

Aus dem Institut für klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Die Bedeutung komplizierter, nicht-stenosierender,
atherosklerotischer Karotisplaques bei Patienten mit
kryptogenem Schlaganfall**

eine Pilotstudie mit hochaufgelöster MRT

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

vorgelegt von
Andreas Thomas Rudolf Schindler
aus
München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Tobias Saam

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Gunther Fesl
Prof. Dr. med. Michael Ewers

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2014

Meiner Familie in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls	8
1.2 Klassifikationssysteme in der Schlaganfalldiagnostik	9
1.2.1 <i>TOAST-Klassifikation</i>	9
1.2.2 <i>Weitere Klassifikationssysteme</i>	12
1.3 Der kryptogene Schlaganfall	12
1.4 Die atherosklerotische Plaque	15
1.5 Die vulnerable Plaque	18
1.6 Die AHA-LT VI Plaque	20
1.7 Verfahren der Plaquebildung	21
1.7.1 <i>Farbkodierte Doppler Sonographie</i>	22
1.7.2 <i>CT-Angiographie</i>	23
1.7.3 <i>Hochaufgelöste MRT der Halsgefäße</i>	23
1.8 Zielsetzung	25
2 Patienten und Methode	27
2.1 Studiendesign und diagnostische Abklärung	27
2.2 MR-Scanner und Spulentechnologie	29
2.3 MR-Sequenz und Bilddaten	30
2.4 MR Bildanalyse	34
2.5 Statistik	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Patientenkollektiv und klinische Abklärung	41
3.2 Prävalenz von AHA-LT VI Plaques ipsi- und kontralateral zum kryptogenen Schlaganfall	43
3.3 Quantitative Plaquecharakteristika ipsi- und kontralateral zum kryptogenen Schlaganfall	45
3.4 Reproduzierbarkeit	46
3.5 Bildbeispiele	47
4 Diskussion	52
4.1 Diskussion der Methodik	52
4.1.1 <i>Auswahl des Patientenkollektivs</i>	52
4.1.2 <i>Bildgebung</i>	55
4.2 Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1 <i>Latenz zwischen qualifizierendem Ereignis und MRT- Untersuchung</i>	57
4.2.2 <i>Bildqualität</i>	58

4.2.3	<i>Qualitative und quantitative Plaqueanalyse</i>	59
4.2.4	<i>Reproduzierbarkeit</i>	63
4.2.5	<i>Weiterführende Studien</i>	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Abbildungsverzeichnis	80
8	Tabellenverzeichnis	80
9	Eidesstattliche Versicherung	81
10	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria Carotis Communis
ACI	Arteria Carotis Interna
AHA	American Heart Association
ASA	Vorhofseptumaneurysma (Atrial Septum Aneurysm)
BMI	Body-Mass-Index
CASCADE	Computer-Aided System for CArdiovascular Disease Evaluation
CCS	Causative Classification System
CT	Computertomographie
DIR	Double-Inversion-Recovery
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging)
ECST	European Carotid Surgery Trial
EKG	Elektrokardiogramm
ETL	Echo Train Length
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
FOV	Field of View
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
GRE	Gradienten-Echo
hr-bb-cMRT	Hochaufgelöste „Black-Blood“ MRT der Karotiden (High-Resolution „Black-Blood“ Carotid MRI)
IMT	Intima-Media-Dicke (Intima-Media-Thickness)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel Verstärkt
LR/NC	Fettkern (Lipid-Rich and/or Necrotic-Core)
MDCTA	Mehrzeilen-Detektor-CT-Angiographie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NWI	Normalisierter Wandindex
PAT	Parallele Akquisitionstechnik
PD	Protonendichte-Gewichtete Sequenz
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio)

SPI	Schichtselektive, Phasensensitive Inversion-Recovery Sequenz
TE	Echozeit
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TEE	Transösophageale Echokardiographie (Transesophageal Echocardiography)
TOF	Time-of-Flight
t-PA	Gewebsspezifischer Plasminogenaktivator (Tissue Plasminogen Activator)
TR	Relaxationszeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USPIO	Ultras-small Superparamagnetic Iron Oxide

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) und malignen Tumoren zählt der Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern [1]. Durch Fortschritte im Bereich der Prävention und der Behandlung konnte in den letzten Jahren eine rückläufige Sterblichkeit an zerebrovaskulären Erkrankungen in Deutschland erreicht werden [2]. Jedoch nimmt die Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund der alternden Gesellschaft weiterhin zu. So wird davon ausgegangen, dass momentan allein in Deutschland jedes Jahr bis zu 263/100.000 Einwohner einen ischämischen Schlaganfall erleiden [3]. Auch wenn die durchschnittliche Überlebenszeit nach einem Schlaganfallereignis dank verbesserter Therapiemöglichkeiten weiterhin steigt, ist das Mortalitätsrisiko in den Folgejahren weiterhin beachtlich hoch [2]. So betrug im Erlanger Schlaganfallregister die Sterblichkeit nach Schlaganfall innerhalb der ersten 28 Tage, der ersten drei und 12 Monate bei 19,4%, 28,5% und 37,3% [4]. In einer amerikanischen Studie waren 5 Jahre nach Entlassung 52,6% der Patienten verstorben [5]. Mit dem Schlaganfall verbundene körperliche und psychische Einschränkungen machen diesen darüber hinaus zur häufigsten Ursache bleibender Behinderung und Pflegebedürftigkeit und somit zu einer der kostenintensivsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern [6]. Die gestiegene Überlebenszeit nach einem Schlaganfall bedeutet für viele Patienten zugleich einen längeren Zeitraum, in dem sie mit den entstandenen Beeinträchtigungen leben müssen. So gaben in einer Studie mit 183 Schlaganfall- / TIA-Patienten 66% der Befragten nach einem Jahr an, durch das Ereignis eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität erfahren zu haben [7]. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig es ist Risikopatienten, welche in naher Zukunft ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden könnten, rechtzeitig zu identifizieren und präventiv einer entsprechenden Therapie zuzuführen. Eine besondere Herausforderung ist hierbei, dass ein Großteil der Atherosklerosepatienten lange Zeit asymptomatisch bleibt und sich die

Erkrankung in >50% der Fälle primär durch schwerwiegende Symptome oder Tod äußert [8].

Etwa 80% aller Schlaganfälle der vorderen Strombahn sind durch Durchblutungsstörungen des Gehirns (Ischämie) bedingt und weisen eine sehr heterogene Gruppe von Ursachen auf, die sich als neurologische Ausfälle wie Sprachstörung, Hypästhesie oder Parese äußern [9]. Von einem Schlaganfall wird laut WHO gesprochen, wenn diese Symptome länger als 24 Stunden vorliegen [10]. Da die Behandlungsstrategie, das Behandlungsergebnis, sowie die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einem Schlaganfall abhängig von der zugrunde liegenden Pathologie variieren, ist eine möglichst genaue Abklärung der Schlaganfallursache und Subtypisierung notwendig [11, 12]. In der Vergangenheit wurden deshalb Schlaganfallklassifikationssysteme wie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) [13] oder „A-S-C-O“ [14] eingeführt.

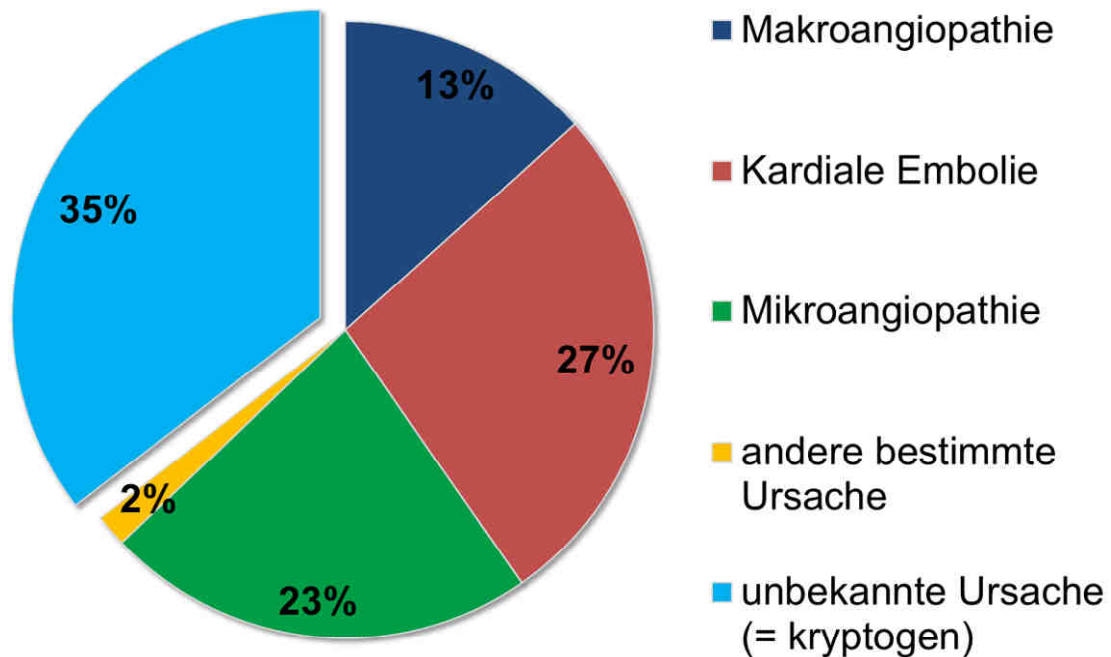
1.2 Klassifikationssysteme in der Schlaganfalldiagnostik

1.2.1 TOAST-Klassifikation

Die meist verbreitete TOAST-Klassifikation wurde 1993 erstmals von Adams et al. [13] ursprünglich zur Untersuchung des Behandlungseffekts von Danaprid, einem niedrigmolekularem Heparinoid, in Schlaganfalluntergruppen vorgestellt und diente als Grundlage für weitere Klassifikationssysteme [15]. Die TOAST-Klassifikation unterscheidet fünf Kategorien als Ätiologie für einen ischämischen Schlaganfall: (1) Makroangiopathie, (2) kardiale Embolie, (3) Mikroangiopathie, (4) Schlaganfall anderer bestimmter Ursache und (5) Schlaganfall ungeklärter Ursache (sog. kryptogener Schlaganfall). Die Zuordnung zu den einzelnen Untergruppen erfolgt basierend auf klinischen Befunden, sowie auf Untersuchungen wie z.B. der Schädelbildgebung (Computertomographie; CT / Magnetresonanztomographie; MRT), Herzbildgebung (Echokardiographie, etc.), Duplex-Sonographie der extrakraniellen Arterien, Arteriographie und Laboruntersuchungen auf prothrombotische Zustände. Eine Verteilung der Häufigkeiten einzelner Subtypen kann **Abbildung 1** entnommen werden. Es muss

jedoch angemerkt werden, dass die Häufigkeiten abhängig von der untersuchten Population (Alter, Geschlecht, Rasse, Lokalisation) teilweise stark variieren [16].

Abbildung 1: Verteilung der ischämischen Schlaganfall-Subtypen gemäß TOAST-Klassifikation [17]



Makroangiopathisch bedingter Schlaganfall: Hierzu werden Patienten mit signifikanter Karotisstenose (>50% Diameterreduktion) oder einem höchst wahrscheinlich atherosklerotisch bedingtem Verschluss einer der hirnersorgenden Gefäße gezählt. Abhängig von der Lokalisation der Gefäßveränderung und somit der betroffenen Strukturen (Großhirnhemisphären, Hirnstamm, Kleinhirn) zeigen die klinischen Symptome eine hohe Variabilität. Auch ein subkortikaler hemisphärischer Infarkt von mehr als 1,5 cm Durchmesser in der CT oder MRT wird als hochverdächtig für das Vorliegen eines makroangiopathisch bedingten Schlaganfalls gewertet. Um die Diagnose „makroangiopathisch“ stellen zu können, ist der Nachweis einer mindestens 50%igen Stenose mittels Duplex-Sonographie oder Angiographie notwendig. Ein unauffälliger Gefäßbefund in diesen Modalitäten spricht gegen eine makroangiopathische Genese. Darüber hinaus sollte eine kardiale Emboliequelle ausgeschlossen sein [13].

Kardioembolischer Schlaganfall: Diese Kategorie umfasst Schlaganfälle, bei denen eine kardiale Embolieursache nachgewiesen werden konnte. Zu diesen

zählen unter anderem Vorhofflimmern, mechanischer Klappenersatz, kardialer Thrombus, Mitralklappenstenose, Sick-Sinus-Syndrom, Vorhofmyxom, dilatative Kardiomyopathie und infektiöse Endokarditis. Klinische sowie bildgebende Befunde ähneln denen des makroangiopathischen Schlaganfalls, jedoch können vorangegangene Infarkte in unterschiedlichen Gefäßterritorien sowie systemische Embolien hinweisend auf eine kardiogene Ursache sein [13].

Mikroangiopathisch bedingter Schlaganfall: Hierzu werden Patienten mit klinischen lakunären Syndromen gezählt, welche keine Anzeichen für eine kortikale Beeinträchtigung aufweisen. Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck unterstützen den Verdacht auf einen Verschluss kleinster hirnvorsorgender Gefäße. Die CT des Schädels ist oft ohne Befund, kann zuweilen jedoch auch subkortikal, hemisphärisch, sowie im Bereich des Hirnstamms lakunäre Infarkte von weniger als 1,5 cm Durchmesser aufweisen. Makroangiopathische und kardiale Emboliequellen sollten für die Diagnosestellung ausgeschlossen sein [13].

Schlaganfall anderer bestimmter Ursache ist eine heterogene Gruppe von eher seltenen Schlaganfallursachen, wie nicht-atherosklerotische Vaskulopathien, Hyperkoagulation oder andere hämatologische Störungen [13].

Schlaganfall unklarer Ursache: Trotz intensivster klinischer Diagnostik kann in ca. 30 – 35% der Fälle keine definitive Schlaganfallursache identifiziert werden [12, 17, 18]. Die Gruppe dieser sogenannten *kryptogenen Schlaganfalle* beinhaltet sowohl Patienten, bei denen trotz umfangreicher Abklärung mehr als eine Schlaganfallursache höchst plausibel erscheint (konkurrierende Ätiologien), als auch Patienten mit komplett unauffälliger Diagnostik oder dokumentierter Atherosklerose der Karotiden, welche den für die Diagnose „makroangiopathisch bedingter Schlaganfall“ notwendigen Stenosegrad von > 50% nicht erreicht hat [19].

Zusätzlich zur Subtypisierung ermöglicht die TOAST-Klassifikation eine Angabe der diagnostischen Sicherheit der Einteilung durch den Arzt und somit zur wahrscheinlichsten Schlaganfallgenese. Stimmen das klinische Bild, die neuroradiologische Bildgebung und die Ergebnisse weiterer diagnostischer Studien mit einem Schlaganfallsubtyp überein, wird unter der Voraussetzung, dass

andere Schlaganfallursachen ausgeschlossen werden konnten, von einer „wahrscheinlichen“ Diagnose gesprochen. Hingegen gelten klinische und neuroradiologische Befunde, die auf einen spezifischen Subtyp hinweisen, sofern keine weiteren Untersuchungen zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt wurden, als „mögliche“ Diagnose [13].

1.2.2 Weitere Klassifikationssysteme

Das 2009 von Amarenco et.al [14] vorgeschlagene A-S-C-O Klassifikationssystem zielt auf eine detaillierte Beschreibung der möglichen Schlaganfallursachen ab. Im Gegensatz zu vorhergehenden Klassifikationen (u.a. TOAST), welche nur die wahrscheinlichste Ursache des Schlaganfalls berücksichtigten, wird für jeden Patienten individuell eine A-S-C-O Einteilung erstellt: Die vier Buchstaben A (Atherosklerose), S („small vessel disease“ (mikroangiopathisch), C (kardiale Ursache) und O (other / andere Ursache) werden jeweils durch eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 9 ergänzt. „1“ steht für „definitiv mögliche Schlaganfallursache“, „2“ für „Kausalität unsicher“ und „3“ für „unwahrscheinliche Ursache (Erkrankung jedoch vorhanden)“. Die Ziffer „0“ bedeutet „keine Erkrankung vorhanden“ und „9“ „Aussage auf Grund unvollständiger Diagnostik nicht möglich“. Zusätzlich kann anhand der Buchstaben A, B, C die diagnostische Aussagekraft der angewandten Methoden klassifiziert werden. Die A-S-C-O Klassifizierung berücksichtigt somit ausführlicher als vorhergehende Systeme die Tatsache, dass bei einem Patient durchaus mehrere potentielle Schlaganfallursachen gleichzeitig vorliegen können (z.B. hochgradige Atherosklerose und Vorhofflimmern) und ermöglicht hierdurch eine im Vergleich zur TOAST-Klassifikation komplexere Subtypisierung [14].

1.3 Der kryptogene Schlaganfall

Wie bereits in Abschnitt 1.2.1 erwähnt, handelt es sich bei kryptogenen Schlaganfällen um Ereignisse, bei denen trotz intensiver Abklärung keine eindeutige Ursache für den Schlaganfall identifiziert werden kann oder mindestens zwei mögliche Schlaganfallursachen in Betracht kommen, die eine endgültige Diagnose verhindern. Zu den drei meistgenannten potenziellen Ursachen für kryptogene Schlaganfälle zählen eine verspätete Diagnostik, auf Grund derer zum

Untersuchungszeitpunkt die wahre Schlaganfallursache nicht mehr nachweisbar ist, kardiale Pathologien und nicht-stenosierende atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße [20].

Zu den möglichen aber nur schwer zu beweisenden kardialen Pathologien zählen Arrhythmien sowie inter-atriale Pathologien. Die Gefahr einer kardialen Arrhythmie besteht darin, Vorhofflimmern und in dessen Folge systemische Embolien zu entwickeln. Da sowohl Arrhythmie als auch Vorhofflimmern nur vorübergehend auftreten können und somit eventuell in der Routinediagnostik und unter Umständen selbst mit einem Langzeit-EKG nicht mehr nachgewiesen werden können, ist eine genaue Angabe zur Prävalenz dieser Ursache bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall nahezu unmöglich [19].

Die Rolle des atrialen Septumdefektes (persistierendes foramen ovale; PFO) als Ursache des kryptogenen Schlaganfalls wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Metastudie mit insgesamt 1154 kryptogenen Schlaganfallpatienten konnte zeigen, dass in ca. 40% der Patienten ein PFO nachweisbar ist, wobei altersabhängige Unterschiede beobachtet wurden [21]. Allerdings kommen PFOs auch in bis zu 20% der normalen, gesunden Bevölkerung vor. Als Pathomechanismen gelten unter anderem paradoxe Embolien bei tiefer Beinvenenthrombose, murale Thrombusbildung im Bereich des Vorhofseptums, sowie eine Kombination aus PFO und Vorhofseptumaneurysma (atrial septal aneurysm; ASA) bei gleichzeitiger Vulnerabilität für Vorhofflimmern [22]. Auf Grund der zeitlichen Komponente (Ursache nur passager und in weiteren Untersuchungen nicht mehr nachweisbar) und der Tatsache, dass ein Teil der Befunde als „Normvariante“ angesehen werden kann, ist weder das Vorliegen eines PFO noch eines ASA ausreichend, um einen Schlaganfall als „kardioembolischen Schlaganfall“ zu klassifizieren.

Die genaue Rolle von intrakraniellen Plaques beim kryptogenen Schlaganfall ist bis heute noch nicht genau geklärt. Autopsiestudien legen nahe, dass intrakranielle Plaques und Stenosen bei ischämischen Schlaganfallpatienten signifikant häufiger vorkommen als bei Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall und somit eine größere Bedeutung haben dürften als bisher angenommen [23]. Allerdings gibt es bisher wenige *in vivo* Studien, welche die Bedeutung von intrakraniellen atherosklerotischen Plaques untersuchen, was wohl

vor allem daran liegt, dass es bis vor kurzem nur eingeschränkt möglich war, atherosklerotische Plaques der intrakraniellen Gefäße nicht-invasiv darzustellen. Allerdings konnte in Untersuchungen mittels hochauflösender MRT gezeigt werden, dass mit dieser Methode auch eine Beurteilung der Gefäßwand der A. cerebri media möglich ist [24]. Größere Studien zur Prävalenz solcher Plaques sowie der Assoziation mit Symptomen fehlen jedoch noch.

Das Vorhandensein von Plaques im Aortenbogen hingegen wurde in mehreren Studien mit ischämischen Schlaganfallereignissen assoziiert und gilt als Risikofaktor sowohl für Schlaganfälle als auch für Myokardinfarkte [19]. Besonders CT morphologisch weiche, nicht-verkalkte Plaques und Aortenbogenplaques ≥ 4 mm sind mit einem hohen Risiko für einen Schlaganfall und andere vaskuläre Ereignisse assoziiert [25].

Extrakranielle Plaques in den hirnversorgenden Gefäßen, wie den Karotiden und Vertebralarterien geraten bei der Ursachenforschung des kryptogenen Schlaganfalls zunehmend in den Fokus. Während höhergradige Karotisstenosen sowohl in der TOAST- als auch in der A-S-C-O-Klassifikation berücksichtigt werden, spielen der Stenosegrad der Vertebralarterien oder die Plaquecharakterisierung bei der Abklärung und in aktuellen Leitlinien bisher nur eine geringe bis keine Rolle. Die Tatsache, dass nach wie vor nur der Grad der Gefäßlumeneinengung als aussagekräftiger Parameter der Bildgebung gilt, liegt darin begründet, dass heutige Leitlinien auf den Erkenntnissen großer multizentrischer Studien der 90er Jahre basieren [26]. In diesen konnte eine Korrelation zwischen Stenosegrad und Schlaganfallrisiko belegt werden [27, 28]. Jedoch wurden sowohl in der NASCET- als auch in der ECST-Studie nur Bilddaten von konventionellen Angiographien ausgewertet. Diese invasive Modalität bringt es mit sich, dass nur das kontrastmittelgefüllte Lumen eines Gefäßes dargestellt wird und somit Erkenntnisse über die Beschaffenheit der Gefäßwand (z.B. Fettgehalt) nur stark eingeschränkt gewonnen werden können.

In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass sowohl Plaques als auch Stenosen in bis zu 46,9% bzw. 19,8% der Schlaganfallpatienten vorkommen, wobei Stenosen bevorzugt in den proximalen Vertebralarterien und nicht-stenotische Plaques in der Arteria carotis communis (ACC) anzutreffen sind [29]. Zunehmend wächst die Erkenntnis, dass das Ausmaß der Lumeneinengung

alleine keine zuverlässige Aussage über die Komplikationswahrscheinlichkeit einer Plaque zulässt und deshalb die Indikationsstellung für therapeutische Eingriffe auf weiteren Kriterien basieren sollte [8, 30]. So beobachteten Golledge et al. Unterschiede bezüglich der Morphologie und Zusammensetzung von Plaques bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten [31]. Schon 1987 hatten Glagov et al. [32] positives Remodeling in den Koronarien beschrieben, bei dem es zu einer Zunahme der intramuralen Plaquelast ohne Lumeneinengung kommt, was darauf hinweist, dass der Stenosegrad allein das kardiovaskuläre Risiko nicht adäquat widerspiegelt. So ist aus Koronarstudien bekannt, dass ungefähr 60% aller Herzinfarkte auf einem Verschluss von Koronararterien mit einer gering- bis mäßig-gradigen (<50%) Lumeneinengung beruhen [33, 34]. Histologische Studien der Koronargefäße zeigten darüber hinaus, dass ein bedeutender Anteil von Myokardinfarkten durch Plaque-Erosion und -Rupturen ausgelöst wird [35]. Analog wurde in einigen Fallberichten sowie in einer Autopsiestudie ein Zusammenhang zwischen ischämischem Schlaganfall und nicht-obstruktiven atherosklerotischen Plaques beobachtet [23, 36, 37]. Dies bedeutet, dass das Vorhandensein luminaler Stenosen zwar das Auftreten eines Schlaganfalls durch Plaqueruptur begünstigt, jedoch Rupturen nicht auf stenotische Gefäßabschnitte begrenzt sind. In der Tat sind nicht-stenosierende Plaques deutlich häufiger und machen zumindest in den Koronarien den Großteil rupturierter Plaques aus [38]. Folglich scheint dieser Zusammenhang eine plausible Erklärung für eine bedeutende Anzahl an Patienten mit bisher kryptogenem Schlaganfall zu sein.

