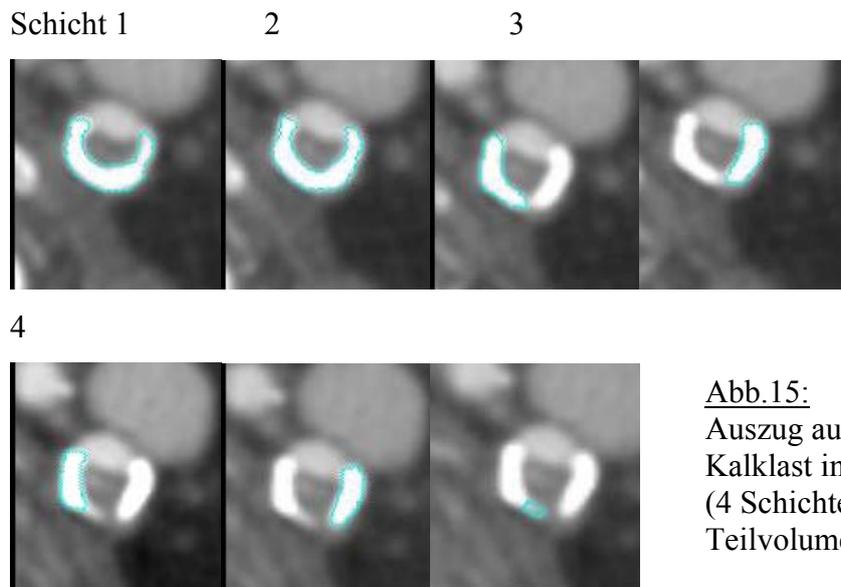


Abb.15:
Auszug aus einer Bestimmung der Kalklast in einer ACI-Stenose (4 Schichten); mit Teilvolumenartefakten

3.7 Statistik

Zur Korrelationsanalyse wurden die jeweiligen Datensätze stratifiziert. Für die Auswertung war es Voraussetzung, dass die untersuchten Gruppen mindestens aus $n=10$ bestanden.

Es wurden drei Gruppen für die Stenoseschweregrade gebildet (in Anlehnung an die Studie von Rothwell et al. (1994a und b)):

(1) 30-69% - mittelgradig; (2) 70-99% - hochgradig; (3) 100% - verschlossen.

Die in der Studie von Rothwell et al. (1994 a und b) berücksichtigte niedriggradige Gruppe (0-29%) fiel durch das Einschlusskriterium $\geq 50\%$ heraus.

Zur Auswertung des Kalkvolumens wurden zum einen 5 und zum anderen 2 Kalkvolumengruppen gebildet:

- 5 Gruppen: (1) 0-399mm³; (2) 400-799mm³; (3) 800-1199mm³;
(4) 1200-1600mm³; (5) >1600mm³
- 2 Gruppen: (1) 0-400mm³; (2) >400mm³

Zur Auswertung der Klinik wurden 6 Klinikgruppen gebildet:

- (1) asymptomatisch mit älteren Infarkten in der Bildgebung
- (2) sonstige Manifestation (Schwindel, Synkope etc.)
- (3) TIA ohne Infarkt in Bildgebung, Amaurosis fugax
- (4) TIA mit akutem Infarkt in Bildgebung
- (5) „minor Infarkt“
- (6) „major Infarkt“

Die NIH stroke scale jedes einzelnen Patienten wurde in der entsprechenden Akte nachgesehen.

Über die definierten Stenosegruppen wurde die Übereinstimmung zwischen Dopplersonographie und CTA, Dopplersonographie und DSA sowie zwischen CTA und DSA ermittelt. Dafür wurden die Übereinstimmungen insgesamt (für alle drei Gruppen) und in den einzelnen Gruppen bestimmt. Für die einzelnen Gruppen ergaben sich eine absolute Übereinstimmung, d.h. im Verhältnis zum Gesamtkollektiv ($n=50$), und eine relative Übereinstimmung, d.h. im Verhältnis zur insgesamten Übereinstimmung. Alle Ergebnisse wurden in absoluten Zahlen ($n=x$) und Prozentzahlen angegeben. Die Sensitivität in Prozent gibt die Fähigkeit der CTA bzw. der Dopplersonographie im Vergleich zur DSA oder Dopplersonographie bzw. DSA an, 70-99%ige Stenosen zu erkennen.

Als zweites wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt:

die Messergebnisse der CTA wurden mit denen der Dopplersonographie sowie der DSA, die der Dopplersonographie mit denen der DSA korreliert. Dieser Korrelationskoeffizient wurde auch zur Bestimmung der Korrelation der Messmethoden Durchmesser sowie Querschnittsfläche nach ECST, CC und NASCET mit dem Kalkvolumen (in mm³), Stenosenlänge (in mm) sowie Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm³/mm) verwendet.

Für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Faktoren Stenosegrad, Kalklast, Klinik und Oberflächenmerkmalen untereinander wurde der U-Test von Mann und Whitney (=Rangsummentest oder Wilcoxon-Test for 2 samples) gewählt. Zur graphischen Darstellung der Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. der Zusammenhänge der Faktoren wurden abgewandelte Säulendiagramme gewählt.

Zusätzlich wurde der Mittelwert mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) zum Vergleich ermittelt.

Für die Untersuchung des Stenosegrades mit den anderen Faktoren wurde der mit der CTA ermittelte Durchmesser nach CC verwendet. Die Entscheidung fiel aus folgenden Gründen auf CC: Die Carotis communis kommt am besten zur Darstellung, da sie meist von atherosklerotischen Prozessen verschont bleibt und von keinen anderen Gefäßen überlagert wird. Die Präsentation des Gefäßes ist auf diese Weise im Vergleich zu ECST und NASCET optimal möglich.

Die p- Werte wurden folgendermaßen gewertet:

$p \leq 0,001$ hochsignifikant

$p \leq 0,01$ sehr signifikant

$p \leq 0,05$ signifikant

$0,05 < p < 0,1$ Tendenz zur Signifikanz

Für die Bestimmung dieses Wertes und für die anderen statistischen Auswertungen wurde das Programm Microsoft Excel aus Windows XP und Statistika Version 7,1 (StatSoft) verwendet.

4. Ergebnisse

Der Unterschied zwischen den Frauen und Männern im durchschnittlichen Stenosegrad hatte eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,095$; Abb.16).

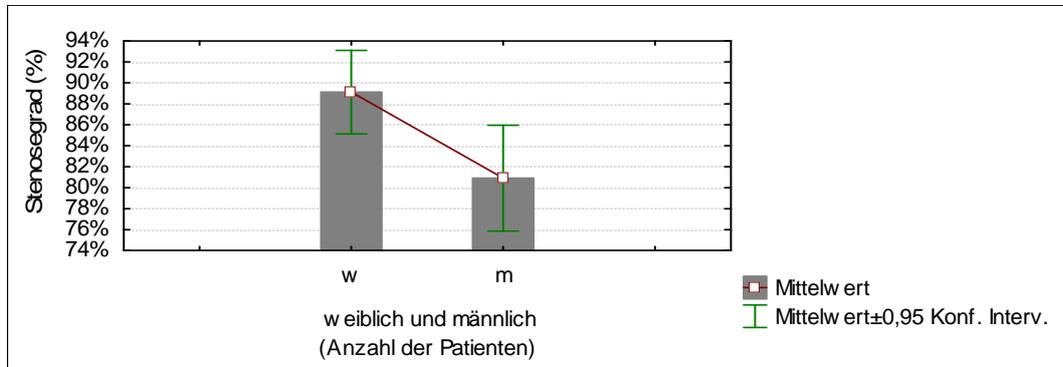


Abb. 16: Säulendiagramm zum Vergleich des durchschnittlichen Stenosegrades beim weiblichen (w) und männlichen (m) Kollektiv ($p=0,095$)

Von den $n=50$ ACI- Stenosen waren 41 glatt (82%) und 9 ulzeriert (18%). Die exzentrischen Stenosen waren mit $n=33$ (66%) häufiger als die zentrischen mit $n=17$ (34%).

4.1 Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Bestimmung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen

4.1.1 CTA und Dopplersonographie

Die Korrelation nach Spearman zwischen den Stenosegraden in Prozent von der Dopplersonographie und den Stenosegraden nach ECST, CC und NASCET der zwei Messmethoden Flächenbestimmung und Durchmesserbestimmung in der CTA war sehr signifikant $r=0,43$ ($p=0,0017$) bis hochsignifikant $r=0,58$ ($p=0,000012$) (Tab.4; Abb.17: Korrelation der Querschnittsfläche berechnet analog ECST mit der Dopplersonographie)

Doppler und CTA Durchmesser	r (p)	r (p)	Doppler und CTA Querschnittsfläche
ECST	0,48 (0,00037)	0,58 (0,000012)	ECST
CC	0,45 (0,00095)	0,57 (0,000017)	CC
NASCET	0,43 (0,0017)	0,52 (0,00012)	NASCET

Tab.4: Korrelation nach Spearman von Dopplersonographie (Doppler) und CTA Durchmesser sowie Querschnittsfläche

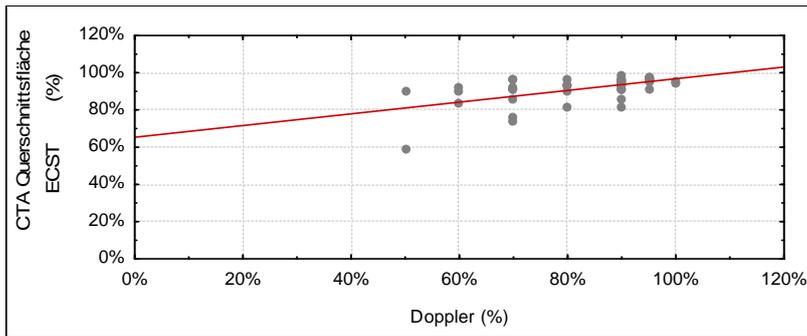


Abb.17: Scatterplot der Korrelation zwischen CTA Querschnittsfläche ECST und Dopplersonographie (Doppler) ($r=0,58$; $p=0,000012$)

Die absolute und relative Übereinstimmung in den definierten Stenosegruppen (siehe Kapitel Statistik) zwischen der Dopplersonographie und der CTA in den jeweiligen sechs Messungen zeigt die Tab.5. Die absolute Übereinstimmung der Flächenbestimmung nach ECST in allen drei Stenosegruppen mit 88% ist hervorzuheben. Weiterhin hat der Durchmesser nach NASCET 48% und die Querschnittsfläche nach NASCET 26% des absoluten Kollektivs im Vergleich zur Dopplersonographie als geringgradiger eingeschätzt.

	CTA D ECST und Doppler	CTA D CC und Doppler	CTA D NASCET und Doppler	CTA QF ECST und Doppler	CTA QF CC und Doppler	CTA QF NASCET und Doppler
Übereinstimmung in allen 50 Fällen Anzahl und %	42 84%	42 84%	22 44%	44 88%	43 86%	33 66%
Übereinstimmung in Gruppe (1) Anzahl Absolut(%), relativ(%)	1 2%, 2%	0 0%, 0%	3 6%, 14%	1 2%, 2%	0 0%, 0%	3 6%, 9%
Übereinstimmung in Gruppe (2) Anzahl Absolut(%), relativ(%)	41 82%,98%	42 84%, 100%	19 38%, 86%	43 86%,98%	43 86%,100 %	30 60%,91%
Übereinstimmung in Gruppe (3) Anzahl Absolut(%), relativ (%)	0 0%, 0%	0 0%, 0%	0 0%, 0%	0 0%, 0%	0 0%, 0%	0 0%, 0%
CTA im Vergleich zum Doppler als (1) statt (2) eingestuft (Anzahl) und umgekehrt	2 4	1 5	24 2	0 4	0 5	13 2

Tab.5: Übereinstimmung zwischen CTA und Dopplersonographie (Doppler) in allen drei definierten Stenosegruppen

(D=Durchmesser, QF=Querschnittsfläche. Prozentwerte der Übereinstimmung in den einzelnen Gruppen werden folgendermaßen ausgedrückt: absolute Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= 50 Stenosen), relative Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= n Stenosen, die insgesamt übereingestimmt haben); es wurden von der Dopplersonographie (Doppler) zwei Stenosen als Verschluss gewertet, die von der CTA als hochgradig angesehen wurden)

4.1.2 CTA und DSA

Die Korrelation nach Spearman zwischen den Stenosegraden in Prozent der DSA nach ECST, CC sowie NASCET und CTA nach ECST, CC sowie NASCET der zwei Messmethoden Flächen- und Durchmesserbestimmung ergab keine ($r=0,35$, $p=0,11$) oder eine gegenseitige Korrelation ($r=-0,07$, $p=0,74$) (Tab.6).

DSA und CTA Durchmesser	r (p)	r (p)	DSA und CTA Querschnittsfläche
ECST	-0,11 (0,63)	0,23 (0,30)	ECST
CC	- 0.07 (0,74)	0,35 (0,11)	CC
NASCET	- 0,16 (0,47)	0,25 (0,26)	NASCET

Tab.6: Korrelation nach Spearman von DSA und CTA Durchmesser sowie Querschnittsfläche

Die absolute und relative Übereinstimmung in den definierten Stenosegruppen zwischen der DSA und der CTA in den jeweiligen sechs Messungen zeigt die Tab.7.

Die absolute Übereinstimmung bei der Querschnittsfläche ECST mit DSA ECST, Querschnittsfläche CC und DSA CC sowie dem Durchmesser ECST und DSA ECST ist mit 95% hervorzuheben. In der Stenosegruppe (2) lag die relative Übereinstimmung zwischen allen Messungen der CTA bis auf die Querschnittsfläche nach NASCET und der entsprechenden Messung in der DSA bei 100%.

Es kam auch zu Unterschätzungen auf der Seite der DSA und CTA. Die Ergebnisse von NASCET sind hervorzuheben: es wurden mit dem Durchmesser 8 Stenosen (36%) und mit der Querschnittsfläche 2 Stenosen (9%) im Vergleich zur DSA als mittelgradig statt hochgradig eingeschätzt.

	CTA D ECST und DSA ECST	CTA D CC und DSA CC	CTA D NASCET und DSA NASCET	CTA QF ECST und DSA ECST	CTA QF CC und DSA CC	CTA QF NASCET und DSA NASCET
Übereinstimmung in allen 22 Stenosegraduierungen Anzahl und %	21 95%	20 91%	9 41%	21 95%	21 95%	17 77%
Übereinstimmung in Gruppe (1) Anzahl absolut(%), relativ(%)	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	2 9%,12%
Übereinstimmung in Gruppe (2) Anzahl absolut(%), relativ(%)	21 95%,100%	20 91%,100%	9 41%,100%	21 95%,100%	21 95%,100%	15 68%,88%
Übereinstimmung in Gruppe (3) Anzahl absolut(%), relativ (%)	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%

DSA im Vergleich zur CTA als (1) statt (2) eingestuft (Anzahl) und umgekehrt	1 0	1 1	5 8	1 0	1 0	3 2
--	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Tab. 7: Übereinstimmung zwischen CTA und DSA in allen drei definierten Stenosegradgruppen

(D=Durchmesser, QF=Querschnittsfläche. Prozentwerte der Übereinstimmung in den einzelnen Gruppen werden folgendermaßen ausgedrückt: absolute Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= 22 Stenosen), relative Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= n Stenosen, die insgesamt übereingestimmt haben))

4.1.3 Dopplersonographie und DSA

Im nächsten Abschnitt wird die Korrelation nach Spearman zwischen den Stenosegraden der DSA nach ECST, CC und NASCET in Prozent und der Dopplersonographie in Prozent betrachtet. Insgesamt war die Korrelation zwischen der DSA und der Dopplersonographie signifikant bis sehr signifikant (Tab.8). Die Abb.18 zeigt die Korrelation der DSA nach CC mit der Dopplersonographie ($r=0,54$, $p=0,0098$).

