

Aus der Fachrichtung 4.13 - Radiologie
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Fachbereich 4, Klinische Medizin
Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar

Cerebrale Perfusion vor und nach Stentangioplastie der Arteria carotis

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2011

vorgelegt von Christoph Tobias Heinrich
geboren am 26. Mai 1981
in Saarlouis

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| 1 Zusammenfassung..... | 1 |
| 1.1 Deutsch | 1 |
| 1.2 Englisch | 3 |
| 2 Einleitung | 5 |
| 2.1 Schlaganfall | 5 |
| 2.1.1 Definition des Schlaganfalls | 5 |
| 2.1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls | 5 |
| 2.1.3 Perfusion des Gehirns | 5 |
| 2.1.4 Ätiopathogenese des Hirninfarkts..... | 7 |
| 2.1.5 Klinische Einteilung cerebraler Durchblutungsstörungen..... | 8 |
| 2.1.6 Risikofaktoren des Hirninfarkts..... | 8 |
| 2.2 Karotisstenose | 9 |
| 2.2.1 Epidemiologie der Karotisstenose | 9 |
| 2.2.2 Klinik der Karotisstenose..... | 9 |
| 2.2.3 Diagnostik der Karotisstenose | 10 |
| 2.2.4 Medikamentöse und operative Therapie der Karotisstenose | 10 |
| 2.2.5 Interventionelle Therapie der Karotisstenose | 11 |
| 2.2.5.1 Entwicklung der Angioplastie und Stentimplantation | 11 |
| 2.2.5.2 Behandlungsindikationen..... | 12 |
| 2.2.5.3 Technik der Stentangioplastie | 14 |
| 2.2.5.4 Komplikationen..... | 14 |
| 2.3 Dynamische, suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-MRT | 15 |
| 2.4 Messbare Parameter der cerebralen Perfusion..... | 17 |
| 2.5 Allgemeine Studienlage zu Karotisstent und Endarterektomie | 18 |
| 2.6 Eigene Fragestellung und Zielsetzung | 21 |
| 3 Material und Methoden | 22 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 22 |
| 3.2 Klinische Angaben zum Patientenkollektiv..... | 22 |
| 3.3 Karotisstenting | 23 |
| 3.3.1 Prämedikation | 23 |
| 3.3.2 Technische und personelle Patientenbetreuung..... | 23 |
| 3.3.3 Angiographie | 24 |
| 3.3.4 Führungsdraht | 24 |
| 3.3.5 Stentpositionierung | 24 |
| 3.3.6 Periprozedurale Medikation..... | 26 |
| 3.3.7 Schleusenentfernung..... | 26 |
| 3.3.8 Postinterventionelle Behandlung | 26 |
| 3.4 Grundlagen der MRT-Perfusionsmessung..... | 27 |
| 3.4.1 Gradientenecho-(EPI)-Sequenz | 27 |
| 3.4.2 Kontrastmitteleffekte in der MRT | 29 |
| 3.4.2.1 Relaxationseffekt..... | 29 |
| 3.4.2.2 Suszeptibilitätseffekt | 29 |
| 3.4.3 Methodik der cerebralen Perfusionsmessung durch MRT | 30 |
| 3.4.3.1 Physikalische Grundlagen der Kontrastmittelwirkung | 30 |
| 3.4.3.2 Kinetische Analyse..... | 31 |
| 3.5 Methodisches Vorgehen in MEDx | 33 |
| 3.5.1 Vorverarbeitungsphase | 33 |
| 3.5.2 Ermittlung der arteriellen Inputfunktion..... | 34 |
| 3.5.3 Gamma-Fitting und Auswahl der regions of interest..... | 35 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.6 | Weitere Datenverarbeitung | 37 |
| 3.7 | Statistische Tests | 38 |
| 4 | Ergebnisse | 39 |
| 4.1 | Analyse der TTP | 39 |
| 4.2 | Analyse der MTT | 42 |
| 4.3 | Analyse des CBV | 44 |
| 4.4 | Analyse des CBF | 45 |
| 4.5 | Patienten mit Hyperperfusionssyndrom..... | 47 |
| 5 | Diskussion | 48 |
| 5.1 | Beantwortung der Fragestellung | 48 |
| 5.2 | Perfusion bei Karotisstenose und -okklusion ohne Intervention | 49 |
| 5.3 | Messung der cerebralen Reservekapazität oder der Autoregulation..... | 53 |
| 5.4 | MRT-Perfusionsmessung bei Karotisstenting | 54 |
| 5.5 | Weitere Perfusionsmessungen bei Karotisstent oder -endarterektomie | 59 |
| 5.6 | Studien zum Hyperperfusionssyndrom..... | 61 |
| 5.7 | MRT-Methodik | 63 |
| 5.7.1 | Dynamische Suszeptibilitätsperfusionsmessung | 63 |
| 5.7.2 | Gradientenechosequenz, echoplanare Bildgebung | 66 |
| 5.8 | Schlussfolgerung und Aussicht..... | 67 |
| 6 | Anhang | 68 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 72 |
| 8 | Publikationen | 78 |
| 9 | Danksagung..... | 79 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ACT | activated clotting time |
| AIF | arterielle Inputfunktion, arterielle Eingangsfunktion |
| AIF(t) | arterielle Inputfunktion zum Zeitpunkt t |
| AT | arrival time |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| ASL-MRT | arterial-spin-labeling-Magnetresonanztomographie |
| CBF | cerebraler Blutfluss einer Hirnregion |
| CBV | cerebrales Blutvolumen einer Hirnregion |
| CCP | cerebraler Perfusionsdruck |
| CI | Capsula interna |
| CT | Computertomographie |
| DSC-MRT | dynamische suszeptibilitätsgewichtete Magnetresonanztomographie |
| EPI | echoplanar imaging |
| FoV | field of view |
| GFS | Gyrus frontalis superior |
| ICP | intracranieller Umgebungsdruck |
| INR | international normalized ratio |
| MAP | mittlerer arterieller Druck |
| MCBF | durchschnittlicher cerebraler Blutfluss des vorderen Stromgebietes |
| MCBV | durchschnittliches cerebrales Blutvolumen des vorderen Stromgebietes |
| MMTT | durchschnittliche mean transit time des vorderen Stromgebietes |
| MPV | paraventriculäres Marklager |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTT | mean transit time einer Hirnregion |
| MTTP | durchschnittliche time to peak des vorderen Stromgebietes |
| pCO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PRIND | prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit |
| rCBF | regionaler cerebraler Blutfluss |
| rCBV | regionales cerebrales Blutvolumen |
| ROI | region of interest |
| SE | Standardfehler |

| | |
|-------|--|
| SPECT | Single Photon Emission Computertomographie |
| SPL | Lobus parietalis superior |
| T | [Tesla] (Magnetfeldstärke) |
| TE | Echozeit |
| TIA | transitorische ischämische Attacke |
| TR | Repetitionzeit |
| TTP | time to peak einer Hirnregion |
| T1 | Spin-Gitter-Relaxation |
| T2 | Spin-Spin-Relaxation |

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Bei der Behandlung symptomatischer hochgradiger Stenosen der Arteria carotis hat sich die Endarterektomie als hilfreich in der Sekundärprävention eines Schlaganfalls erwiesen. Je ausgeprägter die Stenose, desto stärker scheint die Risikoreduktion durch die operative Versorgung zu sein [35, 109]. Seit einigen Jahren zeigen auch interventionelle Therapien wie die Stentangioplastie, dass sie das Risiko eines Schlaganfalls reduzieren können [24]. Die Wirkung wird zum einen auf die Beseitigung atheromatöser Plaques zurückgeführt, zum anderen ist eine Änderung der Hämodynamik diskutiert worden, insbesondere die Steigerung des cerebralen Blutflusses [7, 70]. Obwohl vermutet wird, dass eine unphysiologische cerebrale Hämodynamik mit einer signifikant höheren Inzidenz cerebrovaskulärer Ereignisse einhergeht, ist bis heute die Relevanz, die hämodynamische Faktoren bei der Pathogenese von Ischämien besitzen, nicht vollkommen verstanden [115, 154].

Der Einfluss der Stentangioplastie auf die Hirnperfusion ist bisher nur unzureichend untersucht worden. Die cerebrale Hämodynamik kann durch die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie erfasst werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Änderung der Hirnperfusion im Rahmen der Karotisstentangioplastie untersucht. 86 Patienten mit einseitiger Karotisstenose zwischen 50% und 99% und mit Zustand nach Stentangioplastie wurden retrospektiv untersucht. 38,4% der Probanden waren klinisch asymptomatisch. Bis zu 14 Tage vor und 11 Tage nach der Intervention wurde bei jedem Patienten eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, die eine T2*-gewichtete Gradientenecho-(echo planar imaging)-Sequenz beinhaltete. Aus diesen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogrammes MEDx die Perfusionsparameter time to peak, mean transit time, cerebrales Blutvolumen und cerebraler Blutfluss berechnet. Dazu wurde die sogenannte arterielle Eingangsfunktion manuell aus hirnbasisnahen Gefäßen ermittelt. In beiden Hirnhemisphären wurden jeweils sechs Regionen untersucht: Cerebellum und Cuneus, die überwiegend von der Arteria cerebri posterior versorgt werden, als auch Gyrus frontalis superior, Capsula interna, paraventriculäres Marklager und Gyrus parietalis superior, die hauptsächlich von der Arteria carotis interna versorgt werden.

Nach der Intervention wurde die time to peak in allen gemessenen Hirnregionen ipsilateral der Stenose um bis zu 3,08% signifikant zur Gegenseite kleiner ($p \leq 0,03$). Die durchschnittliche time to peak des vorderen Stromgebietes verkürzte sich signifikant ($p = 0,000$) um 1,84% im Vergleich zur Gegenseite. Je stärker der Stenosegrad war, umso mehr verkürzte sich die time to

peak. Die mean transit time zeigte nach der Intervention in allen Abschnitten des vorderen Stromgebietes eine signifikante Verlängerung um bis zu 2,09% im Vergleich zur Gegenseite ($p \leq 0,04$). Die Werte für das hintere Stromgebiet wurden nicht signifikant kürzer (bis zu 7,38%). Die signifikante Verzögerung der durchschnittlichen mean transit time im vorderen Stromgebiet ($p=0,000$) betrug 1,52% im Vergleich zur Gegenseite. Das cerebrale Blutvolumen fiel durch die Intervention in allen Regionen mit Ausnahme der des Cuneus im Verhältnis zur Gegenseite um bis zu 4,07% nicht signifikant ab. Der durchschnittliche cerebrale Blutvolumen-Wert, gemittelt aus den vier untersuchten Regionen des vorderen Stromgebietes, zeigte eine nicht signifikante Minderung ($p=0,125$) durch die Intervention. Der cerebrale Blutfluss stieg nur in der Cuneus-Region um bis zu 0,43% nicht signifikant an. In den übrigen Arealen fiel er jeweils nicht signifikant (bis zu 15,69%). Bezogen auf das gesamte vordere Stromgebiet sank der durchschnittliche cerebrale Blutfluss nur im Bereich der Capsula interna um 6,49% signifikant ($p=0,017$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die Stentangioplastie die Hirnperfusion gebessert wird, und zwar ipsi- und kontralateral der Stenose. Eine Erklärung für die in unserer Arbeit festgestellte Perfusionsänderung könnte eine Vasokonstriktion intracranieller Arteriolen sein, um die betroffene Hemisphäre vor einer postinterventionell gesteigerten Perfusion und daraus resultierenden Komplikationen zu schützen. Die Stentangioplastie könnte insofern als geeignetes Verfahren zur Behebung von Karotisstenosen betrachtet werden und sollte neben der operativen Behandlung von Gefäßstenosen das Therapiekonzept weiterhin ergänzen.

1.2 English

At the treatment of symptomatic severe stenosis of the carotid artery, endarterectomy has been proved to be a helpful mean by the secondary prevention of stroke. The severe the stenosis, the more distinct seems to be the risk-reduction through operative supply [35, 109]. Since several years also interventional therapies as the stent-protected angioplasty have shown they are able to reduce the risk of a stroke [24]. On the one hand, the effect has been attributed to the removal of atheromatous plaques, on the other hand, changes of hemodynamics, especially the enhancement of cerebral blood flow, has been discussed [7, 70]. Although it is supposed that a significantly increased incidence of cerebrovascular events is attended by unphysiologic cerebral hemodynamic, the relevance, hemodynamic factors have in the pathogenesis of ischemia, is not understood completely till day [115, 154].

Details about the way stent-protected angioplasty affects cerebral perfusion has been investigated inadequately so far. Cerebral hemodynamic can be measured by perfusion weighted magnetic resonance imaging.

In the present study, changes of cerebral perfusion through carotid stentangioplasty has been investigated. 86 patients with unilateral carotid stenosis between 50% and 99% has been analysed after carotid stentangioplasty retrospectively. Within 14 days before and 11 days after intervention T2*-weighted echoplanar magnetic resonance imaging has been accomplished for each patient. From these datas, the perfusion-parameters time to peak, mean transit time, cerebral blood volume and cerebral blood flow has been calculated by means of the computer program MEDx through manual determination of the arterial input function in basal situated vessels. Six regions has been investigated for each cerebral hemisphere: cerebellum and cuneus that are supplied predominantly by the arteria cerebri posterior, gyrus frontalis superior, internal capsula, paraventricular white matter and gyrus parietalis superior that are mainly supplied by the internal carotid artery.

After the intervention, time to peak has shortened ipsilateral of the stenosis in comparison to the contralateral side (up to 3.08%, $p \leq 0,03$). The averaged time to peak of the anterior supply area has shortened significantly ($p=0.000$) to 1,84% compared to the contralateral side. The severe the stenosis, the more time to peak has shortened. Mean transit time has shown a significant elongation in the anterior supply area (up to 2.09%, $p \leq 0,04$), in the posterior area its values has shortened not significantly (up to 7.38%). The significant elongation of the averaged mean transit time of the anterior supply area ($p=0.000$) has amounted to 1,52% compared to the contralateral side. Cerebral blood volume has decreased compared to the contralateral side through the intervention in all regions not significantly (up to 4.07%) with exception of the

cuneus. The mean of cerebral blood volume, averaged out of the four investigated regions of the anterior supply area, has shown a not significant reduction through the intervention ($p=0.125$). Cerebral blood flow only increased not significantly in the cuneus (up to 0.43%). In other regions, it decreased not significantly (up to 15.69%). Referring to the anterior supply area, mean cerebral blood flow only decreased in the capsula interna significantly (up to 6.49%, $p=0.017$).

In summary, it must be asserted that through stentangioplasty cerebral perfusion gets improved on the ipsilateral and the contralateral side of the stenosis. An explanation for the observed perfusion-changes might be a vasoconstriction of intracranial arteriols to guard the affected hemisphere from an enhanced perfusion and hence resulting complications. In this respect, stentangioplasty could be considered as an appropriate method to remove a carotid stenosis and should complete the therapeutic concept of vascular stenosis in addition to the operative treatment furthermore.

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall

2.1.1 Definition des Schlaganfalls

Der Schlaganfall wird definiert als vaskulär verursachte, akute, fokale Funktionsstörung des Zentralnervensystems, wobei etwa 85% ischämisch und etwa 15% hämorrhagisch bedingt sind [152].

2.1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall stellt die dritthäufigste Todesursache nach Herz- und Krebserkrankungen in den Industrieländern dar. Die Inzidenz beträgt etwa 150/100000/Jahr [10]. Wie das MONICA-Projekt der World-Health-Organisation (WHO) zeigt, ist die Inzidenz des Hirnschlags bei Männern höher als bei Frauen (14-344/100000 gegen 61-294/100000) [100].

1985 betrug in Deutschland die Mortalität für Frauen 38/100000, für Männer 68/100000. Zum Vergleich lag die Mortalität für Japanerinnen bei 60/100000, für Japaner bei 106/100000. Innerhalb Europas lag die Rate in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden am niedrigsten [13]. 2009 starben in Deutschland insgesamt 62.727 Menschen an einer zerebrovaskulären Erkrankung, davon 15.637 an der Diagnose „Hirnfarkt“ und 25.425 an der Diagnose „Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“ [133].

2.1.3 Perfusion des Gehirns

Das Gehirn wird kontinuierlich mit Blut versorgt. Bei Beanspruchung steigt im Gegensatz zu anderen Organen der Blutbedarf nur wenig an. Die auf die Gewichtseinheit bezogene durchschnittliche Hirndurchblutung beim Erwachsenen beträgt bei einem arteriellen $p\text{CO}_2$ von ca. 40mmHg für die graue Hirnsubstanz ca. 90ml/100g/min, für die weiße Substanz ca. 25ml/100g/min [26].

Die treibende Kraft für die Versorgung der kraniellen Strukturen ist die arterio-venöse Druckdifferenz. Je höher diese ist, umso größer ist der cerebrale Perfusionsdruck. Die Flussgeschwindigkeit hängt direkt vom Perfusionsdruck ab. Es besteht somit ein enger Zusammenhang zwischen mittlerer Transitzeit (MTT), also die durchschnittliche Zeit, die das Blut benötigt um das Gefäßsystem des Gehirns zu durchlaufen, und dem Perfusionsdruck.

Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) wird vom mittleren arteriellen Druck (MAP) und vom intrakraniellen Umgebungsdruck (ICP) bestimmt und definiert sich folgendermaßen [150]:

$$CPP = MAP - ICP \quad (1)$$

Die in MRT und CT erfassbare mean transit time (MTT) von Blut durch ein gegebenes Hirnvolumen beträgt ca. drei bis vier Sekunden. Die mean transit time (MTT) wird bei zunehmendem Perfusionsdruck kürzer und nimmt bei sinkendem Perfusionsdruck zu. Ein weiterer Parameter der Hirnperfusion ist die time to peak (TTP). Mit ihr wird die Zeit zwischen Ankunft eines Kontrastmittelbolus in den großen Hirnarterien und der Maximalfüllung in den Gefäßen gemessen.

Die Gesamtmenge des in zu- und abführenden Gefäßen vorhandenen Blutes pro Hirnvolumen ist gering. Das cerebrale Blutvolumen (CBV) nimmt ca. 3-6% des Hirngesamtvolumens ein. Es bezeichnet den in einem Volumen vorhandenen Intravasalraum. Der Intravasalraum ist von der Anzahl der Gefäße bzw. von deren Lumenweite abhängig, er ist somit variabel.

Aus der mittleren Transitzeit (MTT) und dem regionalen cerebralen Blutvolumen (rCBV) ergibt sich in einem geschlossenen System nach der zentralen Volumenformel die regionale Hirndurchblutung (rCBF), die in [ml/100g/min] angegeben und folgendermaßen berechnet wird [78]:

$$rCBF = \frac{rCBV}{MTT} \quad (2)$$

Der regionale cerebrale Perfusionsdruck wird über weite Bereiche unabhängig vom vorherrschenden systemischen Blutdruck konstant gehalten [78]. Im Bereich von systolischen Werten zwischen 70 und 180mmHg bleibt die Hirndurchblutung mit Werten zwischen 55 und 70ml/100g/min weitgehend stabil. Wird dieser systolische Bereich unter- bzw. überschritten, nimmt die Hirndurchblutung ab bzw. zu. Das cerebrale Parenchym ist somit über einen weiten Bereich vom systemischen Blutdruck unabhängig [78]. Diese zerebrale Autoregulation wird hauptsächlich über die Weite der Widerstandsgefäße reguliert. Sinkt der Perfusionsdruck ab, weiten sich diese Gefäße, um die Durchblutung aufrecht zu erhalten.

Kann sich der Körper den unterschiedlichen Druckbedingungen durch Autoregulation anpassen, spricht man von einer noch vorhandenen Reservekapazität. Sind die Gefäße maximal aufgeweitet, ist diese Reservekapazität jedoch erschöpft. Fällt die Perfusion einer Hirnregion

aufgrund eines Gefäßverschlusses, fließt das Blut - den regionalen Druckverhältnissen folgend - in den Bereich, in dem der Perfusionsdruck zum Erliegen gekommen ist, jenseits des Gefäßverschlusses. Wichtig dafür sind bereits vorliegende Kollateralsysteme wie der Circulus arteriosus Willisii, piale Anastomosen, die wie ein Netz über den Hemisphären liegen, sowie extra- und intrakranielle Anastomosen, z.B. über die Arteria ophthalmica. Ist die Kollateralisierung nicht ausreichend bzw. steht sie nicht schnell genug zur Verfügung, kommt es zu einem ischämischen Infarkt. Dabei liegt der Schwellenwert der Hirndurchblutung bei einer Ischämiedauer von 15 Minuten bei 10ml/100g/min. Eine längere Zeit unter diesem Schwellenwert bedingt den Untergang von Neuronen. Liegt dieser Wert zwischen 10 und 28ml/100g/min, treten neurologische Funktionsstörungen zu Tage, welche reversibel sind, falls die Durchblutung den Normalwert wieder erreicht [59].

2.1.4 Ätiopathogenese des Hirninfarkts

Zerebrale Ischämien können u.a. als Folge von Thrombembolien der Hirngefäße, kardiogenen Embolien, zerebralen Mikroangiopathien, Vaskulitiden sowie Hirnvenen- bzw. Sinusvenenthrombosen auftreten. Als weitere seltenere Ursachen können vaskuläre Hirnblutungen als Folge von intrazerebralen Hirnblutungen oder Subarachnoidalblutungen angesehen werden [89].

Unter pathogenetischer Sicht ist es wichtig, zwischen verschiedenen Infarktmustern zu unterscheiden. Zum einen gibt es sogenannte Makroangiopathien, auf deren Boden sich meistens thrombembolisch oder hämodynamisch verursachte Hirninfarkte entwickeln.

Thrombembolien sind oft kardiogener Ursache, wie z.B. bei anhaltendem Vorhofflimmern. Häufigste Ursachen von thrombembolischen Territorialinfarkten sind arterio-arterieller Genese, wobei sich thrombotisches Material von ulzerösen arteriosklerotischen Plaques der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien oder der Aorta ascendens löst. Trotz Kollateralisierung kann die regionale Strömung infolge eines Blutdruckabfalls zusammenbrechen und eine Minderung des Perfusionsdruckes in der Endstrecke der Markarterien bewirken. Es entsteht ein Endstrominfarkt. Im Versorgungsgebiet zwischen zwei Gefäßterritorien entwickelt sich ein Grenzzoneninfarkt [89].