1.4 Die atherosklerotische Plaque

Atherosklerose ist eine schon im frühen Erwachsenenalter beginnende und sich über mehrere Jahrzehnte entwickelnde, systemische Erkrankung der arteriellen Blutgefäße, in deren Verlauf es durch Fetteinlagerung in die Gefäßwand und die darauffolgende chronische Entzündungsreaktion im Gewebe zur Ausbildung atherosklerotischer Plaques kommt. Das Ausmaß der Gefäßwandveränderungen steht hierbei in enger Korrelation mit der endothelialen Dysfunktion sowie mit der Einwanderung von Monozyten und anderen Entzündungszellen in die Gefäßwand [39]. Durch die zusätzliche Aktivierung von glatten Muskelzellen kommt es zu

einer überschießenden Produktion von extrazellulärer Matrix und konsekutiver Gefäßwandverdickung.

Atherosklerotische Plaques treten gehäuft an Gefäßaufzweigungen und in Gefäßbiegungen auf, in denen ein turbulenter Blutstrom vorherrscht [40]. Durch den gestörten laminaren Blutstrom kommt es in diesen Bereichen aufgrund der erniedrigten Scherkräfte auf die Gefäßwand zu einer ungeordneten Morphologie und Ausrichtung der Endothelzellen (bei laminarem Fluss: ellipsoid, in Flussrichtung ausgerichtet), was den Gefäßabschnitt für atherosklerotische Veränderungen empfänglich macht. Die Außenwand des proximalen Anteils des Bulbus caroticus ist ein Beispiel für eine solche Region mit erniedrigten Scherkräften und stellt somit eine Prädilektionsstelle für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques dar [41].

Abhängig vom „Reifegrad“ der einzelnen Plaques kann eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung beobachtet werden:

- Frühe, oft auch als „nicht-atherosklerotische Intima-Veränderungen“ bezeichnete Läsionen bestehen aus kleinen Ansammlungen von Schaumzellen oder aus Ansammlungen extrazellulärer Matrix in Kombination mit proliferierten glatten Muskelzellen. Da bei diesen Veränderungen, welche den American Heart Association Lesion Types (AHA-LT) I - III (s.u.) entsprechen, eine Regression selbst ohne Therapie möglich ist, werden sie als „nicht-atherosklerotisch“ bezeichnet [42].
- Fortgeschrittene oder progressive atherosklerotische Läsionen liegen vor, wenn Fettansammlungen, Zellen und Matrixkomponenten in Verbindung mit einer Störung der strukturellen Integrität, Reparaturmechanismen, Verdickung der Intima, sowie einer Deformität der Gefäßwand einhergehen [43]. Diese Läsionen, zu denen die AHA-LT IV – VIII (s.u.) gezählt werden, weisen meist spezifischere Veränderungen auf: Der Fettkern (lipid-rich and/or necrotic-core; LR/NC) ist azellulär und enthält Zelldebris, extrazelluläre Lipide und Cholesterolesterole. Er ist umgeben von lockerem oder dichtem fibrösem Bindegewebe, glatten Muskelzellen, Makrophagen und Lymphozyten [42]. Mit zunehmendem Plaquewachstum bildet sich ein feines Netzwerk aus Neogefäßen, welche den Vasa vasorum der Adventitia entspringen und als Reaktion auf die Hypoxie und die fortwährende Entzündung in der Plaque in

diese einsprießen [44]. Stabilisiert wird die Plaque durch die fibröse Kappe, eine Bindegewebskapsel, die die Plaque und deren thrombogenen Fettkern vom Gefäßlumen trennt. Sie kann im Rahmen des im Fettkern stattfindenden Entzündungsprozesses ausdünnen und einreißen. Als Folge der Ruptur ist eine vom Lumen ausgehende Einblutung in den Fettkern möglich. Die freigelegten Plaquebestandteile induzieren zusätzlich die Thrombozytenaggregation, in Folge derer ein luminaler Thrombus entsteht. Dieser kann, abhängig von der Lokalisation, unter anderem in die Hirngefäße embolisieren und eine Ischämie auslösen. Eine weitere Ursache für eine Einblutung in die Plaque mit konsekutiver Destabilisierung kann eine Ruptur der sehr feinen Neogefäße sein [45]. Rezidivierende Einblutungen in die Plaque wurden in MRT-basierten Studien mit einer erhöhten Plaque-Progressionsrate assoziiert, welche zu zunehmender Stenosierung inklusive entsprechender Komplikationen führen kann [44, 46]. Im späteren Verlauf der Plaqueentwicklung können des Weiteren Verkalkungen auftreten, welchen, abhängig von ihrer Lokalisation in der Plaque, ein stabilisierender oder destabilisierender Effekt zugeschrieben wird [47, 48].

Die Beobachtung, dass asymptotische Plaques bei einem Großteil der älteren Bevölkerung vorliegen und meist erst im späteren Entwicklungsverlauf symptomatisch werden, hat zu dem Bestreben geführt, atherosklerotische Läsionen anhand ihrer Morphologie zu beschreiben. Hierdurch kann das individuelle Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis besser eingeschätzt und letztlich kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. Basierend auf histologischen Untersuchungen wurde deshalb 1995 von Sary et al. die „American Heart Association Classification“ (AHA-Klassifikation) eingeführt [43, 49, 50], welche zwischenzeitlich überarbeitet und ergänzt wurde [42, 51]. Diese Klassifikation diente als Grundlage des von Cai et al. [52] für die MRT modifizierten und histopathologisch validierten Klassifikationssystems (**Tabelle 1**). Die Typen I und II, sowie die Typen IV und V nach Sary et al. werden in der MRT-basierten Plaque-Klassifikation zusammengefasst, da sie MR-morphologisch nicht sicher zu unterscheiden sind.

Tabelle 1: AHA-Klassifikation konventionell und für MRT modifiziert

konventionelle AHA-Klassifikation		Histologisches Korrelat	für MRT modifizierte AHA-Klassifikation
Lesion type	Bezeichnung		
I	Initiale Läsion	Vereinzelt Makrophagen und Schaumzellen	I-II Nahezu normale Wanddicke, keine Verkalkungen
II	Fatty streak	Überwiegend intrazelluläre Fettakkumulation	
III	Präatherom / intermediäre Läsion	Typ II-Veränderungen + kleine extrazelluläre Lipidansammlungen	III Diffuse Intimaverdickung oder kleine exzentrische Plaque ohne Verkalkung
IV	Atherom	Typ II-Veränderungen + extrazellulärer Fettkern	IV / V Plaque mit Fettkern oder Nekrose, umgeben von fibrösem Bindegewebe, Verkalkung möglich
V	Fibroatherom	Fibröser Gewebeanteil prominent; Fettkern mit fibröser Kappe, mehrere Fettkerne mit fibrösen Kappen	
VI	Komplizierte Plaque	Oberflächendefekt, Wandhämatom / Einblutung, Thrombus	VI Komplizierte Plaque mit Oberflächendefekt, Einblutung oder Thrombus
VII	Verkalkte Plaque	Multiple Verkalkungen	VII Verkalkte Plaque
VIII	Fibröse Plaque	Kein/geringer Fettanteil – fibröse Plaque	VIII fibröse Plaque ohne Fettkern, kleine Verkalkungen möglich

Basierend auf Klassifikationen nach Stary et al. [51] und Cai et al. [52]

1.5 Die vulnerable Plaque

Um atherosklerotische Veränderungen zu beschreiben, die ein erhöhtes Risiko für lokale Thrombose und distale Embolien darstellen, wurde das Konzept der „vulnerablen Plaque“ entwickelt. Vulnerable Plaques sind Plaques, welche ein hohes Risiko für thrombotische Komplikationen darstellen, oder atherosklerotische Läsionen, welche eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine rasche Progression zu sogenannten „culprit lesions“ (Plaque, welche ein akutes Event auslöst) aufweisen [8]. Basierend auf Erkenntnissen aus Koronarstudien publizierten Naghavi et al. Definitionskriterien für die klinische und pathologische Beurteilung vulnerabler

Plaques [8]. In diesen werden vulnerable Plaques anhand von fünf Haupt- und fünf Nebenkriterien charakterisiert (**Tabelle 2**). Gemäß dieser Klassifikation erhöht das Vorhandensein von mindestens einem dieser Hauptkriterien die Komplikationsrate der untersuchten Plaque. Vulnerable Plaques sind in der Regel asymptomatisch und entsprechen in den meisten Fällen AHA-LT IV / V Plaques, können sich jedoch im Verlauf zu komplizierten AHA-LT VI Plaques weiter entwickeln [8]. Verursacht eine zuvor vulnerable Plaque ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis, so wird von einer „culprit plaque“ gesprochen, was am ehesten als „die für das Ereignis ursächliche Plaque“ übersetzt werden kann.

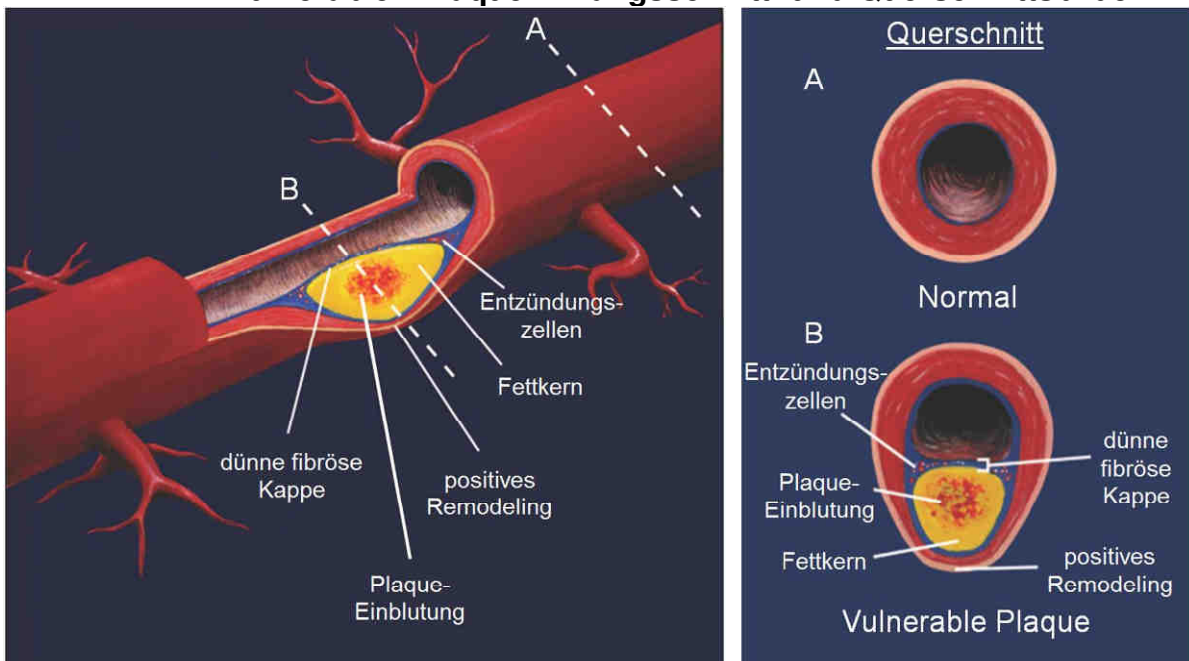
Tabelle 2: Definitionskriterien der vulnerablen Plaque

Hauptkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Aktive Entzündung (Infiltration durch Monozyten/Makrophagen und seltener T-Zellen) - Großer Fettkern (LR/NC) mit dünner fibröser Kappe - Endotheliale Denudation mit oberflächlicher Plättchenaggregation - Ruptur der fibrösen Kappe - Stenose > 90%
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - In das Gefäßlumen reichende Verkalkung („calcified nodule“) - Leuchtend gelbe Plaque (Angioskopie) - Plaqueeinblutung - Endotheliale Dysfunktion - (positives) Auswärts-Remodeling

(nach Naghavi et al. [8])

Abbildung 2 gibt einen schematischen Überblick über die eine vulnerable Plaque definierenden Kriterien.

Abbildung 2: Normaler arterieller Gefäßabschnitt im Vergleich mit einer vulnerablen Plaque in Längsschnitt- und Querschnittsbildern



(Abbildung angepasst nach Alsheikh-Ali et al. [53]; mit freundlicher Genehmigung von *Annals of Internal Medicine*)

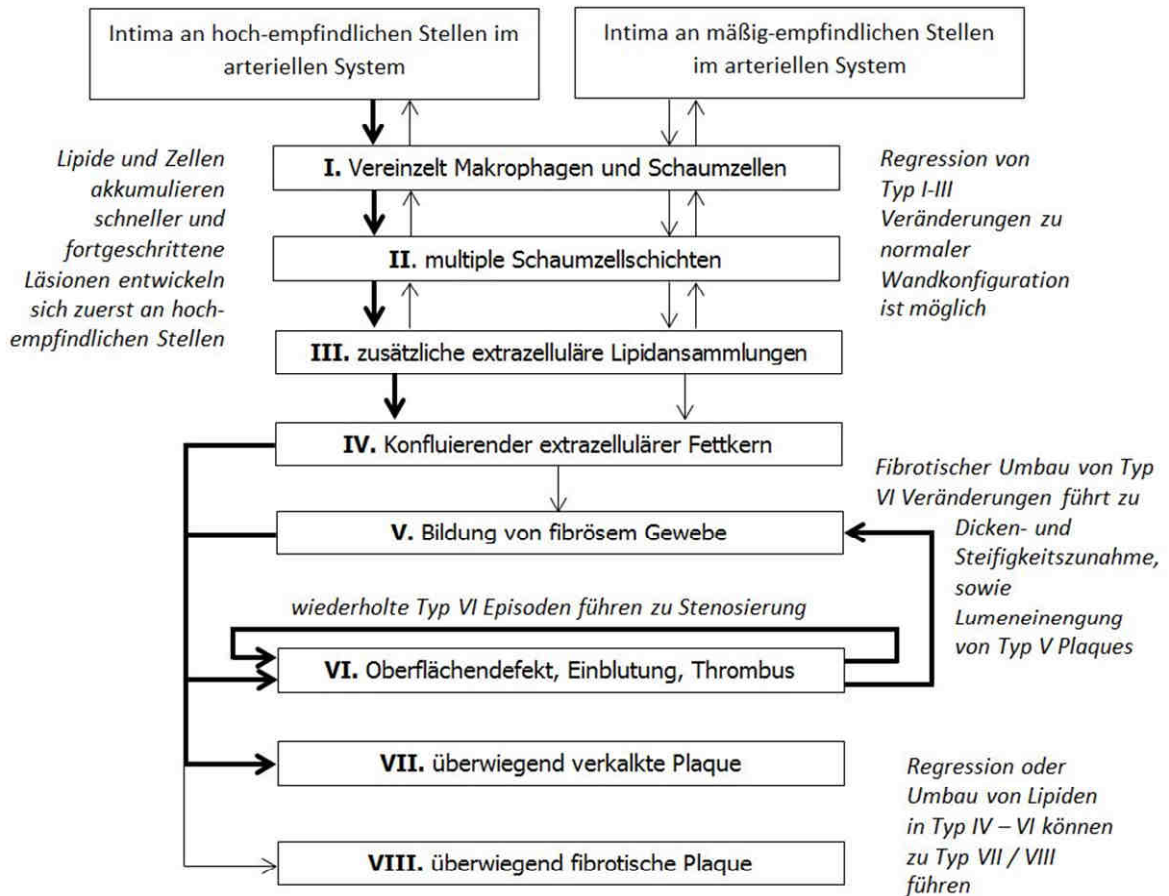
1.6 Die AHA-LT VI Plaque

Der Großteil an kardiovaskulären Ereignissen geht aus AHA-LT IV und V Plaques hervor, bei denen es zu einer Ruptur der Gefäßoberfläche, Einblutung, Wandhämatom oder thrombotischen Ablagerungen gekommen ist [43]. Liegt mindestens einer dieser Faktoren vor, spricht man von einer AHA-LT VI oder auch „komplizierten“ Plaque. Der Wechsel von AHA-LT IV/V Plaques zu komplizierten AHA-LT VI Plaques ist prinzipiell reversibel und kann im Laufe der Plaqueentwicklung wiederholt stattfinden. Ein schematischer Überblick über die Plaqueentwicklung kann aus **Abbildung 3** gewonnen werden.

Verschiedene Studien haben die Bedeutung komplizierter Plaques im Rahmen von akuten kardiovaskulären Ereignissen untersucht und es konnte gezeigt werden, dass AHA-LT VI Plaques signifikant häufiger mit der symptomatischen (Schlaganfall-/TIA-Seite) als mit der asymptomatischen Seite assoziiert sind [54, 55]. Darüber hinaus stellen sie in Patienten mit mehr als 50%iger Karotisstenose ein besonders hohes Schlaganfallrisiko durch arterio-arterielle Embolien dar [56, 57]. Komplizierte AHA-LT VI Plaques werden darüber hinaus auch regelmäßig in

nicht-stenotischen (< 50% Diameterreduktion) Halsgefäßen gefunden und können somit auch ohne höhergradige Lumeneinengung ursächlich für Symptome sein [58].

Abbildung 3: Schema der Plaque-Entwicklung



(Angepasst nach Stary et al. [51]; mit freundlicher Genehmigung von *Wolters Kluwer Health*)

1.7 Verfahren der Plaquebildung

Eines der Hauptziele der heutigen Plaqueforschung ist es, Patienten mit einem hohen kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren und diese einer geeigneten Therapie zuzuführen bevor folgenschwere Komplikationen, wie z.B. ein Schlaganfall durch Plaqueruptur, eingetreten sind. Für diesen Zweck steht mit Ultraschall, CT und hochaufgelöster MRT ein breites Feld an nicht-invasiven Modalitäten, jeweils mit individuellen Vor- und Nachteilen zur Verfügung. In den nächsten Abschnitten soll auf diese bildgebenden Verfahren und die

herausragende Rolle der hochaufgelösten MRT im Rahmen der Atherosklerosebildung eingegangen werden. Auf eine ausführliche Erläuterung der konventionellen Angiographie, welche aufgrund ihrer Invasivität und schonenderen, da nicht-invasiven Alternativen, zunehmend an Bedeutung verliert, soll im Folgenden verzichtet werden.

1.7.1 Farbkodierte Doppler Sonographie

Die farbkodierte Doppler Sonographie (FKDS) gilt weltweit als erste Wahl für die primäre Abklärung atherosklerotischer Veränderungen in den Halsgefäßen. Die FKDS ist nicht-invasiv, nahezu unbegrenzt verfügbar, schnell einsetzbar und mit nur relativ geringem Kostenaufwand durchführbar. Ein weiterer Vorteil ist, dass sie aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, wie z.B. bei der CT der Fall, nahezu beliebig oft wiederholt werden kann und somit besonders für Screening- und Reihenuntersuchungen geeignet ist. Mittels Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) lassen sich schon früh erste atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand erkennen. Zusätzlich ermöglicht die Unterscheidung von echoarmen Plaques mit einem hohen Weichgewebsanteil (z.B. Fettgewebe, Blut/Thrombus) und echoreichen Plaques aus hauptsächlich fibrösem Bindegewebe eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos [59]. Aus der Morphologie, sowie dem Flussprofil im farbkodierten Doppler sind Aussagen über den Stenosegrad des untersuchten Gefäßes möglich. In der Sonographie entdeckte Ulzerationen, Oberflächenirregularitäten sowie in-situ Thromben erhöhen unabhängig vom Stenosegrad zusätzlich das Schlaganfallrisiko [60]. Neuere Techniken wie die 3-D und 4-D sowie die kontrastmittelverstärkte Sonographie werden in Zukunft das Spektrum der detektierbaren Plaqueparameter erweitern und Aussagen zum Grauwert, der Wandbewegung und der Plaquevaskularisierung ermöglichen [61, 62]. Der Einsatz der FKDS hat jedoch auch Grenzen: Sie ist stark benutzer- und erfahrungsabhängig und gemessene Werte sowie Aussagen über die Morphologie sind mit einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit behaftet. Weitere Probleme bestehen bei der Unterscheidung zwischen Subtotal- und Totalverschluss sowie bei der Beurteilung stark verkalkter Gefäße und machen den Einsatz ergänzender Modalitäten wie der CT oder MRT zur weiteren Abklärung notwendig [63].

1.7.2 CT-Angiographie

Mit der Mehrzeilen-Detektor-CT-Angiographie (MDCTA) steht eine Methode zur Verfügung, welche schnell durchführbar, hochauflösend und weit verbreitet ist und deshalb in der Beurteilung der Halsgefäße einen hohen Stellenwert hat. Durch Kontrastmittelgabe hat sie verglichen mit dem FKDS nicht nur eine erhöhte Spezifität beim Ausschluss von Stenosen [64], sondern ermöglicht zugleich eine bessere Beurteilbarkeit der Plaqueoberfläche. So können neben einer Einteilung in „glatt“, „unregelmäßig“ und „ulzeriert“ zusätzlich Aussagen über die Ulkuskonfiguration getroffen werden [65]. In Studien mit Korrelation zur Histopathologie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch repräsentative Dichtemessungen im Plaque und geeignete Cut-off Werte weiche Fettplaques, gemischte Plaques und verkalkte Plaques unterschieden werden können [66]. Allerdings ist dies nur dann möglich, wenn die Gefäße keine oder nur sehr geringe Verkalkungen aufweisen. Zu den weiteren in der MDCTA erhebbaren Werten gehören Messungen von Lumen, Plaquevolumen, Verkalkungen und der Karotiswanddicke. Diese können zur Risikoabschätzung heran gezogen werden und weisen teilweise eine sehr hohe Reproduzierbarkeit auf [67]. Limitationen der MDCTA sind das strahlen-induzierte Krebsrisiko, sowie die Nebenwirkungen und Einschränkungen der Kontrastmittelapplikation. Hierzu gehören allergische Reaktionen, kontrastmittel-induzierte Nephropathie und Iod-induzierter Hyperthyreoidismus. Wie die FKDS weist die MDCTA in der Quantifikation einzelner Plaquekomponenten teilweise starke Schwächen auf. So sind die Dichtemessungen in der Plaque höchst untersucherabhängig, Plaquekomponenten nur schwer voneinander abgrenzbar und in moderater Korrelation mit der Histopathologie [67]. Verkalkungen können störende Aufhärtungsartefakte verursachen und Einblutungen sowie die fibröse Kappe sind nicht zuverlässig von den Bestandteilen einer Fettplaque abzugrenzen [63].

1.7.3 Hochaufgelöste MRT der Halsgefäße

Die hochaufgelöste „Black-Blood“ MRT der Halsgefäße (hr-bb-cMRT) hat in den letzten Jahren aufgrund von Fortschritten im Bereich der Hard- und Software zunehmend an Bedeutung gewonnen und ermöglicht eine Darstellung der Halsgefäße im Submillimeterbereich. Durch die Kombination unterschiedlicher

Aufnahmetechniken und Wichtungen ist es nicht nur möglich die Gefäßwand, Stenosen und Plaques mit ihren Bestandteilen zu identifizieren, sondern diese auch zu quantifizieren. Die Identifikation einzelner Komponenten basiert hierbei auf ihren typischen Signalcharakteristika in den unterschiedlich gewichteten MRT-Sequenzen.