	Doppler/ DSA ECST	Doppler/ DSA CC	Doppler/ DSA NASCET
r	0,42	0,54	0,49
(p)	(0,049)	(0,0098)	(0,021)

Tab.8: Korrelation nach Spearman von DSA und Dopplersonographie (Doppler)

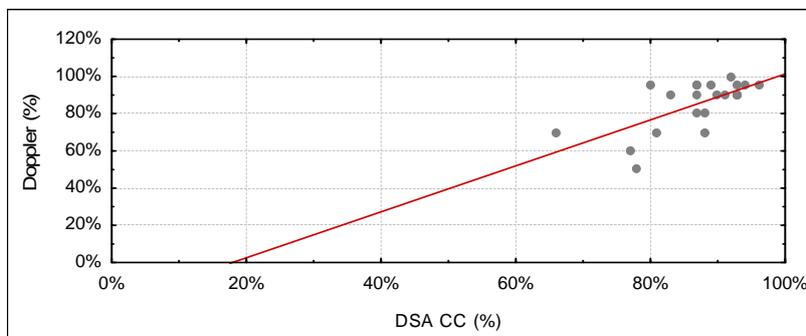


Abb.18: Scatterplot der Korrelation zwischen DSA CC und Dopplersonographie (Doppler) ($r=0,54$; $p=0,0098$)

Aus den Ergebnissen der Übereinstimmung zwischen der DSA nach ECST, CC sowie NASCET und der Dopplersonographie in den definierten Stenosegruppen geht folgendes hervor (Tab.9): Die absolute Übereinstimmung der DSA mit der Dopplersonographie lag bei allen drei Messmethoden bei 82%. In der Stenosegruppe der hochgradigen Stenosen (2) kam es bei ECST und CC zu einer absoluten Übereinstimmung von 82% und einer relativen von 100%.

	Doppler und DSA ECST	Doppler und DSA CC	Doppler und DSA NASCET
Übereinstimmung in allen 22 Fällen Anzahl und %	18 82%	18 82%	18 82%
Übereinstimmung in Gruppe (1) Anzahl absolut(%), relativ (%)	0 0%, 0%	0 0%,0%	2 9%, 11%
Übereinstimmung in Gruppe (2) Anzahl absolut(%), relativ (%)	18 82%,100%	18 82%,100%	16 73%,89%
Übereinstimmung in Gruppe (3) Anzahl absolut(%), relativ (%)	0 0%,0%	0 0%,0%	0 0%,0%
DSA im Vergleich zum Doppler als (1) statt (2) eingestuft (Anzahl) und umgekehrt	1 2	1 2	3 0

Tab.9: Übereinstimmung zwischen DSA und Dopplersonographie (Doppler) in allen drei definierten Stenosegradgruppen

(Prozentwerte der Übereinstimmung in den einzelnen Gruppen werden folgendermaßen angegeben: absolute Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= 22 Stenosen), relative Übereinstimmung (Übereinstimmung in der Gruppe im Verhältnis zu 100%= 18 Stenosen, die insgesamt übereingestimmt haben); es wurde von der Dopplersonographie (Doppler) nur eine Stenose als Verschluss gewertet, die von der DSA als hochgradig angesehen wurde)

4.2 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast

Es konnte mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten Spearman kein signifikanter bzw. zum Teil ein gegensinniger Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad in Prozent nach den Messmethoden Durchmesser- und Querschnittsbestimmung mit den jeweiligen Messungen nach ECST, CC, NASCET und dem Kalkvolumen in mm³, der Stenoselänge in mm sowie dem Verhältnis Kalkvolumen/Länge der Stenose in mm³/mm aufgezeigt werden (Tab.im Anhang Kap.8). Die Korrelation nach Spearman zwischen dem Kalkvolumen in mm³ und der Länge der Stenose in mm ergab mit $r=0,74$ ($p<0,001$) einen hochsignifikanten Zusammenhang (Abb.19).

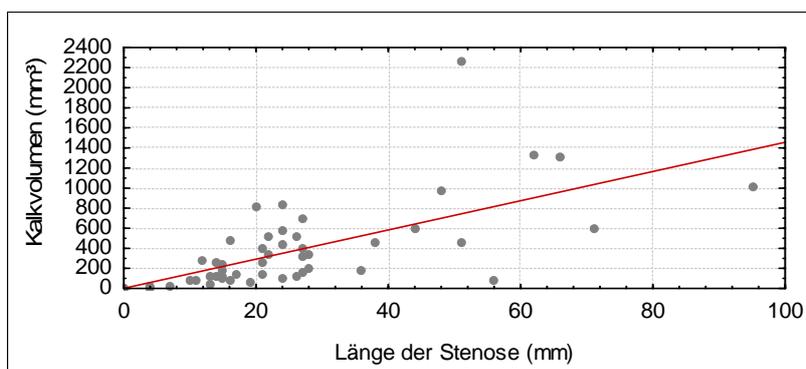


Abb.19: Scatterplot der Korrelation zwischen Kalkvolumen (mm³) und Länge der Stenose (mm) ($r=0,74$; $p<0,001$)

Im Folgenden werden die Kalkvolumengruppen und die Stenosegruppen betrachtet. Dabei wird nur auf die Gruppe der hochgradigen Stenosen (2) am Beispiel der CC-Methode im Durchmesser eingegangen. Nach der Durchmesserbestimmung nach CC wurden 49 der 50 Stenosen in die Stenosegruppe (2) eingestuft, deren Kalklast nach den Kalkvolumengruppen an dieser Stelle betrachtet werden soll. Von den 49 hochgradigen Stenosen hatten 31 eine Kalklast von 0-399mm³ (Gruppe 1), 11 von 400-799mm³ (Gruppe 2), 4 von 800-1199mm³ (Gruppe 3), 2 von 1200-1600mm³ (Gruppe 4) und 1 von >1600mm³ (Gruppe 5). Dabei hatten die 31 Stenosen eine mittlere Stenosenlänge von 17,41mm ±11,31 und die 11 eine von 33,09mm ± 15,71. Der Unterschied war sehr signifikant mit $p=0,0026$. Die 31 Stenosen wiesen einen mittleren Stenosegrad von 80% ± 6 und die 11 einen von 81% ± 4 auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,98$).

Im nächsten Abschnitt wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den beiden Kalkvolumengruppen (1) 0-400mm³ sowie (2) >400mm³ und den Stenosegraden der Durchmesserbestimmung CC herzustellen. Von den 49 hochgradigen Stenosen der CC (70-99%) hatten 32 (65 %) ein Kalkvolumen von 0-400mm³ und 17 (35 %) ein Volumen von >400mm³. Die einzige mittelgradige Stenose wies ein Kalkvolumen von 0-400mm³ auf. Die 32 Stenosen hatten eine mittlere Stenosenlänge von 17,63mm ± 11,31 und die 17 eine von 41,71mm ± 21,50. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war hoch signifikant ($p=0,000063$, Abb.20). Der Mittelwert der Stenosegrade des Durchmessers nach CC lag für die Kalkvolumengruppe (1) bei 80% ± 6 und für (2) bei 82% ± 5. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,44$).

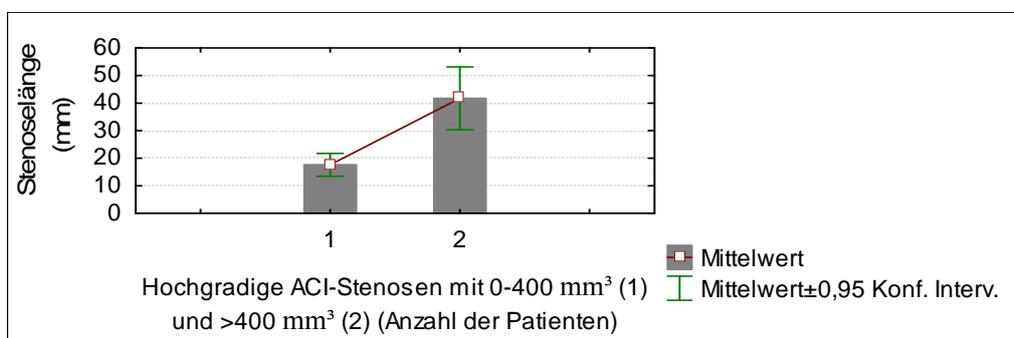


Abb.20: Säulendiagramm zum Vergleich der durchschnittlichen Stenosenlänge bei hochgradigen Stenosen mit einem Kalkvolumen von 0-400mm³ und >400mm³

4.3 Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen

4.3.1 Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Kalklast

Das durchschnittliche Kalkvolumen war bei den glatten Stenosen mit $392,10\text{mm}^3 \pm 456,32$ nicht signifikant höher als das durchschnittliche Kalkvolumen der ulzerierten Stenosen mit $298\text{mm}^3 \pm 188,54$ ($p=0,91$). Die ulzerierten Stenosen waren mit einer durchschnittlichen Länge von $20,56\text{mm} \pm 8,55$ nicht signifikant kürzer als die glatten Stenosen mit $26,88\text{mm} \pm 20,70$ ($p=0,91$). Das durchschnittliche Verhältnis Kalkvolumen/Länge der Stenose war bei beiden ähnlich: $12,68\text{mm}^3/\text{mm} \pm 10,30$ bei den glatten, $13,56\text{mm}^3/\text{mm} \pm 9,43$ bei den ulzerierten Stenosen ($p=0,74$).

Die zentrischen Stenosen hatten kein signifikant größeres Kalkvolumen mit $420\text{mm}^3 \pm 551,94$ als die exzentrischen Stenosen mit $352,12\text{mm}^3 \pm 334,45$ ($p=0,9$). Die zentrischen waren durchschnittlich $27,35\text{mm} \pm 24,57$ und die exzentrischen $24,91\text{mm} \pm 15,76$ lang. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p=0,68$).

4.3.2 Zusammenhang zwischen Oberflächenmerkmalen und Stenosegrad

Die 41 glatten Stenosen hatten nach der CC- Methode im Durchmesser einen durchschnittlichen Stenosegrad von $80\% \pm 6$ und die 9 ulzerierten Stenosen einen von $81\% \pm 5$. Bei den 17 zentrischen Stenosen lag der durchschnittliche Wert der Stenosegrade bei $82\% \pm 6$ und bei den exzentrischen bei $80\% \pm 5$. Der Unterschied war zwischen glatt und ulzeriert nicht signifikant ($p=0,76$). Zwischen zentrisch und exzentrisch bestand eine Tendenz zum signifikanten Unterschied ($p=0,089$, Abb.21).

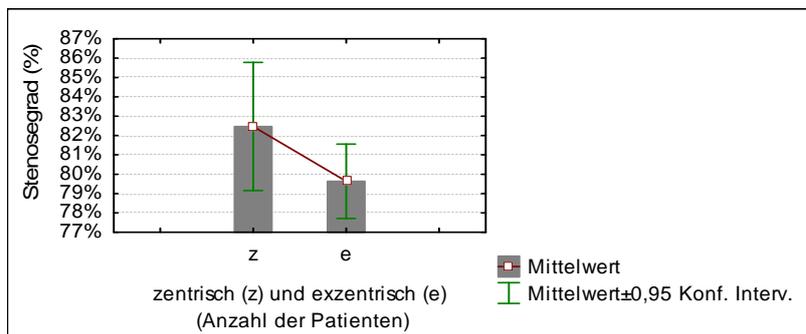


Abb.21: Säulendiagramm zum Vergleich des durchschnittlichen Stenosegrades von zentrischen und exzentrischen Stenosen

4.4. Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie

4.4.1 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Symptomatik

Im nächsten Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen den Klinikgruppen und Stenosegraden beschrieben.

Die Klinikgruppe (1) hatte einen durchschnittlichen Stenosegrad im Durchmesser CC von $81,33\% \pm 0$, (2) von $75,20\% \pm 3$, (3) von $81,31\% \pm 6$, (4) von $84,25\% \pm 2$, (5) von $80,06\% \pm 6$, und (6) von $82\% \pm 6$. Der Unterschied zwischen den Gruppen (3) und (5) wurde aufgrund der geeigneten Gruppengrößen geprüft und stellte sich als nicht signifikant heraus ($p=0,66$).

4.4.2 Zusammenhang zwischen Kalklast und Symptomatik

Das durchschnittliche Kalkvolumen in mm^3 lag bei der Klinikgruppe (1) bei $187 \pm 207,28$, bei (2) bei 495 ± 447 , bei (3) bei $488,62 \pm 622,69$, bei (4) bei $412,75 \pm 286,96$, bei (5) bei $301,19 \pm 244,44$ und bei (6) bei $322,56 \pm 334,1$. Der Unterschied zwischen den Gruppen (3) und (5) wurde aufgrund der geeigneten Gruppengrößen geprüft und stellte sich als nicht signifikant heraus ($p=0,96$).

Die durchschnittliche Länge der Stenose in mm betrug bei der Klinikgruppe (1) $24 \pm 23,55$, bei (2) $30,2 \pm 20,61$, bei (3) $23,15 \pm 17,06$, bei (4) $20,25 \pm 4,82$, bei (5) $28,25 \pm 16,71$ und bei (6) $25,56 \pm 25,76$. Der Unterschied zwischen (3) und (5) wurde aufgrund der geeigneten Gruppengröße geprüft und war nicht signifikant ($p=0,47$).

Die beiden Kalkvolumengruppen (1) $0-400\text{mm}^3$ und (2) $>400\text{mm}^3$ verteilten sich auf die Klinikgruppen (1)-(6) wie folgt: 2 von der Klinikgruppe (1) hatten ein Kalkvolumen entsprechend der ersten Gruppe und eine Stenose entsprechend der Gruppe (2). Bei der Klinikgruppe (2) lag bei 3 Stenosen ein Kalkvolumen von $0-400\text{mm}^3$ und bei zwei Stenosen eines von $>400\text{mm}^3$ vor. In der Klinikgruppe (3) hatten 8 ein Volumen entsprechend Kalkvolumengruppe (1) und 5 entsprechend (2). In der Klinikgruppe (4) teilten sich die vier Stenosen gleichermaßen auf die Kalkvolumengruppen auf. Die Klinikgruppe (5) der „minor Infarkte“ hatte in 11 Fällen ein Kalkvolumen entsprechend (1) und in 5 Fällen entsprechend (2). In der Klinikgruppe (6) der „major Infarkte“ lag bei 7 Stenosen ein Kalkvolumen von $0-400\text{mm}^3$ und bei 2 Stenosen eines von $>400\text{mm}^3$ vor.