Das zweite Infarktmuster bilden Mikroangiopathien, die meist als kleine, multiple, sogenannte lakunäre Infarkte in den Stammganglien und im Hirnstamm auffallen. Sie sind häufig Folge einer chronischen arteriellen Hypertonie, auf deren Boden es zu einer Hyalinisierung der Gefäßwand kleiner Arterien und Arteriolen kommt. Dies führt im weiteren Verlauf zu einem Verlust der Autoregulation und Lumeneinengung bis hin zum Gefäßverschluß [89].

2.1.5 Klinische Einteilung cerebraler Durchblutungsstörungen

Nach dem Schweregrad und dem Verlauf cerebraler Durchblutungsstörungen unterscheidet man hauptsächlich die transitorische ischämische Attacke (TIA) und den Hirninfarkt.

Unter einer transitorischen ischämischen Attacke versteht man neurologische Symptome, die sich innerhalb 24 Stunden vollständig zurückbilden. Sie dauern meist nur wenige Minuten an und neigen zu Rezidiven. Ein sogenanntes prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) liegt vor, wenn die Symptomatik innerhalb von Tagen bis maximal vier Wochen vollkommen abklingt. Ein morphologisches Korrelat ist nicht nachweisbar. Der reversible Funktionsverlust tritt bei Reduktion der Hirndurchblutung auf weniger als 40% des Normwertes ein. Die Symptomatik des Hirninfarktes setzt meist schlagartig ein, schreitet nicht mehr fort und bildet sich nicht oder nur unvollständig zurück. Seltener ist ein progredienter Hirninfarkt, bei dem die Symptomatik kontinuierlich oder schubweise zunimmt. Diese Art von Hirninfarkt kann sich teilweise zurückbilden, aber auch in einen kompletten Infarkt übergehen [71].

2.1.6 Risikofaktoren des Hirninfarkts

Verschiedene vaskuläre, metabolische und konstitutionelle Risikofaktoren werden für die Genese des Hirninfarktes verantwortlich gemacht.

Der arterielle Hypertonus ist der häufigste Risikofaktor der Atherosklerose sowohl der koronaren, peripheren und zerebralen Gefäße. Ein erhöhter Blutdruck findet sich in der Bevölkerung bei etwa 20%, bei Menschen über 65 Jahre bei über 50%, wobei häufig weitere Risikofaktoren hinzukommen [138]. Der erhöhte Blutdruck bedeutet eine ständige Druckbelastung, sowie eine Endothelschädigung und führt zu einer Überlastung der gesamten Gefäßwand, die auf diesen Reiz mit einer Verdickung reagiert [3]. Die ACAS-Studie [37] gibt eine Hirninfarktrate von 1%/Jahr bei Patienten mit Stenose der Arteria carotis interna von unter 70% und 2-5%/Jahr bei Patienten mit Stenose von mindestens 70% an. Die Inzidenz eines Hirninfarkts nach einem Myokardinfarkt beträgt ungefähr 1-2% pro Jahr und ist in den ersten sechs Monaten nach Infarkt mit 31% am höchsten [136]. Der Hirninfarkt kann auch durch ein embolisches Ereignis bedingt sein [21, 121]. Diabetes mellitus wird als unabhängiger Risikofaktor für einen Hirninfarkt beschrieben [145]. Das relative Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt ist bei Diabetikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bis zu 3,7-fach erhöht [45]. Der Nikotinkonsum und seine Auswirkung auf das Hirninfarkttrisiko wurden in mehreren Studien untersucht und als bedeutsamer unabhängiger Risikofaktor dargestellt [12, 54]. Einer Metaanalyse zufolge ist das relative Risiko für Raucher im Vergleich zu

Nichtrauchern 1,5-fach so groß [130]. Eine direkte dosisabhängige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Hirnschlagrisiko wurde nachgewiesen [30]. Bei übermäßigem Alkoholkonsum zeichnet sich ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko intrazerebraler und subduraler Blutungen ab [54, 62]. Adipöse Menschen sollen im Vergleich zu Normalgewichtigen ein erhöhtes relatives Hirnschlagrisiko von 1,5-2,0 besitzen [18]. Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose haben im Vergleich zu Patienten ohne Stenose ein dreifach erhöhtes relatives Risiko, eine cerebrale Ischämie zu erleiden [82].

2.2 Karotisstenose

2.2.1 Epidemiologie der Karotisstenose

Unter einer Karotisstenose versteht man eine Gefäßeinengung, die an der Karotisbifurkation und/oder am anschließenden Abgang der Arteria carotis interna lokalisiert ist.

Ultrasonographische Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von über 50%igen Karotisstenosen in der älteren Normalbevölkerung bei Frauen zwischen 5-7% beträgt und bei Männern mit 6-11% etwas häufiger ist [64, 41, 116]. Karotisstenosen, die weniger als 50% des Gefäßlumens einengen, sind häufiger und kommen in 30-40% der männlichen und in 27-34% der weiblichen älteren Allgemeinbevölkerung vor.

2.2.2 Klinik der Karotisstenose

Karotisstenosen können klinisch durch Durchblutungsstörungen von Auge oder Gehirn manifest werden, wobei die Symptome nach ihrer Dauer in transiente (weniger als 24 Stunden) oder permanente (länger als 24 Stunden) Defizite eingeteilt werden [103]. Dabei können häufig Netzhautinfarkte, homonyme Hemianopsien, Aphasien, Hemiparesen, Sensibilitätsstörungen sowie horizontale kontralaterale Blickparesen auftreten. Seltener zu beobachten sind Bewußtseinsminderung bis zum Koma, das Horner-Syndrom, isolierte Dysarthrien, bilaterale Paresen, Hemihypalgesien und Hemithermhypästhesien [103].

Die Stenose kann auch asymptomatisch bleiben. Die Rate an Schlaganfällen solcher Karotisverengungen korreliert mit dem Stenosegrad und liegt bei Stenosen, welche mehr als 75% des Gefäßes betreffen, zwischen 2 und 5% pro Jahr [32], bei Stenosen von 60% und konservativer Therapie bei 5% nach zwölf Jahren [37].

Die Einteilung der Karotisstenose nach ihrer Klinik erlaubt vier Stadien. Stadium 1 beschreibt die klinisch stumme, also asymptomatische Stenose. Die Apoplexierate pro Jahr soll hier bei

ca. 5% betragen [144]. Eine symptomatische Stenose des Stadiums 2 zeigt vorübergehende Ausfallerscheinungen, wie bereits oben beschrieben. Die Dauer der Symptomatik reicht maximal bis zu 24 Stunden in Form einer TIA oder bis zu mehreren Tagen als sog. PRIND. Nach der NASCET-Studie wird das jährliche Apoplexierisiko in diesem Stadium mit 15% angegeben [109]. Stadium 3 beinhaltet den manifesten Insult mit zu- oder abnehmender neurologischer Symptomatik. Stadium 4 wird als Stadium des abgelaufenen Insults mit bleibender Symptomatik unterschiedlicher Ausprägung bezeichnet [144].

2.2.3 Diagnostik der Karotisstenose

Die klinische Untersuchung allein, insbesondere die Karotisauskultation, hat eine schlechte Sensitivität für Karotisstenosen. Heute ist die Duplexsonographie ein wichtiges diagnostisches Mittel [14, 27, 39]. Sie weist zur Unterscheidung zwischen hochgradigen (über 70%) und mittelgradigen (50%-70%) Stenosen im Vergleich zur intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 82% auf [144].

Mit der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie ist die Einschätzung von Morphologie und Ausdehnung der Stenose, sowie eine Beurteilung der von der Stenose betroffenen intrakraniellen Gefäßstrombahn möglich. Diese Untersuchung ist mit dem Risiko eines neurologischen Defizits von 0,3% belastet [144].

Ein weiteres Verfahren ist die digitale intravenöse Subtraktionsangiographie. Sie gestattet bei normalem Herz-Zeit-Volumen die orientierende Einschätzung des Stenosegrades, der Morphologie und der Stenoseausdehnung. Die Beurteilung der weiter distal gelegenen Strombahn ist in der Regel nicht möglich [144].

Die Magnetresonanztomographie verfügt über eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 74% bei der Klassifizierung einer Karotisstenose bzgl. Morphologie und Einengungsgrad. Darüber hinaus ermöglicht sie eine Unterscheidung zwischen hochgradiger Stenose und Verschluss. Ein Vorteil liegt in ihrer relativ guten Objektivierbarkeit [144].

Es wird auch die Computertomographie mit kleinerer Schichtführung eingesetzt [94]. Sie kann wie die MRT Auskunft über das ungefähre Alter ischämischer Herde geben und Ursachen wie Tumoren und Blutungen ausschließen [144].

2.2.4 Medikamentöse und operative Therapie der Karotisstenose

In Metaanalysen wurde gezeigt, dass das Schlaganfallrisiko durch Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern gesenkt wird. Die Einnahme dieser Medikamente wird

insbesondere für Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke und nicht kardioembolisch bedingten cerebralen Ischämien empfohlen [29].

Die Karotisstenose kann operativ durch konventionelle Endarterektomie oder durch Eversionsthrombendarterektomie behoben werden. Bei der konventionellen Methode wird die Karotis längs inzidiert, die Intimaplaque heraus geschält und das Gefäß gegebenenfalls mit einem Patch verschlossen [125]. Bei der Eversionsthrombendarterektomie wird die Arteria carotis in Höhe der Karotidgabel tangential abgetrennt, in Höhe der Plaque durch Eversion vom Verschlußmaterial gelöst und nach Entfernung der Plaque wieder angenäht [28].

Erste Ergebnisse wurden von der ECST- [35] und NASCET-Studie [109] veröffentlicht und zeigten einen Nutzen der Operation im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie. In der ECST-Studie konnte eine Reduzierung der Drei-Jahres-Schlaganfalls- und Sterblichkeitsrate von 26,5% in der medikamentös behandelten Kontrollgruppe auf 14,9% in der chirurgisch behandelten Gruppe gezeigt werden [35, 36]. Sie konnte bei asymptomatischen Patienten nur ein Nutzen der Operation nachweisen, wenn der Patient eine Stenose von mindestens 80% hatte.

Die NASCET-Studie [109] zeigte, dass die Häufigkeit ipsilateraler Schlaganfälle im Vergleich zur medikamentös behandelten Kontrollgruppe um 17% reduziert werden konnte und das Ausmaß des Nutzens für den Patienten mit zunehmendem Stenosegrad korrelierte. Ihre Langzeitergebnisse machten deutlich, dass nach acht Jahren 15,2% der Patienten einen Schlaganfall erlitten haben.

Die ACAS-Studie [37] konnte bei asymptomatischen Patienten einen Nutzen der Endarterektomie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung hervorbringen. Operierte Patienten hatten ein um 5,9% geringeres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

In der ACST1-Studie [56, 57] zeigten operierte Patienten ein signifikant geringeres Risiko bezüglich des Todeseintritts oder des Erleidens eines Schlaganfalles im Vergleich zu medikamentös Behandelten (nach 5 Jahren: 4,1 % vs 10,0 %; nach 10 Jahren: 10,8 % vs 16,2%).

2.2.5 Interventionelle Therapie der Karotisstenose

2.2.5.1 Entwicklung der Angioplastie und Stentimplantation

Der Ursprung der Angioplastie geht auf den amerikanischen Radiologen Charles Dotter zurück, der 1964 erstmals das Angioplastieverfahren bei einer Patientin mit Femoralisarterienstenose veröffentlichte. Diese Methode entwickelte Andreas Grüntzig weiter und stellte 1974 die Ballonangioplastie einer Femoralarterienstenose, 1977 die koronare und

1979 die mesenteriale Ballonangioplastie vor [128]. Zwischenzeitlich wurden 1977 von Mathias erste tierexperimentelle Dilatationen bei hirnversorgenden Gefäßen Publik gemacht [91]. 1979 wurde erstmals bei einer Patientin, welche unter einer symptomatischen fibromuskulären Dysplasie litt, eine Karotisstenose mit der perkutanen transluminalen Angioplastie behandelt. Ein Jahr darauf folgte dieser Eingriff bei einem Patienten mit einer arteriosklerotisch bedingten Stenose [91]. 1984 entwickelten Theron und Bockenheimer eine Methode, das Risiko einer Embolisation von Plaquematerial in den Hirnkreislauf zu senken. Die sogenannte zerebrale Ballonprotektion wurde 10 Jahre später kommerziell verfügbar [137]. 1989 wurde von Mathias erstmals ein Stent zur Verbesserung des Dilatationsergebnisses implantiert.

2.2.5.2 Behandlungsindikationen

Die Indikation zur Therapie der Karotisstenose ist von verschiedenen Gesichtspunkten abhängig. Unter anderem entscheidet das klinische Stadium eines Patienten, welche Therapie angebracht ist. Für Endarterektomie und für Stentangioplastie bestehen prinzipiell vergleichbare Indikationen.

Nach den Empfehlungen der European Stroke Initiative und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollte zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden werden [29, 38].

Die Indikation zur Therapie besteht bei symptomatischen Stenosen von mindestens 70%, die innerhalb der letzten 180 Tage eine TIA oder einen Schlaganfall ohne persistierendes neurologisches Defizit erlitten haben. Bei symptomatischer Stenose zwischen 50% und 69% besteht ebenfalls die Indikation.

Auch bei asymptomatischen Stenosen ist eine Behandlung indiziert, wenn die Stenose >60% beträgt und der Patient eine Lebenserwartung von mindestens fünf Jahren hat. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt bei asymptomatischen Patienten nur dann eine operative oder interventionelle Behandlung, wenn die Stenose mindestens 90% beträgt oder die Stenose progredient ist oder zusätzlich schwere Stenosen der Arteria subclavia oder der Arteria vertebralis bestehen.

Zur Messung des Stenoseausmaßes wird meistens auf die Methode der NASCET-Studie zurückgegriffen [109]. Durch Angiographien in zwei Ebenen wird ein prozentuales Verhältnis zwischen Restlumen (Durchmesser a) und normalem Lumen distal der Stenose (Durchmesser b) folgendermaßen berechnet: $Stenosegrad = 100 - \left(\frac{a}{b}\right) \cdot 100$, wobei der Wert >70% betragen

soll. Die ECST-Studie [37] hat den Nachteil, dass der Stenosegrad überschätzt wird. Nach ihrer Methode wird der Durchmesser des Restlumens (Durchmesser a) auf den geschätzten Abstand der äußeren Gefäßwand an derselben Stelle (Durchmesser c) bezogen: $Stenosegrad = 100 - \left(\frac{a}{c} \cdot 100\right)$. Der ebenfalls angiographisch ermittelte Wert soll >80% betragen. Eine 70%ige Karotisstenose nach der NASCET-Methode entspricht einer 85%igen Stenose nach der ECST-Methode (Abbildung 1).

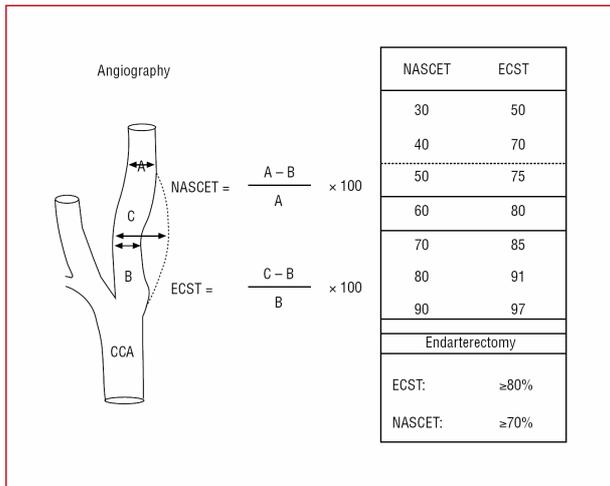


Abbildung 1: Quantifizierung des Karotisstenosegrades. Korrelation zwischen NASCET- und ECST-Kriterien (CCA=Arteria carotis communis). aus [142]

Messungen auf Basis der Duplex-Sonographie können den Stenosegrad überschätzen. Berechnungen auf Grundlage der MR-Angiographie lassen oft größere Abweichungen aufkommen.

Die Stenosemorphologie ist ebenfalls für die Indikationsstellung ausschlaggebend. Intakte Plaques mit fibröser Deckschicht sind für die Stentangioplastie gut geeignet. Sind sie ulzeriert, können sie behandelt werden, falls sie nicht mit größeren, flottierenden Thromben einhergehen [90, 92]. Geringe Kalkmengen behindern die Stentangioplastie nicht. Sind diese aber stärker ausgeprägt und gehen mit sogenannten Kalkspangen einher, die mehr als die Hälfte der Zirkumferenz umfassen, sollte keine Dilatation durchgeführt werden. Bei Dilatation würde der nicht verkalkte Bereich überdehnt werden und somit in sich die Gefahr einer Aneurysmabildung oder einer Arterienruptur bergen.

Bei der Indikationsstellung spielt der Status der regionalen zerebralen Durchblutung eine Rolle. Ist keine Kompensation des Durchblutungsdefizits auf der Seite der Stenose durch Kollateralen der Gegenseite oder aus dem hinteren Stromgebiet vorhanden und die neurovaskuläre Reservekapazität erschöpft, sollte keine Behandlung durchgeführt werden [91].

2.2.5.3 Technik der Stentangioplastie

Die Karotisstentangioplastie wird in Lokalanästhesie durchgeführt und ermöglicht so eine ungestörte Kommunikation mit dem Patienten. Als Zugang wird in der Regel die Arteria femoralis communis gewählt. Über einen steifen Führungsdraht werden eine lange Schleuse (Schleusengröße 6-10 French) und ein Diagnostikkatheter in die distale Arteria carotis communis gelegt. Unter Bildkontrolle wird der Führungsdraht unterhalb der Stenose platziert. Entsprechend dem prä- und poststenotischen Gefäßdurchmesser wird ein geeigneter Stent ausgesucht. Über einen Mikrodraht wird das Stentträgersystem samt zusammengefalteten Stent jenseits des Stenosemaximums abgesetzt. Das Trägersystem wird entfernt und der selbstexpandierte Stent mit einem Ballonkatheter gegebenenfalls nachdilatiert. Vor und nach Intervention werden angiographische Kontrollen des Aortenbogens und der beiden Karotiden, insbesondere des gestenteten Gebietes vor Entfernung eines möglicherweise verwendeten Protektionssystems durchgeführt.

Nach ihrem Aufbau unterscheidet man Open-Cell- von Closed-Cell-Stents. Open-Cell-Stents besitzen keine geschlossenen Gittermaschen, wodurch sie für Gefäße mit starker Krümmung geeignet sind. Nachteil ist jedoch, dass sich die Maschen leichter ineinander verhaken können und Plaques nicht vollkommen abdecken [119]. Für exulzierende Stenosen werden die Closed-Cell-Stents verwendet, um solche Stellen besser abdecken zu können. Ihr Nachteil ist aber die im Vergleich zu Open-Cell-Stents geringere Flexibilität [119].

Vor dem eigentlichen Stenting kann ein Protektionssystem eingesetzt werden. Im Wesentlichen stehen zwei Arten zur Verfügung: Zum einen Filtersysteme zum anderen Ballonokklusionssysteme. Es besteht die Möglichkeit der distalen oder der proximalen Protektion. Proximale Systeme bewirken eine Flussumkehr in der Arteria carotis interna durch temporäre Okklusion der Arteria carotis communis und der Arteria carotis externa. Distale Systeme werden jenseits der Karotisstenose eingesetzt und müssen dazu zunächst die Gefäßstenose passieren. Eine Vordilatation der Stenose ist dafür notwendig [8].

2.2.5.4 Komplikationen

Ein Risiko bei der Intervention sind Gefäßspasmen, durch die die Durchblutung unterbrochen, eine Blutstase erzeugt und die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose erhöht wird [119]. Diese Risiken können u.a. durch eine stehende Kontrastmittelsäule erkannt werden. Durch Gabe von 0,1 mg/ml i.a. Nitroglyzerin in 1-ml-Schritten kann der Spasmus verhindert werden.

Weitere Komplikation ist eine Stentfehlage. Dadurch kann die Stenose nicht vollständig durch den Stent abgedeckt werden und ein zweiter Stent muss über den ersten gelegt werden.

Darüber hinaus kann es zu einer Dissektion der Arteria carotis kommen. Falls der Patient symptomatisch ist, das Gefäßlumen stark eingengt ist und eine Flussreduktion auftritt, muss weiter behandelt werden, indem der Stent nach distal verlängert wird.

Um bei Thrombosierung des Stents die Gefahr einer Hirnembolie zu verhindern, sollte eine Lysetherapie versucht werden. Ist die Thrombosierung asymptomatisch, erhält der Patient neben der antikoagulatorischen Prämedikation Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Ticlopidin mit niedermolekularem Heparin (z.B. Clexane). Es kann aber auch mit Phenprocoumon, mit einer Fibrinolyse mit Alteplase oder mit Abciximap bei akut aufgetretenen, thrombotischen Auflagerungen oder bei mechanischer Desobliteration behandelt werden [119].

Außerdem kann ein Reperfusionss- oder Hyperperfusionssyndrom auftreten. Es ist definiert als ein Syndrom, das die Trias transiente fokale Defizite mit ipsilateralen migräneähnlichen Kopfschmerzen, Anfällen und intrazerebraler Hämorrhagie umfaßt [75, 52]. Deshalb sollten ständige Blutdruckkontrollen nach der Intervention durchgeführt werden und gegebenenfalls eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Zu beachten sind neurologische Komplikationen. Treten diese während des Stentings auf, sollten die ipsilateralen, intrakraniellen Gefäße zum Ausschluss einer Embolie dargestellt werden. Bei Nachweis einer Embolie, empfiehlt sich eine Fibrinolysetherapie mit 60mg Alteplase i.a. (40mg innerhalb der ersten Stunde, 20mg innerhalb der zweiten Stunde) nach superselektiver Sondierung des verschlossenen Gefäßes. Während der Lyse wird weiterhin Heparin gegeben. Unter Ausschluss einer Blutung kann ein GIIb/IIIa-Antagonist verabreicht werden. Eine thrombolytische Therapie mit rTPA (fraktioniert bis zu 20mg) oder Urokinase (bis zu 1,2 Mio. I.E.) ist durchaus möglich [119].