Momentan ist die hochaufgelöste MRT die einzige nicht-invasive Modalität, die mit einer Sensitivität von bis zu 82% und einer Spezifität von 91% in hoher Übereinstimmung mit der Histopathologie eine zuverlässige Detektion von komplizierten AHA-LT VI Plaques mit ihren charakterisierenden Komponenten (Plaqueeinblutung, Thrombus, Ruptur der fibrösen Kappe) ermöglicht [52]. Weitere eine Plaque definierende Komponenten, wie ein Fettkern oder Verkalkungen, können ebenfalls *in vivo* in hoher Übereinstimmung mit der Histopathologie charakterisiert und quantifiziert werden [52, 68, 69]. Die intravenöse Applikation eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels erhöht zusätzlich die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der quantitativen Plaquecharakterisierung [70] und ermöglicht ferner die fibröse Kappe vom Fettkern zu unterscheiden [71]. Besonders höhergradige Stenosen, welche in der nativen MRT häufig überschätzt werden, sind nach Kontrastmittelapplikation besser beurteilbar. Zusätzlich werden Plaquecharakteristika wie Entzündung und Neovaskularisation – beide sind in der nativen MRT nicht darstellbar - nach Kontrastmittelgabe mittels der dynamischen Kontrastmittel verstärkten MRT sicht- und quantifizierbar [72]. Spezifische Kontrastmittel wie beispielsweise „ultrasmall superparamagnetic iron oxide“ (USPIO), die sich selektiv in Makrophagen anreichern und dadurch eine Quantifizierung der Entzündungsreaktion ermöglichen, sind noch in der Erprobung [73].

Da die hochaufgelöste MRT für den Patienten mit keinerlei Strahlenexposition verbunden und somit annähernd beliebig wiederholbar ist, stellt sie eine optimale Methode für Screening- und Verlaufsstudien dar. Darüber hinaus lassen Messungen der Wanddicke und der Plaquekomponenten zusätzlich sowohl Erkenntnisse über die natürliche Plaqueentwicklung als auch über Effekte anti-atherosklerotischer Therapieansätze zu. Diese Fähigkeit macht die MRT zunehmend zu einer wichtigen Alternative zur Histologie, mit welcher diese Informationen nur zu einem Zeitpunkt gewonnen werden können. In der

Vergangenheit wurden zudem mittels hochaufgelöster MRT die Effekte einzelner Plaquekomponenten auf die Plaqueprogression evaluiert. So wurde zum Beispiel beobachtet, dass eine Einblutung in den Fettkern einer Plaque den Progress der Plaque deutlich beschleunigt [74].

Bevor die hochaufgelöste MRT der Halsgefäße jedoch routinemäßig im klinischen Alltag angewendet werden kann, gilt es noch einige Hürden zu überwinden: für die Untersuchung werden spezielle Oberflächenspulen sowie Untersuchungsprotokolle benötigt. Außerdem ist die Akquisition der benötigten Sequenzen zeitintensiv. Dies bedeutet für den Patienten zum einen eine längere Untersuchungsdauer und zum anderen, dass das Gerät für diesen Zeitraum nicht für andere Untersuchungen zur Verfügung steht. Trotz sehr hoher axialer Auflösung ist die räumliche Auflösung wegen der benötigten Schichtdicke (1-2mm) geringer als in der CTA und aufgrund von Schluck- und Bewegungsartefakten kommt es immer wieder zu Untersuchungen mit unzureichender Bildqualität. Allerdings konnten neuere Arbeiten an 3T-Scannern zeigen, dass unter Verwendung der Parallelen Bildgebung die Scanzeit nahezu halbiert werden kann und aufgrund der höheren Feldstärke die Anzahl der nicht-diagnostischen Untersuchungen deutlich reduziert werden kann [75].

1.8 Zielsetzung

Basierend auf den vorgestellten Daten, den pathophysiologischen Hintergründen des kryptogenen Schlaganfalls sowie den technischen Charakteristika der Untersuchungsmodalitäten, bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, die Prävalenz schlaganfallassoziierter AHA-LT VI Plaques in Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zu bestimmen. Dafür wurde anhand vorher festgelegter Einschluss- und Ausschlusskriterien ein klar definiertes Patientenkollektiv auf einem 3T-MRT unter Verwendung eines etablierten Multi-Sequenz-Protokolls untersucht. Mittels „black“- und „bright-blood“-Sequenzen wurden Plaques in den Karotiden der symptomatischen und asymptomatischen Seite detektiert und anhand ihrer Komponenten klassifiziert. Von besonderer Bedeutung war hierbei die Hypothese, dass komplizierte AHA-LT VI Plaques in nicht-stenosierten

Gefäßen von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall häufiger mit der symptomatischen als mit der asymptomatischen Seite assoziiert sind.

Darüber hinaus wurde verglichen, ob und falls ja, welche Unterschiede zwischen Plaques und ihrer Zusammensetzung ipsi- und kontralateral zum Schlaganfall vorlagen. Hierfür wurden die verschiedenen Plaquetypen sowie ihre Komponenten quantitativ und qualitativ verglichen. Ein Vergleich der intra- und inter-reader Reliabilität wurde durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit bei der Detektion von AHA-LT VI Plaques zu evaluieren.

2 Patienten und Methode

2.1 Studiendesign und diagnostische Abklärung

Die Daten dieser Doktorarbeit wurden in Zusammenarbeit mit der Stroke Unit der Abteilung für Neurologie sowie dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung der Ludwigs-Maximilians-Universität München erhoben und die Ergebnisse im April 2012 in der Zeitschrift „JACC Cardiovascular Imaging“ publiziert [26].

Im Zeitraum von 10/2008 bis 05/2010 wurden alle Patienten der Stroke Unit mit einem ischämischen Schlaganfall im Versorgungsgebiet der A. carotis interna (ACI; vordere Strombahn) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (**Tabelle 3**) durch das radiologische und das neurologische Team gescreent. Im Rahmen der umfassenden Schlaganfallabklärung wurden standardmäßig bei jedem Patienten – Fehlen von Kontraindikationen und Vorliegen einer Patienteneinwilligung vorausgesetzt - folgende Untersuchungen durchgeführt: Laboruntersuchungen (inkl. Elektrolyte, Differenzialblutbild, Gerinnungsstudien, C-reaktives Protein), 12-Kanal EKG, 24-Stunden EKG, transthorakale Echokardiographie (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE), Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße, transkranieller Doppler und MRT des Schädels (inklusive T1-, T2- und diffusionsgewichteter Sequenzen sowie TOF-MR Angiographie). Der Aortenbogen wurde mittels TEE auf das Vorhandensein von Plaques untersucht. Zusätzlich wurde dieser in den meisten CT-Angiographien der Halsgefäße mit abgebildet und befundet. Falls klinisch indiziert, wurden zusätzliche Tests (z.B. Liquoranalyse, konventionelle Angiographie, Screening auf prothrombotische Umstände) durchgeführt. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen wurden die Patienten gemäß der in 1.2.1 vorgestellten TOAST-Klassifikation eingeteilt [13].

Um eine übermäßig hohe Anzahl an „negativen“ Plaquebefunden in der MRT zu verhindern, wurden sämtliche Patienten vor Studieneinschluss mittels Ultraschall untersucht. Der Studieneinschluss erfolgte, sofern auf der Indexseite eine nicht-stenosierende (<50%) Plaque von mindestens 2 mm Dicke in der ACC oder ACI vorlag. Eine Stenose > 50% wurde definiert als eine maximale systolische Geschwindigkeit von mindestens 125 cm/s auf Höhe der größten Lumeneinengung [76].

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Nach ausführlicher Aufklärung über das Projekt, die Untersuchung, ihre Besonderheiten und eventuelle Kontraindikationen, gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis. Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten erfasst. Zu den abgefragten Parametern zählten: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck (systolisch > 140mmHg oder diastolisch > 90mmHg), Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterinspiegel im Blut > 200 mg/dl), Diabetes mellitus, Familienanamnese bezüglich Herz-Kreislaufkrankungen, Raucheranamnese und die aktuell eingenommene Medikation. Zusätzlich wurde für jeden Patienten zum Aufnahmezeitpunkt ein Score zur Abschätzung der neurologischen Beeinträchtigung anhand der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben [77]. Der NIHSS ist ein 15 Kriterien umfassender neurologischer Test mit insgesamt 0 bis 42 erreichbaren Punkten. Je höherer der Wert, umso ausgeprägter ist das Vorliegen einer höhergradigen neurologischen Beeinträchtigung.

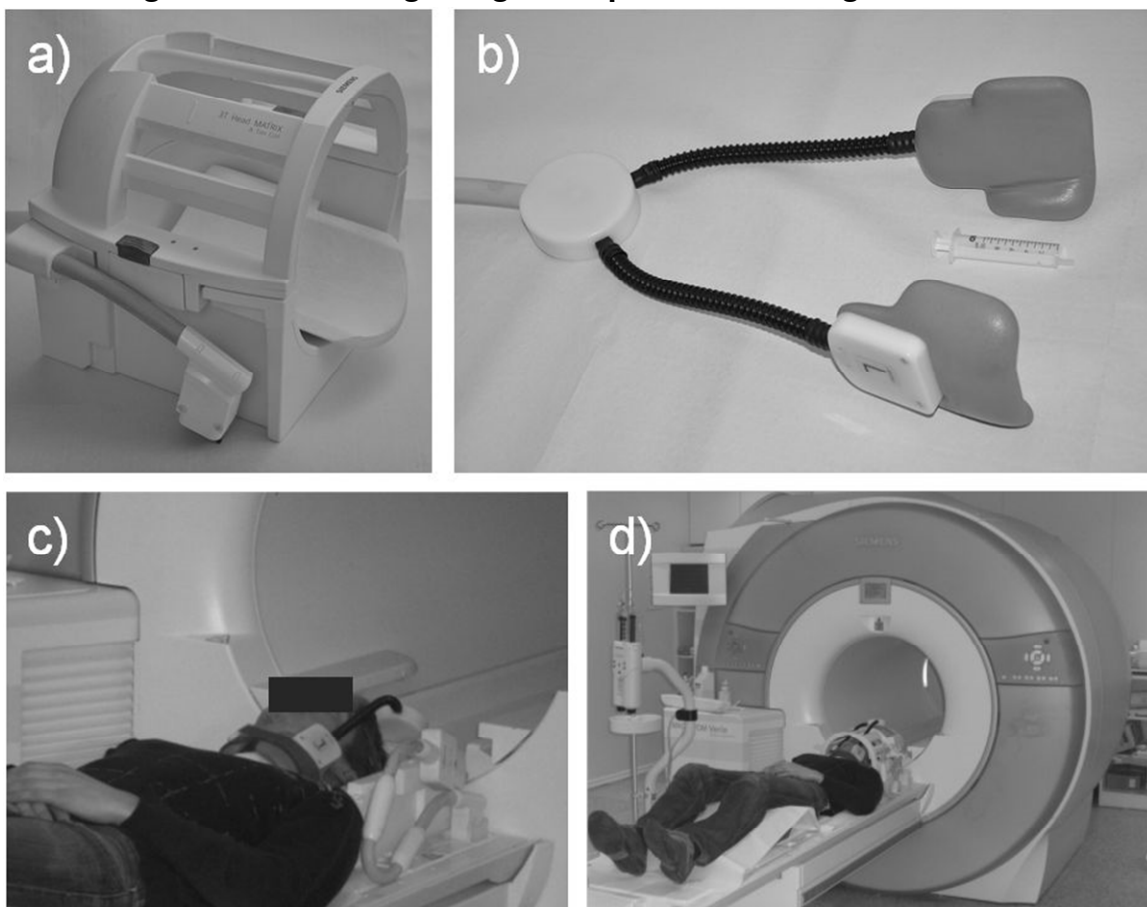
Tabelle 3: Einschluss-/Ausschlusskriterien

<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ischämischer Infarkt im Bereich der Aa. cerebri anterior oder media < 14 Tage vor der hr-bb-cMRT Untersuchung (Akute Läsion in DWI Sequenzen mit korrespondierendem neurologischen Defizit von mehr als 24 Stunden Dauer) - Mittels Duplexsonographie diagnostizierte, nicht-stenosierende (d.h. gemäß NASCET Kriterien < 50% Lumeneinengung), exzentrische (>2mm*) atherosklerotische Plaque auf Höhe der Karotisbifurkation
<p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Schlaganfallursache (TOAST 1 – 4) § - ≥ 1 Schlaganfallursache - Bilaterale Infarkte in der Schädel MRT - Bekannte Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung - Allergie auf Kontrastmittel - Eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30mL/min) - Bestrahlung des Kopfes oder der Halsregion in der Vorgeschichte - Chirurgische Eingriffe weniger als 24 Stunden vor der hr-bb-cMRT Untersuchung
<p>* der Plaquediameter wurde mittels Duplexsonographie in der Horizontalebene bestimmt § PFO bei ASA wurde nicht als definitive Schlaganfallursache betrachtet; deshalb wurden Patienten mit PFO und ASA nicht von der Studie ausgeschlossen. ASA = <i>atriales Septumaneurysma</i>; DWI = <i>Diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion-weighted imaging)</i>; hr-bb-cMRT = <i>hochaufgelöste „Black-Blood“ MRT der Karotiden</i>; NASCET = <i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>; PFO = <i>Persistierendes Foramen Ovale</i>; TOAST = <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i></p>

2.2 MR-Scanner und Spulentechnologie

Die Halsgefäße aller eingeschlossenen Schlaganfallpatienten wurden an einem 3.0T MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) untersucht. Durch die Verwendung einer speziellen 4-Kanal Halsoberflächenspule (Machnet, Eelde, Niederlande), welche auf beiden Seiten des Halses befestigt wurde, konnten sowohl das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio; SNR), als auch die örtliche Auflösung im Vergleich zu herkömmlich verwendeten Halsspulen optimiert werden. Die verwendete Oberflächenspule kann aufgrund ihrer flexiblen Bauweise und der Möglichkeit des verwendeten Scanners mehrere Spulen zu kombinieren, nahezu unbegrenzt mit anderen Hals-/Bodyspulen oder, wie in dieser Studie, mit einer Kopfspule kombiniert werden [75] (**Abbildung 4**). Die Verwendung der Kopfspule ermöglichte zusätzlich eine gute Fixierung des Patientenkopfes bei erhaltenem Komfort, was die Bildqualität durch Verhinderung von (gewollten oder ungewollten) Patientenbewegungen verbesserte.

Abbildung 4: Patientenlagerung und Spulenanordnung



a) Kopfspule und b) Halsspule für die hochauflösende MRT der Karotiden. Die Halsspule liegt unmittelbar der Haut des Patienten auf. Abbildung c) und d) zeigen die Kombination der beiden Spulensysteme.

Zur besseren Identifikation einzelner Plaquecharakteristika wurde den Patienten nach Durchführung der Nativaufnahmen Gadolinium-DTPA-BMA (Gadobutrol, Bayer Schering, Leverkusen, Deutschland) körperrgewichtsspezifisch mit 0,1 mmol/kg Körpergewicht (entspricht 0,1 ml/kg KG) und einem Flow von 3 ml/s mittels Kontrastmittelpumpe (Medrad Spectris Solaris EP, Medrad medizinische Systeme, Volkach, Deutschland) intravenös appliziert. Gadolinium bewirkt eine Verkürzung der T1 Relaxationszeit und führt hierdurch in T1-gewichteten Aufnahmen in Kontrastmittel-aufnehmenden Strukturen zu einem deutlichen Signalanstieg [78].

2.3 MR-Sequenz und Bilddaten

Alle Patientenuntersuchungen wurden mit dem identischen Multi-Sequenz Protokoll durchgeführt. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass für die Identifikation bestimmter Plaquekomponenten einzelne Sequenzen wie T1 oder T2 ausreichen [79, 80]. Jedoch hat sich für eine umfassende Analyse der Plaquezusammensetzung, insbesondere zur Bestimmung des *AHA Lesion Types*, eine Kombination mehrerer unterschiedlich gewichteter Sequenzen als erforderlich erwiesen [81]. Diese lassen sich generell abhängig von der Signalintensität des Blutes im Vergleich zum umgebenden Weichgewebe in Gradienten-Echo (GRE) basierte „bright-blood“ und Spin-Echo (SE) basierte „black-blood“-Sequenzen einteilen. Da „bright-blood“- und „black-blood“-Sequenzen sehr unterschiedliche Aussagen bezüglich Plaquekonfiguration und -zusammensetzung zulassen, hat sich die Akquisition von axialen Bildern beider Techniken durchgesetzt [82].

In „bright-blood“-Sequenzen, wie z.B. der Time-of-flight (TOF-) Sequenz wird das Signal des perivaskulären Gewebes unterdrückt und das Flusssignal des Blutes im Lumen verstärkt. Diese Art von Sequenzen ist besonders bei der Beurteilung von kleinen, lumennahen Verkalkungen hilfreich, welche aufgrund ihres hypointensen Signals in „black-blood“-Sequenzen leicht übersehen werden können [83]. Zusätzlich ermöglicht die Zusammenschau von „bright“- und „black-blood“-Sequenzen die Identifikation von Einblutungen sowie eine Beurteilung des Status der fibrösen Kappe [84].

Da das hyperintense Signal des Blutes der „bright-blood“-Sequenzen eine genaue Beurteilung der umgebenden Gefäßwand nahezu unmöglich macht, wurden im Laufe der vergangenen Jahre eine Vielzahl an Methoden zur Signalunterdrückung vorgestellt [85-87]. In sogenannten „black-blood“-Sequenzen, wie z.B. T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen, erscheint das Lumen hypointens, was die

Beurteilbarkeit der angrenzenden Plaquekomponenten deutlich verbessert. Nachteile der „black-blood“-Bildgebung sind eine relativ lange Akquisitionszeit, sowie – im Vergleich zur CT – relativ hohe Schichtdicken von 2 – 3 mm [84]. Diese Schichtdicken sind notwendig, um ausreichende SNRs zu erzielen. In der vorliegenden Studie wurde das Blutsignal in den T1-gewichteten Sequenzen mittels einer dem Messvorgang vorgeschalteten *double-inversion-recovery-* (*DIR-*) Sequenz unterdrückt. Hierbei folgt auf einen unselektiven ersten 180° Puls ein schichtspezifischer zweiter 180° Puls, welcher nach einer vorher berechneten Inversionszeit selektiv das Blutsignal in der aufzuzeichnenden Schicht unterdrückt [86]. Bei der PD- und T2- Sequenz wurde das Blutsignal mit einer *in-Flow Suppression* der Arterien und Venen unterdrückt [85].

In der vorliegenden Studie wurde zuerst die Karotisbifurkation auf der symptomatischen Seite mittels einer „Lokaliser“-Sequenz detektiert. Die Bilder dieser niedrigauflösenden Sequenz bieten keine diagnostischen Informationen, sind jedoch schnell anzufertigen und für die räumliche Orientierung ausreichend. Alle weiteren Sequenzen wurden auf die Bifurkation zentriert durchgeführt. Folgende Sequenzen wurden verwendet: TOF-MR-Angiographie, axiale T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelapplikation, sowie PD- und T2-gewichtete Sequenzen. Alle Aufnahmen wurden mit einem „field-of-view“ (FOV) von 16 x 12 cm, einer Matrix von 240 x 320 und einer besten „in-plane“ Auflösung von 0.5x0.5 mm² angefertigt. Jede der fünf auf die Bifurkation zentrierten Sequenzen bildete die Karotiden auf einer Länge von 30 - 52 mm ab. Diese Abdeckung ist in der Regel für eine zuverlässige Untersuchung der atherosklerotischen Plaques ausreichend [88]. Für die T1-gewichteten Sequenzen wurden 15 Bilder mit 2 mm Schichtdicke, für die T2- und PD-gewichteten Sequenzen 21 Bilder mit 2 mm Schichtdicke und für die TOF-Angiographie 52 Bilder mit 1 mm Schichtdicke gewählt. Um eine gewebespezifische Anreicherung des Kontrastmittels zu ermöglichen, wurden die kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenzen ungefähr 5 Minuten nach der intravenösen Verabreichung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Netto-MRT-Messzeit für dieses Protokoll betrug 17:43 min, was inklusive Lagerung und Messpausen zu einer Gesamtuntersuchungszeit von 25 – 30 Minuten führte. Die genauen Scanparameter einzelner Sequenzen sowie die dazugehörigen Messzeiten können **Tabelle 4** entnommen werden.

Tabelle 4: MRT-Studienprotokoll

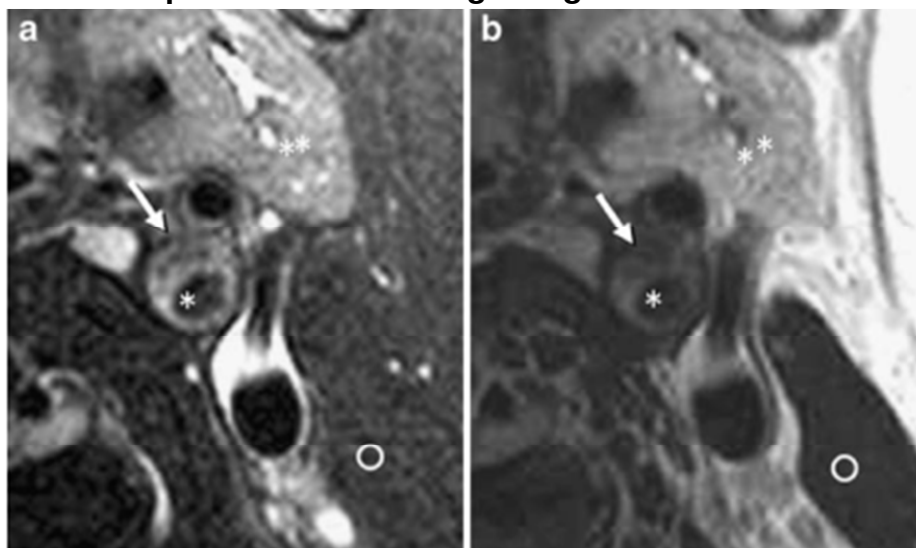
	T1w +/- KM	PDw	T2w	TOF
Sequenz	2D-TSE	2D-TSE	2D-TSE	3D-GRE
EKG-Gating	Nein	Nein	Nein	Nein
Fett- unterdrückung	Ja	Ja	Ja	Ja
TR [ms]	800	3000	3000	21
TE [ms]	12	13	65	3.96
PAT Faktor	2	2	2	2
ETL	11	13	13	n.z.
Flip Winkel [°]	180	180	180	25
FOV [mm²]	160 x 120	160 x 120	160 x 120	160 x 120
Matrix	240 x 320	240 x 320	240 x 320	240 x 320
Schichtanzahl	15	21	21	52
Schichtdicke [mm]	2	2	2	1
Pixelgröße [mm²] (Interpoliert)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)
Scanzeit [min]	4:38	2:08	2:08	4:11
Fluss- unterdrückung	DIR	Inflow Unterdrückung (Arterien + Venen)	Inflow Unterdrückung (Arterien + Venen)	Inflow Unterdrückung (Venen)
<p><i>DIR = Double-Inversion-Recovery; ETL = Echo Train Length; FOV = Field of View; GRE = Gradienten-Echo; KM = Kontrastmittel verstärkt; TE = Echozeit; PAT = Parallele Akquisitionstechnik; TOF = Time-of-flight; TR = Relaxationszeit; TSE = Turbo Spin Echo; [75]</i></p>				

Alle Sequenzen wurden unter Verwendung der parallelen Bildgebung mit einem PAT-Faktor (Parallele Akquisitionstechnik; PAT) von 2 akquiriert. Bei der Parallelen Bildgebung werden die räumlichen Informationen von verschiedenen Empfangsspulen mittels spezieller Rekonstruktionsalgorithmen (hier: Generalized

Autocalibrating Partially Parallel Acquisition Algorithmus; GRAPPA [89]) so mit einander verrechnet, dass pro MR-Impuls mehrere Phasenkodierinformationen gleichzeitig akquiriert werden und weniger einzelne Phasenkodierschritte notwendig sind. Dies hat den Vorteil, dass die gleiche Bildinformation in kürzerer Scanzeit gewonnen werden kann. Ein PAT-Faktor von 2 bedeutet beispielsweise, dass jeder zweite Phasenkodierschritt übersprungen wird, was in etwa einer Halbierung der Messzeit entspricht [89].