5. Diskussion

Der Schlaganfall ist häufig, wird zu einem großen Teil von der atherosklerotischen Karotiskrankheit verursacht und ist von großer sozioökonomischer Relevanz. Aufgrund der Schlaganfallhäufigkeit (Kap.1.1, S.3) spielen die optimale Diagnostik und Therapie (auch primäre und sekundäre Prävention) eine große Rolle im klinischen Management des Schlaganfalls. Dabei nehmen neuere Techniken wie die CTA einen immer größeren Platz ein.

5.1 Vergleich der drei diagnostischen Verfahren CTA, Dopplersonographie und DSA bezüglich der Bestimmung von hämodynamisch signifikanten ACI- Stenosen

An das in der Untersuchung des Schlaganfalls und insbesondere der Karotisstenose angewendete diagnostische Verfahren sind verschiedene Anforderungen gestellt.

Im Hinblick auf die wichtige Entscheidung zwischen konservativer Therapie, Karotisendarterektomie bzw. Implantation eines Stents sollte eine genaue Einschätzung und Bestimmung des Stenosegrades der ACI-Stenose durch die angewendete Methode erfolgen. Dies zeichnet sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit und fehlende Untersucherabhängigkeit aus. Für den Patienten und den Untersucher sollte die Durchführung ein möglichst großen Nutzen und geringes Risiko (nicht-invasiv oder minimal invasiv) bedeuten (Mildenberger et al. (1997)). Weiterhin sollte sie mit einem geringen zeitlichen und kostengünstigen Aufwand verbunden (Moll et al. (2000)) sowie jederzeit verfügbar sein. Wie aus der Einleitung bereits hervorgeht, wird die CTA diesen Anforderungen gerecht. In der vorliegenden Arbeit sollte untermauert werden, dass sie im Vergleich mit der Dopplersonographie und der DSA den Anforderungen bezüglich der Stenosemessung und weiteren Stenosebeschreibung genauso gut oder besser gerecht wird.

5.1.1 CTA und Dopplersonographie

Aufgrund der Einschränkungen der Dopplersonographiebeurteilung hat die CTA (bzw. MRA) als nicht-invasive Methode in dem diagnostischen Management u.a. der Karotisstenose (v.a. atherothrombotischer Genese) an Bedeutung gewonnen. Sie wurde zur die Dopplersonographie unterstützenden Methode, zum zweiten Verfahren („second-level“) deklariert (Back et al. (2000), Collins et al. (2005), Debernardi et al. (2004)). Dies wird u.a. mit der Untersucherabhängigkeit und schlechten Präsentation der Bilder auf Seiten der Dopplersonographie begründet (Bucek et al. (2003)). Die in der vorliegenden Arbeit

verwendeten Dopplersonographiebefunde wurden von erfahrenen Neurologen supervisiert, um vergleichbare, homogene Befunde zu erhalten und die Untersucherabhängigkeit zu reduzieren.

In der Studie von Belsky et al. (2000) wurde aufgezeigt, dass die Durchführung der CTA nach Beurteilung mittelgradiger und hochgradiger Stenosen oder Verschlüssen durch die Dopplersonographie besonders in der Therapiewahl (Karotisendarterektomie u.a.) indiziert ist. Chen et al. unterstützten 2004 dieses Vorhaben, indem sie der CTA die Fähigkeit, die DSA in der Kontrolle von durch die Dopplersonographie beurteilten Verschlüssen bzw. subtotaler Verschlüssen von Karotisarterien ablösen zu können, zusprechen (Sensitivität der CTA von 100%). Die CTA kann weiterhin zu Rate gezogen werden, wenn die prä- und postoperative Beurteilung durch die Duplexsonographie unzuverlässig ausfällt (Moll et al. (2001)) oder es um die Beurteilung von Restenosen nach Stenting geht (Sitzer (2006)).

Frühere Studien haben die Übereinstimmung der CTA mit der Karotisdopplersonographie in der Einschätzung von Karotisstenosen untersucht: Debernardi et al. (2004) kamen zu einer Übereinstimmung von 75,6%, wobei diese in der Beurteilung von geringgradigen nur bei 61,1% und hochgradigen Stenosen bei 69,1% lag. Die Studie von Belsky et al. (2000), die ebenfalls wie Debernardi et al. (2004) alle Schweregrade integrierten, wies eine Übereinstimmung von 78% aller Fälle auf. Die vorliegende Arbeit kam zu einer ähnlich hohen Übereinstimmung zwischen CTA und Dopplersonographie. Die beste Übereinstimmung von 88% war zwischen der CTA in der Querschnittsfläche nach ECST und der Dopplersonographie zu verzeichnen. In der Gruppe der hochgradigen Stenosen (70-99%) nahmen die Werte bis zu 100% an. Die Arbeit konnte zeigen, dass die Ergebnisse der CTA und der Dopplersonographie in der Bestimmung von ACI-Stenosen $\geq 50\%$ vergleichbar sind.

Nichtsdestotrotz wird die CTA nicht im Rahmen der Routine als erste Beurteilungsinstanz der Karotisstenosen durchgeführt (McKinney et al. (2005)). Dafür werden einige Gründe genannt: Es handelt sich im Vergleich zur Dopplersonographie um ein teureres Verfahren, das zudem noch durch die Verabreichung von intravenösem iodiertem Kontrastmittel für den Patienten Komplikationen bedeuten kann (McKinney et al. (2005)). Außerdem wird der Patient einer höheren Strahlenbelastung bei der Durchführung der neueren Mehr-Zeilen-CT-Geräte, wie auch in dieser Arbeit verwendet, im Vergleich zu anderen diagnostischen Geräten ausgesetzt. Trotz der Entwicklung von Methoden zur Strahlendosisersparung ist die Strahlendosis im Vergleich zur Dopplersonographie nicht wegzudiskutieren (Herzog et al. (2002)). Es wird ein Defizit in den Dopplersonographiebefunden im klinischen Alltag bemerkt. Die für den Chirurgen und Neurointerventionalisten notwendigen Details zum Gefäß werden häufig nicht

im Befund beschrieben (Kupinski (2000)). In der vorliegenden Arbeit war es nicht möglich, die Charakterisierung der Oberflächenmerkmale und der Plaques von Seiten der Dopplersonographie zu beleuchten, da nicht alle Befunde diese Details beinhalteten. Bei präziserer Dokumentation wäre die Dopplersonographie bis auf die erwähnten Ausnahmen für die Beurteilung von Karotisstenosen vor der Operation bzw. Intervention ausreichend.

5.1.2 CTA und DSA

In einigen früheren Studien wurde schon die Verlässlichkeit der CTA in der Beurteilung von Stenosen (Leclerc et al. (1995), Wardlaw et al. (2006)) und Verschlüssen der Karotisarterie (Mildenberger et al. (1997)) auf axialen Bildern gezeigt, was die Ablösung der DSA unterstützt. Nach Mildenberger et al. (1997) muss nach einer durch die CTA diagnostizierten Einengung des Gefäßdurchmesserlumens <50% keine invasive Diagnostik durchgeführt werden. Wenn im vor- und nachgeschalteten Stromgebiet keine zusätzlichen Gefäßveränderungen wie Tandemstenosen in der CTA gefunden werden, spricht nichts gegen eine auf der CTA gestützten Durchführung einer Karotisoperation oder PTA ohne weitere Gefäßdiagnostik (Mildenberger et al. (1997)). Die Sensitivität der CTA lag in der Beurteilung von 70-99%igen Stenosen im Vergleich zur DSA bei 76% und die Spezifität bei 94% (Wardlaw et al. (2006)). In anderen Studien erreichte die Einschicht-Spiral-CTA in der Beurteilung dieser Stenosen eine Sensitivität zwischen 73 und 100% sowie Spezifität von 92-100% (Anderson et al. (2000), Randoux et al. (2001)). In der Studie von Anderson et al. (2000) war die Korrelation zwischen der Dopplersonographie und DSA schlechter als die zwischen der CTA und der DSA. In der vorliegenden Arbeit fiel die Korrelation nach Spearman für die Dopplersonographie und der DSA besser aus als für die CTA und DSA. Dies kann durch die ungenügende Projektion der DSA-Bilder erklärt werden. Bei der Korrelation mit der Dopplersonographie fällt dies nicht so stark ins Gewicht, da sie nicht wie die CTA kleine Unterschiede in der Stenosegraduierung macht. Die Dopplersonographie unterscheidet die Stenosengrade nur in 50-60, 70, 80, 90 und 95%. Eine Annäherung von Seiten der CTA und DSA ist somit leichter als zwischen diesen beiden, da sie die feinen Abstufungen durch Berechnung über ECST, CC und NASCET vornehmen. Andere Studien haben genauso wie die vorliegende Arbeit eine Mehrschicht-CTA verwendet. Dabei erreichte sie mit der DSA wiederum als Referenz eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 96% in der Graduierung von Stenosen. Sie stimmte in der Diagnostik von Stenosen >70% völlig mit der DSA überein (Sensitivität und Spezifität von 100%) (Fraiola et al. (2003), Pediconi et al. (2003)). In der Studie von Chen et al. (2004) stimmten die Beurteilung von

Verschlüssen und subtotalen Verschlüssen der Karotisarterie durch die 4-Zeiler-CTA und DSA in 100% überein. In der vorliegenden Arbeit lag die Sensitivität in der Erkennung von 70-99%igen ACI-Stenosen für alle Durchmesserbestimmungen (ECST, CC, NASCET) und die Querschnittsflächen CC und ECST bei 100%. NASCET fiel in der Querschnittsfläche mit einer Sensitivität von 88% heraus. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen DSA und CTA gezeigt werden, was bereits diskutiert wurde und durch das zu kleine Kollektiv zusätzlich zu erklären ist. Andere frühere Studien konnten zeigen, dass die CTA in der Beurteilung von nahe der Bifurkation gelegenen ACI-Stenosen in Prozent stark mit der konventionellen Angiographie korreliert (Cinat et al. (1998), Cumming et Morrow (1995), Sameshima et al. (1999)). Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit haben Cumming et Morrow (1995) die Diagnostik von Karotisstenosen an der Bifurkation durch die CTA und konventionelle Angiographie prospektiv verglichen und nicht retrospektiv. Dies hatte den Vorteil, dass die für die Bestimmung des Stenosegrades notwendigen Projektionen vorgenommen werden konnten. In der vorliegenden Arbeit sind die Projektionen, die retrospektiv für die Messung der Schweregrade verwendet wurden, im klinischen Alltag zum Ausschluss von Verschlüssen der ACI entstanden. Weiterhin wurden bei Cumming et Morrow alle Grade von 0 bis 100% eingeschlossen, was auch Auswirkungen auf die Korrelation haben könnte. Genauso stark war die Korrelation in der retrospektiven Studie von Mildenerger et al. (1997), bei der auch alle Stenosegrade bis zum Verschluss vertreten waren. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass z.T. bei den beschriebenen Studien keine bzw. schwache Einschlusskriterien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit bestanden.

5.1.3 Dopplersonographie und DSA. Welche Rolle bleibt der DSA?

Dass sich die Dopplersonographie in der Diagnostik von ACI-Stenosen als Screeningmethode bewährt hat, zeigte auch die Übereinstimmung mit der DSA in der vorliegenden Arbeit. Sie erreichte in der Erkennung von hochgradigen Stenosen eine Sensitivität, mit der DSA nach CC und ECST als Referenz, von 100%. Die von der Dopplersonographie als Verschlüsse diagnostizierten ACI-Stenosen wurden von der DSA und der CTA als hochgradige Stenosen ausgemessen, was eine Indikation für die Durchführung der CTA oder eines anderen Verfahrens nach sich zieht. Die Übereinstimmung der DSA in allen drei definierten Stenosegruppen war insgesamt mit der CTA (>90%) höher als mit der Dopplersonographie (etwa 80%).

Es belegten Studien die Möglichkeit der genauen Beurteilung von Karotisverschlüssen durch eine Kombination von Dopplerultraschall und MRA (Ruggieri et al. (1992), Summers et al.

(2001)). Dadurch, dass bei der CTA eine genaue Darstellung des Gefäßlumens innerhalb der Stenosefläche in kurzer Untersuchungsdauer ermöglicht wird, ist sie der MRA bisher vorzuziehen (Marks et al. (1993)). Außerdem ist die MRA teurer und nicht in jeder Klinik jederzeit verfügbar. Im Hinblick auf die Plaquebeurteilung kann sie die vier wichtigen Bestandteile „fettig, hämorrhagisch, fibrös und verkalkt“ sowie die klinisch bedeutenden dünnen, fibrösen Kappen vulnerabler Stellen abbilden. Die Genauigkeit wurde durch die Beurteilung der Pathologen (ex vivo) bestätigt (Yuan et al. (2001)).

Die Dopplersonographie, CTA und MRA werden als gleichwertige Alternativen zur DSA in der genauen Beurteilung von symptomatischen Stenosen der Karotisarterie beschrieben (Patel et al. (2002)). Obwohl sie der DSA in der Diagnostik von Karotisverschlüssen in keiner Hinsicht nachstehen (Moll et Dinkel (2001)), kann die DSA bisher nur durch eine Kombination aus zwei der drei Techniken abgelöst werden (Patel et al. (2002)). In der Ablösung der Katheterangiographie ist die CTA hervorzuheben, die ggf. in Kombination mit der Duplexsonographie im diagnostischen Management des Schlaganfalls auf der ätiologischen Grundlage einer Karotisstenose durchgeführt wird (Collins et al. (2005)).

Welche Rolle spielt die DSA neben der abschließenden Beurteilung von Tandemstenosen noch im klinischen Alltag?

Sie findet Anwendung bei der abschließenden Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz von „hair-line“ oder „pin-point“ Stenosen (Berg et al. (2005), Lev et al. (2003)). Außerdem nimmt sie einen hohen Stellenwert im therapeutischen Management ein (Hagen (1997)). Dies erfolgt in Form der stentgeschützten perkutanen transluminalen Karotisangioplastie (PTCA).

5.1.4 Die Messmethoden ECST, CC und NASCET

In der vorliegenden Arbeit ging es darum, die Messmethode in der CTA aufzudecken, die sich in der klinischen Anwendung am besten bewähren könnte: ECST, CC oder NASCET sowie Durchmesser- oder Querschnittsflächenbestimmung. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob sie weitere Informationen zum Risikoprofil eines Patienten durch Charakterisierung der durch Atherosklerose entstandenen ACI-Stenose liefern kann.