2.3 Dynamische, suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-MRT

Um die Perfusion des Gehirns mit der MRT messbar zu machen, werden Trägermoleküle, sogenannte Tracer, benötigt. Hierbei eignen sich sowohl endogene als auch exogene Substanzen, die sich bei der Passage des Kapillarbettes gut abgrenzen lassen und somit eine Berechnung der Perfusion erlauben.

Erste Perfusionmessungen wurden mit nuklearmedizinischen Methoden wie Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) unter Verwendung exogener Trägermoleküle angewendet. Heute kommen überwiegend nicht-invasive Verfahren wie Computertomographie [98], Magnetresonanztomographie [4] oder

Ultraschall [76] zum Einsatz. Die Messungen können kontrastmittelunterstützt (exogener Trägerstoff), als auch mit bolusmarkiertem Blut (endogener Trägerstoff) durchgeführt werden. Die Perfusionsmessung durch MRT wird aktuell mit zwei Methoden durchgeführt: die dynamische suszeptibilitäts-gewichtete MRT (DSC-MRT) [34] und die arterial-spin-labeling-Perfusionsmessung (ASL-MRT) [148, 147].

Mit der DSC-MRT können die wichtigsten Parameter der Hirnperfusion, die time to peak (TTP), die mean transit time (MTT), das cerebrale Blutvolumen (CBV) und der cerebrale Blutfluss (CBF) berechnet werden. Durch Verabreichung eines Tracers kommt es zu einer Signaländerung in der MRT, aus deren zeitlichem Verlauf ein Konzentrationsverlauf berechnet wird, welcher wiederum unter Einsatz eines kinetischen Modells in Perfusionsparameter umgerechnet wird.

Die DSC-MRT basiert auf dem Prinzip der Indikator-Verdünnungs-Theorie [156]. Sie ermöglicht es, den Signalabfall aufgrund des Suszeptibilitätseffektes während Verabreichung des Trägermoleküls zu messen und daraus die Gewebeperfusion zu berechnen. Dazu wird die Passage eines schnellen Trägerbolus mit einer T_2^* -gewichteten Sequenz verfolgt. Als Tracer dienen gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Nach Aufnahme mehrerer Bilder vor der Kontrastmittelgabe wird die paramagnetische Substanz intravenös als Bolus injiziert. Der erste Durchgang des Kontrastmittels wird mit hoher zeitlicher Auflösung in verschiedenen Schichten des Gehirns aufgenommen und zur Bestimmung der Perfusion genutzt [120]. Das Kontrastmittel übt einen Einfluss auf die Relaxationszeit, als auch auf die Suszeptibilität aus.

Die Auswirkung auf die Relaxationszeit kommt durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den großen Elektronenspins der paramagnetischen Ionen und den Kernspins zustande, welche zu T_1 - und T_2 -Verkürzungen führen. Für die Perfusions-MRT ist nur die Verkürzung der T_2^* -Zeit wichtig. Der Relaxationseffekt beschreibt die Verkürzung dieser Zeit durch die paramagnetischen Effekte des Kontrastmittels und die dadurch entstehenden Magnetfeldinhomogenitäten. Durch diese Vorgänge kommt es zu einem Signalabfall, der in einen Kontrastmittelkonzentrationsanstieg umgerechnet wird.

Anschließend kann mit Hilfe einer sogenannten region-of-interest-(ROI)-Analyse und über das Modell der Indikator-Verdünnungstheorie eine Quantifizierung des regionalen Blutvolumens und Blutflusses gewonnen werden [55].

Eine absolute Quantifizierung der Perfusionsdaten ist mit der arteriellen-Inputfunktion (AIF) möglich [120]. Diese Funktion wird aus dem Kontrastmittel-Konzentrations-Zeitverlauf in einer Arterie bestimmt, wobei man sich der gleichen Methode zur Messung der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe bedient. Durch spezielle Computersoftware lassen

sich dann aus den zu Bildern verarbeiteten Daten mehrere arterielle Pixel anhand der Konzentrations-Zeit-Kurve auswählen. Aus deren Mittelwert ergibt sich dann die arterielle-Inputfunktion (AIF). Die eingesetzten Sequenzen müssen dabei eine hohe zeitliche Auflösung besitzen, da die Perfusionsmessung nach Injektion des Kontrastmittels in Form einer Bolusverfolgung stattfindet. Deswegen verwendet man fast ausschließlich T_2^* -gewichtete-EPI-(echo planar imaging)-Sequenzen mit Zeitauflösung im Sekundenbereich oder kürzer.

2.4 Messbare Parameter der cerebralen Perfusion

Vier hämodynamisch wichtige Parameter können mit der MRT-Perfusionsmessung erfasst werden: das cerebrale Blutvolumen (CBV), der cerebrale Blutfluss (CBF), die mean transit time (MTT) und die time to peak (TTP). Die Abkürzungen rCBV, rCBF, rMTT und rTTP werden normalerweise als Parameter einer ausgewählten Region betrachtet. Das Präfix „r“ kann aber auch andeuten, dass der gemessene Wert relativ statt absolut ist [31]. Das Maß der Blutoxygenierung und der Zustand der Blut-Hirn-Schranke haben Einfluss bei der Bestimmung der Hirnperfusion.

rCBV ist definiert als das Blutvolumen eines Voxels im Hirn dividiert durch die Masse des Voxels. Im Allgemeinen umfasst rCBV nur die Mikrovaskulatur ($rCBV_m$).

$$rCBV_m = \frac{\text{Blutvolumen eines Voxels}}{\text{Masse eines Voxels}} \quad (3)$$

rCBV kann in [ml/100g] oder in [μ l/g] angegeben werden. Es kann aber auch als Volumenfraktion ($rCBV_v$) berechnet werden:

$$rCBV_v = 100 \cdot \frac{\text{Blutvolumen in einem Voxel}}{\text{Volumen eines Voxel}} [\%] \quad (4)$$

Um die beiden Einheiten ineinander umzurechnen, kann man folgende Beziehung ausnutzen, welche die Dichte des Hirngewebes berücksichtigt:

$$rCBV_v [\%] = 0,104 rCBV_m [\mu\text{l/g}] \quad (5)$$

Die Volumina von Arteriolen, Kapillaren und Venolen machen schätzungsweise jeweils 21%, 33% und 46% des gesamten, mikrovaskulären Blutvolumens aus [157].

rCBF ist definiert als Netto-Blutfluss durch einen Voxel geteilt durch die Masse des Voxels.

$$rCBF = \frac{\text{Nettoblutfluss durch ein Voxel}}{\text{Masse des Voxels}} \quad (6)$$

Geläufige Maßeinheiten für den Blutfluss sind [ml/100g/min] und [μ l/g/sec].

Die mean transit time beschreibt den durchschnittlichen Zeitbetrag, den die Kontrastmittelpartikel benötigen, um einen Voxel zu durchlaufen. Die Einheit der mean transit time lautet [sec]. Sie steht in folgender Beziehung zu den bereits erwähnten Perfusionsparametern:

$$rMTT = \frac{rCBV}{rCBF} \quad (7)$$

Hierbei muss die Berechnung des rCBV und des rCBF auf Techniken beruhen, welche empfindlich genug auf Flussbewegungen des Blutes reagieren.

Die time to peak (TTP) beschreibt die Zeit, die ein Kontrastmittelbolus vom Beginn einer perfusionsgewichteten Sequenz bis zum maximalen Signalitätsabfall in einem Gehirnareal benötigt.

2.5 Allgemeine Studienlage zu Karotisstent und Endarterektomie

Die Therapie der Karotisstenose ist von der Diskussion geprägt, ob die Karotisendarterektomie oder die Stentintervention, besser geeignet ist.

In der ACAS-Studie [37] wurden 1659 Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose zwischen 60% und 99% untersucht. Im 2,7 Jahre dauernden follow-up zeigte sich bei operativ Versorgten ein Auftreten neurologischer Komplikationen in 5,1%, bei konservativ Behandelten in 11%. Die perioperative Komplikationsrate lag bei 2,3%. Die relative Risikoreduktion eines Schlaganfalls durch die Operation betrug 53%, die absolute Risikoreduktion nach fünf Jahren nur noch 5,9% [80].

Ähnliche Ergebnisse lieferte die ACST-Studie [56]. Sie untersuchte 3120 Patienten mit nicht symptomatischer Karotisstenose (>60%). Die Komplikationsrate der Endarterektomie erreichte 2,8%. Von den rein medikamentös Therapierten wurden später 229 ebenfalls operiert. Nach

fünf Jahren betrug das Risiko, einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden 6,4% im operativen Arm versus 11,8% im konservativen.

Eine Studie der NASCET-Gruppe [5, 109] untersuchte 659 Patienten mit Stenosen zwischen 30% und 99%. 328 operierte Patienten zeigten ein Risiko für ipsilaterale Schlaganfälle von 9%. Medikamentös behandelte Patienten hatten eine Rate von 26%. Bei stärkeren Stenosen zwischen 70% und 99% lag die 2-Jahres-Risikorate für Schlaganfälle bei 21,4% für nicht operierte und 8,6% für operierte Patienten.

Eine Studie der ECST-Gruppe [35, 36] zeigte bei Patienten mit milden Stenosen (n=374), die zwischen 0%-29% lagen, dass ein 3-Jahres-Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls ohne Operation sehr niedrig war. Ein Nutzen der Operation bei diesen niedrigen Stenosegraden war gering (4,3% der nicht Operierten versus 9,5% der Operierten). Operierte Probanden mit schwerer Stenose von 70%-99% (n=778) zeigten ein 3-Jahres-Risiko von 7%. Nicht operierte Patienten mit gleichem Stenosegrad erreichten eine Rate von 19,9%.

Ein Nachteil der NASCET- [5] und der ECST-Studie [36] wird in der strengen Patientenselektion gesehen.

Brooks et al. [19] untersuchten die Schlaganfallraten bei 104 symptomatischen Karotisstenosen (>70%). Bei den Operierten kam es lediglich zu einem Todesfall durch Myokardinfarkt (1,9%). In der Stent-Gruppe (n=53) wurde eine transitorische ischämische Attacke registriert. In einer weiteren Studie von Brooks et al. [20] mit 85 asymptomatischen Karotisstenosen (>89%) traten im operativen und interventionellen Studienarm keine periprozeduralen Komplikationen auf. Nach 48 Monaten Weiterbetreuung wurden weder Schlaganfälle noch Restenosierungen der behandelten Stelle beobachtet.

In der CAVATAS-Studie [11, 24] wurden 505 Patienten mit Karotisstenose operativ oder endovaskulär behandelt (Stenosegrad >50%). Die 30-Tage-Schlaganfall- und Mortalitätsrate lag in beiden Studienarmen bei 10%. Nach einem Jahr zeigte sich beim Vergleich der Restenoserraten ein besseres Abschneiden der operativ versorgten Gruppe (4% gegen 14%, $p<0,001$). Im 3-Jahres-follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität und Rezidivinfarkt (jeweils 14,2%). Nach fünf Jahren bestand eine Restoserrate von 59% (Stent) und 32% (Operation). Nachteil der Studie war, dass nur 26% der Patienten im endovaskulären Arm einen Stent erhielten. Zusätzlich wurden die meisten Patienten erst einer Stentangioplastie unterzogen, nachdem die operative Versorgung die Stenose nicht beheben konnte.

Die Wallstent-Studie [1] kontrollierte 219 Patienten mit Internastosen (60%-99%). Primäre Endpunkte wurden in 12,1% der Stentgruppe und in 3,6% der Operationsgruppe festgestellt

($p < 0,05$). Die 30-Tages-Komplikationsrate betrug 12,1% bei gestenteten und 4,5% bei operierten Patienten. Wegen dieser ungünstigen Ergebnisse seitens des Stents, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Das deutlich schlechtere Ergebnis für die Stentangioplastie sei in erster Linie darauf zurück zu führen, dass die intervenierenden Radiologen im Gegensatz zu den Operateuren keinen Expertisennachweis vorlegen mussten.

In der SAPHIRE-Studie [53] wurden 747 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose (mindestens 50%) oder asymptomatischer Stenose (mindestens 80%) rekrutiert. Es zeigte sich beim Stent eine signifikant niedrigere kumulative Rate von 30-Tage-Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall als bei Patienten mit operativer Versorgung (5,8% gegen 12,6%). Nachteil der Studie war, dass weit mehr als die Hälfte des Kollektivs asymptomatisch gewesen ist und die Prävalenz koronarer Gefäßerkrankungen mit 85% außerordentlich hoch war. Die nach zwölf Monaten erreichte Rate eines primären Endpunktes bei symptomatischen Patienten lag in der Stent-Gruppe bei 16,8%, in der Operationsgruppe bei 16,5%. Bei asymptomatischen, gestenteten Patienten zeigte sich, dass ihr Risiko nach 30 Tagen bzw. 12 Monaten 5,4% bzw. 9,9%, das Risiko der operierten Gruppe 10,2% bzw. 21,5% betrug. Die Studie legte nahe, asymptomatische Patienten vorerst keiner interventionellen oder operativen Therapie zuzuführen. Thomas et al. [139] machten deutlich, dass der Stent zwar der operativen Versorgung nicht überlegen ist, aber als gleichwertig angesehen werden durfte.

Die SPACE-Studie [132] prüfte 1162 Patienten. Nach dem Ergebnis der zweiten Zwischenauswertung wurde die Studie abgebrochen. Demnach hätte die Patientenzahl auf über 2500 gesteigert werden müssen, um eine statistische Power von 80% zu erreichen. Die 30-Tage-Komplikationsrate wurde bei der Intervention mit 6,84%, bei der Operation mit 6,34% angegeben. Der hier beobachtete Unterschied von 0,5% war nicht statistisch signifikant. Auch nach zwei Jahren bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität (6,3% vs 5,0%) [33].

Die CREST-Studie [86] hat 2502 Patienten mit überwiegend symptomatischer Stenose von mindestens 50% beobachtet. Die ICSS-Studie [60] umfasste 1713 symptomatische Patienten mit überwiegend einer Stenose $>70\%$. In beiden Studien kam es innerhalb 30 Tagen nach Stentintervention zu einer erhöhten Schlaganfallrate (4,1% vs. 2,3%, $p=0,012$ in der CREST-Studie, 4,0% vs. 3,2%, $p>0,05$ in der ICSS-Studie). Auf der anderen Seite kam es in beiden Studien zu einer gesteigerten Rate von Myokardinfarkten nach Operation (2,3% vs. 1,1%, $p=0,032$ in der CREST-Studie, 0,5% vs. 0%, in der ICSS-Studie).

Die EVA-3S-Studie [88] untersuchte 520 Patienten mit Karotisstenose zwischen 60% und 99%. Die Studie wurde aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen, weil die Intervention ein

höheres Risiko als die Operation bei symptomatischen Patienten zeigte. Die Schlaganfall- und Todesraten nach 1 und 6 Monaten waren in der operativen Gruppe geringer als in der Stent-Gruppe (3,9% gegen 9,6%, $p < 0,05$). Die 30-Tage-Mortalitäts- bzw. Schlaganfallrate war in der operativen Gruppe mit 1,5% etwas kleiner als im interventionellen Arm (3,4%). In der Nachbeobachtung bis zu 6 Monaten zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (Operation: 6,1%, Intervention: 11,7%).

Die Studien unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht. Es bestanden verschiedene Endpunkte und Patienteneigenschaften divergierten [68]. Ein Grund für die unterschiedliche Festlegung von Endpunkten der Studien könnte im Gebrauch unterschiedlicher Techniken liegen, wodurch ein diverses Spektrum einhergehender Risiken entsteht.

Weitere Erkenntnisse, welche der beiden Methoden zur Behandlung der Karotisstenose besser geeignet ist, erhofft man sich von weiteren prospektiven, randomisierten Studien. TACIT plant 2400 Patienten mit einer Stenose von mindestens 50% interventionell oder medikamentös zu behandeln, für fünf Jahre zu beobachten und dabei insbesondere auf die Schlaganfallrate und die Neurokognition zu achten [45]. Die ACT1-Studie wird 1858 Patienten mit schwergradiger Karotisstenose in einen operativen und einen interventionellen Arm randomisieren und sie für 5 Jahre weiter beobachten [122].

2.6 Eigene Fragestellung und Zielsetzung

Bei der Therapie der Karotisstenose ist bis heute unklar, welches Verfahren - Karotisendarterektomie oder Stentimplantation - besser geeignet ist. Die Stentangioplastie als neues Verfahren muss vergleichbare Ergebnisse bezüglich Erfolgsrate, Komplikationen, Mortalitäts- und Morbiditätsrate ähnlich denen der Karotisendarterektomie aufweisen.

Nach Stentangioplastie wurde eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten beobachtet [50]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese Änderungen der Hirnperfusion zu beschreiben und zu quantifizieren. Folgende Fragen sollen damit beantwortet werden:

- Liegt eine Perfusionsbesserung im gestenteten Gebiet vor?
- Wo ergibt sich keine Perfusionsbesserung und bei welchen Patienten?
- Bessert sich die Perfusion auf der nicht gestenteten Seite?
- Ist die Perfusionsänderung in höhergradig stenosierten Gebieten stärker ausgeprägt als in weniger stenosierten Gebieten?
- Hat sich die Perfusion im hinteren Stromgebiet gebessert?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen Juli 2000 und Juni 2006 wurden in der Neuroradiologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes 378 Patienten einer Stentangioplastie unterzogen.

Von diesen 378 Patienten besaßen 213 Patienten eine einseitige Stenose der Arteria carotis. In diesem Kollektiv war zum Zeitpunkt der Datensammlung bei 51 Patienten kein Zugang zum Datenarchiv möglich. Bei 67 Patienten wurde keine Perfusionsmessung durchgeführt, bei 6 Patienten wurden bei der Perfusionsmessung zu wenig Daten erfasst, bei 3 Patienten wurde die Perfusionsmessung in nur 12 statt 24 Schichten angewendet. Somit wurden 86 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Die Studie wurde nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2 Klinische Angaben zum Patientenkollektiv

Die klinischen Charakteristika (Tabelle 1 im Anhang) der aufgenommenen Patienten wurden retrospektiv anhand des Programms SAP 620 Final Release, SAP-AG 1993-2006 ermittelt.

Unter den 86 Patienten waren 62 männlich und 24 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 68,4 Jahre (46-84 Jahre). Bei 41 (47,7%) Patienten befand sich die Stenose auf der linken Seite, bei 45 (52,3%) Patienten auf der rechten Seite. Bei keinem Patient wurde eine Stenose der kontralateralen Seite festgestellt. Der durchschnittliche Stenosegrad betrug 87,4% (50%-99%). Das Spektrum der Stenosegrade sah folgendermaßen aus: 8 (9,3%) Patienten hatten eine Stenose unter 80%, 29 (33,7%) Patienten hatten eine Stenose zwischen 80% und 89%, 49 (57,0%) Patienten zeigten eine Stenose zwischen 90% und 99% (Abbildung 2).

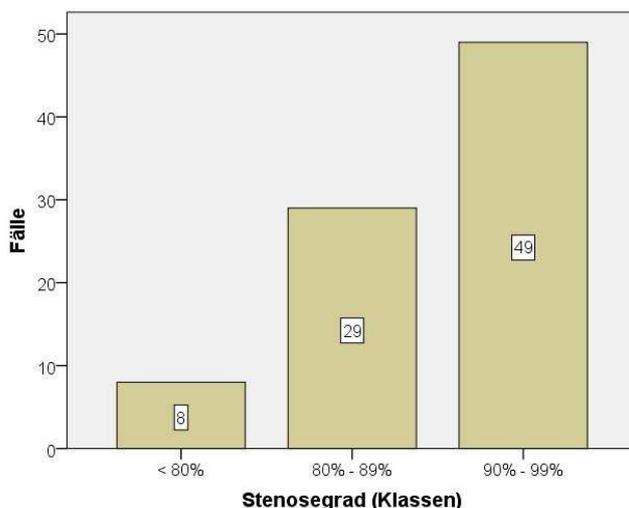


Abbildung 2: Verteilung des Stenosegrades im Patientenkollektiv

33 (38,4%) Patienten hatten vor der Intervention keinerlei klinische Symptome durch die Karotisstenose, worunter 7 Frauen (8,1%) und 26 Männer (30,3%) waren. Das bedeutet, dass 29,2% der Frauen und 41,9% der Männer asymptomatisch waren und dass 21,2% der asymptomatischen Patienten Frauen und 78,8% der asymptomatischen Patienten Männer waren. 53 (61,6%) zeigten eine Beschwerdesymptomatik. Darunter befanden sich 17 (20,0%) Frauen und 36 (41,9%) Männer. Daraus ergibt sich, dass 70,8% der Frauen und 58,1% der Männer symptomatisch waren. 32,1% der symptomatischen Patienten waren weiblich, 67,9% waren männlich. Die Symptomatik der Patienten ließ sich wie folgt aufteilen: transitorische ischämische Attacken wurden bei 35 (40,7%) Patienten registriert. 3 (3,5%) Patienten zeigten ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit. 15 Patienten (17,4%) erlitten im Vorfeld einen cerebralen Infarkt. Die Zeit zwischen der Perfusionsmessung vor der Intervention und der Stentimplantation betrug durchschnittlich 1,9 Tage (0-14 Tage), die Zeit zwischen Stentimplantation und Perfusionsmessung nach der Intervention betrug im Durchschnitt 1,7 Tage (0-11 Tage). Bei 19 (22,1%) Patienten wurde der Stent in die Arteria carotis interna gesetzt. 54 (62,8%) Patienten wurde der Stent an den Abgang der Arteria carotis interna gelegt. 10 (11,6%) Patienten wurde der Stent in die Arteria carotis communis, 3 (3,5%) Patienten in die Karotisbifurkation implantiert.