Um eine genaue Analyse der Plaquezusammensetzung sicher zu stellen, wurde das Signal von subkutanem, sowie perivaskulärem Fettgewebe in T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen selektiv mittels hochfrequenten Signalimpulsen unterdrückt. Diese Technik, welche auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der Fettkomponenten in der Plaque (Cholesterin) und im umgebenden Gewebe (Triglyceride) basiert, optimiert durch entsprechende Fettsignalunterdrückung die Abgrenzung der Gefäßwand und somit die Genauigkeit der Plaquemessungen [90]. Die Vorteile einer selektiven Fettsignalunterdrückung werden aus **Abbildung 5** ersichtlich.

Abbildung 5: Auswirkungen der Fettunterdrückung in „black-blood“-Sequenzen bei der Bildgebung der Karotiden



„Black-blood“ T2-gewichtete Bilder mit (a) und ohne (b) selektive Fettsignalunterdrückung. Das Bild mit selektiver Fettsignalunterdrückung zeigt im Vergleich zum Bild ohne selektive Fettunterdrückung einen exzellenten Kontrast zwischen Gefäßwand (Pfeile), dunklem Lumen (*) und umgebenden Geweben. Die Karotisplaque erscheint relativ zum Musculus sternocleidomastoideus (Kreis) hyperintens (a) und isointens (b). Relativ zur Glandula Submandibularis (**) erscheint sie isointens (a) und hypointens (b) [90]; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media.

Auf eine EKG-synchronisierte Bildakquisition (sog. *EKG-Gating*) zur Unterdrückung von Pulsationsartefakten der Arterien wurde verzichtet, da in mehreren zum Teil Histologie basierten Studien gezeigt werden konnte, dass eine hohe Selektivität und Spezifität für die Identifikation einzelner Plaquekomponenten auch ohne *EKG-Gating* gewährleistet ist [91, 92]. Vielmehr kann *EKG-Gating* sogar aufgrund der variablen Relaxationszeiten zu einer Verschlechterung des Bildkontrasts und der Bildqualität führen [93].

2.4 MR Bildanalyse

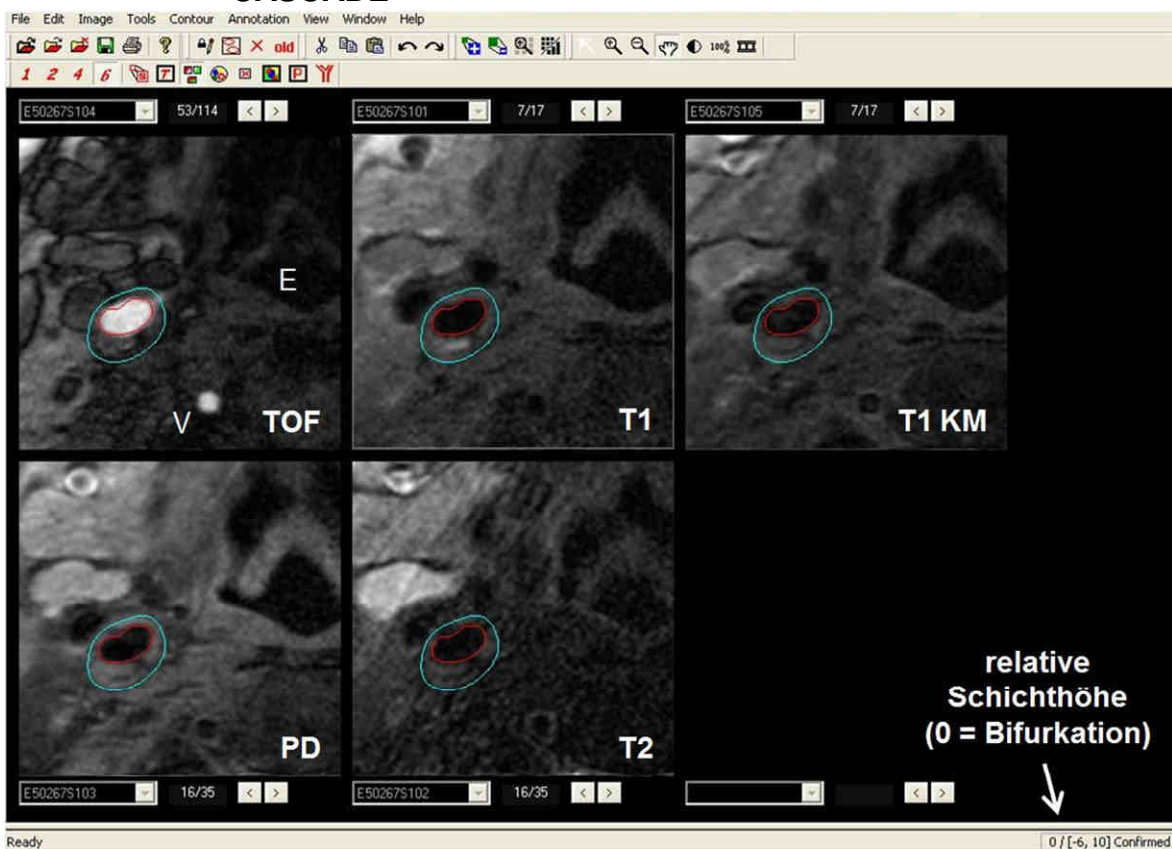
Die Bildqualität aller Sequenzen wurde anhand einer vierstufigen Likert-Skala bewertet (1 = nicht-diagnostisch, 2 = ausreichend, 3 = gut, 4 = sehr gut) [69]. Im Rahmen der Studie wurden nur Patientenaufnahmen eingeschlossen, die in allen Sequenzen mit einer Bildqualität von mindestens 2 bewertet wurden.

Um im weiteren Verlauf eine unerwünschte Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse auszuschließen, wurden die Namen der Patientenbilder mittels einer speziellen Software (VIL_Rename; University of Washington, Seattle, US) durch einen zufällig gewählten fünfstelligen numerischen Code ersetzt, welcher im weiteren Verlauf der Identifizierung diente. Das bei der Auswertung verwendete Bildmaterial war somit frei von Informationen zum Patienten, klinischen Angaben und dem Aufnahmezeitpunkt. Zusätzlich wurden die einzelnen Sequenzen mit der Software ausgehend vom DICOM-Format in ein Format umgewandelt, welches im nächsten Schritt eine Plaqueanalyse mit dezidierte Software (Computer-Aided System for Cardiovascular Disease Evaluation - CASCADE) ermöglichte.

Das Bildanalyseprogramm CASCADE (University of Washington, Seattle, US) [94] wurde speziell für die quantitative und qualitative Analyse atherosklerotischer Plaques entwickelt. Da für die zuverlässige Beurteilung von Plaquekomponenten generell Informationen aus Bildern unterschiedlicher Wichtungen notwendig sind [83], wäre eine sequenzielle Auswertung der Bilder sehr komplex und zeitaufwändig. Um den Reviewprozess zu vereinfachen, werden die unterschiedlichen Wichtungen in CASCADE deshalb nicht sequentiell, sondern gleichzeitig in einer frei wählbaren Matrix angezeigt (**Abbildung 6**). Es hat sich als sinnvoll erwiesen, in einem ersten Schritt sämtliche Wichtungen anhand eines Orientierungspunktes wie z.B. der Karotisbifurkation auf einander abzustimmen und mögliche Differenzen, welche durch Patientenbewegungen während der Akquisition entstanden sind, auszugleichen. So können im nächsten Schritt auf

jeder Höhe der abgebildeten Karotis sämtliche Wichtungen parallel evaluiert werden, was die Beurteilbarkeit deutlich erleichtert. Für die quantitative Auswertung „einfacher“ Plaquecharakteristika, wie z.B. der Wandfläche und dem Lumendurchmesser, aber auch für die Quantifizierung von Plaquekomponenten stehen dem Anwender automatisierte oder semi-automatisierte Algorithmen zur Verfügung. Die Verwendung dieser Software trägt zu einer Verkürzung der Auswertungszeit sowie zu einer verbesserten Reproduzierbarkeit der Messungen bei [94].

Abbildung 6: Anordnungsschema der Sequenzen zur Auswertung mit CASCADE



Anordnung der Sequenzen zur parallelen Auswertung in CASCADE. In der Maske können gleichzeitig bis zu sechs unterschiedliche Sequenzen angezeigt und bearbeitet werden. Nach Ausrichtung aller Sequenzen anhand der Karotisbifurkation wird diese Höhe gleich „0“ gesetzt und dient fortan als Referenzpunkt für weitere Auswertungen. Das Lumen der rechten Bulbusregion wird durch die rote Linie gegenüber der Gefäßwand abgegrenzt. Die türkise Linie entspricht der Gefäßaußenwand.
E = Epiglottis; V = A. vertebralis rechts; KM = Kontrastmittel verstärkt

Die MR Bildanalyse setzte sich in dieser Studie aus qualitativen und quantitativen Parametern zusammen. Für die Bestimmung der Prävalenz von AHA-LT VI Plaques werteten zwei Untersucher alle Datensätze seitengetreunt und voneinander unabhängig aus. Diese Daten dienten auch als Grundlage für die

Bestimmung der Inter-Reader-Reproduzierbarkeit. Für Angaben zur Intra-Reader Reproduzierbarkeit bei der Erkennung von AHA-LT VI Plaques wertete einer der beiden Untersucher die Patientendaten drei Monate nach der initialen Auswertung erneut aus. Sämtliche Karotiden wurden evaluiert und atherosklerotische Plaques entsprechend der modifizierten AHA-Kriterien [52] (siehe **Tabelle 1**) klassifiziert. Eine komplizierte AHA-LT VI Plaque lag vor, wenn mindestens eines der drei Kriterien zutraf: Ruptur der fibrösen Kappe, Einblutung in die Plaque, juxtaluminale Blutung / wandständiger Thrombus [26].

Messungen des Lumens sowie der Innen- und Außenwand wurden semi-automatisch durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden in den jeweiligen T1-gewichteten Bildern „vor Kontrastmittelgabe“ auf jeder Schicht der auszuwertenden ACC und ACI unter Zuhilfenahme des intrinsischen Algorithmus der Software die Lumen- und Außenwandbegrenzungen eingezeichnet. In Zusammenschau mit Informationen aus den anderen vier Wichtungen wurden diese Konturen manuell korrigiert. Besonders notwendig war dies bei Bildern mit eingeschränkter Bildqualität und im Bereich der Karotisbifurkation, da hier trotz Flussunterdrückung Strömungsartefakte zu falschen Messwerten führen können. Im nächsten Schritt wurden mittels Software die schichtweise abgegrenzten Konturen in Flächen- und Volumenangaben überführt. Für den weiteren Vergleich der Gefäßwand wurde für jedes Gefäß einzeln der normalisierte Wandindex (NWI) errechnet (**Abbildung 7**). Hierfür wurde die Wandfläche durch die gesamte Gefäßfläche dividiert. Ein Vorteil der Verwendung des NWI gegenüber absoluten Werten ist seine Unabhängigkeit von der Gefäßgröße, sowie eine hohe Reproduzierbarkeit. Höhere NWI-Werte sind mit einer höheren Prävalenz an Rupturen der fibrösen Kappe und Plaqueeinblutung assoziiert [94].

In einem weiteren Schritt wurden die Plaquekomponenten (Fettkern, Verkalkung, Einblutung) identifiziert und quantifiziert. CASCADE verwendet hierfür einen automatischen Algorithmus, der sowohl die Morphologie als auch die Signalintensitäten berücksichtigt (Morphology-Enhanced Probabilistic Plaque Segmentation; MEPPS [95]) und nach Detektion der einzelnen Plaquekomponenten diese farbig in der vorher abgegrenzten Gefäßwand hervorhebt. Die Konturen wurden kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert. Hierbei wird die Bedeutung der Verwendung eines Multisequenzprotokolls deutlich: aufgrund ihres individuellen Signalverhaltens im Vergleich zur normalen Gefäßwand oder zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus konnten die einzelnen Komponenten anhand des von Saam et al. publizierten, und inzwischen leicht modifizierten Gewebs-Klassifikationsschemas, welches auf den Erkenntnissen einer Vielzahl unter

anderem Histologie-basierter Studien [82, 96, 97] basiert, identifiziert und quantifiziert werden [69] (**Tabelle 5**).

Abbildung 7: Quantitative Plaquelast Parameter

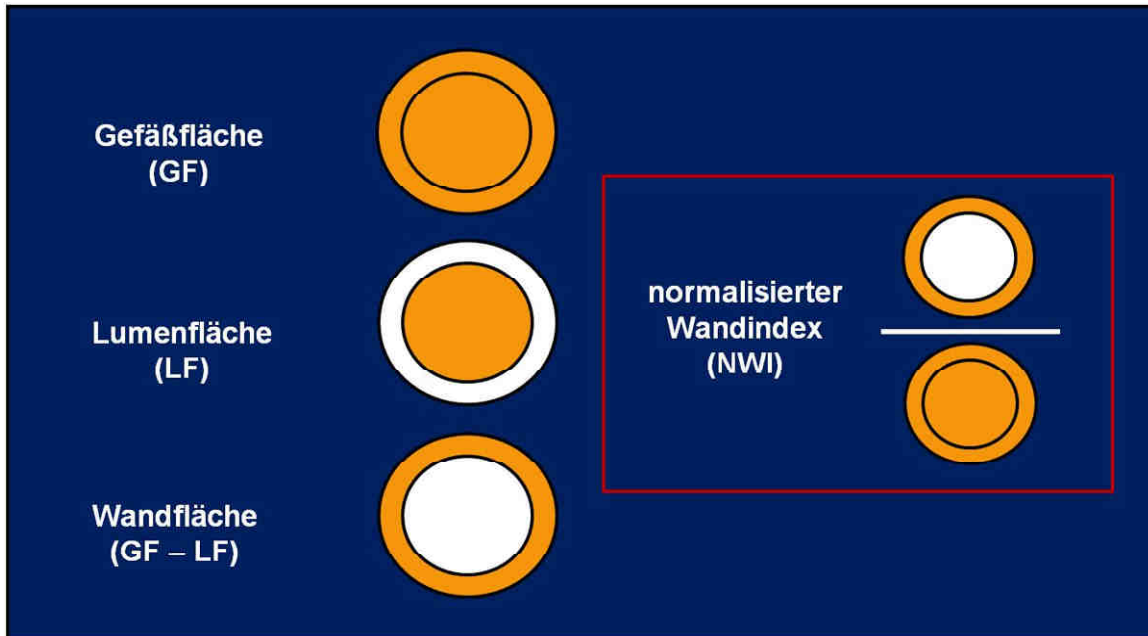


Tabelle 5: Gewebe-Klassifikationskriterien

	TOF	T1w	PDw	T2w	T1w-KM
Fettkern (LR/NC)					
ohne Einblutung	o	o	- / o	- / o	nein
mit frischer Einblutung (Typ I)	+	+	- / o	- / o	nein
mit älterer Einblutung (Typ II)	+	+	+	+	nein
Verkalkung	-	-	-	-	nein
Lockerer Bindegewebe	o	- / o	+	+	+++
Dichtes Bindegewebe	- / o	- / o	- / o	- / o	+ bis ++

KM = Kontrastmittel verstärkt: + = mäßig; ++ = mittelstark; +++ = stark
 Die Gewebezuordnung erfolgt durch den Vergleich der Signalintensitäten (- = hypointens; o = isointens; + = hyperintens) zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus oder zur normalen Gefäßwand

nach Saam et al. [69].

Der meist zentral in der Plaque gelegene Fettkern kann abhängig vom Vorhandensein komplizierender Faktoren ein sehr variables Muster aufweisen:

- Durch den schnellen transversalen Signalabfall im Cholesterol-haltigen Gewebe weist ein unkomplizierter Fettkern charakteristischerweise ein iso- bis hypointenses Signal in PD- und T2-gewichteten Sequenzen, sowie ein isointenses Signal in TOF und T1- gewichteten Sequenzen auf. Der im Vergleich zum umgebenden Gewebe nur spärlich vaskularisierte, unkomplizierte Fettkern weist auch in T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation keine Signalanhebung auf und ist deshalb in diesen Sequenzen am zuverlässigsten abgrenzbar [98].
- Liegt eine Einblutung in die Plaque vor, so ändert sich das Signalverhalten abhängig vom Alter der Einblutung. Das ausgetretene Hämoglobin und seine Abbauprodukte verursachen eine Verkürzung der Längsrelaxation und somit einen Anstieg des T1-Signals. Bei einer subakuten und somit relativ frischen Einblutung (Typ I) ist das Signal in PD- und T2-gewichteten Sequenzen hypo- bis isointens, wohingegen es bei einer älteren Einblutung (Typ II) hyperintens erscheint. Unabhängig vom Typ der Einblutung, stellt sich diese in der TOF- und T1- Sequenz als hyperintensives Signal dar [99].

Der niedrige Wasser- und somit Protonengehalt ist dafür ursächlich, dass Verkalkungen in allen angewandten Sequenzen als relative Hypointensität erscheinen. Die Kombination von „black“- und „bright-blood“-Sequenzen birgt den Vorteil, dass auch lumennahe Verkalkungen zuverlässig identifiziert werden können, welche bei alleiniger Anwendung von „black-blood“-Sequenzen im ebenfalls dunklen Lumen leicht übersehen würden.

Dichtes, fibröses Bindegewebe, welches häufig im Rahmen der Reparaturvorgänge in der Plaque gebildet wird, weist ein Signalverhalten auf, das dem des unkomplizierten Fettkerns sehr ähnlich sein kann, wobei dichtes fibröses Gewebe eine geringfügig niedrigere Signalintensität aufweist. Allerdings zeigt das dichte Bindegewebe in der Regel eine gering- bis mäßiggradige Kontrastmittelaufnahme. Ein hyperintensives Signal in PD- und T2-gewichteten Bildern sowie Isointensität in T1- und TOF Bildern entspricht hingegen lockerem Bindegewebe [69].

Die fibröse Kappe erscheint in TOF-Bildern als hypointenses, das helle Lumen umgebendes Band [100]. Nach Kontrastmittelgabe kommt es im Bereich der fibrösen Kappe aufgrund einer Kontrastmittelaufnahme zu einer Signalanhebung. Dieser Umstand kann besonders dann von Vorteil sein, wenn es im Rahmen einer älteren Plaqueeinblutung zu einer T2-Signalzunahme in der Plaque gekommen ist.

Nach Identifikation der fibrösen Kappe kann diese als dick, dünn oder rupturiert charakterisiert werden [100]. Eine dicke fibröse Kappe liegt dann vor, wenn in der TOF Sequenz ein kontinuierliches, hypointenses Band zwischen Lumen und Plaque nachweisbar ist und in keiner der durchgeführten Sequenzen ein Oberflächendefekt vorliegt. Bei einer dünnen, intakten fibrösen Kappe, ist dieses dunkle Band in der TOF-Sequenz nicht mehr nachweisbar. Auch hier ist in jeder durchgeführten Sequenz das Lumen glatt und ohne Anhalt für einen Oberflächendefekt. Von einer rupturierten fibrösen Kappe wird gesprochen, wenn das lumennahe, hypointense Band unterbrochen oder nicht mehr nachweisbar ist und die Lumenoberfläche irregulär erscheint. Zusätzlich ist meist in der TOF-Sequenz eine lumennahe Signalanhebung in der Plaque als Zeichen einer Einblutung zu beobachten [100].

Mittels dezidierter Software (Datascan; University of Washington, Seattle, US) wurden die entsprechenden quantitativen Daten aus den CASCADE Datensätzen herausgelesen und für den weiteren statistischen Vergleich aufbereitet.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit SAS (Version 9.2, Cary, NC) durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als auf einen statistisch signifikanten Unterschied hinweisend angesehen.

Kategorische Variablen (z.B. Patientencharakteristika, AHA-LT VI) sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Daten wurden auf Unterschiede in der Prävalenz von AHA-LT VI Plaques zwischen den symptomatischen und asymptomatischen Seiten mittels McNemar-Test untersucht. Der McNemar Test ist ein statistischer Test, welcher bei verbundenen Stichproben angewandt wird, um dichotome Merkmale (hier AHA-LT VI Plaque auf der symptomatischen/asymptomatischen Seite vorhanden/nicht vorhanden) zu vergleichen.

Für kontinuierliche Variablen (z.B. Patientenalter, quantitative Plaquekomponentenbestimmung) werden Mittelwert und Standardabweichung (SD) verwendet. Da bei diesen Werten von keiner Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde zur Untersuchung auf signifikant unterschiedliche Verteilungen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Schlaganfallseiten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt.

Zur Bestimmung der Intra- und Interreader Reproduzierbarkeit für das Erkennen von AHA-LT VI Plaques wurde der Cohen's Kappa-Koeffizient berechnet. Ein $\kappa = 1$ entspricht einer perfekten Übereinstimmung beider Auswerter oder bei einem Auswerter, zu beiden Auswertezeitpunkten. Bei einem $\kappa = 0$ wird davon ausgegangen, dass die Übereinstimmung beider Auswerter auch dem Zufall geschuldet sein kann. In der vorliegenden Studie wurden Kappa-Werte $> 0,81$; $0,61 - 0,80$; $0,41 - 0,60$; $0,21 - 0,40$ und kleiner als $0,2$ als „fast perfekte“, „gute“, „mittelmäßige“, „geringe“ und „keine“ Übereinstimmung gewertet [101].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und klinische Abklärung

Innerhalb der 20 Monate andauernden Rekrutierungsphase wurden insgesamt 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die durchschnittliche Latenz zwischen qualifizierendem Ereignis und hr-bb-cMRT Untersuchung betrug $5,8 \pm 4,1$ Tage. Eine MRT-Untersuchung wurde auf Grund deutlicher Bewegungsartefakte als nicht diagnostisch gewertet und von der Studie ausgeschlossen. Die 32 verbleibenden MRT Scans (97%) wurden durchwegs mit einer Bildqualität von ≥ 2 bewertet. Die durchschnittliche Bildqualität aller verbleibenden Untersuchungen betrug 3,4 auf einer Skala von 1-4. Ein Halsgefäß auf der asymptomatischen Seite wurde bei Zustand nach Stentimplantation von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit im Rahmen dieser Studie Untersuchungen von insgesamt 63 Karotiden (32 symptomatische und 31 asymptomatische) ausgewertet.

Bei dem Großteil der 32 eingeschlossenen Patienten (mittleres Alter: $71,7 \pm 11,9$ Jahre; 22 männlich) lag mindestens ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor vor. Zu den häufigsten zählten Nikotinabusus (62,5%), arterieller Hypertonus (59,4%) und Body-Mass-Index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ (56,3%). Bei 23 Patienten (71,9%) konnte trotz ausführlicher klinischer Untersuchungen keine eindeutige Schlaganfallursache ausgemacht werden. Diese waren somit eindeutig kryptogen. Von den verbliebenen neun Patienten verweigerten fünf die TEE bzw. musste die TEE abgebrochen werden, so dass nach Leitlinien eine kardiale Ursache für den Schlaganfall nicht komplett ausgeschlossen werden konnte. Allerdings waren bei diesen Patienten die kardiale Anamnese, das 24h-Langzeit EKG sowie die TTE unauffällig und eine kardiale Anamnese somit sehr unwahrscheinlich. Bei vier Patienten wurde eine Kombination aus PFO und ASA entdeckt, jedoch waren bei diesen 24h-EKG, kardiale Anamnese und die weitere TTE-Untersuchung unauffällig. Die Patienten wurden deshalb in zwei Gruppen klassifiziert: Gruppe A – Patienten mit eindeutig kryptogenem Schlaganfall und Gruppe B – Patienten mit sehr wahrscheinlich kryptogenem Schlaganfall.

Tabelle 6 beinhaltet detaillierte Informationen zu den Patientendaten sowie dem weiteren klinischen Verlauf. Der überwiegende Teil der untersuchten Schlaganfallpatienten wies bei Aufnahme in die Klinik tendenziell einen niedrigen NIHSS auf (90,6%; < 5) und war weniger als zehn Tage hospitalisiert (78,1%).

Rund zwei Drittel der Patienten konnten nach dem Krankenhausaufenthalt direkt nach Hause entlassen werden. Ein Drittel der Patienten wurde einer sich dem Krankenhausaufenthalt anschließenden Anschlussheilbehandlung zugeführt.