Die Voraussetzung für die Etablierung der Stenosegradbestimmung nach den Berechnungsformeln von ECST, CC und NASCET aus den verschiedenen Durchmessern der ACI-Stenose war der nachgewiesene lineare Zusammenhang zwischen dem in mm gemessenen Durchmesser der Karotisstenose und dem z.B. durch NASCET bestimmten Stenosegrad in Prozent (Bartlett et al. (2006)). Da die Patienten mit einer symptomatisch gewordenen ACI-Stenosen $\geq 70\%$ definitiv von einer Karotisendarterektomie im Vergleich zur

konservativen Therapie profitieren (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991)), ist die Unterscheidung der Stenosegrade in Gruppen, wie in der vorliegenden Arbeit, angebracht. Im Falle der symptomatischen ACI-Stenosen $\geq 50\%$ ist die Indikation bei jedem der Patienten gestellt. Jedoch spielt es eine große Rolle, welche CTA-Messmethode in der neuroradiologischen Routine gewählt wird, um u.a. Unterschätzungen des Stenosegrades zu vermeiden. Es wurde in Studien aufgezeigt, dass es größere und klinisch wichtige Unterschiede zwischen den drei Methoden ECST, CC und NASCET gibt (Rothwell et al. (1994a), (Rothwell et al. (1994b))).

Es haben einige Studien zuvor den Nutzen der Endarterektomie der Karotis bei vorliegender Karotisstenose im Hinblick auf die Schlaganfallprävention untersucht. Dafür haben die einen die Kriterien nach NASCET und die anderen die nach ECST zur Bestimmung des Schweregrades der Stenosen verwendet (Barnett et al. (1998), European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991), (1996), (1998), Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995), Hobson et al. (1993), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991)). Eine Alternative zu diesen beiden Methoden stellt die CC-Methode dar (Rothwell et al. (1994a), (1994b)), die jedoch noch nicht im Rahmen der Karotisendarterektomie untersucht wurde. Im klinischen Alltag werden alle drei Bestimmungen des Stenosegrades angewendet. Die Methode nach NASCET gilt als zuverlässige Methode und findet weit verbreitet Anwendung (Chaturvedi et al. (1997), Gagne et al. (1996)).

Wie jedoch in einigen Studien schon gezeigt, differieren die Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beziehungen zu dem maximalen Lumendurchmesser der ACI-Stenosen erheblich. Als reproduzierbarste Methode hat sich die CC-Methode im Angiogramm erwiesen: Die CC kommt gut zur Darstellung, da sie meist von atherosklerotischen Prozessen verschont bleibt und von keinen anderen Gefäßen überlagert wird. Die Präsentation des Gefäßes ist auf diese Weise im Vergleich zu ECST und NASCET optimal möglich (Hansen et al. (1996), Rothwell et al. (1994a), Rothwell et al. (1994b)). Die CC-Bestimmung war auch in der Studie von Staikov et al. (2000) die reproduzierbarste Methode von allen drei Methoden und im Vergleich zur Dopplersonographie im Angiogramm. Es zeigte sich in dieser Studie wie in der von Rothwell et al. (1994b) folgende Rangfolge beginnend mit der höchsten Reproduzierbarkeit: CC-ECST-NASCET. NASCET war in beiden Studien die von den drei am schlechtesten zu reproduzierende Methode. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden.

Mit der Frage, welche Nachteile bzw. Vorteile die Bestimmungen nach ECST und NASCET aufweisen, haben sich schon die Studien von Rothwell et al. (1994a, 1994b) und Staikov et al. (2000) mit Verwendung der Arteriographie beschäftigt. Bei der ECST-Methode liegt es in der Beurteilung des Untersuchers, wo sich die ursprüngliche arterielle Wand der ACI am Punkt des stenosierenden Bereiches befindet. Dies stellt eine Schwierigkeit dar, die sich auch in der Durchführung der vorliegenden Arbeit gezeigt hat. Weiterhin stellt sich ECST wiederholt in der DSA als sehr problematische Methode dar.

CC und ECST unterscheiden sich in nur 15%, ohne in eine bestimmte Richtung zu tendieren, was durch den häufig gleichgroßen Nenner erklärt werden kann (Rothwell et al. (1994a)). In der Studie von Staikov et al. (2000) stimmten CC und ECST in 97% der Messungen überein und hatten damit die beste Übereinstimmung. ECST und NASCET stimmten hingegen nur in 83% sowie CC und NASCET in 80% überein. Bereits im Jahre 1987 haben Williams et Nicolaides mit der Auswertung von Arteriogrammen gezeigt, dass zwischen dem Durchmesser der proximalen ACC und dem Durchmesser des Bulbus des ACI ein linearer Zusammenhang ($r=0,74$) besteht. Hingegen korrelierte der Durchmesser der distalen ACI schlecht mit dem des Bulbus ($r=0,41$). Die Messergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten diese Beziehung widerspiegeln. Die ECST-Methode eignet sich hinsichtlich der Entscheidung über eine Intervention gut, da sie im Bereich der hochgradigen Stenosen (70-99%) sensitiv ist. Es besteht jedoch auf Seiten von ECST das Problem der Überschätzung der Stenose. In der Einschätzung der geringgradigen Stenosen ist ihre Reproduzierbarkeit am größten. In der Rothwell-Studie war der geschätzte Lumendurchmesser der ursprünglichen ACI an der Stenose durchschnittlich genauso groß wie der gemessene Durchmesser der ACC. Bei CC und NASCET bestehen Unterschiede in 51% der Fälle, von denen NASCET 99,9% als zu geringgradig einschätzte. Wenn NASCET und ECST betrachtet werden, unterscheiden diese sich auch in 51% der Stenoseeinstufung, von denen NASCET 99,6% als zu niedrig einstuft (Rothwell et al. (1994a)). Bei der NASCET-Methode wird der Lumendurchmesser der ACI distal der Stenose von dem Schweregrad der Stenose beeinflusst (Rothwell et al. (1994a)). Es kann unter Umständen zu einer Minderdurchblutung des distal der hämodynamischen Stenose gelegenen Gefäßbereiches kommen. Der über die Stenose hervorgerufene Druck ist nicht ausreichend, um den distalen Gefäßabschnitt wieder auf ein normales Lumen aufzudehnen. Das Gefäß erscheint hypoton (=kollabiert), was zu Unterschätzungen des Durchmessers führt (Buhk et al. (2006)). Die auch in der Rothwell-Studie angesprochene distal der Stenose kollabierte ACI wurde nach der NASCET-Methode in Durchmesser und Querschnittsfläche als 95% bewertet, was die Übereinstimmung der CTA nach NASCET mit der

Dopplersonographie und der DSA vortäuschend besser darstellte. Bei Verwendung der Berechnung von NASCET mit den Werten des kollabierten Gefäßkalibers wäre die Übereinstimmung schlechter ausgefallen (Rothwell et al. (1994a)). Die NASCET-Methode bewährte sich in der vorliegenden Arbeit auch nicht so gut wie CC und ECST. Die Sensitivität war im Vergleich geringer (86% im Durchmesser, 91% in der Querschnittsfläche mit Referenz Dopplersonographie). In der Übereinstimmung des Durchmessers nach NASCET in allen drei Stenosegradgruppen mit der DSA lag NASCET bei 41%. Sie neigt zur Unterschätzung von Stenosen. In der vorliegenden Arbeit kam es auf Seiten der CTA in Durchmesser- sowie Querschnittsflächenbestimmung und DSA nach NASCET zu Unterschätzungen der Stenosegrade im Vergleich zur Dopplersonographie bzw. zu den Bestimmungen nach ECST und CC. Diese Neigung beschrieben auch Rothwell et al. und Staikov et al.: Die von ECST aufgestellten 70%igen und 82%ige Stenosen werden durch die NASCET- Methode als 50%ig und 70%ig klassifiziert. Eine von NASCET als 70% gemessene Stenose war von CC als 81% bestimmt worden (Rothwell et al. (1994a)). Dies wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Die Unterschätzung durch NASCET kann bei augenscheinlicher Diskrepanz mit der Dopplersonographie im klinischen Alltag für Probleme in der Therapieplanung sorgen, welche durch die Durchführung des Goldstandards DSA behoben werden können. Es existiert durch eine annähernd lineare Beziehung der Messmethoden eine Umwandlungsgleichung, die es ermöglicht, die Werte einander zu nähern: $ECST \text{ oder } CC = 0,6x(\text{NASCET } \%) + 40\%$. Es kommt bei klinisch relevanten Stenosen zur Abnahme der Streuung der drei Methoden (Rothwell et al. (1994a)).

Zur klinischen Anwendung eignen sich vorrangig die Methoden CC und ECST in der Bestimmung und Messung von 70-99%igen ACI-Stenosen. In der Studie von Staikov et al. (2000) lag die Genauigkeit der Dopplersonographie im Vergleich zur Angiographie für CC und ECST mit 94% höher als für NASCET mit 84%. Sie kamen zu dem Schluss, dass die CC-Methode auszuwählen ist. Es wurden jedoch bisher keine groß angelegten prospektiven Studien zur CC durchgeführt.

Nach Beleuchtung der einzelnen Methoden mit ihren Vor- und Nachteilen in der Stenosegradbestimmung stellt sich ECST als die geeignetste Methode im klinischen Alltag dar. NASCET ist mit Vorsicht zu verwenden, da sie zu Unterschätzungen neigt. In Anlehnung an Rothwell et al. (1994a) kann die von NASCET bestimmte Stenose als 95%ig gewertet werden, wenn das Kaliber der ACI distal der Stenose stark hypotroph (nahezu kollabiert) ist.

Trotz genauester Darstellung der Gefäßverhältnisse konnte sich die CC-Methode bisher nicht im klinischen Alltag fest etablieren. Die noch ausstehende Bewährung der Methode im

Rahmen großangelegter Studien (u.a. im Rahmen der Karotisendarterektomie), stellt einen vorrangigen Grund dafür dar.

In der Studie von Moll et al. (2000) wurden die drei Untersuchungsmethoden DSA, farbkodierte Duplexsonographie und die CTA neben der Bestimmung des Stenosegrades in der Beschreibung der Plaquemorphologie miteinander verglichen. Es wurden die Stenosen der ACC, ACI und ACE miteinbezogen. Die Sensitivität lag in der Diagnostik von Verschlüssen der Karotiden für alle drei bei 100%. Moll et al. (2000) kamen zu dem Schluss, dass nur bei fraglichen Befunden der Dopplersonographie die Durchführung einer CTA oder DSA u.a. vor einer Operation notwendig ist. Die Frage ist noch offen, ob die CTA auch zukünftig in der Karotisstenosendiagnostik ihre Existenzberechtigung neben der Screeningmethode der Dopplersonographie behält. In einigen Fällen hat die Dopplersonographie die hochgradigen Stenosen als Verschlüsse diagnostiziert, was zu dem Schluss führt, dass die Durchführung der CTA in diesen Fällen indiziert ist. Mildenberger et al. (1997) haben die CTA schon als zweite Instanz nach dem Dopplerultraschall zur Bestätigung in der Diagnostik von Verschlüssen oder subtotalen Verschlüssen vorgeschlagen. Weiterhin ermöglicht die CTA eine bessere Darstellung der intrakraniellen Verhältnisse (Stenosen, Kollateralkreisläufe etc.) und Tandemstenosen.

5.1.5 Durchmesser und Querschnittsfläche

Die Beurteilung des Stenoseschweregrades in der CTA erfolgt im klinischen Alltag routinemäßig durch die Bestimmung des Durchmessers. Weiterhin wurde der Benefit der Karotisendarterektomie basierend auf dem Stenosedurchmesser untersucht. Im Gegensatz dazu wurden die Untersuchungen zur Indikationsstellung und zum Nutzen der Operation basierend auf der Querschnittsfläche bisher nicht durchgeführt. Keine klinischen Erfahrungen belegen einen Vorteil der Fläche gegenüber dem Durchmesser. Die Frage „Warum hat sich die Fläche bisher nicht bewährt?“ kann u.a. dadurch beantwortet werden, dass es in der konventionellen Angiographie nicht möglich ist, die Querschnittsfläche zu bestimmen (Zhang et al. (2005)). Dies wurde erst durch die Entwicklung von neuen leistungsstarken Bildgebungen wie des Ultraschalls, der MRA und CTA möglich.

Die Studie von Zhang et al. hat bereits 2005 die Reproduzierbarkeit der Lumenflächenbestimmung in atherosklerös veränderten Karotiden mit der automatischen 3D-CTA-Analysemethode, den Zusammenhang des Lumendurchmessers mit der Lumenfläche und die Übereinstimmung zwischen der von der 3D-CTA gemessenen Fläche der Stenose und dem von der DSA gemessenen Durchmesser der Stenose untersucht. Sie konnten die

Unmöglichkeit der Gleichstellung der Begriffe Durchmesser und Querschnittsfläche untermauern, indem sie gezeigt haben, dass der kleinste Lumendurchmesser und die kleinste Lumenquerschnittsfläche auf gleicher Höhe der maximalen Stenose nur mäßig übereinstimmen. Die Studie hat letztlich bewiesen, dass die Bestimmung der Querschnittsfläche der Karotisstenose durch die 3D-CTA eine reproduzierbare Methode ist. Dies ist v.a. im Vergleich zu der Durchmesserbestimmung bei exzentrischen Stenosen der Fall. Die Querschnittsfläche kann die hämodynamischen Folgen, verursacht durch die Lumeneinengung, besser darstellen. Bei der Durchführung bestand die Schwierigkeit in der Unterscheidung der Plaque vom Gefäßlumen. Es kann dazu kommen, dass die Wand des Gefäßes nicht präzise erkannt wird. Um Messfehler zu vermeiden, müssen ggf. visuelle Kontrollen und eine manuelle Nachbearbeitung erfolgen (Zhang et al. (2004)), was einen größeren Zeitaufwand im Vergleich zur in der vorliegenden Arbeit angewandten manuellen Bestimmung nach sich zieht. Durch die manuelle Nachbearbeitung wird eine höhere anatomische Präzision der automatischen CTA erreicht, indem auch Störfaktoren wie Ulzera und Kalkplaque eliminiert werden (Zhang et al. (2004)), die bei der sofortigen Anwendung der manuellen Bestimmung sofort erkannt werden. Zhang et al. (2005) haben der neuen noch nicht etablierten Methode der Flächenbestimmung große Bedeutung zugewiesen, indem sie eine Beschreibung der Morphologie der Stenose mit Auswirkung auf die Beurteilung der Klinik neben der Messung der Stenose möglich macht (Kap.5.3, S.69). Es ist noch fraglich, ob sie den Durchmesser im klinischen Alltag ablösen kann. In der vorliegenden Arbeit hat sich die Querschnittsflächenbestimmung von hochgradigen ACI-Stenosen (70-99%) im Vergleich besser als der Durchmesser bewährt. In der Korrelation nach Spearman mit der Dopplersonographie hat sie sich in der CTA als etwas besser erwiesen, dabei waren CC und ECST ähnlich stark: CC (Sensitivität von 100% in Durchmesser und Querschnittsfläche mit Referenz Dopplersonographie) und ECST (98% in Durchmesser und Querschnittsfläche mit Referenz Dopplersonographie).