3.3 Karotisstenting

3.3.1 Prämedikation

Die Patienten erhielten drei Tage vor der Intervention eine antithrombogene Prämedikation, welche sich folgendermaßen zusammensetzte: 50-325 mg/d Acetylsalicylsäure (Aspirin®, Bayer Schering Pharma, Leverkusen) per os, 75 mg/d Clopidogrel (Plavix®, Sanofi Synthelabo, Berlin; Iscover®, Bristol-Myers Squibb, München) per os und 100 I.E./kg/d Enoxaparin-Natrium subcutan (Clexane®, Aventis Pharma, Frankfurt). In manchen Fällen war eine schnelle Hemmung des Gerinnungssystems notwendig, was mit 300 mg Clopidogrel erzielt wurde.

3.3.2 Technische und personelle Patientenbetreuung

Um eine ständige Kommunikation zu ermöglichen, wurden die Patienten während der Intervention nicht sediert. Blutdruck und Herzrhythmus wurden kontinuierlich überwacht. Der Patient wurde sicher auf das Angiographiegerät AXIOM Artis BA (biplan)®, Siemens

Forchheim, gelagert. Zur Gefäßdarstellung wurde ein nichtionisches Kontrastmittel (Ultravist® 370 mg/ml, Bayer, Leverkusen; Visipaque® 320 mg/ml, GE-Healthcare Buchler) verwendet. Zur Füllung des Dilatationsballons wurde ein Gemisch aus dem Kontrastmittel und Kochsalz im Verhältnis 1:1 verwendet. Nach ausreichender Hautdesinfektion wurde in der Regel die Arteria femoralis communis als Zugangsweg gewählt. Bei Lokalanästhesie wurde ein Schleusensystem der Größe 6-8 French in das Gefäß eingeführt. War ein proximales Protektionssystem notwendig, wurden 10 French große Schleusen verwendet.

3.3.3 Angiographie

Nachdem eine Schleuse (Shuttle SL Flexor Tuohy-Borst Side-Arm Introducer) bis zu den hirnversorgenden Gefäßen vorgeschoben wurde, wurden Aortenbogenübersichts- und Karotisangiographien, durch die der intrakranielle Abstrom beurteilt wurde, in biplaner Technik durchgeführt. Es wurde zuerst die kontralaterale Seite der Stenose, danach die ipsilaterale Seite überprüft, um die zu behandelnde Seite nur einmal katheterisieren zu müssen. Die Karotisstenose wurde in zwei Ebenen, die in einem Winkel von ca. 60-90° zueinander lagen, dargestellt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die gewählten Ebenen die Stenose frei von Überlagerungen durch andere Gefäße, wie z.B. die Arteria carotis externa, abbildeten.

3.3.4 Führungsdraht

Über die liegende Schleuse wurde ein Führungsdraht (Scimed choice PT extra support) durch die Stenose eingebracht, der abhängig von der Größe der verwendeten Schleuse 0,035-0,014“ groß war. Über diesen wurde dann die Schleuse bis unterhalb der Karotisstenose vorgeschoben. War die Schleuse z.B. aufgrund eines torquierten Gefäßverlaufes zu instabil, wurde zunächst ein 5 French großer Diagnostikkatheter (Cordis® Angiographic catheter) in die Arteria carotis eingelegt, über den dann ein steiferer Führungsdraht (Terumo® Radiofocus® Guide Wire M) in die Arteria carotis eingeführt werden konnte. Über diesen steifen Führungsdraht konnte eine hydrophil beschichtete Schleuse (Radiopaque Band AQ Hydrophilic Coating) und darüber der Stentkatheter bis unterhalb der Bifurkation eingeführt werden.

3.3.5 Stentpositionierung

Das Trägersystem des Stents wurde in die stenosierte Gefäßregion eingebracht. Es wurden ausschließlich selbstexpandierende Stents (Cordis® precise™ RX Nitinol Stent System;

Terumo® Tsunami™ Gold; Boston Scientific® Carotid Wallstent™ Monorail™; Cook®, Zilver® Stent Carotid Design Preloaded Self-Expanding Nitinol-Stent, Cook Zilver® 518™ Carotid Stent) implantiert (Abbildung 3). Dank ihrer Flexibilität passten sie sich gut dem variablen Gefäßverlauf dieser Region an und waren für die starken Bewegungen, die diese Körperregion ausgesetzt ist, geeignet [119].

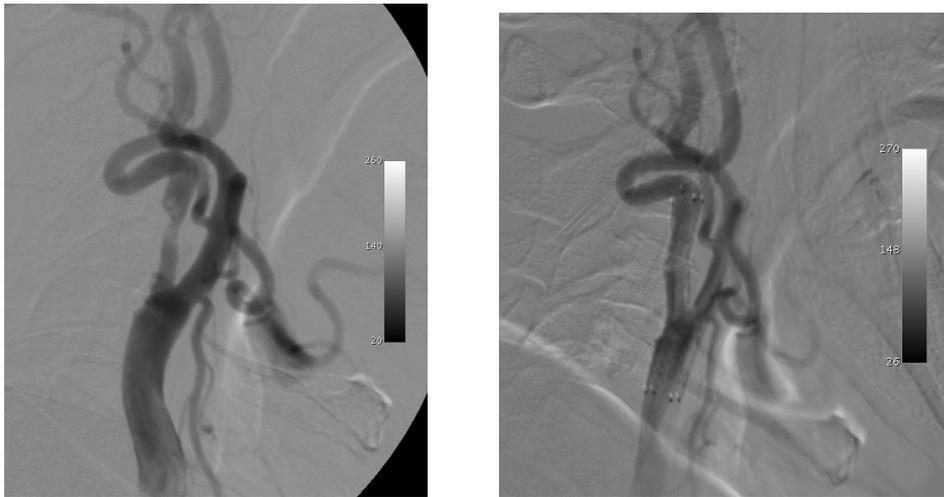


Abbildung 3: Subtraktionsangiographie der Arteria carotis communis, Arteria carotis interna und Arteria carotis externa. Links: Deutliche Stenose der Arteria carotis interna rechts vor Stentangioplastie. Rechts: Zustand nach Stentangioplastie der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna rechts.

Bevor ein Stent jedoch gelegt wurde, musste die notwendige Stentgröße bestimmt werden. Diese wurde anhand der Weite des prä- und poststenotischen Gefäßsegments festgelegt. Lag die Stenose mehr als 1 cm distal der Karotisbifurkation in der Arteria carotis interna, wurde ausschließlich dieses Gefäß gestentet. Lag die Stenose in der Karotisbifurkation oder in ihrer Nähe, wurde der Stent in die Bifurkation gesetzt und damit die Arteria carotis externa mit dem Stent überlegt. Die gestentete Stelle wurde in der Regel mit einem über den noch liegenden Führungsdraht eingebrachten Ballonkatheter (Cordis® Savvy, Cordis® Slalom, Cordis® Amiia™, Crossrail®) nachdilatiert, um eine Dissektion der Arteria carotis externa zu verhindern.

Um eine kontrollierte Inflation des Ballonkatheters zu ermöglichen, und damit die Gefahr einer Berstung des Katheters zu verhindern, wurde eine Druckspritze (Everest 20, Medtronic®) verwendet. Durch einen zwischengeschalteten Dreiweghahn wurde die Insufflation von Luftblasen verhindert, die bei der Entspannung des Ballonkatheters in der mit Kontrastmittel gefüllten Spritze entstehen können. Abschließend wurde die Region nochmals angiographisch kontrolliert. Falls ein Protektionssystem (Parodi Gore Flow Reversal System, W.L. Gore&Associates, Inc.; Moma Cerebral Protection Device, Invatec, Roncadelle, Italien)

verwendet wurde, wurde dies vor dessen Entfernen gemacht. Die biplane Angiographie bestand aus anterior-posterioren und seitlichen Aufnahmen, die als Vergleich zum Ausgangsbild herangezogen wurden.

3.3.6 Periprozedurale Medikation

Um vasovagale oder durch Barorezeptoren vermittelte Reaktionen zu vermeiden, war eine über die Antikoagulation hinaus reichende medikamentöse Therapie erforderlich. Um Reizungen des Glomus caroticum mit der Folge eines Blutdruck- und Frequenzabfalles zu vermeiden, wurden 0,5-1,5mg Atropin i.v. (Atropinsulfat, B. Braun AG, Melsungen) kurz bevor der Stent über den Führungskatheter in den stenosierten Gefäßteil eingeführt wurde, verabreicht. Dies wurde bei der Weitung des Stents durch den Ballonkatheter wiederholt. Ein Defibrillator stand bereit. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Patienten schon am Vorabend der Intervention ausreichend hydriert waren.

Nach Anlage der Schleuse wurde unfraktioniertes Heparin gegeben. Die Gerinnungskontrolle erfolgte dann durch Bestimmung der ACT, deren Zielwert bei 300sec liegt. Hierfür wurden als initialer Bolus 80 I.E./kg bei ACT<150sec, 60 I.E./kg bei ACT von 150-200sec und maximal 8000 I.E./kg bei ACT von 201-250sec gegeben. Dieser antithrombotische Effekt wurde durch eine kontinuierliche Heparininfusion (Heparin-Natrium, B.Braun AG, Melsungen) mittels eines Perfusors oder einer Druckspülung während der Intervention aufrechterhalten (ca. 10 I.E./kg/h).

3.3.7 Schleusenentfernung

Nach Katheterrückzug wurde die Schleuse bis zur Normalisierung der Blutgerinnung in der Arteria femoralis belassen. Nach Entfernen des arteriellen Zuganges wurden die Patienten mit gestrecktem Bein für ca. sechs Stunden mit einem mechanischem Kompressorium und einem Druckverband im Bett gelagert, um Nachblutungen und deren weiteren Komplikationen zu vermeiden. Nach sechs Stunden wurde für weitere vier Stunden der Druckverband neu angelegt. Die Patienten durften frühestens zwölf Stunden nach Entfernen der Schleuse mobilisiert werden.

3.3.8 Postinterventionelle Behandlung

Nach der Stentintervention wurde ein orientierender neurologischer Status erhoben. Die Patienten wurden bis zu 24 Stunden auf eine stroke unit verlegt, wo kontinuierlich Herz-

frequenz, Herzrhythmus und Blutdruck gemessen wurden. Die Patienten wurden regelmäßig neurologisch untersucht.

Bei komplikationslosem Verlauf wurde die thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure (50-325mg/d per os), Clopidogrel (75mg/d per os) und Enoxaparin-Natrium oder ein anderes niedermolekulares Heparin (100 I.E./kg/d s.c. für einen Tag) fortgesetzt. Clopidogrel wurde für mindestens weitere vier bis sechs Wochen verordnet, Acetylsalicylsäure lebenslang. War aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in der Anamnese der Patienten eine Marcumarisierung indiziert, musste die INR regelmäßig kontrolliert werden. Bezüglich einer simultanen Hemmung der Thrombozytenaggregation wurde bei diesen Patienten individuell entschieden.

Die Kontrolle der gestenteten Region erfolgte mit einer duplexsonographischen Untersuchung und wurde vor stationärer Entlassung der Patienten durchgeführt. Eine ambulante Nachsorge in Form neurologischer Untersuchungen mit duplexsonographischer Kontrolle wurde 6, 12 und 24 Monate post interventionem durchgeführt.

3.4 Grundlagen der MRT-Perfusionsmessung

Die Perfusionsmessung wurde mit einem Ganzkörpertomographen Magnetom Sonata® (1,5 T) der Firma Siemens, Erlangen durchgeführt. Nachdem die Patienten sicher gelagert und ein großlumiger venöser Zugang gelegt wurde, wurden transversale T_1 - und T_2 -Messungen durchgeführt. Anschließend wurde eine sogenannte T_2^* -gewichtete Gradientenecho-(EPI)-Sequenz durchgeführt.

3.4.1 Gradientenecho-(EPI)-Sequenz

Bei der Gradientenechosequenz wurde in jedem Sequenzdurchgang nur eine schichtselektive Anregung mit einem Hochfrequenzpuls ausgeführt. Danach wurden Gradientenschaltungen durchgeführt, bis die Aufnahme der Rohdatenzeile abgeschlossen war. Aufgrund der Proportionalität zwischen Larmor-Frequenz und lokaler Magnetfeldstärke bewirkten die Gradientenschaltungen ein in alle Richtungen fächerförmiges Auseinanderlaufen der verschiedenen Komponenten der Quermagnetisierung, auch als Dephasierung bezeichnet. Wurde die Polarität des Gradienten umgekehrt, wurde die Dephasierung rückgängig gemacht und es kam zur Rephasierung. Zeigten nach einer gewissen Zeit bei invertiertem Gradienten wieder alle Quermagnetisierungsanteile in die gleiche Richtung, entstand ein messbares Signal, welches als Gradientenecho bezeichnet wird.

Durch kleinste Feldinhomogenitäten des Gewebes selbst und Larmorfrequenzunterschiede aufgrund chemischer Verschiebungen bestehen weitere Dephasierungseffekte, d.h. auch ohne eingeschaltete äußere Feldgradienten bestehen unterschiedliche Larmor-Frequenzen innerhalb eines Bildelementes [127]. Die Dephasierung der transversalen Magnetisierung bei der Gradientenechosequenz kann zu Signalauslöschungen führen, wenn der Summenvektor der Quermagnetisierung des Bildelements sehr kurz wird.

Die transversale Relaxationszeit T_2 spielt im Gradientenecho eine eher untergeordnete Rolle. Es sind daher T_2^* -gewichtete Aufnahmen angewendet worden, wobei * für den Einfluss der mikroskopischen Feldverteilung steht [127].

Die echoplanare Bildgebung (EPI) nahm nach jeder Hochfrequenzanregung nur eine Zeile im Rohdatenraum auf. Es wurden hier sehr schnelle Gradientenschaltungen ausgeführt, wodurch nach einer Hochfrequenzanregung alle Rohdatenzeilen für ein Bild aufgenommen werden konnten. Um die Daten so schnell wie möglich zu erhalten, wurde der Lesegradient nach dem Auslesen der ersten Zeile invertiert, um die nächste Zeile in der entgegengesetzten Richtung lesen zu können. Dies wurde dann von Bildzeile zu Bildzeile fortgeführt. Dadurch kann bei modernen MRT-Systemen eine Matrix der Größe von 128 x 128 in weniger als 80 ms ausgelesen werden [126].

Wie bei anderen Sequenzen müssen verschiedene Zeilen des k-Raumes unterschiedliche Phasenkodierungen aufweisen. Dies gelang, indem vor der ersten Aufnahme der Rohdatenzeile in Phasenkodierrichtung dephasiert wurde. Es war dadurch möglich, an den oberen Rand des k-Raumes zu springen und die erste Zeile auszulesen. Während des Umschaltens des Lesegradienten zwischen den Signalaufnahmeintervallen wurde jeweils ein kurzer Phasenkodiergradient geschaltet, der gerade zum Springen in die nächste Zeile des k-Raumes führte. Die hier verwendete Gradientenechosequenz hatte folgende Merkmale:

| | | | | | |
|------------------|---|------------|--------------|---|-----------|
| Schichtanzahl | = | 24 | Schichtdicke | = | 5mm |
| Distanzfaktor | = | 10% | FoV-Auslese | = | 230mm |
| TR | = | 1550ms | TE | = | 30ms |
| Messzeit, gesamt | = | 1:36:00min | Matrixgröße | = | 128 x 128 |

Zunächst wurden vier Nativsequenzen und anschließend 56 perfusionsgewichtete Sequenzen mit Kontrastmittel (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen), welches über den venösen Zugang als Bolus mit 0,2ml/kg injiziert wurde, akquiriert. Die Messung der Bildserie wurde dabei nicht unterbrochen, sondern lief kontinuierlich weiter.

3.4.2 Kontrastmitteleffekte in der MRT

Paramagnetische Kontrastmittel haben grundsätzlich zwei Effekte auf das MR-Signal, den Relaxationseffekt und den Suszeptibilitätseffekt.

3.4.2.1 Relaxationseffekt

In wässrigen Lösungen paramagnetischer Ionen stellt die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den magnetischen Momenten der Ionen und denjenigen der Wasserprotonen den dominanten Wechselwirkungsmechanismus dar, durch den die Relaxationszeiten verkürzt werden. Die theoretische Analyse solcher Spinsysteme ergab, dass zwischen der Ionenkonzentration und den Relaxationsraten $1/T_1$ und $1/T_2$ ein linearer Zusammenhang besteht [9, 131]. Aufgrund dieser Beobachtung geht man davon aus, dass die Relaxationszeit T_1 mit der lokalen Kontrastmittelkonzentration C_{KM} im Gewebe über die Beziehung

$$\frac{1}{T_{1KM}} = \frac{1}{T_{10}} + \alpha C_{KM} \quad (8)$$

zusammenhängt. Dabei ist T_{10} die nativ gemessene Relaxationszeit des Gewebes und α eine gewebe- und frequenzabhängige Konstante, die sogenannte Relaxivität, die für die meisten Gewebe zwischen 1 und $10 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ liegt. Eine zu Gleichung (8) analoge Relaxation gilt auch für die transversale Relaxationszeit T_2 . Allerdings ist die relative T_2 -Reduktion in biologischen Geweben bei den üblichen angewendeten Kontrastmittelkonzentrationen deutlich geringer als die T_1 -Reduktion, da die T_2 -Zeiten im Vergleich zu den T_1 -Zeiten deutlich kürzer sind [79]. Während die T_1 -Verkürzung zu einer Signalintensitätszunahme in der Bildgebung führt, bewirkt die T_2 -Verkürzung einen Abfall der Signalintensität.

3.4.2.2 Suszeptibilitätseffekt

Neben dem Relaxationseffekt führen Suszeptibilitätsunterschiede im Gewebe zu einer Veränderung des MR-Signals. Aus der konventionellen MRT ist bekannt, dass sich an den Grenzflächen zwischen anatomischen Strukturen, die sich in ihrer magnetischen Suszeptibilität unterscheiden, lokale Magnetfeldinhomogenitäten ausbilden, die auf T_2^* -gewichteten Gradientenechoaufnahmen zu einer Signalreduktion führen [17]. Dieses sogenannte Suszeptibilitätsartefakt kann unter Umständen so stark sein, dass es in der Umgebung von

Luft-Gewebe-Übergängen zu einer vollständigen Signalauslöschung kommen kann, die weit ins Gewebe hineinreicht. Derselbe Effekt wird beobachtet, wenn sich in den Blutgefäßen ein intravasales paramagnetisches Kontrastmittel befindet, dessen magnetische Suszeptibilität deutlich höher ist als diejenige des umgebenden Gewebewassers, so dass sich zwischen Intra- und Extravasalraum lokale Magnetfeldinhomogenitäten ausbilden. Dieser Effekt beruht nicht auf einer direkten Wechselwirkung der Protonen mit dem paramagnetischen Kontrastmittel. Er hat einen weitreichenden Einfluss, der über das eigentliche Gefäßlumen, welches nur ungefähr 5% des Gesamtvolumens des Gehirns einnimmt, hinausreicht. Daher kommt es auf T_2^* -gewichteten MR-Aufnahmen, wie beispielsweise die Gradientenecho-EPI-Sequenz, zu einer nachweisbaren Signalreduktion im Gewebe [42, 143].

Im Rahmen tierexperimenteller Studien [102, 123] konnte gezeigt werden, dass eine lineare Relation zwischen der Kontrastmittel bedingten Veränderung der Relaxationsrate $1/T_2^*$ und der lokalen Kontrastmittelkonzentration C_{KM} im Intravasalraum besteht. Diese kann folgendermaßen mathematisch ausgedrückt werden:

$$\frac{1}{T_{2\text{ KM}}^*} = \frac{1}{T_{20}^*} + kC_{KM}, \quad (9)$$

wobei T_{20}^* die nativ gemessene Längsrelaxationszeit und k eine frequenzabhängige Proportionalitätskonstante ist. Im Gewebe gilt diese Beziehung nur im Mittel für ein makroskopisches Voxel, das viele Kapillaren enthält.

3.4.3 Methodik der cerebralen Perfusionsmessung durch MRT

3.4.3.1 Physikalische Grundlagen der Kontrastmittelwirkung

Um den Suszeptibilitätseffekt für die MRT zu nutzen, verwendet man ein intravasales paramagnetisches Kontrastmittel, welches als Bolus appliziert wird und bei der ersten Passage durch die terminale Strombahn lokale Magnetfeldinhomogenitäten zwischen dem Gefäßlumen und dem umgebenden Gewebe erzeugt. Es kommt zu einer transienten Signalreduktion auf T_2^* -gewichteten Aufnahmen, deren Stärke vom lokalen Blutvolumen und vom lokalen Blutfluss abhängig ist [99, 123, 143]. Um einen möglichst deutlichen Effekt zu erzeugen, sollte

der durch das Gewebe strömende Kontrastmittelbolus kurz sein. In der EPI-Sequenz kann die T_2^* -Wichtung des Bildsignals vor Gabe eines Kontrastmittels durch den Ausdruck

$$S_0 = \rho e^{-TE/T_2^*} \quad (10)$$

beschrieben werden. ρ ist dabei eine Konstante und steht für die proportionale Protonendichte. Ersetzt man in dieser Beziehung den Präkontrastwert T_{20}^* nach Gleichung (9) durch den Postkontrastwert $T_{20}^*_{KM}$ so ergibt sich für das Postkontrastsignal S_{KM} die Beziehung

$$S_{KM} = \rho e^{-TE/T_{20}^*_{KM}} = \rho e^{-TE/T_{20}^*} \cdot e^{-TEkC_{KM}} = S_0 \cdot e^{-TEkC_{KM}} \quad (11)$$

Die Kontrastmittelkonzentration C_{KM} ist also proportional zum negativen Logarithmus der relativen Signaländerung

$$C_{KM} = -\frac{1}{kTE} \ln\left(\frac{S_{KM}}{S_0}\right), \quad (12)$$

so dass die gemessenen Signal-Zeit-Verläufe in Konzentrations-Zeit-Verläufe konvertiert werden können.

Für die Bestimmung des Konzentration-Zeit-Verlaufes in einem größeren arteriellen Gefäß, der sogenannten arteriellen Inputfunktion $AIF(t)$, können diejenigen Pixel automatisch oder manuell detektiert werden, die bestimmte charakteristische Kriterien erfüllen: ein deutlich früheres und höheres Kurvenmaximum als im Hirngewebe, sowie einen deutlich schmaleren Kurvenverlauf. Die Pixel werden üblicherweise aus einem gehirnarealversorgenden Gefäß bzw. aus einem Parenchymbereich in unmittelbarer Nähe dieses Gefäßes extrahiert.