Tabelle 6: Patientencharakteristika, diagnostische Abklärung und Patientensubgruppen

	n	%
Männlich	22	68,8
I. Vaskuläre Risikofaktoren / Komorbiditäten		
Nikotinabusus	20	62,5
Arterielle Hypertonie	19	59,4
Hypercholesterinämie	15	46,9
Diabetes Mellitus	7	21,9
positive Familienanamnese für vaskuläre Ereignisse	12	37,5
koronare Herzkrankheit (KHK)	7	21,9
BMI > 25 kg/m ²	18	56,3
II. klinische Daten		
NIHSS bei Einweisung		
< 5	29	90,6
5 – 10	3	9,4
> 10	0	0
Dauer des Krankenhausaufenthaltes		
< 5 Tage	8	25,0
5 – 10 Tage	17	53,1
> 10 Tage	7	21,9
Entlassung nach Hause	22	68,8
Entlassung in Anschlussheilbehandlung	10	31,2
Medikamenteneinnahme bei Aufnahme		
kein Thrombozytenaggregationshemmer oder Statin	18	56,2
Thrombozytenaggregationshemmer und Statin	7	21,9
nur Thrombozytenaggregationshemmer; kein Statin	5	15,6
nur Statin	2	6,3
III. diagnostische Abklärung		
alle Tests mit negativen Ergebnissen (Gruppe A)	23	71,9
Diagnostische Abklärung unvollständig (keine TEE) oder PFO plus ASA in der TEE (Gruppe B)	9	28,1

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; TEE = transösophageale Echokardiographie

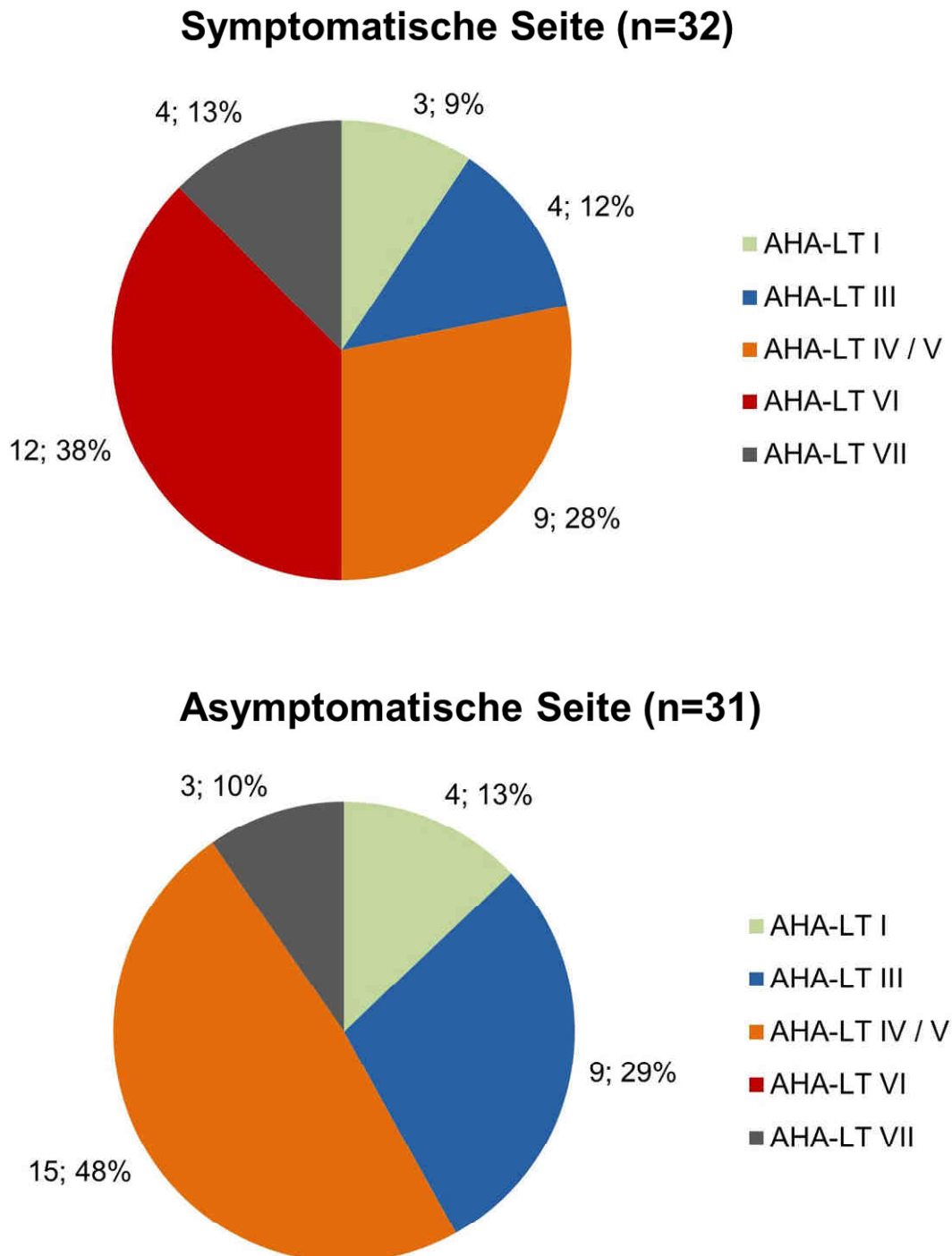
3.2 Prävalenz von AHA-LT VI Plaques ipsi- und kontralateral zum kryptogenen Schlaganfall

In 37,5% (n=12) der zum Schlaganfall ipsilateralen Karotiden wurden MR-morphologisch AHA-LT VI Plaques diagnostiziert. Hingegen war in keinem der Gefäße der asymptomatischen Seite eine AHA-LT VI Plaque nachweisbar. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,001$).

Mit 75% war eine Einblutung in die Plaque das am häufigsten vorkommende Merkmal einer AHA-LT VI Plaque. Eine Ruptur der fibrösen Kappe sowie ein intraluminaler Thrombus lagen in 50% bzw. 33% aller AHA-LT VI Plaques vor. Die Einblutungen in die Plaque wurden in fünf Fällen als Typ I und in vier Fällen als Typ II klassifiziert. Bei alleiniger Auswertung der Daten von Patienten mit komplett unauffälliger klinischer Diagnostik (Gruppe A), stieg die Prävalenz ipsilateraler AHA-LT VI Plaques auf 39,1% an (n=9 aus 23) (im Gegensatz zu 33,3% in Gruppe B, n=3 aus 9).

Für alle anderen *AHA Lesion Types* konnten keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen symptomatischer und asymptomatischer Seite nachgewiesen werden. Jedoch traten AHA-LT III und AHA-LT IV/V tendenziell häufiger auf der asymptomatischen Seite auf. In keinem der untersuchten Gefäße wurde eine AHA-LT VIII Plaque detektiert. Die genaue Verteilung der Plaquetypen nach AHA-Klassifikation wird in **Abbildung 8** und **Tabelle 7** wiedergegeben.

Abbildung 8: Absolute und relative Verteilung der AHA Lesion Types respektive der Schlaganfallseite



Eine asymptomatische Arterie mit Karotisstenose wurde ausgeschlossen.

Tabelle 7: Detaillierte Verteilung der Plaquetypen nach AHA-Klassifikation

AHA Lesion Type	Symptomatische Seite [n=32]	Asymptomatische Seite [n=31]*	P-Wert [†]
AHA Lesion Type VI, % (n)	37,5 (12)	0,0 (0)	0,001
- Plaque Einblutung	75% (9 von 12)	0,0 (0)	
- Ruptur der fibrösen Kappe	50% (6 von 12)	0,0 (0)	
- Thrombus	33% (4 von 12)	0,0 (0)	
AHA Lesion Type I, % (n)	9,4 (3)	12,9 (4)	0,66
AHA Lesion Type III, % (n)	12,5 (4)	29,0 (9)	0,13
AHA Lesion Type IV / V, % (n)	28,2 (9)	48,4 (15)	0,13
- Dünne fibröse Kappe	44% (4 von 9)	15% (2 von 13)	
- Dicke fibröse Kappe	56% (5 von 9)	85% (11 von 15)	
AHA Lesion Type VII, % (n)	12,5 (4)	9,7 (3)	0,71
AHA Lesion Type VIII, % (n)	0,0 (0)	0,0 (0)	

* Eine asymptomatische Arterie mit Karotisstenose wurde ausgeschlossen;

[†] Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;

AHA = American Heart Association

3.3 Quantitative Plaquecharakteristika ipsi- und kontralateral zum kryptogenen Schlaganfall

Die Messwerte der quantitativen Bestimmung einzelner Plaquekomponenten können **Tabelle 8** entnommen werden. Bei den die Plaquelast widerspiegelnden Parametern konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der minimalen und mittleren Lumenfläche, der maximalen und mittleren Gesamtgefäßfläche, sowie dem durchschnittlichen NWI beobachtet werden. Die durchschnittliche Wandfläche sowie der maximale NWI wiesen auf der symptomatischen Seite signifikant höhere Werte als auf der asymptomatischen Seite ($p < 0,05$) auf. Auch hinsichtlich der Plaque-Zusammensetzung gab es signifikante Unterschiede. So wiesen Arterien der symptomatischen Seite signifikant größere Fettkerne ($p < 0,01$) und Einblutungen ($p < 0,05$) auf. Hinsichtlich der maximalen Verkalkungsfläche unterschieden sich symptomatische und asymptomatische Arterien nicht.

Tabelle 8: Quantitative Plaqueanalyse

	Symptomatische Seite [n=32]	Asymptomatische Seite [n=31]*	P-Wert [†]
<i>Plaque Burden</i>			
Minimale Lumenfläche [mm ²]	12,9 ± 5,8	13,9 ± 5,9	0,45
Durchschnittliche Lumenfläche [mm ²]	28,9 ± 10,4	28,8 ± 9,6	0,93
Maximale Wandfläche [mm ²]	60,0 ± 22,7	55,0 ± 18,0	0,10
Durchschnittliche Wandfläche [mm ²]	36,8 ± 12,0	32,3 ± 9,2	0,01
Maximale Gefäßgesamtfläche [mm ²]	107,9 ± 37,4	107,6 ± 34,0	0,95
Durchschnittliche Gefäßgesamtfläche [mm ²]	65,7 ± 19,7	61,1 ± 16,3	0,08
Maximaler NWI	0,71 ± 0,11	0,66 ± 0,10	0,03
durchschnittlicher NWI	0,57 ± 0,07	0,54 ± 0,08	0,09
<i>Plaqueszusammensetzung</i>			
Maximale Fettkernfläche [mm ²]	9,1 ± 9,1	3,8 ± 4,7	0,004
Maximale Verkalkungsfläche [mm ²]	1,3 ± 1,9	1,8 ± 2,9	0,31
Maximale Einblutungsfläche [mm ²]	3,7 ± 8,2	0,0 ± 0,0	0,02

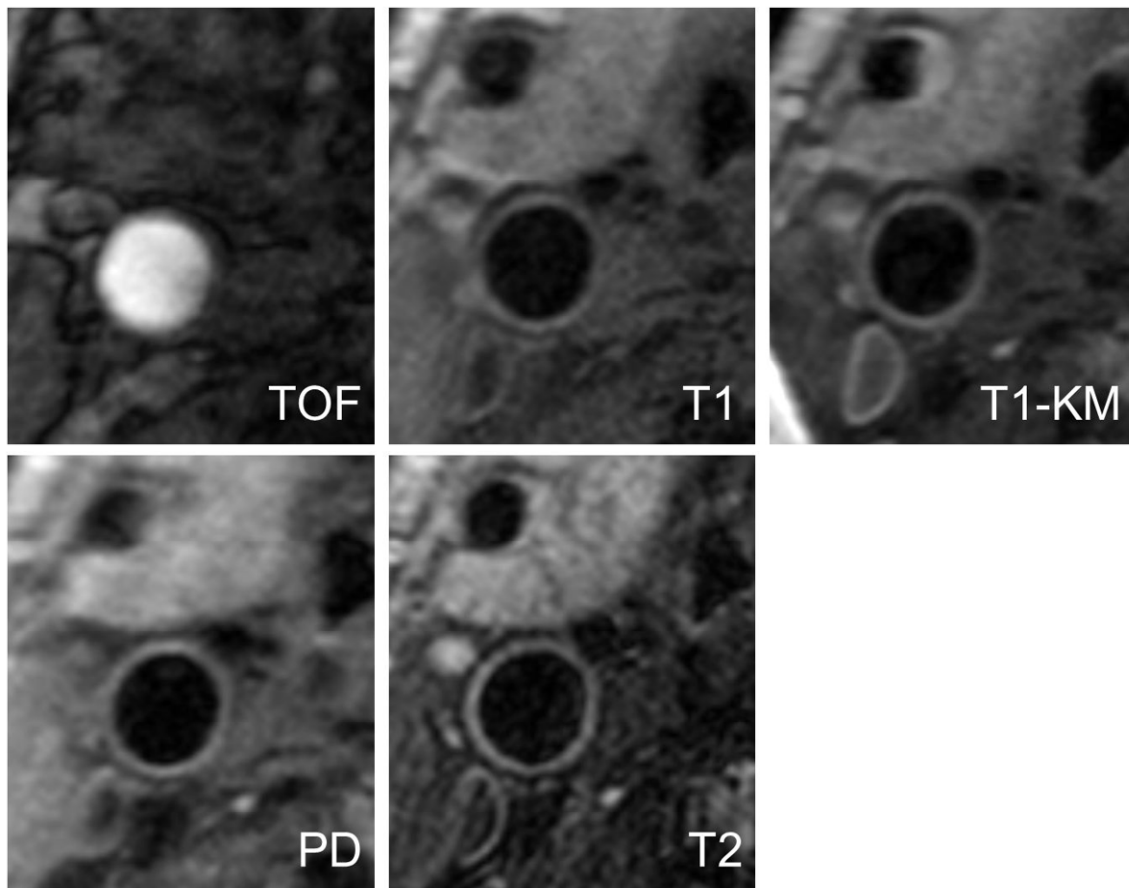
* Eine asymptotische Arterie mit Karotisstenose wurde ausgeschlossen; Werte sind angegeben als Mittelwert ± SD; [†] Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test; NWI = Normalisierter Wandindex.

3.4 Reproduzierbarkeit

Mit Cohen's Kappa-Koeffizienten von 0,90 (p<0,001) und 0,85 (p<0,001) waren die Intra- und Interreader Reproduzierbarkeit eine AHA-LT VI Plaque zu diagnostizieren sehr gut.

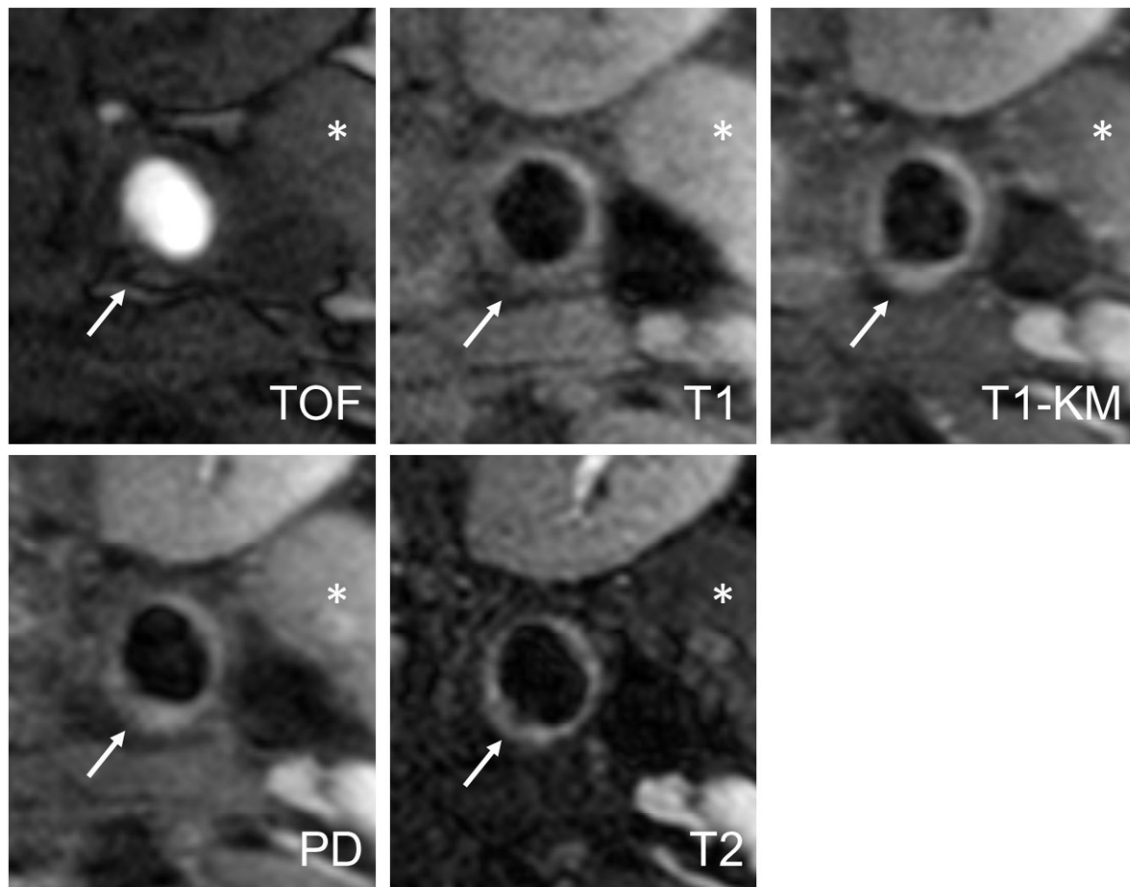
3.5 Bildbeispiele

Abbildung 9: Bildbeispiel einer AHA-LT I – II Plaque.



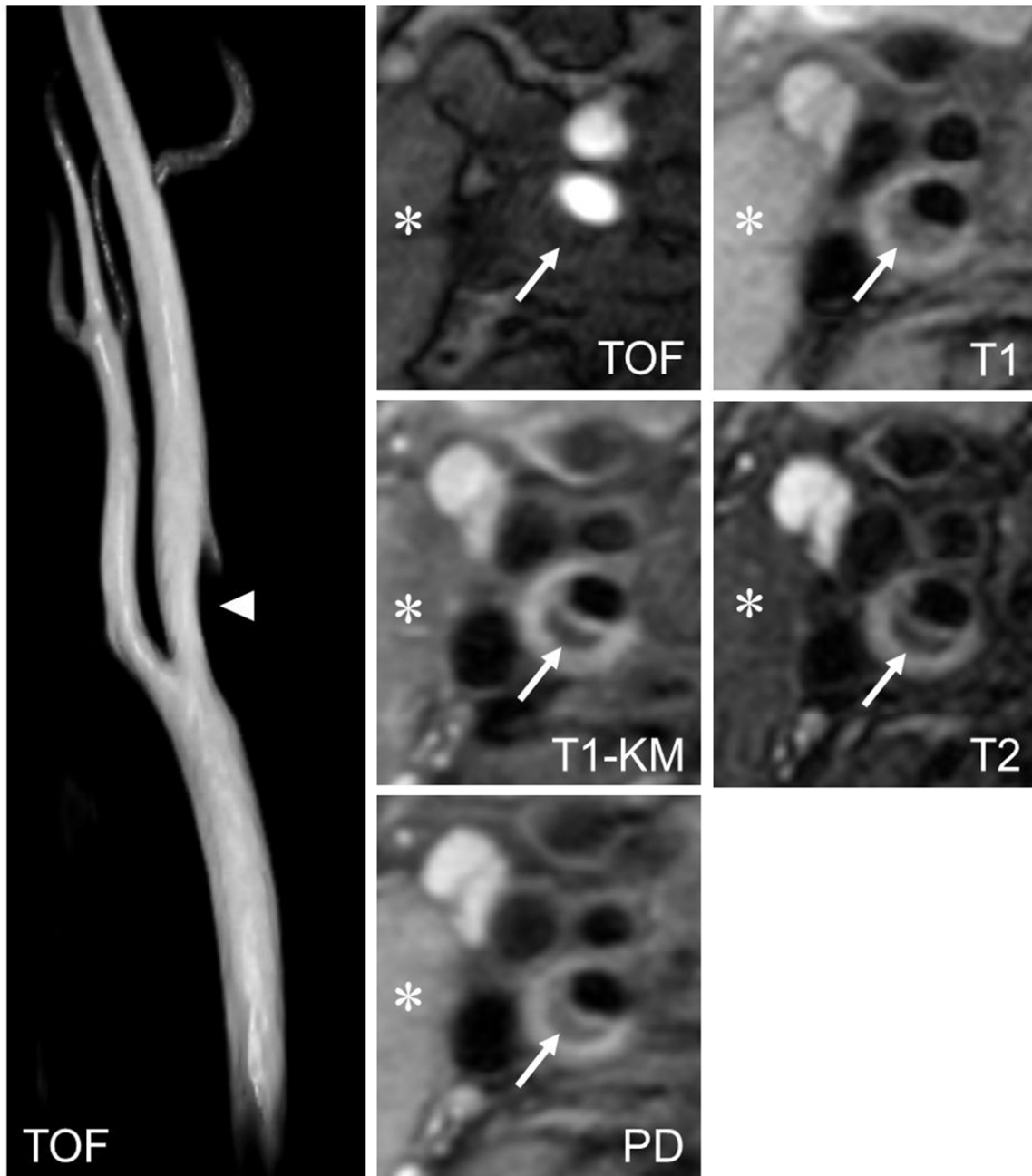
Die rechte A. carotis communis erscheint in allen fünf Wichtungen (3D-TOF, T1 nativ, T1-KM, PD und T2) zartwandig und mit gleichmäßiger Gefäßwanddicke. Im 3D-TOF Bild erscheint das blutdurchströmte Lumen der Arterie hell. In den abgebildeten Sequenzen stellt sich die Arterienwand deutlich abgrenzbar und gleichmäßig ohne Anzeichen für atherosklerotische Veränderungen dar.

KM = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 10: Bildbeispiel einer AHA-LT III Plaque.