5.1.6 Ausblick

Es existiert keine universelle Einigung über das geeignete Bildverfahren und die beste Messmethode in der Diagnostik der Karotisstenose (Rothwell et al. (2000b)). Es wird zu jeder Zeit neue Methoden geben, welche die Diagnostik von Karotisstenosen noch sensitiver und spezifischer macht. Es sind in der jüngsten Vergangenheit, wie Zhang et al. 2004 gezeigt haben, semiautomatische Auswertungsprogramme für die CTA (u.a. Vessel Analysis, Advanced Vessel Analysis) entstanden, die bezüglich Segmentierung und Aufsuchen des

Gefäßmittelpunktes bei hochgradigen Stenosen, Ulzerationen und umliegenden Gefäßen nicht zuverlässig sind. Jede Abweichung vom Mittelpunkt des Gefäßes endet in relevanten Messfehlern. Mit den noch notwendigen manuellen Korrekturen bei Störfaktoren wie bestehendem Kalk, umliegenden Gefäßen oder Ulzerationen wird eine gute Korrelation mit der DSA erreicht. Letztlich hat sich die automatische 3D-CTA als hoch reproduzierbar erwiesen (Zhang et al. (2004)).

In Zukunft wird auf die Entwicklung von standardisierten und automatischen Segmentierungsverfahren gesetzt, um die Auswertung durch die CTA zu verbessern (Mildenberger et al. (1997)). Es wird Aufgabe groß angelegter Studien sein, die neuen Methoden wie die Querschnittsfläche in der Bestimmung von ACI-Stenosen zu untersuchen, um diese ggf. in den klinischen Alltag zu etablieren.

5.2 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Kalklast

Erst die Fähigkeit der CTA, zwischen dem Kontrastmittel und dem Gefäßwandkalk zu unterscheiden, machte die Bestimmung der Kalklast auf den axialen Schnitten möglich.

Im Vergleich zur Angiographie kann sie darüber hinaus die Plaquemorphologie hinsichtlich Kalkanteil, Ulzerationen und Ausdehnung beschreiben (Cumming et Morrow (1995)). Dies wurde in der Studie von Moll et al. (2000) im Vergleich der drei diagnostischen Verfahren DSA, farbkodierte Duplexsonographie und CTA untersucht. Die Auswertung der Morphologie der Plaque und der Kalzifikationen fiel am besten für die CTA aus. Es zeugt von klinischer Relevanz, das Residuallumen am maximalen Punkt der Stenose (Zhang et al. (2005)) und die Kalklast einer Plaque (McKinney et al. (2005)) zu bestimmen.

Die vorliegende Arbeit konnte durch die angewendete Methode der Kalkbestimmung keinen bzw. einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen den Stenosegraden und der Kalklast von ACI-Stenosen $\geq 50\%$ aufzeigen. Es hat sich nur erwartungsgemäß gezeigt, dass längere Stenosen eine signifikant höhere Kalklast aufweisen. Dabei waren die hochgradigen Stenosen (70-99%) mit einem Kalkvolumen von $0-399\text{mm}^3$ (60% der hochgradigen) signifikant länger als die Stenosen (10% der hochgradigen Stenosen) mit einem Kalkvolumen von $400-799\text{mm}^3$. Dies lässt vermuten, dass der Grad der Einengung nicht nur von der Kalklast, sondern vielmehr von seiner Verteilung im Gefäß abhängt. Zu überlegen wäre die Bildung eines Quotienten aus Plaquevolumen und Stenosenlänge, um die hämodynamische Signifikanz besser abbilden und einen interindividuellen Vergleich herstellen zu können.

Der Kalk könnte auch sekundär zu einer fokalen Thrombose führen. Die symptomatischen, heterogenen Stenosen könnten einen größeren weichen als verkalkten Plaqueanteil aufweisen. Einige Studien, die sich in der Vergangenheit mit der Untersuchung der Kalklast in verschiedenen Gefäßbereichen beschäftigt haben, konnten einen Zusammenhang aufzeigen: Im Bereich der Koronarien konnten Broderick et al. 1996 und im Bereich des Karotissiphons Woodcock et al. 1999 einen Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad und der Kalklast einer Plaque zeigen. Sie bauten im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit auf einem anderen Kollektiv, anderer Kalkbeschreibung und anderen Kriterien auf, was die Diskrepanz der Ergebnisse erklären könnte. Bei Woodcock et al. (1999) wurde der Zusammenhang zwischen der Stenose im Karotissiphonbereich von >50% und einer hohen Kalklast in diesem Bereich gezeigt. Dabei wurde die Kalklast mittels CT beschrieben (fehlend, gering, mittelmäßig, hoch) und der Stenosegrad in der Angiographie ermittelt. Die Autoren schlussfolgerten, dass aufgrund dieses Zusammenhangs die Aufdeckung von Stenosen im Siphonbereich der Karotis allein durch die Bestimmung der Kalklast durch die CT nicht-invasiv möglich sei. Das Kollektiv war im Mittel jünger als das der vorliegenden Arbeit (53 Jahre versus 70,84 Jahre). Im Gegensatz zu dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit hatten nur 50% Verkalkungen im Gefäß. Es konnte auf diese Weise ein Vergleich zwischen den gesunden und krankhaft veränderten Gefäßen vorgenommen werden. Bei Broderick et al. (1996) konnte eine Korrelation zwischen der Kalklast in den Koronararterien und den hämodynamisch signifikanten Stenosen der Koronarien (>50%) festgestellt werden. Die Auswertung erfolgte mittels helicaler CT und Koronarangiographie. In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Kalklast (≥ 130 HU) in den Bereichen der Aorta abdominalis und kardialen Ereignissen gezeigt (Davila et al. (2006)). In dieser retrospektiv, groß (n=476) angelegten Studie wurde die CT-Kolonoskopie als Screeningmethode bei erscheinungsfreien Patienten durchgeführt. Auf diese Weise konnte der Kalkgehalt im Gefäß als prognostischer Wert und orientierendes Korrelat einer sich entwickelnden Stenose angesehen werden. Diesen Zusammenhang konnte die vorliegende Arbeit nicht zeigen, da die durchgemachte Symptomatik Einschlusskriterium war. Es konnte durch Bestimmung der Stenosegrade und Kalklast gezeigt werden, dass alle ACI-Stenosen $\geq 50\%$ atheromatöse Veränderungen mit meist Kalkein- bzw. auflagerungen aufweisen, die sich im Gehalt, im Ausmaß stark unterscheiden. Durch visuelle Einschätzung des Kalkgehalts konnte oftmals auf eine höhergradige atherosklerotische Erkrankung mit dementsprechender Last an weicher bzw. verkalkter Plaque geschlossen werden. Es ist im klinischen Alltag entscheidend, dass der Untersucher durch die CTA, MRA oder Dopplersonographie eine Vorstellung von den

atherosklerotischen Prozessen bekommt, um das weitere Risiko (v.a. auch kardiovaskuläre Risiko) einschätzen zu können. Die Differenzierung zwischen heterogen, weich und verkalkt ist für die Einschätzung und Therapie entscheidend. Darüber hinaus könnte versucht werden, durch den Plaquegehalt die Dauer des atherosklerotischen Prozesses abzuschätzen. Es konnte im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit in der Studie von McKinney et al. (2005) ein starker Zusammenhang zwischen dem Kalkvolumen in der Gefäßwand der Karotis und dem dadurch entstandenen Schweregrad der Karotisstenose (CTA-Durchmesser) gezeigt werden. Die Überlegung wurde angestellt, dass auf diese Weise das Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden kann. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit war ein Alter ≥ 50 Jahre einziges Einschlusskriterium. Das Kollektiv war im Mittel 10 Jahre jünger (63 Jahre versus 70,84 Jahre). Das Verhältnis von Frauen zu Männern war in der Studie für atherosklerotische Veränderungen in der Karotis untypisch (Frauen>Männer), was nicht repräsentativ für die Erkrankung ist. Weiterhin wurde die CT vom Hals nicht im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik durchgeführt, sondern v.a. zum Aufschluss bestehender Karzinome im Kopf- oder Halsbereich. Dementsprechend war der Anteil nicht stenosierter, nicht von Atherosklerose befallener ACI-Gefäße hoch. Es wurde im Rahmen der Studie vermieden, die CT wegen eines Verdachts auf eine Verschlusskrankheit der Karotisarterie durchzuführen. Im Gegensatz dazu war es in der vorliegenden Arbeit Voraussetzung, dass die Patienten im Hinblick auf eine Karotissymptomatik eine CTA erhalten haben. Aus der Beschreibung der Studie können einige Details wie z.B. der Ausschluss von Tandemstenosen nicht entnommen werden, was einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnte. McKinney et al. haben den Kalk im Bereich der Karotibifurkation (2cm oberhalb und unterhalb) mittels einer Software der Workstation automatisch in cm^3 bestimmt. Der kleinste zu ermittelnde Volumenwert war 0.01cm^3 . In der vorliegenden Arbeit wurde die Kalklast manuell gemessen. Die Messbereiche variierten in Abhängigkeit von der Plaquelänge. Durch die manuelle Messung konnte der Kalk in der Umgebung und der Kalkanteil der ACE von der ACI separiert werden. Dieser Kalk ging bei McKinney et al. in die Berechnung mit ein. Ein hoher Kalkanteil der ACC konnte auf diese Weise eine ACI-Stenose fehl interpretieren. In diesem Fall musste in der ACI kein signifikanter Kalkanteil oder eine Stenose vorliegen. Es wurden bei McKinney alle Stenosegrade von 0-99% mit einem Mittelwert von 14,3% abgedeckt. Der Mittelwert gibt schon einen Hinweis auf die Verteilung der Stenosegrade im unteren Bereich. Es hatten nur 16 Patienten eine signifikante Stenose von $>40\%$. Die Studie kam letztlich zu dem Schluss, dass zwischen der Kalklast an der Bifurkation (stärker zwischen dem Quadrat des Kalkvolumens) und dem Schweregrad der Stenose in Prozent eine starke Korrelation bei

einem Kollektiv >50 Jahren besteht. Der Vorteil dieser Studie von McKinney ist die Wahl der automatischen Messung, mit der auch kleine, in der visuellen Technik nicht aufgezeigte Fettvolumina ($0,3\text{mm}^3$) erfasst werden können. Der „Agatston-Score“ hat sich in der Bestimmung des Kalkes bewährt: Es werden Anzahl der Kalkfoci, die Flächen und die stratifizierten HU-Werte berechnet (Agatston et al. (1990)). Es wurden bereits Softwareprogramme entwickelt, mit denen der Kalk semi-automatisch gemessen werden kann (Nelson et al. (2005)). Bei der Verwendung von fünf verschiedenen verfügbaren Softwareprogrammen für die semiautomatische Messung von Plaques in der Karotis kommt es zur Unterschätzung der >70%igen Stenosen in 12-50% der Fälle. Dieses Ergebnis kann neben anderen Faktoren durch das in Kapitel 1.6.5 (S.25) beschriebene Dichtephänomen erklärt werden (Boonn et al. (2006)).

Die Dominanz der automatischen bzw. semiautomatischen Geräte gilt es in weiteren Studien zu untersuchen und weiter zu entwickeln. Diese Geräte könnten in kurzer Zeit eine Einschätzung des atherosklerotischen Prozesses geben. Die manuellen Messungen, wie die in der vorliegenden Arbeit, beanspruchen sehr viel Zeit.

In der Studie von Nandalur et al. (2006) war die Bestimmung der Kalklast in der zervikalen Karotis die gleiche wie in der vorliegenden Arbeit. Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch im untersuchten Kollektiv. Das Kollektiv bei Nandalur et al. wies eine ähnlich große symptomatische ($n=21$) wie asymptomatische ($n=32$) Gruppe auf. In der vorliegenden Arbeit waren es nur 3 asymptomatische mit positiver Bildgebung (Symptomatik war Einschlusskriterium). Weiterhin waren in der Studie von Nandalur et al. (2006) alle Stenosegruppen vertreten ($n=43 \geq 60\%$, $n=15 30-59\%$ und $n=44 0-29\%$). Die Kalkwerte wurden nicht addiert, sondern mit der Anzahl von Schichten multipliziert. Die Kalklast war bei den höhergradigen Stenosen ($\geq 60\%$) am stärksten ausgeprägt. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man ein derartiges Kollektiv gewählt hat. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Kalklast in der zervikalen Karotis Aufschluss über den möglichen Schweregrad der Stenose und die klinische Ausprägung gibt. Es wurde demnach ein Zusammenhang zwischen der Klinik und der Kalklast nachgewiesen. Die Pathogenese der Atherosklerose und die Auswirkung in der Karotis untermauern den Umstand, dass das Gefäßlumen nicht unbedingt von der Plaque obstruiert werden muss, um ein Risiko für den Patienten darzustellen. Es gibt weitere Plaqueprozesse wie die Thrombenbildung in einem atherosklerotischen Bereich, die eine Gefahr darstellt. Aus dieser Gefahr heraus, muss es die primär- oder sekundärpräventive Aufgabe sein, die Plaquelast, ihre Zusammensetzung und

Dynamik in der symptomatischen Karotiserkrankung durch nicht-invasive Verfahren darzustellen und entsprechend zu behandeln.

5.3 Bedeutung von Plaqueoberflächenmerkmalen

Neben der Flächenbestimmung konnte auf den axialen Schichten die Differenzierung zwischen glatten und ulzerierten sowie exzentrischen und zentrischen Stenosen erfolgen. Zhang et al. konnten mit ihrer Studie 2005 zeigen, dass sich zur morphologischen Bestimmung der Stenose in Bezug auf eine bestehende exzentrische Stenose nur der Querschnitt eignet. Die exzentrischen Stenosen überwogen in der vorliegenden Arbeit genauso wie die glatten Stenosen. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei symptomatischen ACI- Stenosen $\geq 50\%$ glatte und exzentrische Stenosen die Regel sind. Es besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass einige ulzerierte Stenosen bei der Datenerfassung übersehen wurden. Jedoch wurde der Mehrzeilen-CTA bereits 2004 eine hohe Sensitivität in der Erkennung von Ulzerationen bescheinigt (Lell et al. (2004a)). Für die 1-Zeiler-CTA ist nur ein mäßiger prädiktiver Wert beschrieben worden (Walker et al. (2002)). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Stenoseoberflächeneigenschaften und der Kalklast hergestellt werden. Die glatten Stenosen waren weder signifikant länger noch kalklastiger als die ulzerierten Stenosen. Nach dieser Arbeit haben zentrische Stenosen tendenziell höhergradige Stenosen als die exzentrischen. Im klinischen Alltag sind die exzentrischen Stenosen die Regel und die zentrischen die Ausnahme. Die Bedeutung dieser Feststellung wird in den folgenden Studien deutlich.