3.4.3.2 Kinetische Analyse

Die Messung der Konzentrations-Zeit-Verläufe stützt sich auf die Indikator-Verdünnungstheorie für intravasale Kontrastmittel [134, 156]. Nach dieser Theorie wird das Gewebe als ein Kompartiment angesehen, in dem sich der über einen arteriellen Zufluss einströmende Kontrastmittelbolus, die arterielle Inputfunktion, gleichmäßig verteilt, bevor er

über einen venösen Abfluss das Kompartiment wieder verlässt. Die quantitative Auswertung der Perfusionsparameter ist daher nur auf Hirngewebe oder Läsionen des ZNS mit intakter Blut-Hirn-Schranke beschränkt. Aus diesem Grund geht folgende theoretische Darstellung von diesem Sonderfall aus:

Nach der Indikatorverdünnungstheorie kann das regionale CBV durch folgende Formel

$$rCBV = \frac{k_H}{\sigma} \cdot \frac{\int_0^{\infty} C_m(t) dt}{\int_0^{\infty} AIF(t) dt} \quad (13)$$

aus der im Gewebe gemessenen Konzentrations-Zeit-Kurve $C_m(t)$ und der arteriellen Inputfunktion $AIF(t)$ berechnet werden. Dabei ist σ die Dichte des Hirngewebes ($\sigma = 1,04 \text{ g/mm}^3$) und $k_H = (1 - H_G)/(1 - H_K)$ ein Korrekturfaktor, der den unterschiedlichen Hämatokrit in den großen ($H_G \cong 0,45$) und kleinen ($H_K \cong 0,25$) Gefäßen berücksichtigt [44]. Die wichtigste Größe bei der Quantifizierung ist die Residuenfunktion $R(t)$, die die Kontrastmittelmenge, die sich zum Zeitpunkt t noch im Gewebe befindet, beschreibt [111]. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf im betrachteten Volumen C_m lässt sich dann aus den beiden Funktionen AIF und $R(t)$ berechnen. Die Anfangshöhe der Residuenfunktion zum Zeitpunkt $t = 0$ ist ein Maß für CBF:

$$C_m(t) = CBF \int_0^t AIF(t) \cdot R(t) dt \quad (14)$$

mit $C_m(t)$ als Konzentrations-Zeit-Verlauf, AIF als arterielle Eingangsfunktion und $R(t)$ als Residuenfunktion.

Die Mean Transit Time kann über die sog. Fläche-zu-Höhe-Relation bzw. als das erste normierte Moment der Konzentrations-Zeit-Kurve

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} R(t) dt}{R(t=0)} \quad (15)$$

aus der Residuenfunktion $R(t)$ berechnet werden, d.h. aus der Konzentrations-Zeit-Kurve, die mit tomographischen Verfahren im Gewebe nach Eintritt eines idealen, ultrakurzen Kontrastmittelbolus zurzeit $t = 0$ beobachtet werden kann [156].

Die theoretische Voraussetzung eines idealen, ultrakurzen Kontrastmittelbolus ist bei in-vivo-Messungen nicht realisierbar, da zum einen die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels einige Sekunden benötigt und zum anderen die Bolusform auf dem Weg zum Voxel breiter wird (Dispersion). Der im Gewebe gemessene Konzentration- Zeit-Verlauf $C_m(t)$ ist aber in erster Näherung, wenn man die Dispersion zwischen Ort der AIF-Bestimmung und dem betrachteten Voxel vernachlässigt, über eine Faltungsoperation

$$C_m(t) = AIF(t) \otimes R(t) \quad (16)$$

mit der in einem großen hirnversorgenden Gefäß gemessenen $AIF(t)$ und der Residuenfunktion $R(t)$ verknüpft. Aufgrund dieser Beziehung ist es möglich, die gesuchte Residuenfunktion $R(t)$ durch eine Entfaltung der im Gewebe gemessenen Konzentrations-Zeit-Kurve $C_m(t)$ mit der Arteriellen Inputfunktion zu berechnen.

Die time to peak ist die Zeitspanne vom Start der perfusionsgewichteten Gradientenechosequenz bis zum maximalen Signalitätsverlust durch die Kontrastmittelinjektion. Ihre physikalische Einheit ist [sec].

3.5 Methodisches Vorgehen in MEDx

Nachdem die Perfusionsmessung mit der T_2^* -gewichteten Gradientenechosequenz abgeschlossen war, wurden die Daten in das Computerprogramm MEDx 3.42, Sensor Systems Inc., Sterling VA 20164, USA transferiert.

3.5.1 Vorverarbeitungsphase

Zunächst wurde ein Schwellenwert für die Bilddarstellung festgelegt, mit dessen Hilfe außerhalb seiner Grenzen liegende Bildpunkte für die weitere Verarbeitung nicht mehr berücksichtigt wurden. Diese Rauschsignale wurden vollkommen abgesetzt. Anschließend wurde anhand der o.g. Gleichung (12) für jedes Voxel in allen 24 erfassten Schichten aus der Signalreduktion die Kontrastmittelkonzentration berechnet und bildlich dargestellt

3.5.2 Ermittlung der arteriellen Inputfunktion

In einem weiteren Schritt wurde in diesem Parameterbild die arterielle Inputfunktion über einem Gefäßquerschnitt in einer schädelbasinaren Schicht manuell ermittelt (Abbildung 4). Hierzu wurden durchschnittlich 16 Voxel gesucht, deren Anstromfunktion folgende Kriterien zu erfüllen hatte:

1. Es sollte möglichst schnell ein Konzentrationsmaximum erreicht werden.
2. Es sollte ein möglichst hohes Konzentrationsmaximum erreicht werden.
3. Die Dauer der Suszeptibilitätsänderung sollte möglichst kurz sein.
4. Schwankungen der Suszeptibilität vor und nach Kontrastmittelgabe sollten möglichst gering sein.

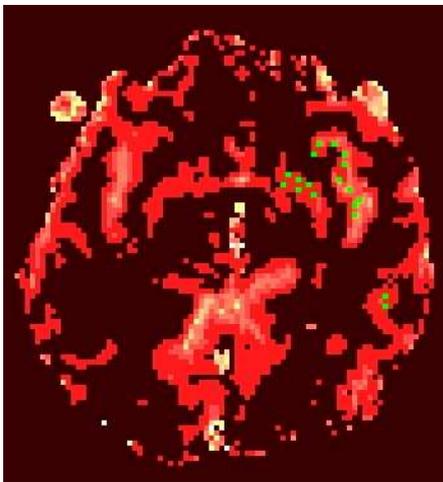


Abbildung 4: Selektion der arteriellen Voxel (grün) in einer ausgewählten Schicht an Hand der berechneten Kontrastmittelkonzentration.

Aus den 16 Voxel wurde die arterielle Inputfunktion gemittelt und anschließend der Beginn der Kontrastmittelboluspassage anhand dieser Funktion festgelegt (Abbildungen 5 und 6).

Dies geschah mit den in Abbildung 5 und 6 dargestellten, die Funktion senkrecht schneidenden Markierungen. Die erste Markierung wurde dort festgelegt, wo die Funktion vor Kontrastmittelpassage sich auf ein gleichbleibendes Niveau eingependelt hat. Wenn vor der Passage starke Signalschwankungen auftraten, wurde sie an der Stelle festgelegt, wo die Markierung den Wert der Funktion schnitt, um welchen die Funktion undulierte. Die zweite Markierung stellte den Beginn der Kontrastmittelboluspassage dar, die leicht mit dem Signalitätsabfall der Funktion erkenntlich wurde.

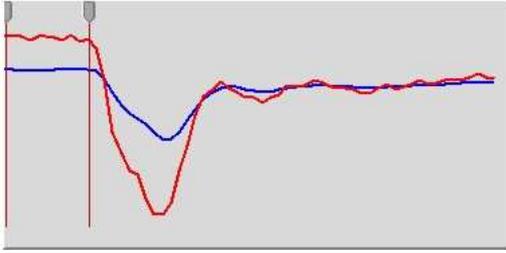


Abbildung 5: Arterielle Inputfunktion Patient Nr. 167 vor Stentangioplastie. Blaue Funktion=Arterielle Inputfunktion aller Voxel der Schichtebene aus Abbildung 4. Rote Funktion=Arterielle Inputfunktion der durchschnittlich 16 ausgewählten Voxel.

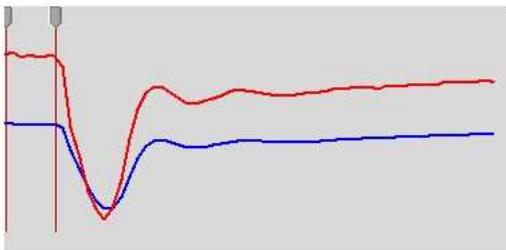


Abbildung 6: Arterielle Inputfunktion Patient Nr. 167 nach Stentintervention. Im Vergleich zu Abbildung 5 zeigt die Arterielle Inputfunktion (rot) nach Angioplastie einen schnelleren Signalanstieg bzw. Signalabfall.

3.5.3 Gamma-Fitting und Auswahl der regions of interest

Danach wurde für die ausgewählten Voxel das Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ermittelt und an eine sogenannte gammavariante Funktion automatisch angepasst. Mit der gammavariante Funktion ist die Beschreibung der Dispersion eines idealen Kontrastmittelbolus im Gewebe ohne Rezirkulationsartefakte oder Veränderungen durch kleine Gefäßleckagen möglich [4]. Das sogenannte Gamma-Fitting nähert die arterielle Inputfunktion an diese Idealbedingungen an.

Geht man davon aus, dass die arterielle Inputfunktion $AIF(t)$ für alle Gefäßterritorien gleich ist, so ist das Integral nach Gleichung (13) direkt proportional zum rCBV im Voxel. Mit anderen Worten ausgedrückt, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve entspricht dem Zähler in Gleichung (13). Dieser Wert wurde dann in einem farbkodierten Parameterbild (map) dargestellt, das die lokale Blutvolumenverteilung in der jeweiligen Schicht wiedergibt. Gemäß Gleichungen (14) und (15) konnte der lokale Blutfluss, die lokale mean transit time und die lokale time to peak berechnet werden.

Dazu wurden in der vorliegenden Studie folgende Regionen in den einzelnen Schichten beidseits aufgesucht und untersucht (Abbildungen 7, 8, 9, 10):

1. Cerebellum
2. Gyrus frontalis superior

3. Cuneus
4. Capsula interna
5. paraventriculäres Marklager
6. Gyrus parietalis superior

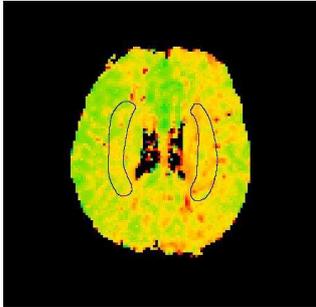


Abbildung 7: Region of interest, paraventriculäres Marklager

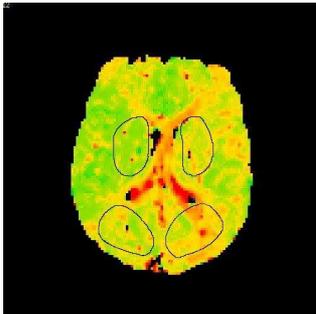


Abbildung 8: Regions of interest, Capsula interna (oben) und Cuneus (unten)

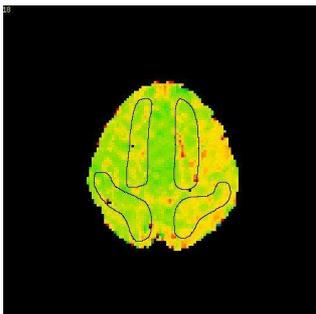


Abbildung 9: Regions of interest, Gyrus frontalis superior (oben) und Gyrus parietalis superior (unten)

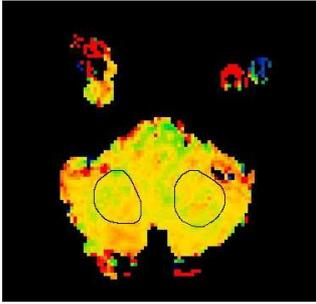


Abbildung 10: Region of interest, Cerebellum

3.6 Weitere Datenverarbeitung

Der Perfusionsparameter TTP wurde für jede Messregion durch Quotientenbildung für jeweils alle 86 Patienten folgendermaßen berechnet:

$$TTP = \frac{\left(\frac{TTP_{\text{vorher,stenosiert}}}{TTP_{\text{nachher,stenosiert}}} \right)}{\left(\frac{TTP_{\text{vorher,gesund}}}{TTP_{\text{nachher,gesund}}} \right)} \quad (17)$$

Entsprechend dieser Gleichung wurden die Quotienten für MTT, CBV und CBF ermittelt.

Falls der TTP- oder der MTT-Quotient größer 1 war, bedeutete das, dass die Werte der gestenteten Seite im Vergleich zur gesunden Seite nach der Intervention kleiner bzw. kürzer geworden sind. Sind die Quotienten dieser Parameter kleiner 1, war dies gleichbedeutend mit einer Vergrößerung bzw. Verlängerung von TTP und MTT auf der gestenteten Seite im Vergleich zur gesunden Seite.

Bei den CBV- und CBF-Quotienten bedeutete ein Quotient größer 1, dass die Werte der gestenteten Seite im Vergleich zur gesunden Seite durch die Intervention kleiner geworden sind. Ein Quotient kleiner 1 bedeutete, dass der CBV bzw. der CBF auf der gestenteten Seite im Vergleich zur gesunden Seite angestiegen sind.

Die berechneten Quotienten der vier Perfusionsparameter der Regionen des vorderen Stromgebietes wurden zusätzlich zu einem Mittelwert zusammengefasst. Die Einflussgebiete der Arteria cerebri posterior - also Cerebellum und Cuneus - wurden dabei weggelassen, da sie nicht direkt von der Karotisstenose abhängig sind und somit das Ergebnis nicht verfälschen.

Die Berechnung erfolgte folgendermaßen:

$$MTTP = \frac{TTP_{GFS} + TTP_{Ci} + TTP_{MPV} + TTP_{SPL}}{4} \quad (18)$$

$MTTP$ ist der Mittelwert aller berechneten Quotienten

TTP_{GFS} ist der TTP-Quotient des Gyrus frontalis superior

TTP_{Ci} ist der TTP-Quotient der Capsula interna

TTP_{MPV} ist der TTP-Quotient des paraventriculären Marklagers

TTP_{SPL} ist der TTP-Quotient des Lobus parietalis superior

3.7 Statistische Tests

Um zu ersehen, ob die erarbeiteten Werte eine Normalverteilung aufweisen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test [74] durchgeführt, der diese Überlegung nicht bewahrheiten konnte. Aus diesem Grund wurden im Weiteren nicht-parametrische Tests durchgeführt.

Der Rangsummentest nach Wilcoxon wurde angewendet, um zwei verbundene stetige Größen miteinander vergleichen zu können [149]. Die Lineare Regression [40] wurde angewendet, um eine etwaige lineare Beziehung der TTP von der Variable „Alter“ untersuchen zu können.

Der Spearman´s Rho-Test [46] wurde zur Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen den Variablen MTT, TTP, CBV, CBF, deren Mittelwerten, Alter der Patienten, Grad der Karotisstenose sowie den Zeitintervallen Perfusionsmessung-Intervention und Intervention-Perfusionsmessung durchgeführt.

Der Mann-Whitney-Test [85] wurde genutzt, um eine mögliche Abhängigkeit des mittleren TTP-, MTT-, CBV- und CBF-Quotienten von Geschlecht und klinischem Bild zu erkennen.

Sämtliche Tests wurden zum allgemein üblichen Signifikanzniveau von 95% durchgeführt. Die Test wurden mit den statistischen Computerprogrammen SPSS 15.0.1, Copyright © SPSS Inc., 1989-2006 und Microsoft Office Excel, Copyright © 2003 durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der TTP

Die TTP wurde in allen sechs gemessenen Regionen durch die Intervention auf der gestenteten Seite im Vergleich zur gesunden Seite kürzer (Abbildungen 11, 12). Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests konnte gezeigt werden, dass alle Werte des Parameters signifikant größer 1 waren (Cerebellum: $p=0,03$; Gyrus frontalis superior: $p=0,003$; Cuneus: $p=0,000$; Capsula interna: $p=0,000$; paraventriculäres Marklager: $p=0,000$; Lobus parietalis superior: $p=0,000$).

Die Änderungen im Vergleich zur gesunden Seite betragen:

| | | |
|-----------------------------|---|----------------|
| Cerebellum | - | 2,49% verkürzt |
| Gyrus frontalis superior | - | 0,83% verkürzt |
| Cuneus | - | 1,66% verkürzt |
| Capsula interna | - | 1,73% verkürzt |
| Paraventriculäres Marklager | - | 3,08% verkürzt |
| Lobus parietalis superior | - | 1,74% verkürzt |

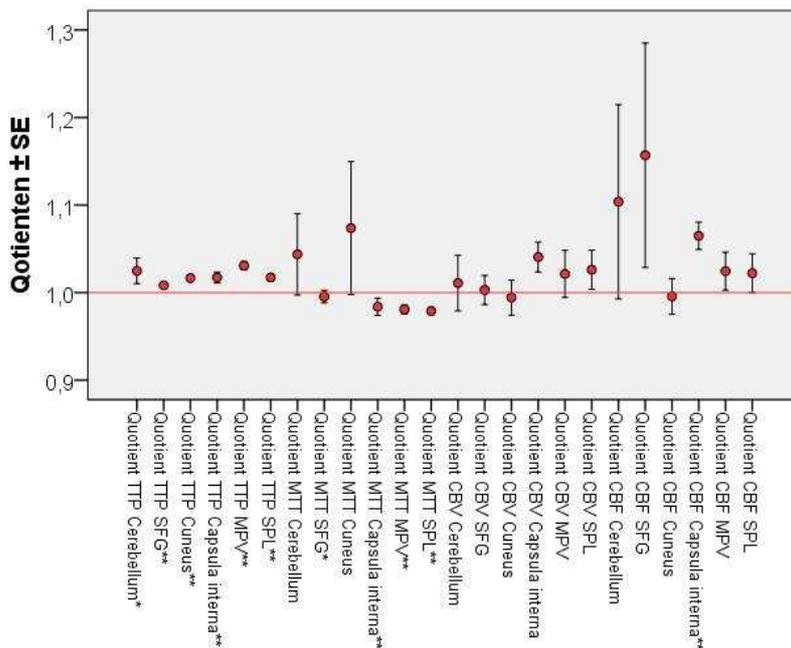


Abbildung 11: Quotienten von time to peak (TTP), mean transit time (MTT), cerebralem Blutvolumen (CBV) und cerebralem Blutfluss (CBF) für jede region of interest.

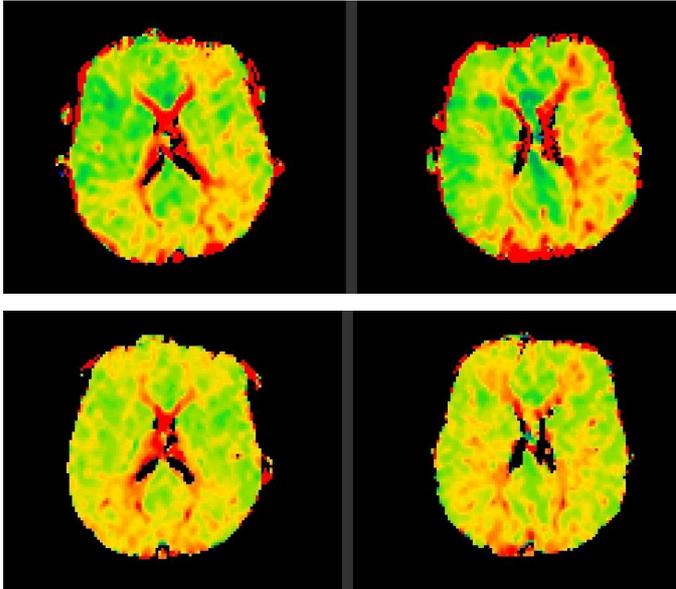


Abbildung 12: Korrespondierende TTP-maps vor (oben) und nach (unten) Stentangioplastie, Patient Nr. 167. Rote Bezirke zeigen Parenchymareale mit verzögerter TTP.

Die TTP-Quotientenänderung in Abhängigkeit des Alters der Patienten betrachtet, zeigte, dass die Verkürzung der TTP im Vergleich zur gesunden Seite bis zur Altersklasse zwischen 70 und 79 Jahren kontinuierlich weniger ausgeprägt war und bei Patienten der Altersgruppe ab 80 Jahren wieder eine Zunahme der TTP-Verkürzung zu verzeichnen war. Jedoch zeigten in der zuletzt genannten Altersklasse das Gebiet des Cerebellums und der Capsula interna eine Verlängerung der TTP, verglichen mit der gesunden Seite. In diesen beiden Regionen bestand keine signifikante Abhängigkeit der TTP vom Alter (Cerebellum: $p=0,592$; Capsula interna: $p=0,051$).

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Messregionen bezüglich der Korrelation zum Stenosegrad zeigte sich, dass der TTP-Quotient im Bereich der Capsula interna, dem paraventriculären Marklager und dem Lobus parietalis superior signifikant mit dem Stenosegrad korrelierte (Capsula interna: $p=0,044$; paraventriculäres Marklager: $p=0,000014$; Lobus parietalis superior: $p=0,025$). Mit Ausnahme des Kleinhirns korrelierten die TTP-Änderungen der einzelnen Regionen signifikant miteinander. Die aufgrund der relativ großen Streuung der für jede Hirnregion separat berechneten Perfusionsparameter wurden entsprechend der o.g. Gleichung (18) zu einem Mittelwert (MTTP) zusammengefasst. MTTP war statistisch signifikant größer als die Bezugsgröße 1 ($p=0,000$), d.h. es bestand eine deutliche Verkürzung der TTP im vorderen Stromgebiet im Vergleich zur nicht gestenteten Seite durch die Intervention statt. Die Verkürzung beträgt 1,84% (Abbildung 13).