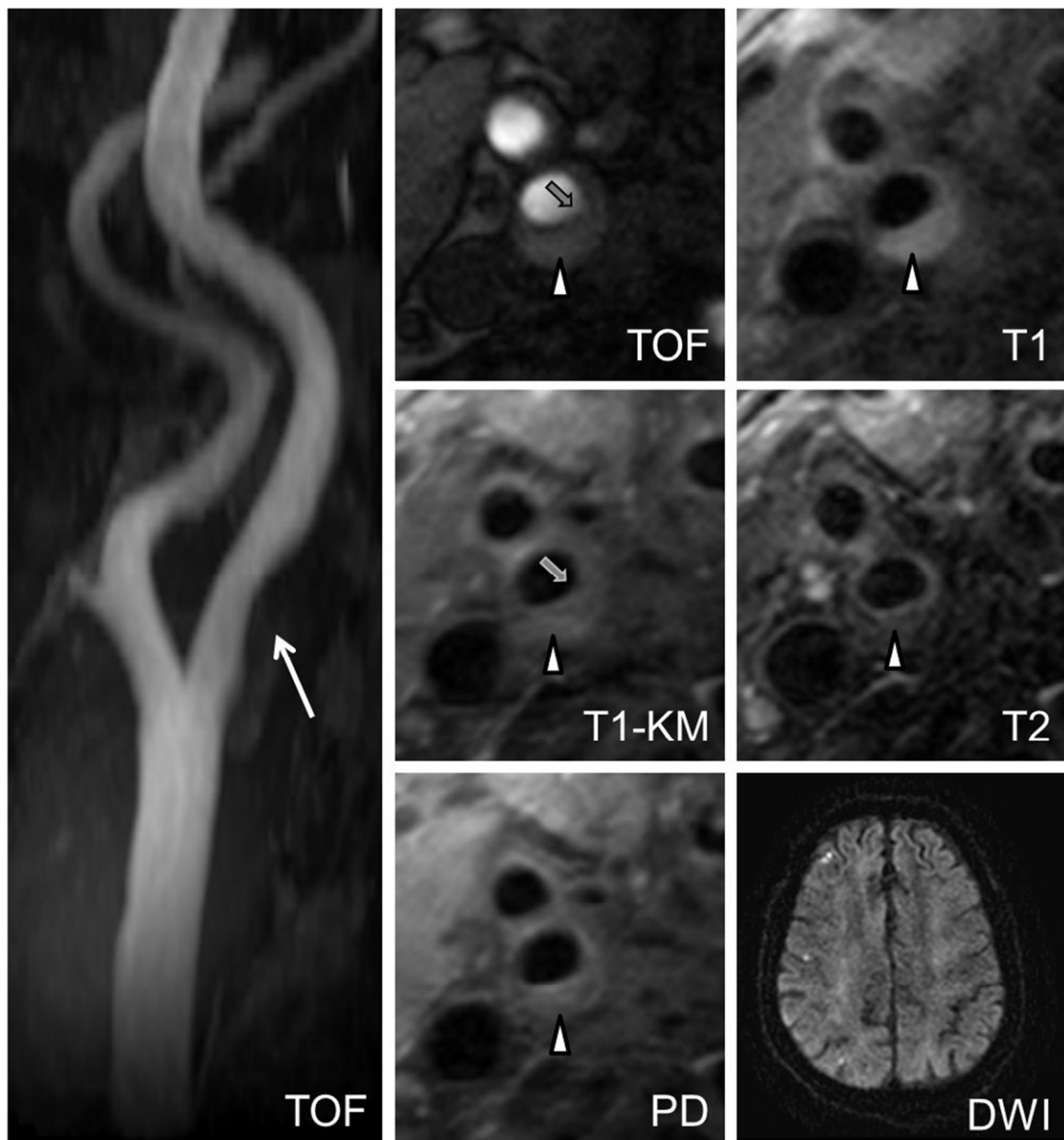
In der MR-Untersuchung der linken A. carotis communis zeigt sich eine kleine exzentrische Plaque (Pfeile), welche im Vergleich zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus (*) in der TOF und PD-gewichteten Sequenz isointens, in der T1-gewichteten Sequenz hypointens und in der T2-gewichteten Sequenz hyperintens erscheint und im Vergleich zur übrigen Gefäßwand keine veränderte Kontrastmittelaufnahme zeigt.

KM = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 11: Bildbeispiel einer AHA-LT IV-V Plaque.

Diese nahezu nicht stenosierende Plaque im Bereich der rechten A. carotis interna (Pfeilspitze) wurde im Rahmen der Untersuchung auf der symptomatischen Seite einer 57-jährigen Patientin entdeckt. Die Plaque ist durch einen ausgeprägten Fettkern (Pfeile) gekennzeichnet, welcher nach Kontrastmittelgabe noch deutlicher abgrenzbar wird. Die zwischen Fettkern und Lumen befindliche fibröse Kappe erscheint intakt und dick.

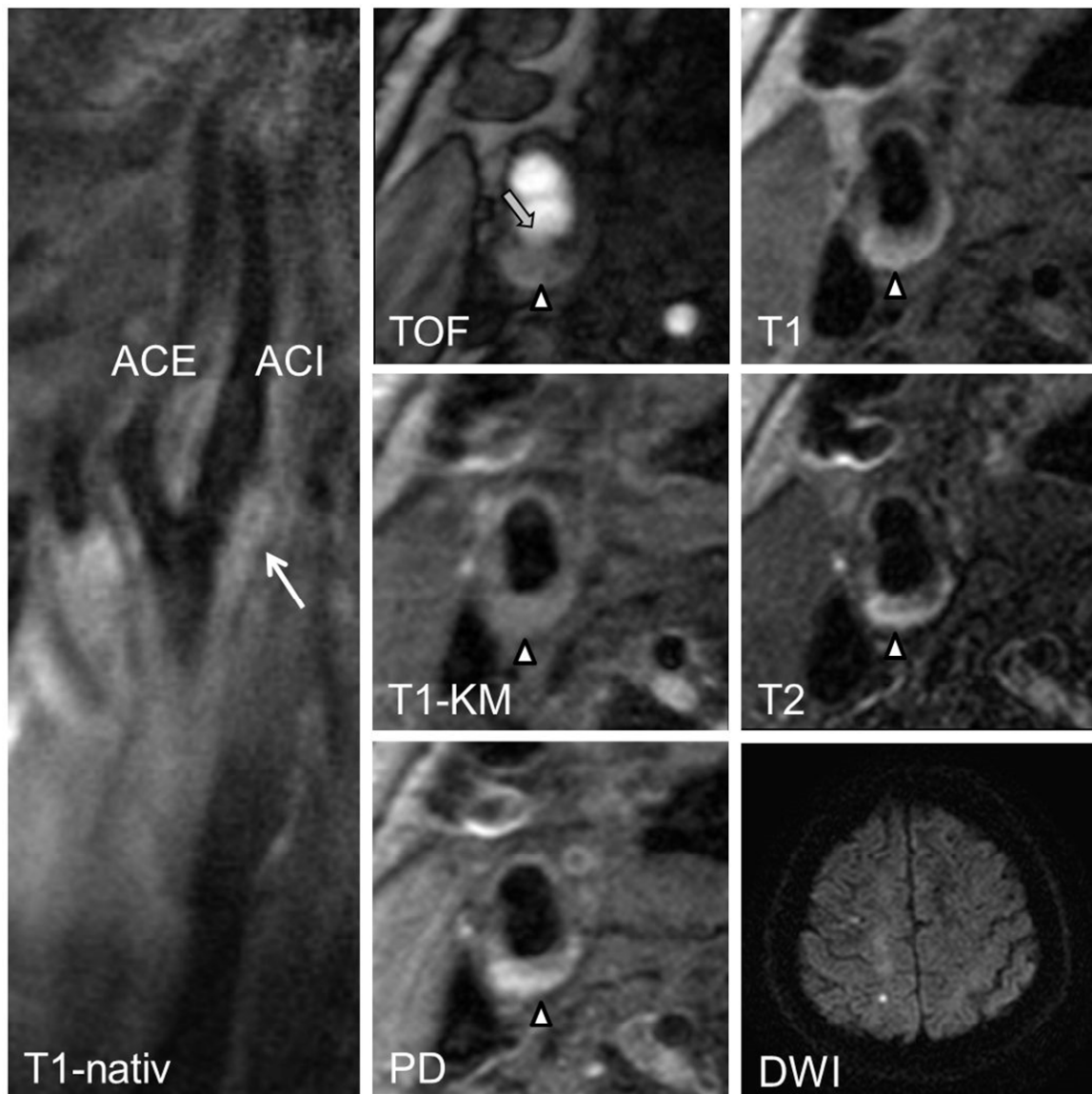
* = *Musculus sternocleidomastoideus*; KM = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 12: Bildbeispiel einer nicht-stenosierenden AHA-LT VI Plaque.

Diese komplizierte Plaque wurde bei einem 79-jährigen Patienten auf der zum kryptogenen Schlaganfall ipsilateralen Seite entdeckt. Die dicken Pfeile in der TOF- sowie der T1-KM Sequenz deuten auf die vermutliche Stelle der stattgehabten Plaqueruptur. Der Plaquekern (Pfeilspitzen) stellt sich in der axialen TOF- und der T1-Sequenz im Vergleich mit dem angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus hyperintens dar. In den T1-KM-, PD- und T2-gewichteten Sequenzen erscheint der Plaquekern hypo- bis isointens. Die Plaque mit Typ I-Einblutung verursacht keine signifikante Lumeneinengung (dünner Pfeil). In der difussionsgewichteten cranialen MRT sind mehrere rechtsseitige kortikale Läsionen abgrenzbar.

KM = Kontrastmittel verstärkt; DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung

Abbildung 13: Bildbeispiel einer komplizierten, nicht-stenosierenden AHA-LT VI Plaque mit Ruptur der fibrösen Kappe und Typ II-Einblutung.



Diese AHA-LT VI Bulbusplaque (dünner Pfeil) wurde auf der ipsilateralen Schlaganfallseite bei einem 84-jährigen Patienten entdeckt. Der dicke Pfeil deutet auf die Stelle der Plaqueruptur, welche als Kontinuitätsunterbrechung des sonst dunklen dicken Bandes sichtbar wird. Die Plaque (Pfeilspitze) erscheint im Vergleich zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus (*) in sämtlichen Wichtungen hyperintens; dies ist charakteristisch für eine Typ II-Einblutung. In der diffusionsgewichteten Sequenz zeigt sich eine rechtsseitige Diffusionsrestriktion.

ACI = A. carotis interna; ACE = A. carotis externa; KM = Kontrastmittel verstärkt; DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung

4 Diskussion

Eine zuverlässige Identifikation von Hochrisiko-Patienten sowie die genaue Abklärung der Ätiologie eines stattgehabten Schlaganfalls sind für die primäre bzw. tertiäre Prävention von sehr großer Bedeutung. Einer Vielzahl an potentiellen Schlaganfallursachen steht ein fast ebenso breites Spektrum an Therapiemöglichkeiten gegenüber, was die genaue Kenntnis der Ätiologie für eine optimale Therapie umso bedeutender macht. Es ist naheliegend, dass besonders in der sehr heterogenen Gruppe aus kryptogenen Schlaganfällen eine gezielte Therapie nahezu unmöglich ist. Deshalb sollte es aus ethischen sowie gesellschaftswirtschaftlichen Gründen das allgemeine Bestreben sein, den Anteil dieser Gruppe durch sinnvoll angewandte Diagnostik so klein wie möglich zu halten.

Ziel der vorliegenden Arbeit, deren Ergebnisse inzwischen in „JACC Cardiovascular imaging“ publiziert wurden [26], war es vor gegebenem Kontext die Rolle von nicht-stenosierenden, komplizierten AHA-LT VI Plaques bei Patienten mit unbekannter Schlaganfallursache zu untersuchen. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass bei einer bedeutenden Anzahl der primär als „kryptogen“ diagnostizierten Schlaganfallpatienten der Schlaganfall höchstwahrscheinlich durch arterio-arterielle Embolisation, ausgehend von komplizierten, nicht-stenosierenden atherosklerotischen Plaques der Karotiden verursacht worden ist. Entsprechend wurden komplizierte AHA-LT VI Plaques signifikant häufiger ipsilateral als kontralateral zum Schlaganfall nachgewiesen (37,5% vs. 0,0%; $p=0,001$).

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Selektion des Patientenkollektivs erfolgte anhand von vor Studienbeginn klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien in enger Zusammenarbeit mit dem ärztlichen (neurologischen) Team der Stroke-Unit. Diese initiale Standardisierung ermöglichte den prospektiven Einschluss eines klar definierten Kollektivs. Sämtliche Patienten wurden nach ausführlicher klinischer Untersuchung hinsichtlich der TOAST-Kriterien evaluiert und bei Erfüllung der Einschlusskriterien und fehlenden Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

Im Laufe der letzten Jahre wurden Schlaganfallsklassifikationssysteme überarbeitet, neu eingeführt und miteinander verglichen, unter anderem mit dem Ziel, den Anteil der Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle zu minimieren. Hierbei ist ein häufig geäußerter Kritikpunkt, dass in der ursprünglichen TOAST-Klassifikation unter der Gruppe „kryptogen“ ein sehr heterogenes Patientengut zusammen gefasst ist, welches Patienten mit mehr als einer möglichen Schlaganfallursache, sowie Patienten mit trotz ausführlicher Diagnostik unbekannter Schlaganfallursache beinhaltet. Diese Heterogenität macht weiterführende Studien nur bedingt sinnvoll durchführbar. Mit Fortschritten in der Schlaganfalldiagnostik ist es darüber hinaus zunehmend häufiger der Fall, dass mehrere potentielle Schlaganfallursachen identifiziert werden. Diesen zunehmend komplexeren Umständen versuchen neuere Klassifikationssysteme wie A-S-C-O und das *Causative Classification System* (CCS) unter anderem mit Hinzunahme weiterer klinischer Parameter sowie detaillierterer Subtypisierung gerecht zu werden [102, 103]. Beide Klassifikationssysteme haben jedoch ihre individuellen Stärken und Schwächen und werden mit gemischtem Erfolg eingesetzt. In der 381 Patienten umfassenden „North Dublin Population Stroke Study“ konnte gezeigt werden, dass mittels CCS-Klassifikation eine statistisch signifikante Reduktion der „kryptogenen“ TOAST-Gruppe erreicht werden kann (26,2% vs. 39,4%; $P < 0.000001$). In der Studie wurden nahezu ein Drittel der mittels TOAST-Klassifikation als „kryptogen“ klassifizierten Patienten durch Anwendung der CSS-Klassifikation hauptsächlich den Gruppen kardio-aortaler Embolie, bzw. Makro- und Mikroangiopathie zugeordnet. Eine solche Reduktion der nach TOAST als „kryptogen“ klassifizierten Schlaganfälle war hingegen unter alleiniger Anwendung von ASCO Grad1 Kriterien (höchste klinische Evidenzstufe) nicht möglich (39,4% vs. 42,3%; $P = 0,2$). Für beide Klassifikationen (CCS und ASCO) wurde dennoch eine gute bis exzellente Übereinstimmung mit der TOAST-Klassifikation beschrieben [104]. Diese Umstände zeigen, dass auch unter Verwendung verschiedener Klassifikationssysteme der Anteil der als „kryptogen“ klassifizierten Schlaganfälle verhältnismäßig hoch bleibt. Gleichzeitig zeichnet sich jedoch weder in der Klinik noch in der Wissenschaft eine Einigung auf ein standardmäßig zu verwendendes Klassifikationssystem ab. Da die TOAST-Klassifikation unter den Klassifikationssystemen trotz der dargelegten Nachteile weiterhin höchste Beliebtheit erfährt, wurde für die Einteilung der Schlaganfallpatienten in dieser Studie auch auf dieses Klassifikationssystem zurückgegriffen.

In dieser Studie wurden die „klassischen“ TOAST-Kriterien für die Patientenselektion angewandt. In der weiteren Auswertung wurden die Kriterien für einen „kryptogenen Schlaganfall“ jedoch eher strikt gehandhabt. So wurde bei der Selektion auf eine möglichst vollständige Diagnostik geachtet und Patienten

mit zwei oder mehr potentiellen Schlaganfallursachen (was gemäß TOAST-Klassifikation als „kryptogen“ einzustufen ist) ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Patienten mit bilateralen Infarkten bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer kardioembolischen Ursache eingeschlossen, da hier ein sehr hoher Verdacht auf eine kardiale Ursache bestand. Bei einem Großteil der Patienten wurde im Rahmen der klinischen Diagnostik zusätzlich der Aortenbogen als potentielle Quelle einer arterio-arteriellen Embolie mittels TEE oder CTA ausgeschlossen. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass nur ausführlich abgeklärte, stationäre Schlaganfallpatienten und keine Patienten mit TIA oder monokularer Blindheit eingeschlossen wurden. Auch wurde vor Studieneinschluss das Vorliegen einer höhergradigen Karotisstenose (>50%) mittels Ultraschall ausgeschlossen. Diese genaue Definition des Patientenkollektivs ist eine Stärke dieser Studie.

Die Mehrheit des in dieser Studie eingeschlossenen Patientenguts wies einen oder mehrere der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Besonders häufig waren Nikotinabusus (62,5%), arterieller Hypertonus (59,4%) und BMI > 25 kg/m² (56,3%). Dies resultierte in Kombination mit der Vorgabe, dass Patienten eine exzentrische Plaque von mindestens 2 mm Dicke im Bereich der Karotisbifurkation aufweisen mussten, offensichtlich von vornherein in einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen Atherosklerose vermittelten Schlaganfallmechanismus zu identifizieren. Folglich könnte die Prävalenz komplizierter AHA-LT VI Plaques in einem Patientenkollektiv mit „kryptogenem“ Schlaganfall und geringer ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil niedriger ausfallen. Diese möglichst klar definierte Subtypisierung innerhalb der „kryptogenen“ Schlaganfallgruppe ist aus medizinischen und ökonomischen Sichtpunkten mehr als sinnvoll. So macht es zum Beispiel erfahrungsgemäß keinen Sinn, bei einem als „kryptogen“ klassifizierten Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder Hinweis auf eine Karotisplaque eine teure MRT-Untersuchung durchzuführen, da die Tatsache hier eine komplizierte Plaque zu identifizieren, nahezu ausgeschlossen ist. Entsprechend hat es sich als sinnvoller erwiesen, die bedeutend günstigere Sonographie als Screening-Instrument zu nutzen und bei Vorliegen von entsprechend großen Plaques oder bestimmter Plaquecharakteristika die hr-bb-cMRT zur weiteren Abklärung heran zu ziehen.

Da es sich bei der Atherosklerose um eine systemische, progrediente Erkrankung handelt, die meist erst im höheren Lebensalter Symptome verursacht, ist besonders bei jüngeren Schlaganfallpatienten eine atherosklerotische Genese unwahrscheinlich. Dies spiegelt sich auch im durchschnittlichen Patientenalter

dieser Studie wider - bei jüngeren Patienten liegen häufiger andere Ursachen vor. Hierzu zählt zum Beispiel eine Kombination aus prothrombotischem Zustand und kardialer Ursache (z.B. PFO) [105]. Angesichts der zunehmenden Prävalenz an älteren Schlaganfallpatienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren auf den meisten Stroke Units, ist jedoch davon auszugehen, dass das hier analysierte Patientenkollektiv dem am weitesten verbreiteten Phänotyp eines „typischen“ „kryptogenen“ Schlaganfallpatienten adäquat entspricht.

Ein möglicher Kritikpunkt an dieser Studie könnte sein, dass das gesamte kryptogene Patientenkollektiv durch Patienten mit unvollständiger diagnostischer Abklärung oder mit Befunden unklarer Ursache verunreinigt war. Trotz dieses berechtigten Einwandes kann jedoch ausgeschlossen werden, dass diese Patienten die Untersuchungsergebnisse wesentlich verzerren. Bei isolierter Betrachtung der unter der strengsten Definition als „kryptogen“ klassifizierten Patientengruppe (Gruppe A) nimmt unter Ausschluss der Patientengruppe B die Prävalenz von AHA-LT VI Plaques sogar noch einmal zu (von 37,1% auf 39,5%). Insofern hatte diese Patientengruppe, wenn überhaupt, einen verdünnenden Effekt auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse.

Die relativ hohe Anzahl an Patienten mit einem NIHSS < 5 (90,6%) deutet darauf hin, dass es sich bei dem untersuchten Patientengut überwiegend um Patienten mit geringer ausgeprägten neurologischen Defiziten handelte. Diese Selektion ist zum einen mit der höheren Prävalenz leichterer Schlaganfälle, sowie auch logistisch begründet: Für die MR-Scans wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Untersuchungszeitpunkt klinisch stabil waren und für die Untersuchungsdauer bis auf einen Heparinperfusor keine weitere medizinische Behandlung benötigten. Bei Patienten mit niedrigem NIHSS zum Aufnahmezeitpunkt war deshalb die Wahrscheinlichkeit von vornherein höher, dass im Verlauf auch eine zusätzliche hr-bb-cMRT durchgeführt wurde.

4.1.2 Bildgebung

In dieser Studie erfolgte die Darstellung und Untersuchung der Karotiden mittels hr-bb-cMRT auf einem 3.0T Scanner. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive und strahlenunabhängige Bildgebungstechnik, die eine gleichzeitige Darstellung von Gefäßwand und -lumen ermöglicht. Aufgrund ihrer Fähigkeit, einzelne Plaquekomponenten zu identifizieren und somit Plaquetypen zu differenzieren, ist die hr-bb-cMRT für die dezidierte Plaquebildgebung hervorragend geeignet. In mehreren, größtenteils bei 1.5T durchgeführten Studien konnte systematisch gezeigt werden, dass durch die Verwendung von

unterschiedlich gewichteten MRT-Sequenzen Aussagen über die Plaquezusammensetzung *ex vivo* und *in vivo* getroffen werden können, die qualitativ mit der Histologie vergleichbar sind. So können in der hr-bb-cMRT durch die Verwendung von Multisequenzprotokollen Plaquebestandteile wie der Fettkern, Einblutung, Verkalkung und fibröses Bindegewebe, aber auch Oberflächendefekte, Entzündung und Neogefäße zuverlässig anhand ihrer einmaligen Signalcharakteristika identifiziert werden [81, 97, 106]. Auch eine Risikostratifizierung einzelner Plaques ist hierdurch möglich. Darüber hinaus erlaubt die Anwendung dezidierter Software eine Quantifizierung der Gefäßwand einschließlich einem Großteil ihrer Komponenten [94]. In verschiedenen Studien bei 1.5T konnte eine hohe Reproduzierbarkeit der quantitativen Plaquemessungen auch zwischen unterschiedlichen Messungen und Scannern bestätigt werden [107, 108]. Mit der Einführung von 3.0T Scannern wurde im Vergleich zu den weiter verbreiteten 1.5T Scannern eine signifikante Steigerung hinsichtlich Auflösung und Bildqualität erreicht. Die um bis zu 1,8-fach erhöhte Signalausbeute (SNR) bei 3.0T kann hierbei dafür genutzt werden, die Scanzeit zusätzlich zur Auflösungssteigerung zu verkürzen [108, 109]. In einer Studie von Yarnykh et al. konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der quantitativen Plaqueparameter - Lumenfläche und Wandfläche - bei einer Variabilität von $< 10\%$ und einem intra-klassen Korrelationskoeffizient von $> 0,95$ zwischen 1.5T und 3.0T kein signifikanter Unterschied besteht [109]. Die Vergleichbarkeit der quantitativen Bestimmung von Plaquekomponenten zwischen 1.5T und 3.0T wurde von Underhill et al. in einer weiteren Studie an 20 Atherosklerosepatienten überprüft [110]. Hier wurde eine hohe Korrelation bei der Identifikation einzelner Plaquebestandteile beobachtet. Ebenso bei der Quantifizierung, jedoch mit zwei Ausnahmen: Einblutungen erschienen bei 1.5T größer, wohingegen Verkalkungen bei 3.0T größer gemessen wurden. Trotzdem gilt generell die Annahme, dass bei beiden Feldstärken unverändert dieselben Kriterien bei der Auswertung von Plaquekomponenten anzuwenden sind. Um die beschriebenen Vorteile einer höheren Feldstärke auszunutzen, wurde die vorliegende Studie auf einem 3.0T-MRT-Scanner durchgeführt.

Auch wenn die in dieser Studie angewandte hr-bb-cMRT eine gute Korrelation zu den histologisch diagnostizierten *AHA Lesion Types* aufweist [52], kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein geringer Anteil der Plaques fehlklassifiziert wurde. Besonders kleine Strukturen, wie eine Einblutung, die sich noch nicht deutlich von den umgebenden Plaquekomponenten abgrenzt oder ein kleiner Oberflächendefekt könnten trotz größter Sorgfalt übersehen worden sein. Dieser Umstand hätte zur Folge, dass durch eine fälschlich als „unauffällig“ klassifizierte

Plaque die wahre Prävalenz von AHA-LT VI Plaques in dieser Studie unterschätzt wurde.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Latenz zwischen qualifizierendem Ereignis und MRT-Untersuchung

Die Plaque-Bildgebung der Karotiden wurde in der vorliegenden Studie nicht in der perakuten Phase im Rahmen des klinischen MR-Standardprotokolls für die Abklärung eines Schlaganfalls, sondern in einer geplanten Zusatzuntersuchung durchgeführt. Dieser Umstand hat mehrere Gründe:

- A) Initial wird zur Schlaganfalldiagnostik normalerweise eine CT-Untersuchung zum Ausschluss einer cerebralen Blutung durchgeführt. In selbiger wird in der akuten Phase nach Anzeichen für ein ischämisches Ereignis gesucht. Eine MRT des Schädels, welche möglicherweise mit einer Plaque-Bildgebung verbunden werden könnte, findet meist, abhängig von der Geräteverfügbarkeit, erst in den Folgetagen statt.
- B) Viele Patienten sind in der akuten Schlaganfallphase agitiert und tolerieren eine längere MRT Untersuchung nur schlecht. Dies wirkt sich deutlich auf die Bildqualität aus und macht eine kurze Scandauer notwendig.
- C) Da es das Ziel der Studie war, Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall prospektiv einzuschließen, mussten die Ergebnisse der in der klinischen Routine durchgeführten Tests (Langzeit-EKG, TEE, Doppler der Halsgefäße, Labor, etc.) abgewartet werden, um unnötige Überdiagnostik zu vermeiden.