In der Studie von Wise et al. (1998) hat sich die Beeinflussung aller Messmethoden in der CTA durch ein nicht-zirkuläres residuales Lumen gezeigt. Es konnte mit Phantomen der Karotisarterie gezeigt werden, dass bei Stenosen die Exzentrizität eine größere Rolle spielt als in nicht stenosierten Gefäßen. Es konnte eine signifikante Zunahme der Exzentrizität bei dicken Schichten und langen Stenosen verzeichnet werden. In der vorliegenden Arbeit hatten die exzentrischen durchschnittlich keine längeren Stenosen oder eine höhere Kalklast als die zentrischen Stenosen aufzuweisen. Bei näherem Hinsehen auf die einzelnen Werte konnte eine Tendenz auf der Seite der Exzentrischen zu längeren Stenosen gesehen werden. Die Beschaffenheit der Stenose wurde durch die Orientierung des Gefäßes perpendicular zur z-Achse beeinflusst. Die Beschreibung von zentrischen und exzentrischen Stenosen wurde in der Studie von Zhang et al. (2005) behandelt: Dabei wurde die Beschreibung nicht auf die einfache visuelle Betrachtung beschränkt (wie in der vorliegenden Arbeit), sondern es wurde

auf dem Querschnitt am maximalen Punkt der Stenose die Differenz des größten (largest=L) und kleinsten Durchmessers (smallest= S) des Stenoselumens (L/S-Verhältnis) bestimmt. Sie haben aufgezeigt, dass es durch Übersehen der Exzentrizität der Stenose durch die Durchmesserbestimmung zur falschen Einschätzung des Schweregrades der Stenose kommen kann. Sie zogen daraus die Konsequenz, dass sich bei Karotisstenosen mit exzentrischen oder komplexen Plaques die Methode der Schweregradbestimmung durch Messung des Lumendurchmessers nicht gerade anbieten würde. Es könnte folglich Auswirkung auf die klinische Aussagekraft der Bestimmung von Stenosegraden der ACI-Stenosen und anderer Gefäßstenosen haben. Im Gegensatz zum Durchmesser leistet die Querschnittsfläche die morphologische Bestimmung der Stenose in Bezug auf eine bestehende exzentrische Stenose. Weiterhin eignet sie sich wie die Plaque am besten zur Darstellung der hämodynamischen Wirkung der Stenose im Hinblick auf die klinische Ausprägung. Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall kann auf diese Weise eingeschätzt werden (Zhang et al. (2005)).

Dies könnte eine Erklärung für die etwas schlechtere Korrelation der Durchmesserermethode mit der DSA und der Dopplersonographie im Vergleich zur Querschnittsflächenbestimmung in der vorliegenden Arbeit sein. In der Studie von Rothwell et al. (2000a) wurde u.a. eine Beschreibung der Oberflächenmerkmale der Plaque vorgenommen. Sie hat zu dem Ergebnis geführt, dass das Schlaganfallrisiko auf der ipsilateralen Seite mit zunehmendem Schweregrad der Stenose ansteigt. Dieser Zusammenhang wird auch z.T. durch eine gleichzeitige Zunahme der Unregelmäßigkeit der Plaqueoberfläche und die Bildung von Thromben erklärt. Jedoch bleibt das Ausmaß der Stenosierung des Gefäßlumens ein unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb von zwei Jahren.

5.4 Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Plaquemorphometrie

Im Gegensatz zu früheren Studien konnte die vorliegende Arbeit keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der ACI-Stenose und der klinischen Ausprägung bei ACI-Stenosen $\geq 50\%$ zeigen. Alle klinischen Gruppen hatten einen ähnlichen durchschnittlichen Stenosegrad. In den Angiogramm-Studien von Rothwell et al. (2000a) und Lell et al. (2004a) stieg das Schlaganfallrisiko auf der ipsilateralen Seite mit zunehmendem Schweregrad der Stenose an. Hochgradige Karotisstenosen haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (Markus et Cullinane (2001), Silvestrini et al. (2000), Yonas et al. (1992)), was das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit abbildet (fast alle Stenosen $>70\%$). Die Kalklast konnte in dieser Arbeit

nicht mit der Klinik in Zusammenhang gebracht werden: Eine TIA, Schwindelsymptomatik und ein minor stroke unterschieden sich in den Kalkwerten nicht signifikant. Nandalur et al. machten 2005 die Aussage, dass eine Plaque mit hoher Kalklast (Kalk in HU) mit einer 21mal geringeren Inzidenz von Schlaganfällen einhergeht als eine weiche Plaque. Folglich führen weiche, nicht verkalkte Plaques häufiger zur Symptomatik als verkalkte Plaques. Dies lässt sich durch die größere Stabilität verkalkter Plaques erklären. Die Stabilität mit einhergehender geringerer Symptomatik im Vergleich zu den weichen Plaques wurde auch von Hunt et al. (2002) gezeigt. Als mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen diesen Studien und der vorliegenden Arbeit sind die unterschiedlichen Methoden (manuelle Kalkbestimmung und Unterscheidung durch HU) und die Verteilung des Kalks zu nennen. Es waren in der Nandalur-Studie (2005) 53% der symptomatischen Stenosen weich, 40% heterogen und 7% verkalkt. Bei den asymptomatischen ACI-Stenosen waren 28% weich, 28% heterogen und 44% verkalkt. In der vorliegenden Arbeit waren nur 3 Stenosen weich und der Rest heterogen mit verschiedenen hohen weichen und/oder verkalkten Plaqueanteilen. Der Kritikpunkt an der Studie von Nandalur entstand aus der versäumten Durchführung einer zerebralen Bildgebung bei asymptomatischen Patienten. Auf diese Weise konnten Ischämien übersehen werden.

Eine weitere Studie von Nandalur et al. (2007) schloss auch Karotisstenosen mit einem Stenosegrad $\geq 50\%$ (n=102) ein. Von den eingeschlossenen Patienten war der größte Anteil asymptomatisch (67 versus 35), was einen erheblichen Unterschied zur vorliegenden Arbeit macht. Die Schweregrade unterschieden sich auch nicht groß (Symptomatische: 82%, Asymptomatische: 79,4%). Diese Studie von Nandalur et al. (2007) zeigte, dass v.a. der verkalkte Anteil für die Stabilität der Karotisplaque sorgt und nicht das totale Kalkvolumen (weich und hart). Ein Kalkanteil von $>45\%$ lag spezifisch bei den asymptomatischen Stenosen vor. Es ist durch die CTA- Bestimmung des Verhältnisses verkalkter Anteil/absolute Plaque möglich, das Risiko für asymptomatische Patienten mit auf Plaque entstandenen Stenosen der Karotis einzuschätzen. Die klinische Ausprägung stand mit dem verkalkten Anteil (wie in der vorliegenden Arbeit), dem nicht verkalkten Anteil sowie dem totalen Kalkvolumen in keinem signifikanten Zusammenhang (Nandalur et al. (2007)).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit waren die Patientenkollektive anderer Studien hinsichtlich Symptomatik/Asymptomatik heterogener:

In der Studie von Zvezdara (2004) herrschten bei den asymptomatischen Karotisstenosen häufiger fibröse Plaques und bei den symptomatischen hingegen exulzerierte sowie heterogene Plaques vor. In der vorliegenden Arbeit (47 symptomatische Stenosen, 3 asymptomatische Stenosen mit Korrelat in der CT) wiesen fast alle (bis auf drei) heterogene

Plaques mit größerem Kalkanteil oder weichem Anteil auf. Dies widerspricht u.a der Studie von Nandalur et al. (2005), welche besagt, dass der Kalk vor der symptomatischen Ausprägung schützt. Diese Diskrepanz kann dadurch verursacht sein, dass der weiche Anteil in den heterogenen Plaques überwiegt und die Symptomatik verursacht. Es könnte der größte Anteil der symptomatischen ACI-Stenosen auf atherothrombotischen Prozessen beruhen oder die Stenosen befinden sich im postsymptomatischen Zustand (Umbauprozess), der keinen Zusammenhang zwischen der Kalklast und der Klinik erkennen lässt.

Die Studie von Hatsukami et al. (1997) untersuchte die Karotisplaques nach CEA histologisch: Die symptomatischen Karotisplaques hatten sich im Nachweis von Lipidkern, Nekrose, Blutung, verkalktem oder fibrösem Anteil nicht von den asymptomatischen unterschieden. Aufgrund dessen konnte keine Erklärung für ein embolisches Ereignisses gefunden werden. Andere pathologische Untersuchungen endarterektomierter Karotisstenosen haben im Hinblick auf die Klinik gezeigt, dass verkalkte Gefäße weniger häufig zur Symptomatik geführt haben als nicht verkalkte Gefäße (Hunt et al. (2002)). Wexler et al. haben schon 1996 den positiven Effekt des Kalks in Koronararterienplaques beschrieben. Darin war der Kalk als Plaquestabilitätsfaktor beschrieben worden, der vor Scherkräften und den Folgen wie Plaquerupturen schützen kann.

Basierend auf einem Kollektiv mit rein symptomatischen, auf atherosklerotischen (meist heterogenen) Veränderungen entstandenen ACI-Stenosen lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Klinik und der Plaque aufzeigen. Es kann die Schlussfolgerung aus der vorliegenden Arbeit gezogen werden, dass die klinische Manifestation einer ACI-Stenose nicht nur von dem Schweregrad und der Kalklast bestimmt werden kann. Wie am Beispiel der exzentrischen Stenose gezeigt, können sich alle Charakteristika der Stenose gegenseitig beeinflussen. Eine Risikostratifizierung kann durch Beschreibung der Plaque vorgenommen werden, die bei der Festlegung der weiteren therapeutischen Maßnahmen helfen kann. Auf andere von atherosklerotischen Veränderungen betroffene Gefäßgebiete kann dies übertragen werden. In welchen Bereichen und Ausmaßen dies der Fall ist, wird in zukünftigen Studien Thema sein. Das Ausmaß der Oberflächenmerkmale und der Plaquezusammensetzung kann z.B. durch kardiovaskuläre Risikofaktoren unterhalten bzw. beeinflusst werden. Ein Beispiel wäre die Stabilisierung der Plaques v.a. im Stadium des Atheroms (AHA-Stadium IV) durch Anwendung von Statinen (Crisby et al. (2001), Fuster et al. (2005)).

5.5 Kritische Anmerkungen

Am Ende der Ausführungen werden die Schwachstellen der vorliegenden Arbeit beleuchtet.

Die Ergebnisse können aufgrund des kleinen Patientenkollektivs mit $n=50$ nur eine Tendenz für die klinische Praxis zeigen und müssen durch größer angelegte Studien belegt werden. Das kleine Kollektiv zieht weitere Schwachstellen der Arbeit nach sich. Es gab keine vergleichbar großen Klinikgruppen. In der Gruppe der asymptomatischen Infarkte mit positiver Bildgebung, der sonstigen Symptome und der major Infarkte waren weniger als 10 Patienten. Dies lässt keinen repräsentativen Vergleich zu. Ein weiteres Problem in der Einteilung der Patienten in Klinikgruppen bestand in der Patientenakteneinsicht. Letztlich wurde die Einteilung in minor und major Infarkt nach der Dokumentation der neurologischen Untersuchung vom Aufnahmetag, im Verlauf bis hin zur Abschlussuntersuchung getroffen. Die Beurteilung nach der NIH stroke scale lag nicht bei allen gleichermaßen vor. Dieses Defizit bringt eine retrospektiv angelegte Arbeit mit sich. Für eine einheitlich konsequente Dokumentation sollten dementsprechend zukünftige Studien prospektiv angelegt werden.

Um die Ergebnisse in der Korrelation bzw. Übereinstimmung der drei diagnostischen Verfahren Dopplersonographie, CTA und DSA zu festigen, bieten sich neben der Messung durch eine Person die Messung durch weitere Personen (Interobserver) und die Wiederholung der Messung durch denselben Untersucher (Intraobserver) an.

Die schlechte Korrelation der CTA nach Spearman mit der DSA erklärt sich durch die Entstehung der DSA-Bilder im klinischen Alltag und nicht im Rahmen wissenschaftlicher Zwecke für die Ausmessung von Stenosegraden: Nach der Bestimmung des Stenosegrades durch Dopplersonographie und/oder CTA diente die DSA letztlich der Intervention, bei der als Projektion eine optimale „Arbeitsprojektion“ gewählt wurde, die nicht notwendigerweise diejenige war, die den Stenosegrad am besten gezeigt hätte. Die Projektionen waren für die Messung der Stenosegrade der ACI- Stenosen im Rahmen dieser Arbeit ungenügend. Wie in den Ausführungen gezeigt, sind die Stenosen am häufigsten exzentrischer Natur, was eine besonders hohe Anforderung an die Projektionswahl stellt.

6. Schlussfolgerung

Letztlich zeigt die Arbeit wie andere Arbeiten zuvor, dass sich die CTA in der Messung von $\geq 50\%$ igen Karotisstenosen im Vergleich mit der Dopplersonographie und der DSA gut bewährt.

In der Stenosegradbestimmung stellte sich ECST im Vergleich als die geeignetste Methode im klinischen Alltag dar.

Die CTA ermöglicht die Anwendung verschiedenster Messmethoden sowie der Stenosencharakterisierung. Die Querschnittsmethode steht nach den Ergebnissen und den Erkenntnissen anderer Studien der im klinischen Alltag etablierten Durchmesserbestimmung nicht nach. Sie eignet sich in der Beschreibung von Stenosen- und Plaquebeschaffenheit besser.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Kalklast in der extrakraniellen Karotisarterie und dem Stenosegrad hergestellt werden. Bezüglich dessen kann der Stenosegrad nur zusammen mit verkalkter und weicher Plaque beurteilt und korreliert werden, was in anderen Studien gezeigt wurde.

7. Zusammenfassung

50 symptomatisch gewordene, extrakranielle, atherosklerotisch bedingte Karotisstenosen ($\geq 50\%$) wurden hinsichtlich neuer CT-Kriterien im Vergleich mit der Dopplersonographie und der DSA untersucht. Neben der Bestimmung des Stenosegrades nach ECST, CC und NASCET in der Durchmesser- und Querschnittsflächenmethode sowie der Frage, welche sich am besten im Vergleich bewährt, ging es um die Charakterisierung der durch Atherosklerose entstandenen ACI-Stenose in der CTA. Der Zusammenhang zwischen Stenoseeigenschaften und der Klinik wurde untersucht.

Die duplexsonographische Stenosegraduierung erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik unter der Supervision erfahrener Neurologen. Von 22 Patienten lagen die in der Angiographie bestimmten Stenosegrade nach der Durchmesser- (ECST, CC, NASCET) aus einer parallel laufenden Studie vor. Für die Bestimmung von Stenosedurchmesser und Querschnittsfläche in der CTA kamen die drei etablierten Messmethoden ECST, NASCET und CC zum Einsatz. Die Oberfläche der Stenose wurde durch einfache visuelle Inspektion (glatt/ulzeriert, zentrisch/exzentrisch, weich/heterogen/verkalkt) charakterisiert. Bei der Kalklastbestimmung wurde in der Querschnittsfläche am Punkt der maximalen Stenose mit der Messung begonnen und die Plaque distal sowie proximal der Stenose verfolgt. Die klinischen Details wurden aus den Patientenakten entnommen. Es erfolgte die statistische Auswertung.