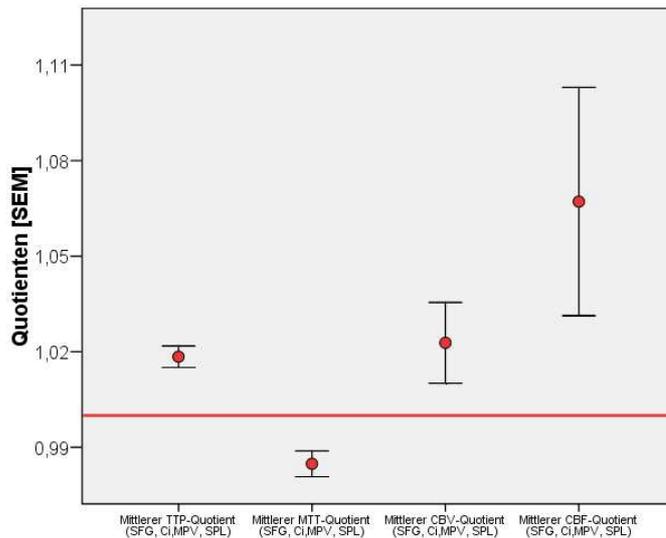


Abbildung 13: Mittlerer TTP-Quotient (MTTP), mittlerer MTT-Quotient (MMTT), mittlerer CBV-Quotient (MCBV) und mittlerer CBF-Quotient (MCBF), berechnet aus den regions of interest des vorderen Stromgebietes

Im nicht parametrischen Spearman-Rho-Test wurde deutlich, dass der MTTP mit den Mittelwerten der anderen Parameter signifikant korrelierte. Dabei wurde deutlich, dass - immer im Vergleich zur gesunden Seite - je mehr sich der MTTP verkürzte, der MMTT länger wurde ($p=0,000$), der MCBV weniger wurde ($p=0,035$) und der MCBF geringer wurde ($p=0,000$). Ferner zeigte der Test eine signifikante Korrelation zwischen Stenosegrad und dem MTTP. ($p=0,002$) (Abbildung 14).

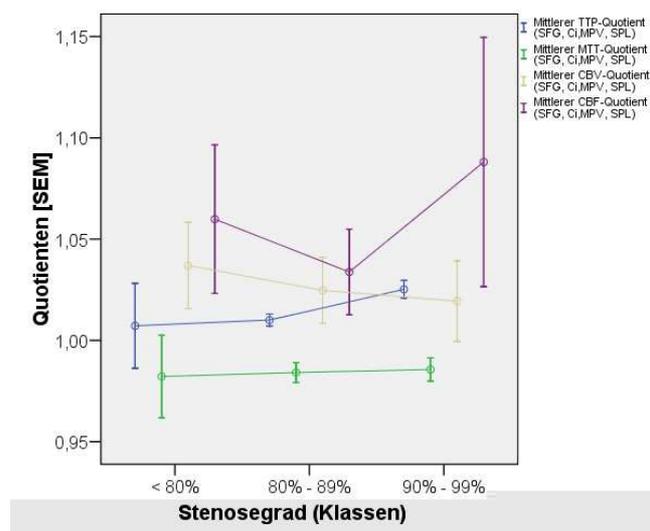


Abbildung 14: MTTP-Quotient, MMTT-Quotient, MCBV-Quotient und MCBF-Quotient in Abhängigkeit zum Stenosegrad

Je höher der Stenosegrad, umso stärker die Verkürzung von TTP durch die Intervention im Vergleich zur nicht stenosierte Seite. Bei Stenosen unter 80% betrug die Verkürzung durchschnittlich 0,72%. Bei Stenosen zwischen 80-89% betrug die durchschnittliche

Verkürzung der TTP 1,01%. Bei Stenosen zwischen 90-99% betrug die MTTP-Verkürzung 2,52%. Es bestand keine signifikante Beziehung zu äußeren Faktoren wie Alter ($p=0,587$), dem Zeitintervall Perfusionsmessung-Stent ($p=0,643$) und dem Zeitintervall Stent-Perfusionsmessung ($p=0,642$). Es bestand eine Streuung der einzelnen MTT-Mittelwerte im Rahmen des Intervalls Stent-Perfusion (Abbildung 15).

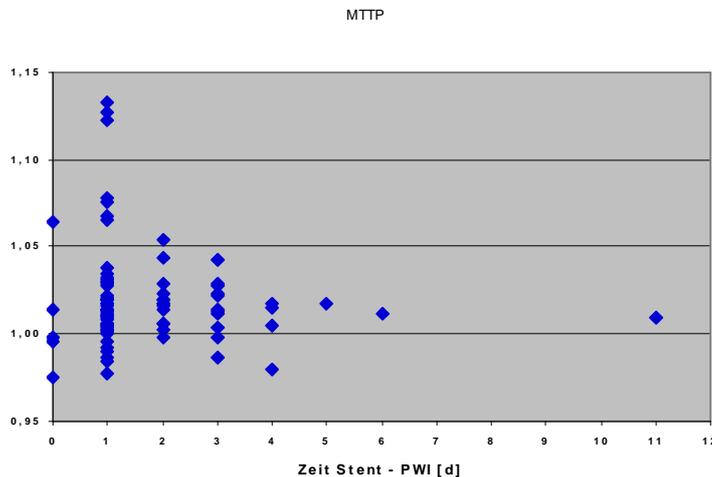


Abbildung 15: Durchschnittliche TTP-Quotienten des vorderen Stromgebietes (MTTP) in Abhängigkeit des Zeitintervalls Stentintervention-Perfusionsmessung

Im Mann-Whitney-U-Test konnte gezeigt werden, dass der MTTP-Quotient eine Tendenz besaß, zwischen den Geschlechtern eine unterschiedliche Veränderung zu haben ($p=0,051$). Bezüglich der klinischen Symptomatik konnte kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden ($p=0,961$).

4.2 Analyse der MTT

Eine nicht signifikante Verkürzung der MTT im Vergleich zur nicht stenosierte Seite zeigte sich im Gebiet des Cuneus ($p=0,131$) und des Cerebellums ($p=0,805$), die übrigen Regionen wiesen eine signifikante Verlängerung der MTT im Vergleich zur gesunden Seite auf (Gyrus frontalis superior: $p=0,04$; Capsula interna: $p=0,000$; paraventriculäres Marklager: $p=0,000$; Lobus parietalis superior: $p=0,000$) (Abbildung 11).

Die Änderungen im Vergleich zur gesunden Seite betragen:

| | | |
|-----------------------------|---|------------------|
| Cerebellum | - | 4,37% verkürzt |
| Gyrus frontalis superior | - | 0,45% verlängert |
| Cuneus | - | 7,38% verkürzt |
| Capsula interna | - | 1,61% verlängert |
| Paraventriculäres Marklager | - | 1,92% verlängert |

Lobus parietalis superior - 2,09% verlängert

Analog zu Gleichung (18) wurde für die MTT ein Mittelwert (MMTT) gebildet.

Der MTT-Mittelwert für das vordere Stromgebiet zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung durch die Intervention an ($p=0,000$), sie betrug 1,52% relativ zur nicht interventionierten Seite (Abbildung 13). Die einzelnen Stenosegradgruppen betrachtet, betrug die Verlängerung verglichen mit der nicht behandelten Seite bei Stenosen unter 80% 1,78%, bei Stenosen von 80-89% 1,59% und bei hochgradigen Stenosen zwischen 90 und 99% 1,44% (Abbildung 14). Eine signifikante Korrelation zwischen MMTT und Stenosegrad bestand jedoch nicht ($p=0,572$).

Der MMTT korrelierte signifikant mit dem MTTP ($p=0,000$), d.h. je länger der MMTT wurde, umso kürzer wurde der MTTP. Mit den Mittelwerten von CBV ($p=0,417$) und CBF ($p=0,183$) bestand keine signifikante Korrelation. Zu den äußeren Faktoren wie Alter ($p=0,241$), Stenosegrad ($p=0,572$), Zeitintervall Perfusion-Intervention ($p=0,871$), Zeitintervall Intervention-Perfusion ($p=0,838$), bestand keine signifikante Korrelation. Es bestand eine Streuung der einzelnen MTT-Mittelwerte im Rahmen des Intervalls Stent-Perfusion (Abbildung 16).

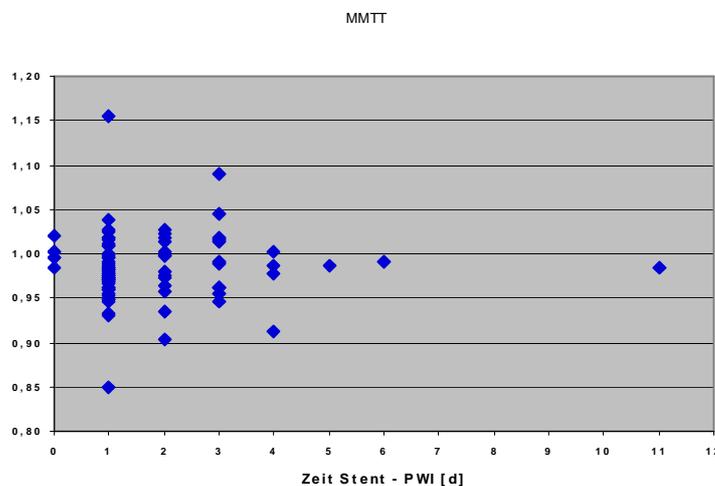


Abbildung 16: Durchschnittliche MTT-Quotienten des vorderen Stromgebietes (MMTT) in Abhängigkeit des Zeitintervalls Stentintervention-Perfusionsmessung

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der MTT-Quotienten-Änderung zwischen den Geschlechtern ($p=0,787$) und zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten ($p=0,793$).

4.3 Analyse des CBV

Die Quotienten des CBV waren nur im Cuneus-Gebiet kleiner 1, d.h. nur hier fand sich nach der Intervention ein vermehrtes cerebrales Blutvolumen im Vergleich zur gesunden kontralateralen Seite, ansonsten wurde dieses Volumen in den anderen fünf Regionen durch die Intervention auf der gestenteten Seite im Vergleich zur nicht gestenteten kleiner.

Der Wilcoxon-Test zeigte, dass in keiner einzeln betrachteten Hirnregion der Quotient des CBV signifikant von 1 verschieden war (Cerebellum: $p=0,7$; Gyrus frontalis superior: $p=0,771$; Cuneus: $p=0,447$; Capsula interna: $p=0,066$; paraventriculäres Marklager: $p=0,866$; Lobus parietalis superior: $p=0,465$) (Abbildung 11).

Die Änderungen betragen im Vergleich zur gesunden Seite:

| | | |
|-----------------------------|---|-------------------|
| Cerebellum | - | 1,09% abgefallen |
| Gyrus frontalis superior | - | 0,30% abgefallen |
| Cuneus | - | 0,57% angestiegen |
| Capsula interna | - | 4,07% abgefallen |
| Paraventriculäres Marklager | - | 2,14% abgefallen |
| Lobus parietalis superior | - | 2,62% abgefallen |

Auch beim CBV wurde entsprechend Gleichung (18) ein Mittelwert (MCBV) berechnet.

Dieser zeigte keine statistisch signifikante Änderung ($p=0,125$) im Rahmen der Intervention an, jedoch war eine Tendenz zur Minderung im Vergleich zur gesunden Seite zu verzeichnen. Diese betrug für das gesamte Patientenkollektiv 2,28% (Abbildung 13). Bei Stenosen unter 80% betrug der Abfall in Beziehung zur nicht behandelten Seite 3,7%, bei Stenosen zwischen 80% und 89% war eine Minderung von 2,47% zu verzeichnen, in der Stenoseklasse 90-99% war eine Reduktion um 1,93% erfassbar (Abbildung 14). Der Spearman-Rho-Test zeigt keine signifikante Korrelation zwischen CBV-Mittelwert und Stenosegrad ($p=0,451$). Weiterhin wurde deutlich, dass der Mittelwert von TTP (MTTP) und von CBF (MCBF) mit dem von CBV (MCBV) signifikant korrelierten ($p=0,035$ und $p=0,000$). Dabei war die Korrelation jeweils positiv, d.h. je mehr MCBV im Vergleich zur gesunden Seite abfiel, umso mehr fiel MCBF ab und umso kürzer wurde MTTP. Eine signifikante Beziehung zu äußeren Faktoren wie Alter ($p=0,109$), Stenosegrad ($p=0,082$), Zeitintervall Perfusionsmessung-Stent ($p=0,855$) und Zeitintervall Stent-Perfusionsmessung ($p=0,271$) bestand nicht. Es bestand eine Streuung der individuellen MCBV-Werte im Rahmen des zeitlichen Intervalls Stent-Perfusion (Abbildung 17).

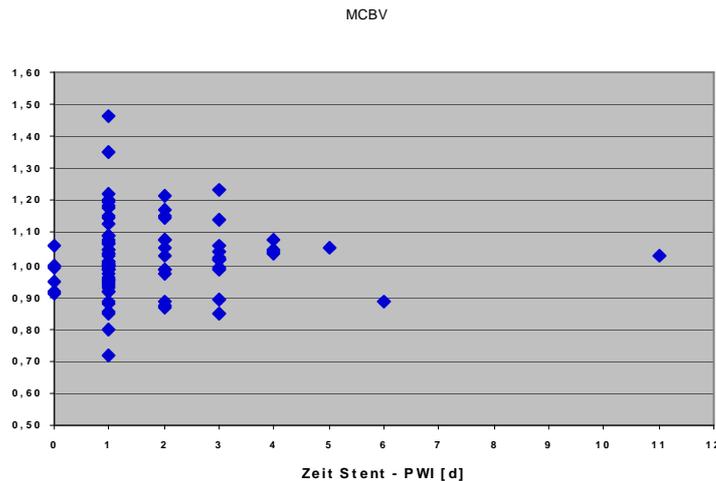


Abbildung 17: Durchschnittliche CBV-Quotienten des vorderen Stromgebietes (MCBV) in Abhängigkeit des Zeitintervalls Stentintervention-Perfusionsmessung

Im Mann-Whitney-U-Test konnte für den MCBV-Quotienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,032$) gezeigt werden. Zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,159$).

4.4 Analyse des CBF

Der CBF verhielt sich ähnlich wie das CBV. Der Quotient war ebenfalls nur in der Cuneus-Region kleiner 1, zeigte hier somit postinterventionell eine Zunahme des CBF, verglichen zur nicht betroffenen kontralateralen Cuneus-Region.

Die Überprüfung, ob die CBF-Quotienten in den einzelnen Hirnregionen signifikant unterschiedlich zur Bezugsgröße 1 waren, machte deutlich, dass dies nur im Gebiet der Capsula interna zutraf (Cerebellum: $p=0,577$; Gyrus frontalis superior: $p=0,841$; Cuneus: $p=0,452$; Capsula interna: $p=0,000$; paraventriculäres Marklager: $p=0,241$; Lobus parietalis superior: $p=0,369$) (Abbildung 11).

Die Änderungen betragen im Vergleich zur gesunden Seite:

| | | | |
|-----------------------------|---|--------|-------------|
| Cerebellum | - | 10,39% | abgefallen |
| Gyrus frontalis superior | - | 15,69% | abgefallen |
| Cuneus | - | 0,43% | angestiegen |
| Capsula interna | - | 6,49% | abgefallen |
| Paraventriculäres Marklager | - | 2,45% | abgefallen |
| Lobus parietalis superior | - | 2,22% | abgefallen |

Für den CBF wurde anschließend anhand Gleichung (18) ein Mittelwert (MCBF) für alle Regionen eruiert.

Dieser wies eine signifikante Minderung im Verhältnis zur gesunden Seite durch die Intervention auf ($p=0,017$) (Abbildung 13). Diese betrug 6,17%. Der Mittelwert von CBF fiel verglichen mit der nicht behandelten Seite in der Stenosegradgruppe $<80\%$ um 5,98% ab, bei Stenosen von 80-89% um 3,38% und bei Stenosen von 90-99% um 8,81% (Abbildung 14). Eine signifikante Korrelation zwischen MCBF und Stenosegrad bestand nicht ($p=0,306$).

Wie bereits bei der Analyse der anderen Parameter erklärt, bestand eine jeweils positive und hoch signifikante Korrelation zwischen MCBF und MTTP sowie MCBV ($p= 0,000$ und $p=0,000$). Je mehr MCBF im Vergleich zur nicht interventionierten Seite abfiel, umso mehr fiel der MCBV ab und der MTTP wurde kürzer.

Auch der MCBF war von äußeren Faktoren nicht abhängig. Die Signifikanz betrug im Spearman-Rho-Test beim Alter $p=0,139$, beim Stenosegrad $p=0,306$, beim Zeitintervall Perfusionsmessung-Stent $p=0,448$ und beim Zeitintervall Stent-Perfusionsmessung $p=0,376$. Zudem bestand eine Streuung der einzelnen CBF-Mittelwerte im Rahmen des Intervalls Stent-Perfusion (Abbildung 18).

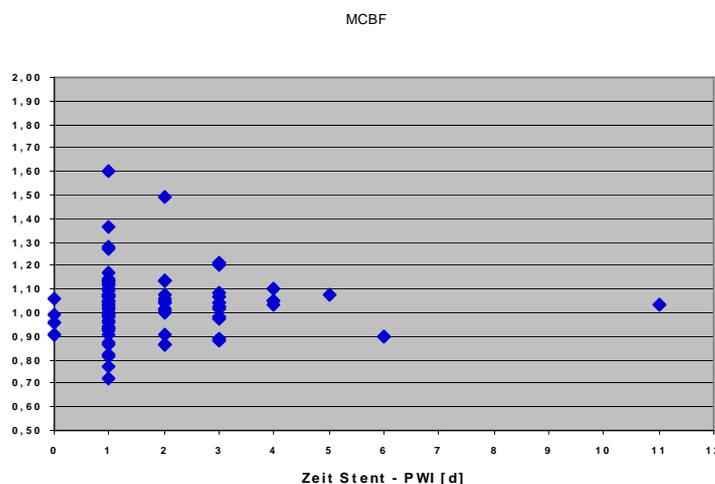


Abbildung 18: Durchschnittliche CBF-Quotienten des vorderen Stromgebietes (MCBF) in Abhängigkeit des Zeitintervalls Stentintervention-Perfusionsmessung

Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich eine Tendenz ($p=0,053$) zu einem Unterschied des mittleren CBF-Quotienten bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit. Zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,176$).

4.5 Patienten mit Hyperperfusionssyndrom

In unserem Patientenkollektiv wurden zwei Patienten diagnostiziert, die ein Hyperperfusionssyndrom entwickelt hatten. Das Hyperperfusionssyndrom ist ein Syndrom mit Entwicklung einer neurologischen Symptomatik, jedoch ohne Nachweis eines ischämisch demarkierten Areals. Es besteht aus folgender Trias: transienten fokalen Defiziten, assoziiert mit migräneähnlichen Kopfschmerzen, Anfälle und intrazerebrale Hämorrhagien [52, 75, 96]. Die beiden Patienten haben zusammen folgende Änderung der Perfusionsparameter durch die Intervention erfahren: Der TTP-Mittelwert (MTTP) wurde um 0,14% kürzer, der MTT-Mittelwert (MMTT) verkürzte sich um 1,3%. Der CBV-Mittelwert (MCBV) fiel um 7,9% ab, der CBF-Mittelwert (MCBF) fiel um 23,4% ab (Abbildung 19).

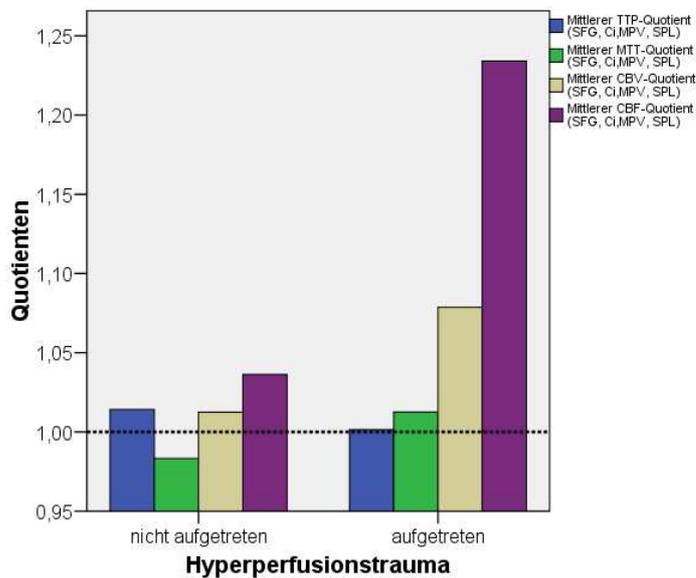


Abbildung 19: MTTP-, MMTT-, MCBV- und MCBF-Quotienten der Patienten Nr. 330 und 359 mit Hyperperfusionssyndrom

5 Diskussion

5.1 Beantwortung der Fragestellung

Ziel der Arbeit war es, Änderungen der cerebralen Perfusion im Rahmen der Stentangioplastie der Arteria carotis zu untersuchen. Zusammenfassend wurden MTTP und die TTP der gemessenen Hirnareale der interventionierten Seite im Vergleich zur nicht interventionierten Seite signifikant kürzer. Die signifikante Besserung von MTTP war bei höhergradigen Stenosen ausgeprägter. Es bestand eine signifikante Beziehung zwischen MTTP, MMTT, MCBV und MCBF. Abhängigkeiten der TTP von äußeren Parametern, insbesondere vom Zeitintervall Intervention-Perfusionsmessung waren nicht nachvollziehbar. Es ließ sich nachweisen, dass je höher der Stenosegrad war, die MTTP signifikant kürzer wurde ($p=0,002$). Mit Ausnahme der Kleinhirn- und Cuneusregion wurde die MTT auf der kranken Seite signifikant länger im Vergleich zur gesunden Seite. In den beiden genannten abweichenden Regionen wurde sie kürzer (nicht signifikant). Je stärker der Stenosegrad, umso geringer fiel die Verkürzung des MMTT aus (nicht signifikant). MMTT korrelierte nur mit MTTP signifikant.