Die für die Plaque-Bildgebung notwendige separate Zusatzuntersuchung wurde bei einem Großteil der Patienten aus diesen Gründen erst mit durchschnittlich 5,8 Tagen Verzögerung nach dem qualifizierenden Schlaganfallereignis angefertigt. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass sich trotz der Latenz zwischen dem qualifizierenden Schlaganfallereignis und der Plaque-Bildgebung Zusatzuntersuchung sich der Status der atherosklerotischen Plaque nicht wesentlich geändert hat. Diese Annahme wird von einer Studie von Kwee et al. gestützt, in welcher 40 TIA-/Schlaganfallpatienten mit höchstens 70%iger Karotisstenose im Abstand von einem Jahr zwei MRT-Untersuchungen zugeführt

wurden. Nach einem Jahr waren laut Autoren Einblutung, Fettkern, sowie der Status der fibrösen Kappe unverändert nachweisbar [111]. Anders könnten sich die Umstände bei einem zum Zeitpunkt des initialen Schlaganfalls auf Plaquehöhe adhärenen, intraluminalen Restthrombus verhalten: Im Rahmen einer therapeutischen Antikoagulation (z.B. bei Lysetherapie) könnte es bei einem Teil der Patienten schon innerhalb der ersten Stunden zu einer deutlichen Reduktion der Thrombusgröße und somit seiner Nachweisbarkeit gekommen sein. So wurden in einer 43 Schlaganfallpatienten umfassenden Studie von Alexandrov et al. Thrombuslyseraten von im Mittel 23 ± 16 Minuten nach der i.v. Gabe von gewebespezifischem Plasminogenaktivator (t-PA; tissue-type plasminogen activator) beschrieben [112]. Da zum Zeitpunkt der Einleitung einer Lyse meist noch keine adäquate MRT-Bildgebung vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit nach erfolgter Therapie einen Thrombus in den Karotiden nachzuweisen sehr gering. Für die vorliegende Studie könnten diese Umstände bedeuten, dass ein Teil der eine AHA-LT VI Plaque charakterisierenden Thrombi nicht detektiert werden konnte, welche somit bei Abwesenheit weiterer Charakteristika nicht als solche klassifiziert wurde.

4.2.2 Bildqualität

Die zeitlich verzögerte Untersuchung brachte den Vorteil mit sich, dass Patienten sich zum Zeitpunkt der MR-Zusatzuntersuchung nicht mehr in der perakuten Krankheitsphase befanden. Durch die Planbarkeit der Untersuchung war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sich die Patienten in einem klinisch stabilen und orientierten Zustand befanden und somit eine hohe Compliance mit dem Studienprotokoll gegeben war.

Diese Tatsache ist sicherlich auch ein Grund für die hohe Bildqualität der MRT-Scans. Nur eine von 33 Untersuchungen (3%) musste aufgrund stark beeinträchtigender Bewegungsartefakte von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. In den weiteren Untersuchungen wurde durchschnittlich eine gute bis sehr gute Bildqualität von 3,4 (auf einer Skala von 1-4) erreicht. Der Anteil diagnostisch verwertbarer Untersuchungen war somit deutlich höher als in früheren, zum Großteil bei 1.5T durchgeführten MRT-Studien. So wurden in einer kürzlich publizierten Plaque-Bildgebung Multicenter-Studie von Bousset et al. 160 gesunde Atherosklerosepatienten mit einer mindestens 50%igen Lumenstenose an einem 1.5T MRT zur Erforschung der Plaque-Progression untersucht [113]. Nach einem Jahr unterzogen sich sämtliche Patienten erneut der identischen Untersuchung. Von den angefertigten Untersuchungen mussten insgesamt 32,5% der Untersuchungen aufgrund unzureichender Bildqualität für eine weitere

quantitative Auswertung ausgeschlossen werden. Die Ursachen für einen Studienausschluss waren starke Bewegungsartefakte (46%), anatomisch tief liegende Halsgefäße (22%), eine zu weit kaudal liegende Karotisbifurkation (13%) und andere Ursachen (19%). Eine etwas geringere, jedoch weiterhin hohe Ausschlussrate der angefertigten Plaque-Untersuchungen bei 1.5T wurde von Parmar et al. berichtet [55]. Von den 106 angefertigten Untersuchungen der Halsgefäße bei akut symptomatischen TIA- und Schlaganfallpatienten waren 20 (19%) aufgrund mangelhafter Bildqualität für eine weiterführende Plaqueanalyse nicht verwertbar. Als Hauptursachen für eine schlechte Bildqualität wurden die Spulenposition, der Habitus des Patienten und die anatomische Lage der Karotisbifurkation angeführt. Von untergeordneter Relevanz wurden Artefakte durch Schluck- und Atembewegungen sowie Pulsationsartefakte der Karotiden angesehen.

Die in der vorliegenden Studie deutlich geringere Ausschlussrate ist zusätzlich durch eine Kombination weiterer Einflussfaktoren zu erklären: Diese Studie wurde auf einem Scanner mit 3.0T Feldstärke durchgeführt, wodurch im Vergleich zu Untersuchungen auf einem 1.5T MRT ein deutlicher Signalzugewinn erreicht werden konnte. Die Verwendung der parallelen Bildgebung führte zu einer zusätzlichen Reduktion der Untersuchungszeit [75], welche zu einer besseren Compliance seitens der Patienten führte und in einer Reduktion von Bewegungs- und Schluckartefakten resultierte. Da die in dieser Studie verwendeten Halsspulen problemlos mit anderen Spulenelementen kombinierbar waren, erlaubte die gleichzeitige Verwendung einer starren Kopfspule eine optimale Fixierung der Kopfposition, was ebenfalls das Auftreten von Bewegungsartefakten minimierte.

4.2.3 Qualitative und quantitative Plaqueanalyse

Im Rahmen dieser Studie wurden zusätzlich zur AHA-Klassifizierung die unterschiedlichen Plaquebestandteile anhand ihres charakteristischen Signals in den verschiedenen gewichteten MR-Sequenzen identifiziert und quantifiziert. Hinsichtlich dieser Parameter konnten teilweise signifikante Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Gefäßen beobachtet werden. Die Parameter, welche Aufschluss über die Lumeneinengung sowie über die Plaquelast geben, waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Dies unterstützt die zunehmend verbreitete Annahme, dass die Plaquezusammensetzung selbst einen bedeutenden Einfluss auf die Vulnerabilität einzelner atherosklerotischer Läsionen hat.

Ein in der Plaquediagnostik häufig herangezogener Parameter für das Ausmaß der „Plaquelast“ ist der NWI, welcher durch den Quotienten aus Wandfläche und Gesamtgefäßfläche relativ einfach zu bestimmen ist. Ein Vorteil dieses Parameters ist, dass er physiologische Unterschiede der Wandfläche und des Gefäßlumens, wie sie für verschiedene Gefäßabschnitte typisch sind (z.B. ACC, Bulbusregion, ACI) berücksichtigt und vergleichbar macht. Normale Werte (gefäß-) gesunder Probanden werden mit $\leq 0,4$ angegeben [94]. Die NWI-Durchschnittswerte der Karotiden in der vorliegenden Studie waren auf der symptomatischen und der asymptomatischen Seite mit 0,57 bzw. 0,54 gegenüber den „Normalwerten“ erhöht, was auf das Vorliegen atherosklerotischer Veränderungen auf beiden untersuchten Seiten hinweist. Deutlich wurde auch der Trend zu einer höheren Plaquelast in den Gefäßen der symptomatischen Seite, der jedoch nur bei den maximalen NWI-Werten sowie bei der durchschnittlichen Wandfläche statistische Signifikanz erreichte. Im Gegensatz dazu wiesen die Gefäßlumina beider Seiten im Durchschnitt vergleichbare Flächen auf ($28,9 \pm 10,4 \text{ mm}^2$ vs. $28,8 \pm 9,6 \text{ mm}^2$; $p=0,93$). Diese Beobachtungen sind mit dem schon in der Einleitung beschriebenen *positiven Remodeling* vereinbar, bei dem die Lumenfläche durch nach außen gerichtetes Plaquewachstum lange Zeit unbeeinträchtigt bleibt. Dies unterstützt die zunehmend akzeptierte These, dass eine alleinige Beurteilung des Stenosegrades der Karotiden im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik nicht ausreichend ist.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bestimmte Plaquecharakteristika, wie eine Ruptur der fibrösen Kappe, eine Einblutung oder ein Thrombus in der hr-bb-cMRT identifiziert werden können und ihr Vorhandensein mit einem erhöhten Risiko für Rezidiv-Schlaganfälle einhergeht [56, 114, 115]. Dementsprechend waren in der vorliegenden Studie komplizierte AHA-LT VI Plaques, welche unter anderem diese Komponenten aufweisen, deutlich mit der symptomatischen Seite assoziiert ($p=0,001$). Diese Ergebnisse stimmen auch gut mit denen einer kürzlich von Parmar et al. publizierten Studie überein, welche die generelle pathophysiologische Bedeutung von AHA-LT VI Plaques untersuchte [55]. In der Studie an 78 Patienten, bei denen ein klinisch begründeter Verdacht auf eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall bestand, wurden AHA-LT VI Plaques in den angefertigten MR-Untersuchungen der Halsgefäße ebenfalls signifikant häufiger auf der symptomatischen Seite detektiert. Anders als in der vorliegenden Studie wurde die Schlaganfallursache jedoch nicht eindeutig klassifiziert und somit ein mögliches Subkollektiv mit kryptogenem Schlaganfall nicht explizit bezüglich einer Assoziation untersucht.

Frühere Studien haben bereits die ein AHA-LT VI Plaque definierenden Komponenten hinsichtlich ihrer Kausalität für Symptome untersucht und kamen zu mit der vorliegenden Studie übereinstimmenden Ergebnissen. Besonders Plaqueeinblutungen, welche nach einer Ruptur der fibrösen Kappe durch einen vom Lumen her gerichteten Bluteinstrom in die Plaque, oder durch in die Plaque eingesprossete, unreife Neogefäße bedingt sein können, scheinen eine bedeutende Rolle im Prozess der Plaquestabilisierung einzunehmen [116, 117]. Nach wie vor ist der genaue Pathomechanismus von Einblutungen im Rahmen der Plaquentwicklung und -ruptur nicht bekannt, jedoch scheinen die Abbauprodukte des ausgetretenen Blutes einen bedeutsamen Stimulus für die Plaqueprogression darzustellen [46]. Hierzu zählt auch eine Größenzunahme des Fettkerns. Diese Beobachtung legt nahe, dass Einblutungen (besonders ausgehend von Neogefäßen) nicht nur auf symptomatische Gefäße begrenzt sind, sondern zusätzlich in bisher asymptomatischen Gefäßen einen Risikofaktor für eine Plaqueruptur darstellen. Im Rahmen einer prospektiven MRT Studie von Takaya et al. wurden 154 Patienten mit initial asymptomatischer 50-70%iger Karotisstenose hinsichtlich der Plaquecharakteristika untersucht [56]. Über eine Follow-up Zeit von 38,2 Monaten waren Plaques, welche bei der initialen Untersuchung eine Einblutung (Hazard Ratio: 5,2) und größere Einblutungsfläche (Hazard Ratio je 10mm²: 1,6) aufwiesen, mit einer signifikant erhöhten Rate an Schlaganfällen im Verlauf assoziiert. Entsprechend wurden Einblutungen in der vorliegenden Studie nur auf der symptomatischen Seite nachgewiesen (n=9). Darüber hinaus wiesen Plaques der symptomatischen Seite im Durchschnitt einen fast 2,4-fach größeren Fettkern auf. Diese Beobachtungen sind auch mit den Ergebnissen einer Studie an 64 Patienten mit gering- bis mittelgradiger Karotisstenose vereinbar, in welcher Plaqueeinblutungen bei der initialen Untersuchung das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs im Beobachtungszeitraum von 28 Monaten mit einer Hazard Ratio von 9,8 deutlich erhöhten [114].

Ein weiterhin bestehendes Problem der hr-bb-cMRT ist die zuverlässige Quantifizierung der Einblutungsfläche: Aufgrund der teilweise nur sehr schwer exakt abgrenzbaren Einblutungsflächen wurden bisher im Vergleich mit der Histologie nur Korrelationskoeffizienten von $r=0,66$ erreicht [69]. Dieser Umstand kann dazu geführt haben, dass im untersuchten Patientenkollektiv kleinste Einblutungen übersehen und hierdurch die Prävalenz von AHA-LT VI Plaques unterschätzt wurde. Die Verbesserung der Korrelation mit der Histologie durch Verwendung alternativer Aufnahmetechniken ist nach wie vor Ziel verschiedenster Studien. So soll die Verwendung einer schichtselektiven, phasensensitiven *inversion-recovery (SPI)* Sequenz den Kontrast zwischen der Einblutungsfläche und der umgebender Gefäßwand erhöhen und in guter Übereinstimmung mit der

Histologie (Cohen's Kappa: 0,817) die Abgrenzbarkeit der Komponenten verbessern [118]. Diese Technik stand zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls noch nicht zur Verfügung und wurde deshalb im Rahmen der vorliegenden Studie nicht angewandt.

Die Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombusbildung wird als eine der häufigsten Ursachen für ein ischämisches Ereignis gesehen [42]. Mit fortschreitender Plaqueentwicklung dünnt die den Fettkern überdeckende fibröse Kappe aufgrund von im Entzündungsprozess freigesetzten Proteinase aus, verliert an Stabilität und reißt. Entsprechend wurden in mehreren Studien eine Assoziation zwischen dem Status der fibrösen Kappe oder der Präsenz von Thromben im Gefäßlumen mit ischämiebedingten Symptomen nachgewiesen. In einer 53 Patienten umfassenden Studie, welche den Status der fibrösen Kappe in Endarterektomiepräparaten und MRT-Untersuchungen verglich, wurde beobachtet, dass Patienten mit Plaqueruptur signifikant häufiger symptomatisch waren (70%) als Patienten mit dicker fibröser Kappe (9%) [115]. Im Vergleich zu Patienten mit dicker fibröser Kappe wiesen Patienten mit Plaqueruptur ein 23-fach erhöhtes Risiko für eine kürzlich statt gehabte TIA oder einen Schlaganfall auf. Ähnliche Beobachtungen wurden in einer Studie von Teng et al. gemacht, in welcher die Assoziation von Thrombus in der hr-bb-cMRT mit ischämiebedingten Symptomen untersucht wurde [119]. Im zweijährigen Beobachtungszeitraum traten bei 52,4% der TIA-Patienten, welche bei der initialen MRT-Untersuchung einen Thrombus im Gefäßlumen aufwiesen, erneut Symptome im Gebiet des Index-Gefäßes auf. Entsprechend wurden in der vorliegenden Studie eine Ruptur der fibrösen Kappe, oder ein intraluminaler Thrombus nur auf der symptomatischen Seite beobachtet, wobei dicke fibröse Kappen tendenziell häufiger auf der asymptomatischen Seite vorkamen (56% vs. 85%).

Neben der schon beschriebenen unterschiedlichen Verteilung für AHA-LT VI Plaques konnten über alle AHA-Abstufungen hinweg keine weiteren signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen symptomatischer und asymptomatischer Seite beobachtet werden. Bemerkenswert war jedoch der hohe Anteil an AHA LT IV/V Plaques auf der asymptomatischen Seite (48,4%), welche per definitionem einen Fettkern enthalten. Diese Beobachtungen dürften auf der Tatsache beruhen, dass es sich bei Atherosklerose um eine systemische Erkrankung handelt, welche im Laufe der Zeit in beiden untersuchten Gefäßen zu ähnlichen Veränderungen geführt hat. Der relativ höhere Anteil von AHA-LT IV/V Plaques auf der asymptomatischen Seite beruht hier unter anderem auf der höheren Prävalenz an AHA-LT VI Plaques auf der symptomatischen Seite, also AHA-LT IV/V Plaques mit (bereits) komplizierenden Charakteristika.

Die genaue Bedeutung von Verkalkungen in einer Plaque wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Studien (darunter auch Studien an Koronararterien) eine Assoziation zwischen Verkalkungen, ihrer Größe und einem erhöhtem Plaqueruptur-Risiko sehen, berichten andere von einem stabilisierenden Effekt [47, 120]. So wurde in einer systematischen Metaanalyse beobachtet, dass Plaques der symptomatischen Seite im Gegensatz zu denen auf der asymptomatischen Seite einen geringeren Verkalkungsgrad aufwiesen [121]. Weitere Studien legen nahe, dass es nicht nur auf die Dichotome Verteilung „vorhanden / nicht vorhanden“ und die Verkalkungsfläche ankommt, sondern auch die Position der Verkalkung in der Plaque entscheidend ist. So soll eine Verkalkung im Randbereich der Plaque stabilisierend wirken, während lumennahe Verkalkungen die fibröse Kappe destabilisieren [48]. Dieser Uneinigkeit entsprechend, wurde auch in dieser Studie keine Präferenz von Verkalkungen hinsichtlich der betroffenen Seite und ihrer Größe beobachtet. Auf Grund der geringen Anzahl an Verkalkungen wurde in der vorliegenden Studie auf eine weitergehende Analyse verzichtet.

4.2.4 Reproduzierbarkeit

In dieser Studie wurden AHA-LT VI Plaques mit einer sehr hohen Intra- und Interreader Reproduzierbarkeit erkannt (Cohen´s Kappa-Werte 0,90 ($p < 0,001$) und 0,85 ($p < 0,001$)). Die Werte sind höher, als die in einer von Chu et al. durchgeführten Studie [122], in der die Intra- und Interreader Reproduzierbarkeit für sämtliche *AHA Lesion Types* untersucht wurde. Die jeweiligen Kappa-Werte in der Studie von Chu et al betragen 0,8 und 0,6, waren jedoch zu einem Großteil mit einer größeren Variabilität in der Einteilung AHA-LT I-II oder AHA-LT III und AHA-LT III und IV/V begründet. Ein weiterer Grund für die von uns beobachtete, bessere Reproduzierbarkeit dürfte die Verwendung einer höheren Feldstärke sein, welche in einem erhöhten SNR und CNR resultierte und eine im Vergleich höhere räumliche Auflösung ermöglichte [109].

4.2.5 Weiterführende Studien

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der Patienten nur einmal nach stattgehabtem Schlaganfall mittels hr-bb-cMRT untersucht wurden. Folglich können keine Aussagen über das Rezidivrisiko von Patienten gemacht werden, bei denen in der MRT eine AHA-LT VI Plaque oder eine dünne fibröse Kappe detektiert wurde. Deshalb sollte es das Ziel zukünftiger Studien sein, die therapeutische Bedeutung der Diagnose „komplizierte AHA-LT VI

Plaque auf der ipsilateralen Seite“ beim „kryptogenen“ Schlaganfall zu evaluieren. In einem ersten Schritt sind somit Studien notwendig, die prospektiv nicht nur das Wiederholungsrisiko beim „kryptogenen“ Schlaganfall, sondern auch das anderer Ätiologien untersuchen und vergleichen. Im Falle einer erhöhten Rezidivrate bei AHA-LT VI bedingten Schlaganfällen gegenüber nicht-Plaque-bedingten Schlaganfällen, sollte in Folgestudien untersucht werden, in wie fern diese Patienten von einem intensivierten medizinischen (z.B. duale Plättchenhemmung) oder einem interventionellen/operativen Behandlungsansatz profitieren. So ist es vorstellbar, dass durch eine spezifischere Selektion mittels hr-bb-cMRT auch Patienten mit einer Stenose < 50% von einer Operation profitieren. Bisher wird eine Operation aufgrund unbefriedigender Ergebnisse bei diesem Patientengut nicht als sinnvolle Behandlungsoption angesehen [123].

Die 2011 gestartete systematische, prospektive und multizentrische CAPIAS-Studie (Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke) verfolgt das Ziel, umfassende Erkenntnisse über vulnerable Plaques im Rahmen des „kryptogenen“ Schlaganfalls sowie anderer ischämischer Schlaganfallarten zu erlangen. Die Studie, welcher die vorliegende Arbeit als Vorläuferstudie diente, ist auf www.clinicaltrials.gov (NCT01284933) registriert und soll ein Kollektiv von 300 Patienten umfassen. Zu den Outcome Parametern zählen neben der Frequenz von vulnerablen Plaques bei „kryptogenen“ Schlaganfallpatienten auch Vergleiche mit Patienten anderer Schlaganfallursache. Zusätzlich sollen wiederholte MRT-Untersuchungen nach 12 Monaten Aufschluss über die Rezidivrate beim „kryptogenen“ Schlaganfall geben. Basierend auf den Ergebnissen dieser und anderer Studien, könnte *in vivo* Plaque-Bildgebung, welche bisher nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien angewandt wird, auch in der klinischen Routine deutlich an Bedeutung gewinnen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Bedeutung nicht-stenosierender Karotisplaques bei Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall mittels hochauflösender MRT der Karotiden zu untersuchen. Von besonderer Bedeutung waren hierbei der Vergleich der Prävalenz von AHA-LT VI Plaques auf der symptomatischen und der asymptomatischen Schlaganfallseite sowie seitenspezifische Unterschiede in der Plaquezusammensetzung.

Im Rahmen dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden 33 konsekutive Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall und im Ultraschall diagnostizierten, nicht-stenosierenden Karotisplaques von der Stroke-Unit rekrutiert. Andere Schlaganfallursachen wurden durch umfangreiche klinische Untersuchungen (Schädel-MRT, Duplex US, EKG und 24-Stunden EKG, transthorakales und transösophageales Echokardiogramm, Laborwerte) ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurden unter Verwendung spezieller Halsspulen, selektiver Fettunterdrückung und paralleler Bildgebungstechniken bei 3.0T MRT-Aufnahmen beider Karotiden angefertigt. Das in vorhergehenden Studien etablierte Multisequenzprotokoll umfasste „bright-blood“- (TOF), sowie native PD-, T2- und T1-gewichtete „black-blood“-Sequenzen. Zusätzlich wurde eine T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelapplikation angefertigt. Sämtliche Karotiden wurden anonymisiert und seitengetrent unter Verwendung spezieller Software (CASCADE) ausgewertet. Zu den Outcome-Parametern zählten die Prävalenz einzelner AHA Plaquetypen (insbes. AHA-LT VI) sowie qualitative und quantitative Aussagen zur Plaquemorphologie und -zusammensetzung. Zusätzlich wurden die Inter- und Intra-reader Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Detektion einer AHA-LT VI erhoben.

Bei 32 von 33 Patienten (97%) wurde eine ausreichende Bildqualität erzielt. Im Vergleich der Gefäße der symptomatischen und asymptomatischen Schlaganfallseite wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich der AHA-Klassifikation, sowie der Plaquezusammensetzung beobachtet: In nahezu jedem dritten Gefäß (37,5%) der symptomatischen Schlaganfallseite war eine komplizierte Plaque nachweisbar. Auf der asymptomatischen Seite hingegen konnte keine AHA-LT VI Plaque nachgewiesen werden ($p=0,001$). Hinsichtlich der weiteren AHA-LT Verteilung wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede

beobachtet. Jedoch waren unkomplizierte AHA-LT III und AHA-LT IV / V Plaques tendenziell häufiger mit der kontralateralen Schlaganfallseite assoziiert.