Die Arbeit konnte zeigen, dass die Ergebnisse der CTA und der Dopplersonographie in der Bestimmung von ACI-Stenosen $\geq 50\%$ vergleichbar sind. Von den drei Messmethoden CC, ECST und NASCET haben sich die CC und ECST im Vergleich mit Dopplersonographie und DSA am besten bewährt. NASCET hat u.a. aufgrund der Neigung zur Unterschätzung am schlechtesten abgeschnitten. Die Querschnittsflächenbestimmung von hochgradigen ACI-Stenosen (70-99%) hat sich im Vergleich mit der DSA und der Dopplersonographie sowie in der Plauecharakterisierung etwas besser als der Durchmesser bewährt. Von Seiten des Untersuchers eignet sich die Querschnittsfläche zur Beurteilung der Oberfläche (Unterscheidung zwischen ulzeriert/glatt, zentrisch/exzentrisch) besser als der Durchmesser. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Kalklast und dem Stenosegrad nachgewiesen werden. Es hat sich erwartungsgemäß gezeigt, dass längere Stenosen eine signifikant höhere Kalklast aufweisen. Die exzentrischen, glatten Stenosen lagen häufiger als die ulzerierten,

zentrischen Stenosen vor, was bereits in Studien als „die Regel“ beschrieben wurde. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Stenoseoberflächeneigenschaften und der Kalklast hergestellt werden. Die zentrischen Stenosen hatten nur tendenziell höhergradige Stenosen als die exzentrischen.

Das Kollektiv repräsentierte eine typische Altersgruppe sowie Geschlechtsverteilung für die atherosklerotische Erkrankung.

Die CTA hat sich im Vergleich sehr gut bewährt und kann demnach u.a. bei unklaren Dopplersonographiebefunden als zweites Verfahren eingesetzt werden.

In der Stenosegradbestimmung stellt sich ECST als die geeignetste Methode im klinischen Alltag dar. Die Querschnittsflächenbestimmung könnte in Zukunft eine besondere Rolle einnehmen, da eine genaue Beschreibung der Oberflächenstruktur der Stenose und auf diese Weise eine Risikostratifizierung ermöglicht wird.

8. Anhang:

Korrelation nach Spearman von Durchmesser sowie Querschnittsfläche in der CTA und Kalkvolumen, Stenosenlänge sowie Verhältnis Kalkvolumen/Länge der Stenose

CTA Durchmesser	R (p)	r (p)	CTA Querschnittsfläche
Kalkvolumen (mm ³) und ECST	0,15 (0,31)	0,16 (0,28)	Kalkvolumen (mm ³) und ECST
Kalkvolumen (mm ³) und CC	0,06 (0,68)	0,09 (0,53)	Kalkvolumen (mm ³) und CC
Kalkvolumen (mm ³) und NASCET	0,12 (0,39)	- 0,003 (0,98)	Kalkvolumen (mm ³) und NASCET
Länge der Stenose (mm) und ECST	0,07 (0,61)	0,05 (0,73)	Länge der Stenose (mm) und ECST
Länge der Stenose (mm) und CC	0,06 (0,69)	- 0,08 (0,58)	Länge der Stenose (mm) und CC
Länge der Stenose (mm) und NASCET	0,16 (0,27)	-0,01 (0,93)	Länge der Stenose (mm) und NASCET
Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und ECST	0,14 (0,35)	0,18 (0,22)	Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und ECST
Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und CC	- 0,01 (0,92)	0,18 (0,21)	Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und CC
Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und NASCET	0,05 (0,73)	0,04 (0,81)	Kalkvolumen/Stenosenlänge (mm ³ /mm) und NASCET

9. Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982):

Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*; 57: 769- 774

Addis KA, Hopper KD, Iyriboz TA, Liu Y, Wise SW, Kasales CJ, Blebea JS, Mauger DT (2001):

CT angiography: In vitro comparison of five reconstruction methods. *AJR Am J Roentgenol* 177: 1171- 1176

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr M, Detrano R (1990):

Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*; 15:827- 32

Ahlhelm FJ, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schulte-Altendorneburg G, Faßbender K, Reith W (2006):

Hirnfarkt. *Der Radiologe*; 46: 905- 918

Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM (2000):

CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*; 31:2168-2174

Back MR, Wilson JS, Rushing G, Stordahl N, Linden C, Johnson BL, Bandyk DF (2000):

Magnetic resonance angiography is an accurate imaging adjunct to duplex ultrasound scan in patient selection for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*; 32: 439-440

Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes B, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998):

Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*; 339: 1415-1425

Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ (2006):

Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*; 27: 13-19

Belsky M, Gaitini D, Goldsher D, Hoffmann A, Daitzchman M (2000):

Color-coded duplex ultrasound compared to CT angiography for detection and quantification of carotid artery stenosis. *Eur J Ultrasound*; 12: 49-60

Berg M, Zhang Z, Ikonen A, Sipola P, Kälviäinen R, Manninen H, Vanninen R (2005):

Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: Comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*; 26: 1022-34

Berger K:

Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss WD: *Der Schlaganfall*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2001, 123-149

Berlit P, Klötzsch C, Popescu O, Rudolf J, Grond M, Ringelstein EB, Griese H, Busse O, Nahser HC, Kühne D, Berg Dammer E, Henkes H, Jänisch W:

Vaskuläre Erkrankungen: Schlaganfall- Differenzialdiagnostische Übersicht, Zerebrale Ischämien. In: Berlit (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. 2. Auflage, Springer Medizin, Heidelberg 2006, 941-973

Bluth EI, Stavros AT, Marich KW, Wetzner SM, Aufrichtig D, Baker JD (1988):

Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *RadioGraphics*; 8: 487-506

Boonn W, Vandermeer P, Siddiqui K, Severance S, Siegel E:

Analysis of the variability in carotid stenosis quantification among five commercial 3D vessel analysis programmes. paper presentation, RSNA, Chicago, November 26th 2006

Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, Eckert GJ, Zhou X, Torres WE, Balk MA, Rogers WJ, Conces Jr DJ, Kopecky KK (1996):

Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *AJR Am J Roentgenol*; 167: 439-44

Bucek RA, Reiter M, Dirisamer A, Haumer M, Fritz A, Minar E, Lammer J (2003):
Three-dimensional color Doppler sonography in carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*; 24: 1294-9

Buhk JH, Cepek L, Knauth M (2006):
Hyperacute intracerebral hemorrhage complicating carotid stenting: to be distinguished from hyperperfusion syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*; 27: 1508- 1513

Cappeller WA, Schlüter A, Hammer A, Jassoy A (2003):
Morphologische Charakteristika von Karotisplaques. *Der Chirurg*; 74: 743-8

Carr JJ, Nelson JC, Wong ND, McNitt- Gray M, Arad Y, Jacobs DR, Sidney S, Bild DE, Williams OD, Detrano RC (2005):
Calcified coronary artery plaque measurement with cardiac CT in population- based studies: Standardized protocol of multi- ethnic study of atherosclerosis (MESA) and coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Radiology*; 234: 35-43

Chaturvedi S, Policherla PN, Femino L (1997):
Cerebral angiography practices at US teaching hospitals. Implications for carotid endarterectomy. *Stroke*; 28: 1895-1897

Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, Wong YC (2004):
Multislice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke*; 35: 83-85

Cinat M, Lane CT, Pham H, Lee A, Wilson SE, Gordon I (1998):
Helical CT angiography in the preoperative evaluation of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*; 28: 290-300

Claves JL, Wise SW, Hopper KD, Tully D, Ten Have TR, Weaver J (1997):
Evaluation of contrast densities in the diagnosis of carotid stenosis by CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*; 169: 569-573

Coll RE, Will RG:

Diseases of nervous system. In: Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslett C, Chilvers ER (eds) Davidson's Principles and Practice of medicine. 17th edition 1996, 1071-1078

Collins P, McKay I, Rajagoplan S, Bachoo P, Robb O, Brittenden J (2005):
Is carotid duplex scanning sufficient as the sole investigation prior to carotid endarterectomy?
Br J Radiol; 78:1034-7

Crisby M, Nordin- Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J (2001):
Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation,
metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque
stabilization. Circulation; 103: 926-933

Cumming MJ, Morrow IM (1995):
Carotid artery stenosis: a prospective comparison of CT angiography and conventional
angiography. AJR Am J Roentgenol; 165: 233- 235

Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M (2004):
Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". Stroke; 35: 2453

Davila JA, Johnson CD, Behrenbeck TR, Hoskin TL, Harmsen WS (2006):
Assessment of cardiovascular risk status at CT colonography. Radiology; 240: 110-115

Dawson P (2004):
Multi-slice CT contrast enhancement regimens. Clin Radiol; 59: 1051-1060

Debernardi S, Martincich L, Lazzaro D, Comelli S, Raso AM, Regge D (2004):
CT angiography in the assessment of carotid atherosclerotic disease: results of more than two
years' experience. Radiol Med (Torino); 108: 116-27

De Fabritiis A, Conti E, Coccheri S (2002):
Management of patients with carotid stenosis. Pathophysiol Haemost Thromb; 32: 381-5

Demchuk AM (2006):

The use of neurovascular imaging for triaging TIA and mini stroke: Implications for therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*; 8: 235-41

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2005):

Leitlinie zu Stenosen der Arteria carotis (Leitlinie zur Schlaganfallprophylaxe bei Stenosen und Verschlüssen der A.carotis communis, interna und externa). In: AMWF online. URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AMWF/II/004-002.htm

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005):

Ischämischer Schlaganfall: Akuttherapie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; In: AMWF online. URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-046.htm

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005):

Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; In: AMWF online. URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-075.htm

Dillon EH, van Leeuwen MS, Fernandez MA, Eikelboom BC, Mali WP (1993):

CT angiography: application to the evaluation of carotid artery stenosis. *Radiology*; 189: 211-219

Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC (2003):

Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*; 34: 2894

Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG (1994):

Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*; II: 994-996

Erikson SJ, Lawson TL, Middleton WD, Quiroz FA, Macrander SJ, Dennisfoley W (1989):

Stenosis of internal carotid artery- assessment using color Doppler imaging compared with angiography. *AJR Am J Roentgenol*; 152: 1299-1305

Ertle - Wagner B, Hoffmann RT, Bruning R, Dichgans M, Reiser MF (2002):
Diagnostic evaluation of the craniocervical vascular system with a 16-slice multi – detector row spiral CT. *Radiologe*; 42: 728-732

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991):
MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*; 337: 1235-43

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1996):
Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*; 347: 1591-1593

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998):
Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*; 351: 1379- 1387

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995):
Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama*; 273: 1421-1428

Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC (1993):
Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Inter Med*; 153: 73-79

Fjorelli M, von Kummer R (2002):
Early ischemic changes on computed tomography in patients with acute stroke. *Jama*; 287: 2361-2

Fraioli F, Catalano C, Pediconi F, Napoli A, Fanelli F, Danti M, Passariello R (2003):
Multislice angiography of the carotid arteries: diagnostic accuracy and interobserver variability in comparison with selective catheter angiography. *Eur Radiol*; 13 [suppl 1]: 317

Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ (2005):
Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*; 46: 937-54

Gagne PJ, Matchett J, MacFarland D, Hauer-Jensen M, Barone GW, Eidt JF, Barnes RW (1996):

Can the NASCET technique for measuring carotid stenosis be reliably applied outside the trial? *J Vasc Surg*; 24: 449-456

Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001):

Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32: 2559-2566

Grehn F:

Netzhaut: Gefäßerkrankungen der Netzhaut. In: Grehn (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 29. Aufl., Springer, Heidelberg 2006, 238-255

Grieser C, Hoffmann KT, Gartenschläger S, Lehmkuhl L, Kämena A, Nolte CH, Knollmann F, Lopez-Hänninen E, Felix R (2006):

64-Zeilen-CT: Computertomographische Perfusionsmuster und CT Angiographien bei Patienten mit zerebraler Ischämie. *Fortschr Röntgenstr*; 178

Hacke W (2006):

Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy (SPACE). Presented at the European Stroke Conference, Brussels.

Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni D, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P (2003):

Ischämischer Schlaganfall: Prophylaxe und Behandlung. Informationen für niedergelassene und Krankenhausärzte. European Stroke Initiative (EUSI); 1-19; www.eusi-stroke.com

Hagen B (1997):

Invasive or non invasive angiography? The role of conventional catheter angiography. *Der Radiologe*; 37: 493-500

Hansen F, Bergqvist D, Lindblad B, Lindh M, Matzsch T, Lanne T (1996):

Accuracy of duplex sonography before carotid endarterectomy- a comparison with angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 12: 331-336

Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, Alpers C, Strandness E (1997):
Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke*; 28:95-100

Herzog P, Jakobs TF, Wintersperger BJ, Nikolaou K, Becker CR, Reiser MF (2002):
Strahlendosis und Möglichkeiten zur Dosisreduktion in der Mehrschicht-CT. *Der Radiologe*; 42: 691-696

Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP (2004):
The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population- based study. *Neurology*; 62: 2015-2020

Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright GB and Veterans Affairs Cooperative Study Group (1993):
Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*; 328: 221-227

Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Mildner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER (2002):
Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*; 33: 1214-1219

Institut für klinische Radiologie der LMU München (2007):
Patienteninformation: Die Angiographie.
<http://www.radiologie-lmu.de/patienteninformationen/die-angiographie.html>

Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S (2000):
Short- term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama*; 284: 2901-2906

Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, Weiskopf T (2003):

Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*; 60:1429-1434

Kadir S:

Komplikationen der Angiographie. In: Kadir S: Diagnostische Angiographie. Thieme, Stuttgart New York 1991, 658-668

Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P (1990):

Spiral Volumetric CT with Single-Breath-Hold Technique, Continuous Transport, and Continuous Scanner Rotation. *Radiology*; 176: 181-183

Kalender WA, Wedding K, Polacin A, Prokop M, Schaefer-Prokop C, Galanski M (1994):

Grundlagen der Gefäßdarstellung mit Spiral- CT. *Aktuelle Radiol*; 4: 287-297

Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL (1980):

Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*; 1: 348-9

Khaw KT (1996):

Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 61: 333-338

Kupinski AM (2000):

Der Einsatz von Duplex- Sonographie bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten. *Elektromedica 68- neuro*, 13-20

Lange C, Neuhauser H (2006):

Kenntnis von Schlaganfallsymptomen in der Bevölkerung. *Gesundheitswesen*; 68

Larsen J (2007a):

Carotid plaque imaging: The role of computed tomography; *Visions II*: 32-36

Larsen J (2007b):

Current issues in contrast media administration- gadolinium compounds et alii. European hospital: The european forum for those in the business of making healthcare work; <http://www.european-hospital.com/topics/article/1818.html>

Leclerc X, Godefroy O, Pruvo JP, Leys D (1995):
Computed Tomographic Angiography for the evaluation of carotid artery stenosis. Stroke; 26:1577-1581

Leclerc X, Godefroy O, Lucas C, Benhaim JF, Michel TS, Leys D, Pruvo JP (1999):
Internal carotid arterial stenosis: CT Angiography with volume rendering. Radiology; 210: 673-682