Das CBV zeigte keinerlei signifikante Veränderungen. Mit Ausnahme der Cuneus-Region zeigten alle anderen Hirnareale der erkrankten Seite im Vergleich zur gesunden eine Minderung durch die Intervention. MCBV wies ebenfalls eine nicht signifikante postinterventionelle Minderung im Verhältnis zur gesunden Seite auf, war jedoch signifikant mit MCBF und MTTP korreliert. Je mehr MCBV im Vergleich zur gesunden Seite abfiel, umso deutlicher sank MCBF und verkürzte sich MTTP.

Der cerebrale Blutfluss (CBF) wurde im Cuneus nicht signifikant stärker. Die übrigen Regionen zeigten eine Minderung des CBF, wobei eine signifikante postinterventionelle Abnahme lediglich in der Capsula interna festgestellt werden konnte. MCBF zeigte eine signifikante Minderung, wobei diese bei höheren Stenosegraden deutlicher zum Vorschein kam (nicht signifikant). Außerdem bestand eine signifikante Korrelation zwischen MCBF, MTTP und MCBV.

Aufgrund der prozentual nur gering ausgefallenen Änderung der Perfusionsparameter im Vergleich zur gesunden Seite, ist davon auszugehen, dass sich die Perfusion auch auf der gesunden Seite im Rahmen der Intervention änderte und sich die Werte beider Seiten einander angeglichen haben.

5.2 Perfusion bei Karotisstenose und -okklusion ohne Intervention

In unserer Arbeit zeigte der CBF eine signifikante Minderung durch die Intervention in der Capsula interna. Apruzzese et al. [2] betrachteten die Hämodynamik bei Patienten mit Karotisokklusion (n=9) und Kontrollpersonen (n=6). Das regionale CBV war in der Patientengruppe auf der Seite der okkludierten Karotis nicht signifikant höher als auf der Gegenseite. Der regionale CBF des Patientenkollektivs erwies sich sowohl in der weißen als auch in der grauen Hirnsubstanz erhöht. Dieser Unterschied war in der weißen Substanz statistisch signifikant. Die Autoren erklärten sich den signifikanten Unterschied des cerebralen Blutflusses in der weißen Substanz dadurch, dass dieses Gebiet in der Regel ein terminales Stromgebiet sei und somit eine bessere Blutversorgung aufweisen könne, wohingegen in der grauen Substanz eher Kollateralen pialer Gefäße gebildet würden.

Dieser Überlegung entsprechend zeigte die Capsula interna in unserer Arbeit eine signifikante Minderung, da bereits vor der Intervention ein erhöhter Blutfluss in dieser Region besteht, der nicht mehr steigerbar war. Jedoch ist zu beachten, dass Apruzzese et al. [2] Patienten mit einer vollständigen Okklusion der Arteria carotis untersuchten, in unserer Studie hingegen nur Stenosen betrachtet wurden, die andere hämodynamische Verhältnisse hatten.

Nasel et al. [105] untersuchten bei 70 Patienten die TTP. Sie zeigten, dass die TTP bei Patienten (n=24) mit einseitiger Stenose (Stenosegrad 85%-95%) in der vorderen und hinteren Grenzzone der stenosierten Seite signifikant verlängert war. Die verlängerten TTP-Werte der Grenzzone, für die der Kontrastmittelbolus normalerweise keine längere Strecke zurücklegen musste, würden sich dadurch erklären, dass die Fließgeschwindigkeit abnimmt.

Ähnlich zu dem Ergebnis dieser Studie zeigte unsere Arbeit, dass die TTP generell durch die Stentangioplastie kürzer wurde. Es zeigte sich sogar eine TTP-Verkürzung bei Stenosegraden unter 79%. Diese Verbesserung beruhte vermutlich auf der präinterventionell vorhandenen Verlängerung der TTP, welche durch die Karotisstenose hervorgerufen wurde.

In unserer Arbeit stieg der CBV mit Ausnahme der Cuneus-Region durch die Intervention nicht an, die MTT wurde im vorderen Stromgebiet signifikant länger. Kim et al. [69] untersuchten Perfusionsparameter bei 15 Patienten mit symptomatischer Internaokklusion durch MRT und SPECT. Das CBV war im Vergleich zur nicht stenosierten Gegenseite normal bis erhöht. Die MTT war insgesamt auf der stenosierten Seite prolongiert. Der CBF war auf der von der Stenose betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Gehirnhälfte immer reduziert und die Reservekapazität in vielen Fällen eingeschränkt. CBF, CBV und MTT korrelierten nicht signifikant miteinander, was teilweise mit unseren Beobachtungen übereinstimmt. Kim et al. [69] erklärten sich ihre Ergebnisse mit autoregulativen Mechanismen bei länger bestehender Okklusion der Arteria carotis. Durch die Okklusion fiel der Perfusionsdruck ab. Um diesen

aufrecht zu erhalten, käme es zu einer Vasodilatation. Diese führe zu einem erhöhten CBV und einer verlängerten MTT distal der untersuchten Region, wodurch der CBF konstant gehalten werde. Mit zunehmendem Abfall des Perfusiondrucks nehme die Vasodilatation maximal zu, was in einer Minderung des CBF und der Reservekapazität resultiere.

Kim et al. [69] zeigten, dass es im Rahmen einer Karotisokklusion zu einer Steigerung von CBV kommt. Damit wäre unsere Beobachtung erklärbar, dass durch die Intervention das CBV mit Ausnahme der Region des Cuneus nicht weiter ansteigt, da es schon präinterventionell durch die von Kim et al. [69] vermutete Vasodilatation gesteigert war und durch die therapeutische Maßnahme abfiel. Mit unseren Ergebnissen übereinstimmend zeigte sich bei Kim et al. [69] keine signifikante Korrelation zwischen CBV und MTT. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass in unserer Studie keine Okklusionen, sondern Stenosen untersucht wurden.

Nighoghossian et al. [108] untersuchten Perfusionparameter bei 12 Patienten mit einseitiger symptomatischer Karotisokklusion. Der CBV war auf der okkludierten Seite nicht signifikant erhöht. Die MTT hingegen zeigte sich auf der betroffenen Seite signifikant verlängert, der CBF war auf der gleichen Seite signifikant reduziert. In Angiographien wurde deutlich, dass bei sechs Patienten eine retrograde Versorgung über die Arteria ophthalmica vorlag. Vier Patienten zeigten dabei ein erhöhtes CBV auf der okkludierten Seite. Ob sich die Perfusionswerte entsprechend unseren Ergebnissen geändert hätten, falls eine Intervention durchgeführt worden wäre, bleibt offen. Ein bei Nighoghossian et al. [108] nicht signifikant erhöhtes CBV hätte nach der Intervention abfallen können, da möglicherweise die Durchblutung über die beschriebenen Kollateralen des hinteren Stromgebietes reduziert worden wäre.

Reith et al. [118] zeigten anhand von Angiographie und Perfusions-MRT bei 13 Patienten mit einseitiger Internastenose oder -okklusion, dass das CBV und die MTT bei guter Kollateralisierung des Medialstromgebietes durch leptomeningeale Gefäße aus posterioren und anterioren Stromgebieten in der betroffenen Hirnhälfte größer waren als in einem gesunden Vergleichskollektiv. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Hingegen zeigte sich bei schlechter Kollateralisierung ein signifikanter Anstieg des CBV und der MTT.

Demzufolge könnte der in unserer Arbeit kleiner gewordene MCBV bei Stenosen durch kollaterale Versorgung bereits präinterventionell erhöht sein und wäre nicht steigerungsfähig. Durch die Reduzierung des CBV im Rahmen der Intervention würde eine Hyperperfusion des Gewebes vermieden werden.

Die MTT wurde in unserer Arbeit im vorderen Stromgebiet länger, das CBV zeigte keine signifikanten Veränderungen. Maeda et al. [84] untersuchten die Hirnperfusion bei elf

Patienten mit symptomatischer Karotisokklusion. Die regionale MTT und das regionale CBV waren auf der betroffenen Seite erhöht. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen war das Ausmaß der MTT-Verzögerung proportional zum Stenosegrad. Nach Maeda et al. [84] führte eine Minderung des Gefäßwiderstands durch Vasodilatation zu einem gesteigerten CBV, um die Perfusion aufrecht zu erhalten. Dadurch waren die Gefäße einem hämodynamischen Stress ausgesetzt und die von ihnen versorgten Hirnregionen hatten ein höheres Risiko, einen Infarkt zu erleiden. Aufgrund weniger Endarterien mit kollateraler Versorgung in der weißen Substanz waren im Vergleich zur grauen Substanz seltener erhöhte CBV-Werte zu erklären. Nach Maeda et al. [84] erfolgte die kollaterale Versorgung teils über ein verborgenes, piales, arteriokapilläres Gefäßbett.

Isaka et al. [61] hingegen zeigten, dass die MTT ipsilateral der Stenose unauffällig war, wenn eine gute Kollateralisierung bestand. Unter solchen Bedingungen könnte es im Rahmen der Stentintervention wegen Perfusionsbesserung auf der stenosierte Seite zu einer reaktiven Vasokonstriktion distal der aufgehobenen Stenose kommen. Das Blut fließt teilweise über den Circulus arteriosus Willisii in die kontralaterale Seite, um dann über Kollateralen auf die ehemals stenosierte Seite zu gelangen. Über die verlängerte Flussstrecke sinken intravasaler Druck und die Fließgeschwindigkeit. Im Rahmen der Intervention würde entsprechend unseren Ergebnissen die MTT länger werden. Das regionale CBV bei Isaka et al. [61] ließ keine Minderung in hypoperfundierten Regionen - dort durch eine verlängerte MTT identifiziert - erkennen. Aufgrund der Tatsache, dass das CBV nicht gemindert, sondern meistens erhöht war und diese Werte vor allem in der grauen Substanz und in den Basalganglien festgestellt wurden, wurde von Isaka et al. [61] vermutet, dass ein nicht vermindertes CBV auf eine gute Kollateralisierung hinweist. Solche Kollateralen stünden mit den Karotiden in Verbindung. Diese Beobachtungen entsprechen teilweise denen von Reith et al. [118] und unterstützen unser Ergebnis, dass das CBV bereits vor Intervention gesteigert war und durch die Intervention nicht weiter zugenommen hat, sondern sich normalisierte oder etwas abfiel. Kluytmans et al. [72] untersuchten bei Patienten mit teils bilateraler Karotisstenose und -okklusion die Parameter CBV, MTT, TTP und AT in der grauen und weißen Hirnsubstanz, normalisiert an den Kleinhirnwerten. AT, MTT und TTP waren in der betroffenen Hirnhälfte signifikant erhöht. Bei Patienten mit unilateraler Okklusion und kontralateraler Stenose über 70% (n=13) war auf beiden Hirnhälften nur der CBV-Wert in der grauen Substanz erhöht. Bei Patienten mit bilateraler Okklusion der Arteria carotis interna (n=12) waren alle vier Parameter in der grauen und weißen Hirnsubstanz gesteigert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Hirnhälften wurde nicht festgestellt. Die

fehlenden Unterschiede der regional gemessenen CBV-Werte innerhalb der Patientengruppe auf der Seite der Okklusion sowie die Tendenz der Werte, mit höherem Okklusionsgrad der kontralateralen Seite anzusteigen, war für Kluytmans et al. [72] ein Indiz dafür, dass der Blutfluss von der kontralateralen Seite unterstützt wurde und dass TTP und AT bei zunehmender Einengung des kontralateral versorgenden Gefäßes verlangsamt waren.

Kluytmans et al. [72] verdeutlichten, dass mit zunehmendem Grad einer Gefäßstenose die TTP größer wird. Mit zunehmender Aufweitung eines Gefäßes könnte möglicherweise die TTP wegen eines gesteigerten Perfusionsdrucks nach Intervention kleiner werden. Dies ließ sich in unserer Studie bestätigen. Es wurde von Kluytmans et al. [72] gezeigt, dass CBV bei Gefäßeinengungen durch Kollateralkreisläufe auf der Stenose- bzw. Okklusionsseite durchaus gesteigert sein kann. CBV könnte insofern durch eine Intervention wieder abfallen, was in unserer Studie - wenn auch nicht signifikant - gezeigt werden konnte.

Bozzao et al. [16] untersuchten bei 15 Patienten mit unilateraler symptomatischer Karotisstenose von 70%-90% die MTT. Die MTT-Werte in den Grenzzonen waren signifikant größer im Vergleich zu gesunden Probanden. Das Mediastromgebiet zeigte bei diesem Vergleich keinen signifikanten Unterschied.

Bozzao et al. [16] Ergebnisse bezüglich der MTT stehen teilweise im Gegensatz zu den Ergebnissen von Maeda et al. [84] und zu unseren MTT-Ergebnissen. Vermutlich sind die unterschiedlichen Ergebnisse darauf zurück zu führen, dass in der Studie von Maeda et al. [84] Hirnregionen untersucht wurden, bei denen MTT-Werte zwischen beiden Hemisphären sichtlich stärker voneinander differierten. Darüber hinaus haben die Patientenkollektive zwischen Maeda et al. [84] und Bozzao et al. [16] unterschiedliche Stenosegrade. Während Bozzao et al. [16] Stenosen zwischen 70% und 90% untersuchten, hatten bei Maeda et al. [84] nur zwei Patienten eine Stenose, die <90% war. Bozzao et al. [16] vermuten, dass hämodynamische Änderungen vor allem bei höhergradigen Karotisstenosen vorkommen.

Bozzao et al. [16] erklärten sich die verlängerten MTT-Werte mit der Annahme mikrovaskulärer Störungen, welche sich normalerweise in Intensitätsinhomogenitäten der weißen Substanz äußerten. Eine Untersuchung dieser Inhomogenitäten zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv zeigte aber keinen signifikanten Unterschied. Die längeren MTT-Werte wurden als Zeichen einer hämodynamischen Kompensation zwischen den beiden Hemisphären, und insbesondere im Grenzzonengebiet, angesehen.

Kajimoto et al. [65] untersuchten bei 24 Patienten mit unilateral okkludierter oder stenosierter (mindestens 75%) Media oder Interna verschiedene Perfusionsparameter. In allen ROI's zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der TTP-Differenz und dem berechneten

CBF/CBV-Quotient. Je größer die interhemisphärische Differenz der TTP war, umso kleiner war der CBF/CBV-Quotient. Patienten mit reduziertem CBF/CBV-Quotient zeigten eine signifikant verlängerte TTP auf der betroffenen Seite im Vergleich zu Patienten mit normalem CBF/CBV-Quotient.

Ein reduzierter CBF/CBV-Quotient bedeutet entweder, dass der CBF sehr klein oder das CBV erhöht ist. Diese Beobachtung deckt sich mit der von Lishmanov et al. [81] sowie von Kim et al. [69]. Es bestätigt unser Ergebnis, dass der CBV bei bestehender Stenose gesteigert sein kann, um eine ausreichende Perfusion aufrecht zu erhalten. Ein im Rahmen der Intervention gefallener CBV deutet auf eine verbesserte Perfusion hin.

5.3 Messung der cerebralen Reservekapazität oder der Autoregulation

Beim Vergleich der cerebralen Reservekapazität zwischen zehn symptomatischen und zehn asymptomatischen Patienten mit unilateraler Karotisstenose (79%-90%) kamen Nighoghossian et al. [107] zu folgendem Ergebnis. Mittels Xenon-SPECT kam ein signifikanter durchschnittlicher CBF-Unterschied zwischen den Patienten und einer Kontrollgruppe (n=10) heraus, wobei die gesunden Probanden höhere Werte aufwiesen. Nach Injektion von Acetazolamid, einem Vasodilatator, stiegen die CBF-Werte in der Patientengruppe und in der Kontrollgruppe nicht signifikant an. Die Autoren erklärten die schwache Antwort auf Acetazolamid dadurch, dass nahezu alle Patienten eine kollaterale Blutversorgung über das vordere oder hintere Stromgebiet zeigten.

Diese Beobachtung könnte ebenfalls eine Erklärung für das in unserer Arbeit postinterventionell nicht angestiegene CBV und CBF sein. In unserer Studie müsste der Anteil der Patienten mit kollateraler Blutversorgung hiernach groß sein.

Reiche et al. [117] untersuchten 41 Patienten mit Internastnose von mindestens 70% nach ECST-Kriterien. Patienten mit Internastnose oder -verschluss mit extra- oder intrakranieller Kollateralisierung über die Arteria ophthalmica und / oder leptomeningeale Kollateralen aus benachbarten Gefäßterritorien (n=24) zeigten in der CT einen eingeschränkten cerebralen Perfusionsreserve-Index von 68,3% und von 82,6% in der SPECT. Patienten mit Internastnose oder Internaverschluss mit zusätzlicher Kompensierung über den Circulus arteriosus Willisii (n=8) zeigten hingegen einen Index von 108,5% in der CT und 106% in der SPECT. In der Patientengruppe mit Internastnososen von mindestens 70% mit karotidaler Restperfusion (n=9) zeigte sich im CT ein geminderter Quotient von 81,1%, während die SPECT einen normalen Perfusionsreservewert von 104,9% aufweisen konnte.

Die hier aufgeführten Ergebnisse deuten auf eine Abhängigkeit der Reservekapazität und der cerebralen Hämodynamik von der Art der Kollateralisierung hin. Wenn dieses System der Kollateralen versagt, übernehmen leptomeningeale Anastomosen die Perfusion mit konsekutiv eingeschränkter Perfusionsreserve. Um die Schwere von Karotisstenosen besser beurteilen zu können, sollte deswegen neben dem Stenosegrad und der klinischen Symptomatik die Kollateralisierung und die Perfusionsreserve berücksichtigt werden [117].

5.4 MRT-Perfusionsmessung bei Karotisstenting

Gauvrit et al. [48] führten bei 22 Patienten diffusionsgewichtete Spinecho- und perfusionsgewichtete EPI-Sequenzen durch. Der Stenosegrad betrug bei allen Patienten über 70%. Bei 15 Patienten zeigte sich vor der Intervention eine verlängerte TTP. Nach der Intervention normalisierte sich die TTP bei sieben dieser Patienten. Es wurde deutlich, dass bei höhergradigen Stenosen die Besserung der TTP stärker als bei kleineren Stenosegraden war. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Ausgebliebene TTP-Besserungen wurden von Gauvrit et al. [48] auf das zu kurze Zeitintervall zwischen Intervention und erneuter Perfusionsmessung (maximal 24 Stunden), auf eine verbliebene Reststenose oder auf das Vorhandensein einer kontralateralen Karotisokklusion zurückgeführt. Es finden sich keine genauen Angaben, in welcher Region und in welchem Ausmaß sich die TTP durch die Stentangioplastie änderte. Vergleiche mit unserer Studie sind dadurch schwierig. Bei Gauvrit et al. [48] wurden ipsi- und kontralaterale Stenosen untersucht. Auch dies könnte abweichende Ergebnisse erklären.

Ko et al. [73] untersuchten die Qualität der T_2^* -gewichteten Perfusions-MRT und der Xenon-Auswaschmethode bei der Messung cerebraler Flussänderungen durch Stentintervention. Sie kontrollierten bei acht Patienten mit einseitiger hochgradiger Karotisstenose (durchschnittlich 72%) CBV und CBF in großflächig angelegten paraventriculären Regionen ipsilateral der Stenose. Es konnte ein durchschnittlicher CBF-Anstieg durch das Stenting von 37% (Varianz: 38%) bei der Xenon-Auswasch-Methode bei mittlerer Zeitdifferenz zwischen Messung vor und nach Intervention von 48 Minuten, 19% (Varianz: 27%) bei der MRT-Perfusionsmessung mit Zeitintervall zwischen beiden Messungen von ca. 60 Minuten gezeigt werden. Das CBV zeigte bei beiden Methoden keine signifikanten Änderungen und Korrelationen. Dieser Parameter wurde wahrscheinlich durch weitere Autoregulationsmechanismen beeinflusst.

In unserer Studie zeigte sich in den meisten Regionen ein nicht signifikanter Abfall des CBF. Das CBV nahm nur im Cuneus zu (nicht signifikant), während in den anderen Regionen ein nicht signifikanter Abfall zu verzeichnen gewesen ist. Xenon-Auswasch-Methode und

Perfusions-MRT haben bei Ko et al. [73] eine große Varianz. Durch die Varianz könnte sich das CBF als Folge der Intervention verringern. In unserer Studie zeigte sich in den meisten gemessenen Regionen ein nicht signifikanter Abfall des CBF. Nachteil der Studie von Ko et al. [73] ist unter anderem die geringe Probandenzahl ($n=8$), was das Ausmaß der Ergebnisvarianz erklärt. Hingegen ist in unserer Arbeit das Zeitintervall zwischen Intervention und Perfusionsmessung weitaus größer als bei Ko et al. [73]. Eine Änderung der Perfusion im Rahmen des von Ko et al. [73] gewählten Zeitintervalls wäre in unserem Patientenkollektiv möglich.

Matsubara et al. [93] konnten an 31 Patienten mit einseitiger Stenose (Stenosegrad mindestens 70%) zeigen, dass das CBV relativ kurz nach der Intervention (innerhalb sieben Tage) zwar geringfügig anstieg, aber im weiteren Verlauf (bis zu vier Monate) unter das Niveau vor der Intervention abfiel. Die Minderung des CBV wurde auch von Matsubara et al. [93] auf regulative Mechanismen der Arteriolen zurückgeführt. Bei uns konnte ebenfalls eine Minderung des CBV festgestellt werden. Im Zeitintervall von sieben Tagen könnten bereits autoregulative Mechanismen der Gefäße zum Tragen gekommen sein.

Wilkinson et al. [151] zeigten, dass vor der Intervention in den von ihnen gewählten Messregionen bezüglich des CBV kein interhemisphärischer, signifikanter Unterschied bestand. Die MTT-Werte zeigten im Medialstromgebiet auf der symptomatischen Seite eine signifikante Verzögerung. Nach der Intervention wurde der statistisch signifikante Unterschied der MTT-Werte nur im supraventrikulären Anteil der Mediaregion zwischen symptomatischer und asymptomatischer Seite etwas geringer. Zwar wurde der CBV-Quotient durch die Intervention im anterioren und medialen Stromgebiet um bis zu 10% größer, jedoch war diese Änderung aufgrund der hohen Standardabweichung (50%) nicht signifikant. Der in der MRT-Untersuchung aufgefallene Signalanstieg in leptomeningealen Regionen des Medialstromgebietes zeigte bei der Perfusionsmessung bei 8/11 Patienten auf der Stenoseseite einen nicht signifikanten Anstieg des CBV-Quotienten.