Die quantitative Auswertung zeigte hinsichtlich der Werte der Plaquelast tendenziell höhere Werte auf der symptomatischen Seite. Jedoch konnten bis auf den maximalen NWI ($p=0,03$) und die durchschnittliche Wandfläche ($p=0,01$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen symptomatischer und asymptomatischer Seite gezeigt werden. Die auf der symptomatischen und asymptomatischen Seite nahezu identischen Lumenflächen ($28,9\pm 10,4$ mm² vs. $28,8\pm 9,6$ mm²; $p=0,93$) weisen in Zusammenschau mit den Werten der Plaquelast auf verstärkt *positives Remodeling* in den untersuchten Karotiden der symptomatischen Seite hin. Zusätzlich wiesen Gefäße der symptomatischen Seite signifikant größere Fettkerne ($9,1\pm 9,1$ mm² vs. $3,8\pm 4,7$ mm²; $p=0,004$) und Einblutungen ($3,7\pm 8,2$ mm² vs. $0,0\pm 0,0$ mm²; $p=0,02$) auf, als die der asymptomatischen Seite. Hinsichtlich der Intra- und Interreader Reproduzierbarkeit wurde eine sehr hohe Korrelation zwischen den Auswertern, sowie den Auswertungszeitpunkten erreicht.

Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie zeigen, dass bei einem bedeutenden Anteil der initial als „kryptogen“ klassifizierten Schlaganfallpatienten ipsilateral zum Schlaganfall schwerwiegende, atherosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden können und somit ein bedeutender Teil der ursprünglich als „kryptogen“ klassifizierten Schlaganfälle mit einer arterio-arteriellen Embolie durch eine komplizierte, nicht-stenosierende atherosklerotische Plaque im Bereich der Halsgefäße vereinbar sind. Diese Beobachtungen stützen die zunehmend verbreitete These, dass der Stenosegrad alleine in der Abklärung makroangiopathischer Veränderungen nicht ausreichend ist, sondern weitere Faktoren, wie die Plaquezusammensetzung berücksichtigt werden sollten. Mit der hochaufgelösten MRT der Karotiden steht eine vielfach validierte Untersuchungstechnik zur Verfügung, die diese Einsicht ermöglicht, dabei jedoch weder invasiv, noch mit Strahlung verbunden oder für den Patienten höhergradig belastend ist.

Weiterführende Studien mit größeren Patientenzahlen und longitudinalem Design, wie die in München initiierte multizentrische CAPIAS-Studie, sind notwendig, um die hier beobachteten Ergebnisse zu bestätigen und die Subgruppe des „kryptogenen“ Schlaganfalls weiter zu minimieren. Nur so können Patienten individuell einer optimalen Behandlung zugeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. Epub 2012/12/19.
- [2] Doblhammer G, Kreft D, Dethloff A. [Life years gained. Long-term trends in mortality by causes of death in Germany and in an international perspective]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(4):448-58. Epub 2012/03/24. Gewonnene Lebensjahre. Langfristige Trends der Sterblichkeit nach Todesursachen in Deutschland und im internationalen Vergleich.
- [3] Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke research and treatment*. 2012;2012:436125. Epub 2012/05/03.
- [4] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2002;70(12):657-62. Epub 2002/12/03. Inzidenz, Atiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls.
- [5] Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2003;34(3):699-704. Epub 2003/03/08.
- [6] Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing*. 2009;38(1):4-5. Epub 2009/01/15.
- [7] Suenkeler IH, Nowak M, Misselwitz B, Kugler C, Schreiber W, Oertel WH, et al. Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. Relationship to neurological deficit, disability and depression. *Journal of neurology*. 2002;249(9):1160-7. Epub 2002/09/21.
- [8] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72. Epub 2003/10/08.

- [9] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet neurology*. 2003;2(1):43-53. Epub 2003/07/10.
- [10] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53. Epub 1976/01/01.
- [11] Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(9):1083-92. Epub 1988/09/01.
- [12] Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66. Epub 2001/11/03.
- [13] Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41. Epub 1993/01/01.
- [14] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(5):502-8. Epub 2009/04/04.
- [15] Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012. Epub 2012/01/25.
- [16] Wu CY, Wu HM, Lee JD, Weng HH. Stroke risk factors and subtypes in different age groups: a hospital-based study. *Neurol India*. 2010;58(6):863-8. Epub 2010/12/15.
- [17] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(12):2735-40. Epub 2001/12/12.
- [18] Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Annals of neurology*. 1989;25(4):382-90. Epub 1989/04/01.
- [19] Amarenco P. Underlying pathology of stroke of unknown cause (cryptogenic stroke). *Cerebrovascular diseases*. 2009;27 Suppl 1:97-103. Epub 2009/04/15.

- [20] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493-501. Epub 2009/04/04.
- [21] Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009;40(7):2349-55. Epub 2009/05/16.
- [22] Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2000;31(2):398-403. Epub 2000/02/05.
- [23] Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2008;39(4):1142-7. Epub 2008/03/01.
- [24] Klein IF, Lavalley PC, Touboul PJ, Schouman-Claeys E, Amarenco P. In vivo middle cerebral artery plaque imaging by high-resolution MRI. *Neurology.* 2006;67(2):327-9. Epub 2006/07/26.
- [25] Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation.* 1997;96(11):3838-41. Epub 1997/12/24.
- [26] Freillinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovascular imaging.* 2012;5(4):397-405. Epub 2012/04/14.
- [27] Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30(9):1751-8. Epub 1999/09/02.
- [28] Group ECSTC. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-87. Epub 1998/05/21.
- [29] Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of proximal extracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2009;40(3):713-8. Epub 2009/01/02.

- [30] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8. Epub 2003/10/15.
- [31] Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke*. 2000;31(3):774-81. Epub 2000/03/04.
- [32] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1371-5. Epub 1987/05/28.
- [33] Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(5):928-31. Epub 1996/09/01.
- [34] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-66. Epub 1988/11/01.
- [35] Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82(3):269-72. Epub 1999/08/24.
- [36] Freilinger T, Dimitriadis K, Nikolaou K, Reiser MF, Dichgans M, Saam T. Stroke while squeezing a pimple: traumatic rupture of a vulnerable carotid artery plaque. *Neurology*. 2011;76(3):305-6. Epub 2011/01/19.
- [37] Trivedi RA, JM UK-I, Graves MJ, Gillard J, Kirkpatrick PJ. Non-stenotic ruptured atherosclerotic plaque causing thrombo-embolic stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2005;20(1):53-5. Epub 2005/06/28.
- [38] Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62. Epub 1988/07/01.
- [39] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38. Epub 2009/11/28.
- [40] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41. Epub 2000/09/23.

- [41] Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112(10):1018-31. Epub 1988/10/01.
- [42] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2000;20(5):1262-75. Epub 2000/05/16.
- [43] Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-74. Epub 1995/09/01.
- [44] Pelisek J, Eckstein HH, Zerneck A. Pathophysiological Mechanisms of Carotid Plaque Vulnerability: Impact on Ischemic Stroke. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* 2012. Epub 2012/09/05.
- [45] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2005;25(10):2054-61. Epub 2005/07/23.
- [46] Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2005;111(21):2768-75. Epub 2005/05/25.
- [47] Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103(8):1051-6. Epub 2001/02/27.
- [48] Li ZY, Howarth S, Tang T, Graves M, J UK-I, Gillard JH. Does calcium deposition play a role in the stability of atheroma? Location may be the key. *Cerebrovascular diseases.* 2007;24(5):452-9. Epub 2007/09/20.
- [49] Strydom HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992;85(1):391-405. Epub 1992/01/11.

- [50] Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78. Epub 1994/05/01.
- [51] Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8. Epub 2000/05/16.
- [52] Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(11):1368-73. Epub 2002/09/11.
- [53] Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):387-95. Epub 2010/08/18.
- [54] Saam T, Cai J, Ma L, Cai YQ, Ferguson MS, Polissar NL, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. *Radiology*. 2006;240(2):464-72. Epub 2006/07/26.
- [55] Parmar JP, Rogers WJ, Mugler JP, 3rd, Baskurt E, Altes TA, Nandalur KR, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke. *Circulation*. 2010;122(20):2031-8. Epub 2010/11/03.
- [56] Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke*. 2006;37(3):818-23. Epub 2006/02/14.
- [57] Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology*. 2009;252(2):502-8. Epub 2009/06/11.
- [58] Saam T, Underhill HR, Chu B, Takaya N, Cai J, Polissar NL, et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(10):1014-21. Epub 2008/03/08.

- [59] Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*. 1988;104(4):652-60. Epub 1988/10/01.
- [60] Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36(12):2764-72. Epub 2005/11/12.
- [61] Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, Artemis D, Tripsianis G, Piperidou C, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):129-35. Epub 2008/01/29.
- [62] Meairs S, Hennerici M. Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30(9):1807-13. Epub 1999/09/02.
- [63] Saba L, Anzidei M, Sanfilippo R, Montisci R, Lucatelli P, Catalano C, et al. Imaging of the carotid artery. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):294-309. Epub 2011/10/05.
- [64] Saba L, Mallarini G. MDCTA of carotid plaque degree of stenosis: evaluation of interobserver agreement. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):W41-6. Epub 2007/12/21.
- [65] Hokari M, Kuroda S, Yasuda H, Nakayama N, Abe S, Iwasaki Y, et al. Lumen Morphology in Mild-to-Moderate Internal Carotid Artery Stenosis Correlates with Neurological Symptoms. *J Neuroimaging*. 2010. Epub 2010/12/03.
- [66] de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2366-72. Epub 2006/08/12.
- [67] Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):875-82. Epub 2008/02/15.
- [68] Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*. 2007;244(1):64-77. Epub 2007/06/22.

- [69] Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):234-9. Epub 2004/11/06.
- [70] Takaya N, Cai J, Ferguson MS, Yarnykh VL, Chu B, Saam T, et al. Intra- and interreader reproducibility of magnetic resonance imaging for quantifying the lipid-rich necrotic core is improved with gadolinium contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(1):203-10. Epub 2006/06/02.
- [71] Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Saam T, Chu B, et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation.* 2005;112(22):3437-44. Epub 2005/11/23.
- [72] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology.* 2006;241(2):459-68. Epub 2006/09/13.
- [73] Patterson AJ, Tang TY, Graves MJ, Muller KH, Gillard JH. In vivo carotid plaque MRI using quantitative T2* measurements with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles: a dose-response study to statin therapy. *NMR Biomed.* 2011;24(1):89-95. Epub 2011/01/25.
- [74] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England journal of medicine.* 2003;349(24):2316-25. Epub 2003/12/12.
- [75] Saam T, Raya JG, Cyran CC, Bochmann K, Meimarakis G, Dietrich O, et al. High resolution carotid black-blood 3T MR with parallel imaging and dedicated 4-channel surface coils. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:41. Epub 2009/10/29.
- [76] Ota H, Takase K, Rikimaru H, Tsuboi M, Yamada T, Sato A, et al. Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. *Radiographics.* 2005;25(5):1141-58. Epub 2005/09/15.
- [77] Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70. Epub 1989/07/01.
- [78] Wasserman BA, Smith WI, Trout HH, 3rd, Cannon RO, 3rd, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with

- gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology*. 2002;223(2):566-73. Epub 2002/05/09.
- [79] Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S, Schurink GW, Welten RJ, Kessels AG, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(1):105-10. Epub 2004/06/29.
- [80] Serfaty JM, Chaabane L, Tabib A, Chevallier JM, Briguet A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging-- an in vitro study. *Radiology*. 2001;219(2):403-10. Epub 2001/04/27.
- [81] Clarke SE, Hammond RR, Mitchell JR, Rutt BK. Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology. *Magn Reson Med*. 2003;50(6):1199-208. Epub 2003/12/04.
- [82] Fayad ZA, Fuster V. Characterization of atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:173-86. Epub 2000/06/24.
- [83] Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104(17):2051-6. Epub 2001/10/24.
- [84] Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001;221(2):285-99. Epub 2001/11/01.
- [85] Edelman RR, Mattle HP, Wallner B, Bajakian R, Kleefield J, Kent C, et al. Extracranial carotid arteries: evaluation with "black blood" MR angiography. *Radiology*. 1990;177(1):45-50. Epub 1990/10/01.
- [86] Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology*. 1991;181(3):655-60. Epub 1991/12/01.
- [87] Wang J, Yarnykh VL, Hatsukami T, Chu B, Balu N, Yuan C. Improved suppression of plaque-mimicking artifacts in black-blood carotid atherosclerosis imaging using a multislice motion-sensitized driven-equilibrium (MSDE) turbo spin-echo (TSE) sequence. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(5):973-81. Epub 2007/10/31.

- [88] Chu B, Zhao XQ, Saam T, Yarnykh VL, Kerwin WS, Flemming KD, et al. Feasibility of in vivo, multicontrast-weighted MR imaging of carotid atherosclerosis for multicenter studies. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(6):809-17. Epub 2005/05/21.
- [89] Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(6):1202-10. Epub 2002/07/12.
- [90] Watanabe Y, Nagayama M. MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology*. 2010;52(4):253-74. Epub 2010/02/16.
- [91] Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, et al. Prediction of Carotid Plaque Characteristics Using Non-Gated MR Imaging: Correlation with Endarterectomy Specimens. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012. Epub 2012/07/28.
- [92] Mani V, Itskovich VV, Aguiar SH, Mizsei G, Aguinaldo JG, Samber DD, et al. Comparison of gated and non-gated fast multislice black-blood carotid imaging using rapid extended coverage and inflow/outflow saturation techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(5):628-33. Epub 2005/10/11.
- [93] Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Hitomi J, Mori K, et al. Altered carotid plaque signal among different repetition times on T1-weighted magnetic resonance plaque imaging with self-navigated radial-scan technique. *Neuroradiology*. 2010;52(4):285-90. Epub 2009/12/19.
- [94] Kerwin W, Xu D, Liu F, Saam T, Underhill H, Takaya N, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis: plaque analysis. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 2007;18(5):371-8. Epub 2007/11/21.
- [95] Liu F, Xu D, Ferguson MS, Chu B, Saam T, Takaya N, et al. Automated in vivo segmentation of carotid plaque MRI with Morphology-Enhanced probability maps. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(3):659-68. Epub 2006/02/14.
- [96] Coombs BD, Rapp JH, Ursell PC, Reilly LM, Saloner D. Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation. *Stroke*. 2001;32(11):2516-21. Epub 2001/11/03.

- [97] Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 1996;94(5):932-8. Epub 1996/09/01.
- [98] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, Polissar N, Zhang S, Cai J, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15(1):62-7. Epub 2002/01/17.
- [99] Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke*. 2004;35(5):1079-84. Epub 2004/04/03.
- [100] Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102(9):959-64. Epub 2000/08/30.
- [101] Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33(2):363-74. Epub 1977/06/01.
- [102] Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol*. 2007;57(2):96-102. Epub 2006/12/21.
- [103] Shang W, Liu J. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST. *J Neurol Sci*. 2012;314(1-2):66-70. Epub 2011/11/29.
- [104] Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41(8):1579-86. Epub 2010/07/03.
- [105] Kent DM, Thaler DE. Is patent foramen ovale a modifiable risk factor for stroke recurrence? *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S26-30. Epub 2010/10/12.
- [106] Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(11):2756-61. Epub 1999/11/13.

- [107] Saam T, Kerwin WS, Chu B, Cai J, Kampschulte A, Hatsukami TS, et al. Sample size calculation for clinical trials using magnetic resonance imaging for the quantitative assessment of carotid atherosclerosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2005;7(5):799-808. Epub 2005/12/16.
- [108] Saam T, Hatsukami TS, Yarnykh VL, Hayes CE, Underhill H, Chu B, et al. Reader and platform reproducibility for quantitative assessment of carotid atherosclerotic plaque using 1.5T Siemens, Philips, and General Electric scanners. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(2):344-52. Epub 2007/07/05.
- [109] Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, Shimakawa A, Takaya N, Nguyen PK, et al. Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(5):691-8. Epub 2006/03/24.
- [110] Underhill HR, Yarnykh VL, Hatsukami TS, Wang J, Balu N, Hayes CE, et al. Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5- and 3.0-T magnetic field strengths. *Radiology*. 2008;248(2):550-60. Epub 2008/06/25.
- [111] Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Prins MH, van der Geest RJ, ter Berg JW, et al. Carotid plaques in transient ischemic attack and stroke patients: one-year follow-up study by magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2010;45(12):803-9. Epub 2010/09/11.
- [112] Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103(24):2897-902. Epub 2001/06/20.
- [113] Bousset L, Arora S, Rapp J, Rutt B, Huston J, Parker D, et al. Atherosclerotic plaque progression in carotid arteries: monitoring with high-spatial-resolution MR imaging--multicenter trial. *Radiology*. 2009;252(3):789-96. Epub 2009/06/11.
- [114] Altaf N, Daniels L, Morgan PS, Auer D, MacSweeney ST, Moody AR, et al. Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2008;47(2):337-42. Epub 2008/01/01.

- [115] Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105(2):181-5. Epub 2002/01/16.
- [116] Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *British heart journal*. 1985;53(4):363-73. Epub 1985/04/01.
- [117] Chu B, Ferguson MS, Chen H, Hippe DS, Kerwin WS, Canton G, et al. Magnetic [corrected] resonance imaging [corrected] features of the disruption-prone and the disrupted carotid plaque. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):883-96. Epub 2009/07/18.
- [118] Wang J, Ferguson MS, Balu N, Yuan C, Hatsukami TS, Bornert P. Improved carotid intraplaque hemorrhage imaging using a slab-selective phase-sensitive inversion-recovery (SPI) sequence. *Magn Reson Med*. 2010;64(5):1332-40. Epub 2010/07/03.
- [119] Teng Z, Sadat U, Huang Y, Young VE, Graves MJ, Lu J, et al. In vivo MRI-based 3D Mechanical Stress-Strain Profiles of Carotid Plaques with Juxtaluminal Plaque Haemorrhage: An Exploratory Study for the Mechanism of Subsequent Cerebrovascular Events. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011. Epub 2011/06/07.
- [120] Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation*. 2001;104(14):1682-7. Epub 2001/10/03.
- [121] Kwee RM. Systematic review on the association between calcification in carotid plaques and clinical ischemic symptoms. *J Vasc Surg*. 2010;51(4):1015-25. Epub 2010/01/05.
- [122] Chu B, Phan BA, Balu N, Yuan C, Brown BG, Zhao XQ. Reproducibility of carotid atherosclerotic lesion type characterization using high resolution multicontrast weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):793-9. Epub 2006/10/25.
- [123] MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 1991;337(8752):1235-43. Epub 1991/05/25.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung der ischämischen Schlaganfall-Subtypen gemäß TOAST-Klassifikation [17]	10
Abbildung 2:	Normaler arterieller Gefäßabschnitt im Vergleich mit einer vulnerablen Plaque in Längsschnitt- und Querschnittsbildern	20
Abbildung 3:	Schema der Plaque-Entwicklung	21
Abbildung 4:	Patientenlagerung und Spulenanordnung.....	29
Abbildung 5:	Auswirkungen der Fettunterdrückung in „black-blood“-Sequenzen bei der Bildgebung der Karotiden.....	33
Abbildung 6:	Anordnungsschema der Sequenzen zur Auswertung mit CASCADE.....	35
Abbildung 7:	Quantitative Plaquelast Parameter	37
Abbildung 8:	Absolute und relative Verteilung der <i>AHA Lesion Types</i> respektive der Schlaganfallseite	44
Abbildung 9:	Bildbeispiel einer AHA-LT I – II Plaque.	47
Abbildung 10:	Bildbeispiel einer AHA-LT III Plaque.	48
Abbildung 11:	Bildbeispiel einer AHA-LT IV-V Plaque.	49
Abbildung 12:	Bildbeispiel einer nicht-stenosierenden AHA-LT VI Plaque.....	50
Abbildung 13:	Bildbeispiel einer komplizierten, nicht-stenosierenden AHA-LT VI Plaque mit Ruptur der fibrösen Kappe und Typ II-Einblutung.....	51

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	AHA-Klassifikation konventionell und für MRT modifiziert	18
Tabelle 2:	Definitionskriterien der vulnerablen Plaque	19
Tabelle 3:	Einschluss-/Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 4:	MRT-Studienprotokoll	32
Tabelle 5:	Gewebe-Klassifikationskriterien.....	37
Tabelle 6:	Patientencharakteristika, diagnostische Abklärung und Patientensubgruppen	42
Tabelle 7:	Detaillierte Verteilung der Plaquetypen nach AHA-Klassifikation	45
Tabelle 8:	Quantitative Plaqueanalyse	46

9 Eidesstattliche Versicherung

Schindler, Andreas Thomas Rudolf

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Bedeutung komplizierter, nicht-stenosierender, atherosklerotischer Karotisplaques bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall - eine Pilotstudie mit hochaufgelöster MRT

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 25.01.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

10 Danksagung

Mein großer Dank gilt PD Dr. Tobias Saam und Prof. Konstantin Nikolaou für die herzliche Aufnahme in die „Plaque Imaging“-Arbeitsgruppe am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums Großhadern sowie für die Möglichkeit, ein spannendes und klinisch relevantes Themengebiet zu bearbeiten. Ihr vorbildlicher Einsatz für uns Doktoranden, die wissenschaftliche Förderung über das Projekt hinaus sowie ihr Vertrauen in die Mitarbeiter unserer Arbeitsgruppe ist herausragend und war Grundstein und Gerüst für das Gelingen und die Publikation dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reiser für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit am von ihm geleiteten Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ein herzlicher Dank gilt auch meinen Mitdoktoranden Dr. Maximilian Habs, Dr. Katja Bochmann und Martin Hartmann. Mit ihrer ausführlichen Einarbeitung und der Unterstützung bei der Patientenakquise und den MRT-Messungen haben sie die Durchführung dieses Projektes erleichtert. Auch möchte ich mich bei den die Messung betreuenden ärztlichen Kollegen für ihre Zeit und konstruktive Kritik bedanken. In einer so kollegialen und freundlichen Arbeitsatmosphäre haben auch die manchmal etwas längeren Messzeiten viel Spaß gemacht.

Auch möchte ich an dieser Stelle dem ärztlichen und pflegerischen Team der „Stoke Unit“ am Klinikum Großhadern danken, die bei der Identifikation geeigneter Patienten stets hilfreich waren. Besonders PD Dr. Tobias Freilinger, der die Studie von neurologischer Seite betreute und als Erstautor die Ergebnisse publizierte, möchte ich für die enge wissenschaftliche Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt auch PD Dr. Marcus Treitl. Ausgehend von einer mehr oder weniger zufälligen Bekanntschaft über das Mentoren-Programm der LMU hat sich über die Jahre hinweg eine große persönliche und wissenschaftliche Verbundenheit ergeben, die ich nicht missen möchte. Seine Offenheit und Hilfsbereitschaft gegenüber den Studenten und jüngere Kollegen sind beispiellos. Ihm habe ich auch die Vorstellung meines Doktorvaters PD. Dr. Tobias Saam zu verdanken - ein Glücksgriff, für den ich ihm von Herzen dankbar bin.

Des Weiteren danke ich Prof. Uwe Joseph Schöpf für die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe „Cardiovascular Imaging“ an der Medical University of South Carolina für die Zeit meines viermonatigen Forschungsaufenthaltes im Sommer

und Herbst 2011. Die Erfahrungen über wissenschaftliches Arbeiten, von der Planung, über die Datenakquise bis zur Publikation waren prägend und hilfreich bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Das Medizinstudium und das Erstellen der Doktorarbeit ist bekanntlich kein ganz unerhebliches Unterfangen mit einigen Höhen und Tiefen. Deshalb möchte ich meiner Familie und meinem engsten Freundeskreis herzlich für ihr Verständnis und die Aufmunterung in schwierigeren Zeiten, aber auch für das gemeinsame Genießen der schönen Stunden danken. Ein herzlicher Dank auch an Theresa Förg für eine erfüllte gemeinsame Studienzeit und das kritische Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit. Meinen Eltern danke ich zudem für die Ermöglichung und nahezu uneingeschränkte Förderung nicht nur meines Medizinstudiums. Ohne ihren bedingungslosen Einsatz für die Familie sowie die finanzielle und ideelle Unterstützung wäre mir so manche Chance verwehrt geblieben und mein Leben um eine Vielzahl lebenswerter Erinnerungen ärmer.

Andreas Schindler

München, Januar 2014