Leclerc X, Gauvrit JY, Pruvo JP (2000):
Usefulness of CT angiography with volume rendering after carotid angioplasty and stenting. AJR Am J Roentgenol; 174: 820-822

Lell M, Wildberger JE, Heuschmid M, Flohr T, Stierstorfer K, Fellner FA, Lang W, Bautz WA, Baum U (2002):
CT-Angiographie der A.carotis: Erste Erfahrungen mit einem 16-Schicht-Spiral-CT. Fortschr Röntgenstr; 174:1165-1169

Lell M, Anders K, Leidecker C, Lang W, Bautz W, Uder M (2004a):
CTA der A. carotis mit unterschiedlichen CT- Geräten. Der Radiologe; 44: 967-974

Lell M, Baum U, Fellner C, Fellner F, Lang W, Bautz W (2004b):
Nichtinvasive Carotidiagnostik mit MRA und 16-MSCT. Fortschr Röntgenstr; 176

Lev MH, Romero JM, Goodman DNF, Bagga R, Kim HYK, Clerk NA, Ackerman RH, Gonzalez RG (2003):
Total occlusion versus hairline residual lumen of the internal carotid arteries: Accuracy of single section helical CT angiography. AJNR Am J Neuroradiol; 24: 1123-9

Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM (2004):

Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population – based incidence studies. *Neurology*; 62: 569-573

Marks MP, Napel S, Jordan JE, Enzmann DR (1993):

Diagnosis of carotid artery disease: preliminary experience with maximum-intensity-projection spiral CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*; 160: 1267-1271

Markus H und Cullinane M (2001):

Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*; 124: 457-67

Marx P (2005):

Diagnostik und Therapie ischämischer Insulte. *Psychoneuro*; 31: 256-262

Mathias K (2004):

Endvaskuläre Behandlung der Karotisstenose. *J Kardiol*; 11: 217-24

Mattle H (2000):

Der akute Hirnschlag. *Schweizer Ärztezeitung*; 81: 680-8

McKinney AM, Casey SO, Teksam M, Lucato LT, Smith M, Truwit CL, Kieffer S (2005):

Carotid bifurcation calcium and correlation with percent stenosis of the internal carotid artery on CT angiography. *Neuroradiology*; 47: 1-9

Mildenberger P, Kauczor HU, Ehrhard K, Schmiedt W, Thelen M (1997):

CT- Angiographie bei Karotisstenosen. *Der Radiologe*; 37: 883- 890

Moll R, Dinkel HP (2001):

Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol*; 39: 155-162

Moll R, Flieger M, Knüpfner J, Schindler G (2000):

Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Karotisbifurkation vor und nach der Operation bzw. Intervention: Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie, der CT- Arteriographie und der digitalen Subtraktionsangiographie. *Clinical Neuroradiology*; 10: 68-75

Nabavi DG, Kloska SP, Nam EM, Freund M, Gaus CG, Klotz E, Heindel W, Ringelstein B (2002):

MOSAIC: Multimodal stroke assessment using computed tomography. *Stroke*; 33: 2819

Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM (2005):

Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*; 184: 295-298

Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR, Kramer CM (2006):

Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. *AJR Am J Roentgenol*; 186: 547-552

Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P, Schipper MJ, Baskurt E, Kramer CM (2007):

Composition of the stable carotid plaque: insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume. *Stroke*; 38: 935-940

Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG (2003):

Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*; 34: 1324-32

Nelson JC, Kronmal RA, Carr JJ, McNitt- Gray MF, Wong ND, Loria CM, Goldin JG, Williams OD, Detrano R (2005):

Measuring coronary calcium on CT images adjusted for attenuation differences. *Radiology*; 235: 403-14

Nolte CH, Villringer A, Kompetenznetz Schlaganfall (2006):

Kompetenznetz Schlaganfall: Forschen- Fördern- Vernetzen. *Med Klin*; 101: 250-254

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial steering committee (1991):

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*; 22: 711-720

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991): Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*; 325: 445-453

Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, Lewis SC, Wright AR, Gibson RJ, Sellar RJ (2002): Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73: 21-28

Pediconi F, Catalano C, Fraioli F, Napoli A, Fanelli F, Finocchi V, Danti M, Passariello R (2003): Prospective comparison of multislice CT angiography (MSCTA), contrast enhanced MR angiography (CE-MRA) and digital subtraction angiography (DSA) in patients with carotid artery stenosis. *Eur Radiol*; 13[suppl 1]: 318

Poeck K, Hacke W:

Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Poeck, Hacke (Hrsg.): *Neurologie*. 11. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 2001, 185-238

Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C (2001): Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*; 220: 179-185

Riede UN, Drexler H, Ihling Ch, Kaiserling E, Müntefering H:

Kardiovaskuläres System: Metabolische Läsionen: Arterien: Arteriosklerose: Atherosklerose. In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart 2004, 422-428

Ringleb A (2004):

Schlaganfall- Symptome, Ursachen, Therapie. *Fortschr Röntgenstr*; 176

Roffi M, Amann-Vesti B, Schwarz U, Eberli FR (2006):

Karotis- Stenting: Indikationsausweitung nach der SPACE-Studie? *Kardiovask Med*; 9: 253-356

Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1994a):

Equivalence of measurements of carotid stenosis: a comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke*; 25: 2435-2439

Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1994b):

Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis: a comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke*; 25: 2440-2444

Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' (2000a):

Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke*; 31: 615.

Rothwell PM, Pendlebury ST, Warlaw J, Warlow CP (2000b):

Critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. *Stroke*; 31: 1444.

Ruggieri PM, Masaryk TJ, Ross JS (1992):

Magnetic Resonance Angiography - cerebrovascular applications. *Stroke*; 23: 774-780

Sameshima T, Futami S, Morita Y, Yokogami K, Miyahara S, Sameshima Y, Goya T, Wakisaka S (1999):

Clinical usefulness of and problems with three- dimensional CT angiography for the evaluation of arteriosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol*; 51: 301- 309

Schmittling ZC, McLafferty RB, Danetz JS, Hussain SM, Ramsey DE, Hodgson KJ (2005):

The inaccuracy of simple visual interpretation for measurement of carotid stenosis by arteriography. *J Vasc Surg*; 42: 62-6

Schröder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR (2001):

Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*; 37: 1430-5

Schulz UGR, Rothwell PM (2003):

Association between arterial bifurcation anatomy and angiographic plaque ulceration among 4,627 carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis*; 15: 244-51

Schunk K:

Grundlagen angiographischer Techniken. In: Schild H (Hrsg.): *Angiographie- angiographische Interventionen*. Thieme, Stuttgart New York 1994, 1-30

Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DM, Mukherji SK, Khorasani R, Tice HM, Kikinis R, Hooton SM, Stieg PE, Polak JF (1992):

Common carotid artery bifurcation: evaluation with spiral CT. Work in progress. *Radiology*; 185: 513- 519

Sethi SK, Solanki RS, Gupta H (2005):

Color and duplex doppler imaging evaluation of extracranial carotid artery in patients presenting with transient ischaemic attack and stroke- A clinical and radiological correlation.

Ind J Radiol Imag; 15: 91-98

Silvennoinen HM, Ikonen S, Soinne L, Railo M, Valanne L (2007):

CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*; 28: 97-103

Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltaqirone C (2000): Impaired cerebral vasoreactivity and risk of Stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Ass*; 283: 2122-7

Sitzer M (2006):

Atherosclerotic carotid stenosis and occlusion. *Front Neurol Neurosci*; 21: 36-56

Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, Remonda L, Sturzenegger M, Baumgartner RW, Schroth G (2000):

Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for the assessing carotid stenosis. *J Neurol*; 247: 681- 686

Summers PE, Jarosz JM, Markus H (2001):

MR angiography in cerebrovascular disease. *Clin Radiol*; 56: 437-456

Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN (2001):

The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology*; 52: 89-98

Teuchner B, Göttinger W (1997):

Amaurosis fugax: Vorboten einer zerebrovaskulären Insuffizienz? *Gefäßchirurgie*; 2: 196-200

Tiehuis AM, Biessels GJ, Velthuis BK; Ramos LM, Mali WP, Kappelle LJ (2007):

Combined CT, CT perfusion and CT angiography for the evaluation of acute stroke. *Ned Tijdschr Geneesk*; 151: 177-83

Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, Huk WJ, Eberhardt KE, Fateh-Moghadam S (2003):

Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics*; 23: 565-592

U-King- Im JM, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJP, Hollingworth W, Graves M, Joubert I, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH (2004):

Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods. *Stroke*; 35: 2083-88

Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, Birchall D (2002):

Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: Correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke*; 33:977-981

Wang YN, Jin ZY, Kong LY, Zhang ZH, Song L, Zhang SY, Zhang LR, Lin SB, Wang Y, Zhao WM (2006):

Comparison of coronary angiography between 64-slice and 16-slice spiral CT. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*; 28: 26-31

Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PAG, Dennis MS, Cairns J (2004):

What is the best imaging strategy for acute stroke?. Executive Summary: Health technology assessment; 8(1): 1-180

Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and development health technology assessment carotid stenosis imaging group (2006):

Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*; 367: 1503-12

Weimar C, Roth MP, Zillessen G, Glahn J, Wimmer MLJ, Busse O, Haberl RL, Diener HC (2002):

Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol*; 48: 133-140

Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K, Staff AHA (1996):

Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications- a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*; 94: 1175-1192

Williams MA, Nicolaides AN (1987):

Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid. *Eur J Vasc Surg*; 1: 91-96

Wise SW, Hopper KD, Ten Have T, Schwartz T (1998):

Measuring carotid artery stenosis using CT angiography: the dilemma of artifactual lumen eccentricity. *Am J Roentgenol*; 170: 919-23

Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB:

Epidemiology of stroke. In: Barnett, HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM: Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management. Churchill Livingstone, New York 1992, 3-27

Woodcock RJ Jr, Goldstein JH, Kallmes DF, Cloft HJ, Phillips CD (1999):

Angiographic correlation of CT calcification in the carotid siphon. Am J Neuroradiol 20: 495-499

Yonas H, Durham SR, Smith HA, Johnson DW (1992):

Acetazolamide vascular reserve testing identifies elevated stroke risk in patients with occlusive vascular disease. J Stroke Cerebrovasc; Dis 2: S40

Yuan C, Mitsumati LM, Beach KW, Maravilla KR (2001):

Carotid atherosclerotic plaque: Noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. Radiology; 221: 285-99

Zhang Z, Berg MH, Ikonen AE; Vanninen RL, Manninen HI (2004):

Carotid artery stenosis: reproducibility of automated 3D CT angiography analysis method. Eur Radiol; 14: 665-672

Zhang Z, Berg M, Ikonen A, Könönen M, Kälviäinen R, Manninen H, Vanninen R (2005):

Carotid stenosis degree in CT angiography: assessment based on luminal area versus luminal diameter measurements. Eur Radiol; 15: 2359-65

Zvezdara KB (2004):

Correlation between echo morphological carotid plaque characteristics and neurological symptoms. Vojnosanit Pregl; 61: 613-9

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. M. Knauth möchte ich dafür danken, dass ich dieses Thema bearbeiten durfte, und für die gute wissenschaftliche, persönliche Betreuung.

Ich möchte meinem Betreuer Dr. J. Larsen für die gute wissenschaftliche und persönliche Betreuung der Durchführung der Dissertation danken.

Herrn Dr. A. Wellmer aus der neurologischen Abteilung des Uniklinikums Göttingen möchte ich für die hilfreiche Unterstützung bei dem Thema der Karotisdopplersonographie danken.

Weiterhin möchte ich Herrn Jörg Artschwager für die Bereitstellung der DSA-Messungen danken.

Lebenslauf

Am 25. Juni 1981 bin ich, Anne-Katherina Hesse, als zweites Kind von Gabriele (geborene Franz) und Wolf-Rüdiger Hesse in Göttingen (Niedersachsen) geboren.

Ich verbrachte meine Kindheit in Alfeld im Landkreis Hildesheim (Niedersachsen).

Von 1987 bis 1991 besuchte ich die Dohnser - Grundschule in Alfeld. 1991 wechselte ich auf das private christliche Gymnasium in Elze im Landkreis Hildesheim (Niedersachsen), auf dem ich meine Hochschulreife im Mai 2000 erlangte.

Ich begann das Medizinstudium zum Sommersemester 2001 an der Georg-August-Universität Göttingen, Niedersachsen. Im Februar, März und August habe ich meine Krankenpflegepraktikumszeit in der orthopädischen, internistischen und pädiatrischen Abteilung des St. Bernward- Krankenhauses in Hildesheim, Niedersachsen für jeweils 4 Wochen abgeleistet. Im Wintersemester 2002/2003 legte ich die ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später das erste Staatsexamen an der Georg-August-Universität Göttingen, Niedersachsen ab.

Meine ersten Famulaturen habe ich im Sommer 2003 auf einer internistischen Station im Albert-Schweitzer-Krankenhaus in Northeim, Niedersachsen und in der Gynäkologie/ Geburtshilfe im Alfelder Krankenhaus, Niedersachsen für jeweils vier Wochen gemacht. Im Sommer 2004 famulierte ich für jeweils zwei Wochen in der radiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen (Niedersachsen), in einer allgemeinmedizinischen Praxis mit Spezialisierung auf Naturheilverfahren in Gronau im Landkreis Hildesheim, Niedersachsen und in der neurologischen Abteilung im St. Bernward- Krankenhaus in Hildesheim, Niedersachsen.

Im Februar 2005 absolvierte ich eine dreiwöchige Famulatur in einer dermatologischen Praxis in Göttingen, Niedersachsen.

Im Frühjahr 2005 habe ich meine Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Knauth und der Betreuung durch Dr. J. Larsen in der neuroradiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen begonnen.

Im darauf folgenden Sommer 2006 habe ich eine einwöchige Famulatur in der Rechtsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen gemacht. Anschließend famulierte ich jeweils 2 Wochen in der Gynäkologie/ Geburtshilfe sowie Pädiatrie im Kapoor Memorial

Hospital in Ludhiana, Indien. Eine letzte Famulatur verbrachte ich in der dermatologischen Klinik des städtischen Klinikums in Hildesheim für etwa 2 Wochen.

Im Februar 2006 trat ich das praktische Jahr am Klinikum Oldenburg, Niedersachsen an. Das erste Tertial habe ich in der internistischen Klinik mit den Schwerpunkten Kardiologie, Nephrologie und Hämatologie/ Onkologie gemacht.

Zum chirurgischen Tertial bin ich in die Schweiz gegangen und habe dort im Spital Laufenburg in Laufenburg im Kanton Aargau als Unterassistentin gearbeitet. Das Wahltertial belegte ich in der dermatologischen Klinik am Klinikum Oldenburg, Niedersachsen.

Am 27.11.2007 habe ich das Medizinstudium an der Georg- August- Universität in Göttingen mit der ärztlichen Prüfung beendet.

Die Weiterbildung zum Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten habe ich am 1. April 2008 an der HELIOS Klinik in Schwerin, Mecklenburg- Vorpommern begonnen.