Das in dieser Studie auffallend große Ausmaß der Varianz und Änderung des CBV-Wertes und des CBV-Quotienten im anterioren Stromgebiet deuteten Wilkinson et al. [151] als Hinweis darauf, dass dieses Stromgebiet bei der kollateralen Versorgung anderer Gebiete bei cerebrovaskulären Erkrankungen eine große Rolle spielt. Im Gegensatz dazu sei das relativ symmetrische Verhalten der MTT-Werte im anterioren und posterioren Gebiet ein Beweis dafür, dass diese Regionen vom Internagebiet unabhängig seien.

In unserer Studie wurde ebenfalls eine recht große Varianz der Mittelwerte aller gemessenen Perfusionsparameter der einzelnen Patienten deutlich, wie die Abbildungen 16-19 zeigten. Dies

könnte auf dem nicht einheitlich gehaltenen Zeitintervall zwischen Intervention und anschließender Perfusionsmessung beruhen. Zusätzlich zeigten Wilkinson et al. [151], dass Änderungen der Perfusion bereits innerhalb drei Stunden nach der Intervention stattfinden können, die in unserer Studie nicht erfasst wurden. Dies sind Gründe dafür, dass Änderungen von TTP, MTT, CBV und CBF teils kein signifikantes Ergebnis aufweisen. In der Literatur findet sich keine Studie, die detailliert die Änderung der cerebralen Perfusion in Abhängigkeit der Intervalldauer Intervention-Perfusionsmessung untersucht hat oder eine Varianz der Perfusionsparameter aufgrund eines langen oder eines nicht einheitlichen Zeitintervalls als Ursache nicht signifikanter Ergebnisse erachtet.

Wilkinson et al. [151] benutzten einen Quotienten bei der CBV-Auswertung, bei der MTT-Auswertung Differenzen. Somit haben ihre Ergebnisse eine unterschiedliche Grundlage und weichen vom Prinzip der Quotientenbildung in unserer Arbeit ab, durch die erst eine Normalisierung der Perfusionswerte möglich war. Wilkinson et al. [151] fanden, dass die MTT-Differenz sich nach der Intervention nur in einem kleinen Teil des Mediastromgebietes gemindert hat. Das deutete darauf hin, dass in den übrigen Arealen die MTT auf der betroffenen Seite nicht kleiner geworden ist. In gewisser Hinsicht stimmte dies mit unseren Ergebnissen überein. Die MTT wurde in unserer Studie in keiner Region des vorderen Stromgebietes kürzer.

Martin et al. [87] führten bei zwölf Patienten mit Internastenose $>70\%$ T_2^* -gewichtete Perfusionsmessungen direkt vor und nach Karotisstenting durch. Patienten mit einem Stenosegrad ab 70% zeigten nach der Intervention eine Zunahme des ipsilateralen Blutflusses. Änderungen im hinteren Stromgebiet oder kontralateral waren nicht signifikant. Daraus folgerten die Autoren, dass der kumulative Fluss zum Gehirn zugenommen habe und das Gehirn das vermehrte Anströmen von Blut durch Beibehalten des Flusses in der kontralateralen Seite und im hinteren Stromgebiet im Rahmen halten könne. Das CBV stieg auf beiden Seiten, TTP und MTT wurden bilateral kürzer, die time to arrival wurde bilateral länger. Sämtliche Änderungen waren nicht signifikant. Während des recht kurzen Zeitraumes der Nachuntersuchung traten keine Komplikationen auf. Dies war ein Indiz dafür, dass sich der erhöhte kumulative Blutfluss mit der Zeit wieder normalisierte.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Martin et al. [87] konnten wir eine Verlängerung der MTT im vorderen Stromgebiet (signifikant) und eine Verkürzung im hinteren Stromgebiet aufweisen (nicht signifikant). Eine Ursache hierfür war möglicherweise eine protektive Vasokonstriktion proximal der Region, in der die Perfusion gemessen wurde. Es hätte ein geminderter Perfusionsdruck und konsekutiv eine verlängerte MTT im vorderen Stromgebiet

resultiert. Durch die Vasokonstriktion wäre vermehrt Blut über das hintere Stromgebiet umgeleitet, wodurch die MTT dort verkürzt worden wäre.

Niesen et al. [106] verglichen 34 Patienten mit hochgradiger Internastenose und Stentangioplastie mit 10 Kontrollpersonen innerhalb sechs Stunden vor und nach Stentangioplastie. Nach der Intervention stiegen cerebraler Blut-Volumen-Fluss und Flussvolumen in der ipsilateralen Arteria carotis interna signifikant an, während das kontralaterale Flussvolumen abnahm (nicht signifikant). Das kollaterale Flussvolumen nahm nur bei Patienten mit Kollateralen im posterioren Stromgebiet durch die Intervention signifikant ab. Es wurde eine Zunahme des cerebralen Blutvolumens und -flusses festgestellt, was bei uns mit Ausnahme des Cuneus als Repräsentant des posterioren Stromgebietes nicht der Fall war. Der Vergleich mit dieser Studie ist schwierig, da hier eine andere Methode zur Messung des CBV gewählt wurde. Außerdem wurden von Niesen et al. [106] innerhalb sechs Stunden nach Stentintervention die Perfusionsparameter ermittelt. Patienten, die außerhalb dieses Zeitintervalls sonographisch untersucht wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Durch diese Vorgangsweise wurde das Kollektiv stark selektiert. Möglicherweise war bei uns der Zeitraum groß genug, innerhalb dessen eine protektive Vasokonstriktion und konsekutiv eine Minderung von MCBV und MCBF stattfinden konnte.

Die hier aufgeführten Arbeiten besitzen einen stark voneinander abweichenden Studienaufbau. Ein konkreter Vergleich untereinander und mit unserer Studie wird dadurch erschwert. Teilweise ist nicht erkenntlich, wie groß die ROI's gewählt wurden, wodurch resultierende Abweichungen der Ergebnisse erklärbar wären. Unsere Arbeit unterscheidet sich darin, dass nicht unmittelbar vor oder nach der Intervention die Perfusion gemessen wurde, sondern ein im Verhältnis größeres Zeitintervall gewählt wurde, was zusätzlich zu differierenden Ergebnissen führen könnte.

Bartolini et al. [6] gingen davon aus, dass eine bestehende, wenn auch geringe kollaterale Versorgung ursächlich für einen geminderten CBF sein kann. Folgend daraus könnte nach der Intervention weiterhin eine geringfügige Kollateralisierung bestehen, welche den CBF nicht ansteigen lässt. Wir machten die Beobachtung, dass der CBF nur im Cuneus, der u.a. die Perfusion im posterioren Stromgebiet widerspiegelt, postinterventionell größer wurde. Dies unterstreicht die Annahme, dass das hintere Stromgebiet weiterhin zur Versorgung des von der Stenose direkt betroffenen Gebietes benötigt und deswegen vermehrt perfundiert wird. Als Konsequenz könnte die Kollateralisierung aufgrund des geringeren CBF ebenfalls den CBV reduzieren. Folge ist ein geminderter CBV in der von der interventionierten Stelle abhängigen Regionen bei gleichzeitig gesteigertem CBV des Cuneus-Gebietes.

Ob dieser Zustand über längere Zeit aufrecht gehalten wird, kann aus unseren Daten nicht erhoben werden, da keine langfristige Kontrolle der Hirnperfusion durchgeführt wurde. Unsere Ergebnisse müssten von denen anderer Studien, die unmittelbar nach Intervention Perfusionsmessungen durchführten, im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf bzw. Änderung der Hirnperfusion getrennt betrachtet werden. Möglich wäre eine direkt nach der Intervention bestehende Zunahme der Hirnperfusion, also ein Anstieg von CBV und CBF. Daneben wären Verkürzungen von TTP und MTT denkbar, wobei diese Konstellation zeitlich gesehen begrenzt erscheint. Wie bereits erwähnt, änderten sich die Werte aufgrund der zu starken postinterventionellen Perfusion des Hirngewebes, das zuvor an schlechtere Perfusionsbedingungen angepasst war. Möglicherweise geschah dies auch, um einem Hyperperfusionssyndrom entgegen zu wirken. Dabei könnten sich die unterschiedlichen interhemisphärischen Werte der Perfusionsparameter womöglich mit der Zeit wieder angleichen. Folge wäre, dass unsere Berechnungen der Quotienten auf den ersten Blick weniger eindeutig ausfallen. Dieser Vorgang scheint ein autoregulativer Schutz vor zu starker Perfusion zu sein. Dadurch wird deutlich, dass die Perfusion durch die Stentangioplastie in großem Maße gesteigert bzw. gebessert wird.

Die bereits erwähnte PET-Studie von Matsubara et al. [93] konnte an 31 Patienten mit einseitiger Stenose (Stenosegrad mindestens 70%) zeigen, dass nach Stentangioplastie der CBF auf der kontralateralen Seite signifikant anstieg. Diese Änderung wurde auf die Kollateralisierung über den Circulus arteriosus Willisii und auf leptomeningeale Anastomosen zurückgeführt. Die SPECT-Studie von Maurer et al. [95] zeigte ebenfalls, dass sich die Hirnperfusion auf der kontralateralen Seite um bis zu 42% steigern kann.

Es muss berücksichtigt werden, dass in unserer Studie die Perfusionsänderung im Vergleich zur gesunden Seite betrachtet wurde. Es wäre möglich, dass sich im Rahmen der Intervention auch Perfusionswerte der gesunden Seite ändern könnten. Dies könnte zu einer geringer ausgeprägten Perfusionsänderung oder einer scheinbaren Perfusionsverschlechterung führen und unsere Ergebnisse verändern. Vor diesem Hintergrund sind die prozentual nur geringfügig ausgefallenen Änderungen der Parameter zu betrachten und gegebenenfalls auf die Perfusionszunahme der gesunden Seite zurück zu führen. Eine geringe prozentuale Änderung kann darauf hindeuten, dass sich die Parameter beider Seiten einander angeglichen haben und dies ein Indiz für eine Perfusionsbesserung war.

5.5 Weitere Perfusionmessungen bei Karotisstenose oder -endarterektomie

In unserer Arbeit konnte eine nicht signifikante CBV-Minderung in nahezu allen Hirnregionen, eine nicht signifikante Reduzierung des MCBV und eine signifikante Minderung von MCBF festgestellt werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Trojanowska et al. [140] durch CT-Perfusionmessung. Sie untersuchten MTT, CBV und CBF bei Internastenose (mindestens 70%), wovon 50 Patienten eine kontralaterale Stenose von weniger als 30% und 24 Patienten eine kontralaterale Okklusion aufwiesen. Durch die Intervention stieg bei Patienten mit einseitiger Stenose der CBF-Mittelwert etwas an, war aber weiterhin reduziert. Das CBV wurde etwas reduziert, war aber weiterhin gesteigert. Die MTT war verzögert, erfuhr aber eine geringe Beschleunigung. Nach 170 Tagen zeigten nur 8% ein weiter reduziertes CBF und ein weiter gering abgesunkenes, aber immer noch gering erhöhtes CBV im Vergleich zur kontralateralen Seite. Daneben zeigte sich eine geringe Verkürzung der MTT.

Das CBV stieg bei Trojanowska et al. [140] innerhalb der ersten drei Tage nur geringfügig und in der späteren Messung zeichnete sich eine geringe Reduzierung ab. In unserer Studie zeigte sich eine nicht signifikante Minderung des CBV in nahezu allen Regionen mit Ausnahme des Cuneus. Mit den Ergebnissen von Trojanowska et al. [140] übereinstimmend zeigte sich bei uns insbesondere in der Capsula interna ein Absinken von MCBF und des regionären CBF. Die MTT blieb bei Trojanowska et al. [140] ebenfalls erhöht, wies jedoch im Gegensatz zu unseren Daten eine geringe Verkürzung auf. Bei uns war eine signifikante Verlängerung mit Ausnahme der Bereiche des hinteren Stromgebietes zu verzeichnen. Trojanowska et al. [140] gaben an, dass sich die MTT umgekehrt proportional zum CBV und proportional zum Stenosegrad verhielt. Bei uns konnten ähnliche Korrelate nicht gefunden werden.

Im Gegensatz dazu zeigten Gaudiello et al. [47] bei 15 Patienten mit einseitiger Karotisstenose in der Perfusions-CT, dass CBF im Rahmen der Intervention signifikant anstieg und MTT signifikant kürzer wurde. Ein vor der Intervention festgestellter signifikanter interhemisphärischer Perfusionsunterschied bestand nicht mehr. Gaudiello et al. [47] haben relativ früh postinterventionell Perfusionsdaten ermittelt. Ihr durchschnittliches Zeitintervall zwischen Intervention und Perfusionmessung wurde mit sieben Tagen angegeben und lag somit zwischen unserem (durchschnittlich 1,7 Tage) und dem späteren Messzeitpunkt von Trojanowska et al. [140] (durchschnittlich 170 Tage). Aus der Studie von Gaudiello ging nicht exakt hervor, in welchen Hirnregionen die Perfusionswerte gemessen wurden. In unserer Arbeit wurde die MTT signifikant länger, und zwar genau im Versorgungsbereich der Arteria carotis. Der CBF nahm bei uns nur im Bereich des Cuneus zu, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war. Dieser Unterschied könnte möglicherweise mit den unterschiedlichen

Messintervallen nach der Intervention zusammenhängen. Im Gegensatz zu Gaudiello et al. [47] konnten wir keine Korrelation zwischen Zeitintervall der Messungen und CBF und MTT erkennen. Die bei uns teils nicht signifikanten Perfusionsänderungen deuteten wir als ein Angleichen der Perfusionsparameter beider Hirnhälften. Insofern ist das Ergebnis von Gaudiello et al. [47], dass sich der Perfusionsunterschied beider Hirnhälften nach der Intervention aufhob, eine Bestätigung.

Ebenfalls konnten Lishmanov et al. [81] bei SPECT-gestützter Messung des regionalen CBV und CBF im Rahmen der Karotisendarterektomie zeigen, dass der von ihnen berechnete interhemisphärische Quotient der beiden Parameter im Rahmen der Operation kleiner wurde, entsprechend einer Angleichung der Perfusion beider Hemisphären. Wie teils in unserer Arbeit wurde das postoperativ akut gesteigerte regionale CBV im weiteren Verlauf geringer.

Sánchez-Arjona et al. [124] beobachteten 60 Patienten mit teils bilateraler Internastenose (>70%) dopplersonographisch. Etwa drei Tage nach der Intervention wurde eine signifikant höhere Flussgeschwindigkeit festgestellt. Der Pulsationsindex stieg ipsilateral an. 30 Tage später fiel die Flussgeschwindigkeit beidseits signifikant ab, der Pulsationsindex stieg nur ipsilateral weiterhin signifikant an. Der verbesserte Pulsationsindex deutete darauf hin, dass vasokonstriktiv wirkende Arteriolen fähig waren, sich an den postinterventionell vermehrten Blutfluss anzupassen. Die Beobachtungen, die 30 Tage nach Intervention gemacht wurden, zeigten, dass die Arteriolen weiterhin auf die verbesserte Perfusion reagierten. Entsprechend der hier vorgefundenen Steigerung der Flussgeschwindigkeit kurz nach der Intervention zeigte sich in unserer Arbeit eine Reduzierung der TTP. Dass die Flussgeschwindigkeit nach 30 Tagen abgenommen hat und dieses Phänomen auf Arteriolenkonstriktion zurückgeführt wurde, zeigte, dass sich das cerebrale Gefäßsystem an eine gesteigerte Perfusion nach Stenting adaptierte und dem gesteigerten Angebot entgegen wirkte. Da in unserer Arbeit die Perfusionsmessung bis zu 11 Tage nach Intervention durchgeführt wurde, besteht die Möglichkeit, dass von uns teilweise nicht mehr akute Perfusionsänderungen nach Stentintervention untersucht wurden und eine Adaptierung mit Änderung der Perfusionsparameter stattgefunden hat. Möglicherweise zeigte deshalb unser Patientenkollektiv eine weitestgehende Reduzierung von CBV und CBF, als auch eine Verlängerung der MTT.

5.6 Studien zum Hyperperfusionssyndrom

Das Hyperperfusionssyndrom ist eine seltene Komplikation bei interventionellen und operativen Eingriffen an zerebralen Gefäßen [67, 96, 129].

Nach Karotisendarrektomie ist es definiert als eine Steigerung des CBF um 100% im Vergleich zu präoperativen Werten [135]. Es ist aber auch als Syndrom definiert, welches sich aus der Trias transiente fokale Defizite mit ipsilateralen migräneähnlichen Kopfschmerzen, Anfällen und intrazerebrale Hämorrhagie zusammensetzt [52, 75]. Bei der Thrombendarrektomie variiert das Vorkommen des Hyperperfusionssyndroms zwischen 0,3% und 1,2% [67, 129].

In unserer Arbeit konnten zwei Hyperperfusionssyndrome festgehalten werden. Ein Patient hatte eine asymptomatische Stenose von 75%, der andere eine symptomatische Stenose von 85% mit vorausgegangener Amaurosis fugax. Das durchschnittliche Alter der beiden Patienten lag bei 72,5 Jahren. Die MTTP verkürzte sich im Vergleich zur Gegenseite um 0,4%, die MMTT um 1,5%, das MCBV sank um 7,9%. Entgegen den Literaturangaben fiel das MCBF im Vergleich zur Gegenseite um 23,6%. Wegen der geringen Patientenzahl waren statistisch signifikante Aussagen nicht möglich.

Bei drohender Hyperperfusion im vorderen Stromgebiet müsste eine protektive Vasokonstriktion oder eine Flussumleitung über arterio-arterielle Gefäßshunts, über bereits von Reith et al. [118] erwähnte leptomeningeale Shunts oder von Maeda et al. [84] festgestellte meningeale und vermutete arterio-kapilläre Shunts stattfinden. Das Blut würde wegen eines höheren Gefäßwiderstandes in das hintere Stromgebiet geleitet und erst von dort in Hirnareale gelangen, die üblicherweise direkt von der Karotis versorgt werden. Somit bräuchte das Blut länger, um in die vom vorderen Stromgebiet versorgten Hirnareale zu kommen. Ferner besteht ein geminderter Perfusionsdruck, wodurch Fließgeschwindigkeit und MTT kleiner werden. Das intravasale Volumen wird kleiner, das CBV und der CBF werden kleiner. Gleichzeitig wäre es möglich, dass die gesunde Hirnhälfte über Kollateralen im Circulus arteriosus Willisii von der ehemals stenosierten Seite versorgt wurde. TTP und MTT würden kürzer werden. Falls sich die Perfusion der gesunden Seite ebenfalls durch die Intervention verändert und dies in einem noch größeren Ausmaß als auf der gestenteten Seite geschieht, würden die Ergebnisse fälschlicherweise als Perfusionsminderung interpretiert, da in unserer Arbeit die gesunde Seite zur Normierung der Ergebnisse immer als Bezugsgröße herangezogen wurde.

Karapanayiotides et al. [67] untersuchten das Hyperperfusionssyndrom bei 388 Patienten, die sich einer Karotisendarrektomie unterzogen. Die durchgeführte diffusionsgewichtete MRT entdeckte keine Hyperintensitäten. Die Perfusionsmessung zeigte einen interhemisphärischen Unterschied von bis zu 44%. Diese deutliche Perfusionsdifferenz könnte auch bei unseren

Patienten mit Hyperperfusionssyndrom vorgelegen haben, so dass von den Literaturangaben divergierende Änderungen, insbesondere des CBF möglich gewesen sind.

Studien bezüglich der Perfusionsänderung bei Hyperperfusionssyndrom im Rahmen der Stentangioplastie finden sich bisher nicht.

Meyers et al. [97] berichteten, dass 6,6% von 76 Patienten mit Karotisstenose das Syndrom entwickelten. Morrish et al. [101] geben eine Rate intrazerebraler Blutungen von 3,8% in einer Untersuchung von 30 Patienten an. Jedoch wurden von ihnen keine Patienten berücksichtigt, die keine intrazerebrale Blutung in der Anamnese hatten. Ogasawara et al. [110] berichteten von einem Patienten (3,3%), der ein Hyperperfusionssyndrom entwickelt haben soll.

Kaku et al. [66] untersuchten die Häufigkeit des Hyperperfusionssyndroms in einem Kollektiv (n=30) mit einseitiger Karotisstenose. Die Rate lag bei 10%. Ihren Angaben zufolge sind wichtige Prädiktoren eines Hyperperfusionssyndroms das Alter des Patienten, sowie präinterventionell bestehende Asymmetrien seitens der Perfusionsparameter und der cerebrovaskulären Reaktivität.

McCabe et al. [96] berichteten von einem Hyperperfusionssyndrom nach Stentangioplastie der Karotis. Dies ist in der gesichteten Literatur der erste Fall, bei dem ein Patient mit bilateraler Karotisstenose hämorrhagische Komplikationen ohne typische Symptome entwickelte. McCabe et al. [96] vermuten, dass mikrovaskuläre Veränderungen mit einem größeren Risiko einhergehen, einen Schaden durch das Hyperperfusionssyndrom zu entwickeln.

Grunwald et al. [51] untersuchten 417 Patienten und konnten eine Hyperperfuionsrate von 2,4% (n=10) festhalten. Die durchschnittliche Stenoserate der betroffenen Patienten wurde mit 88,6% angegeben. Vergleichbar mit diesen Angaben wurde in unserer Studie bei zwei Patienten (2,3%) ein Hyperperfusionssyndrom nach der Intervention festgestellt. Entsprechend den Ergebnissen von McCabe et al. [96] konnten die Autoren bei den Hyperperfuionspatienten eine signifikante Korrelation ($p=0,022$) zwischen dem Vorbestehen einer Erkrankung der kleinen Gefäße und dem Auftreten eines Hyperperfusionssyndroms festhalten.

In der Studie von Sánchez-Arjona et al. [124] kam es bei 25% ihrer untersuchten Patienten postinterventionell zu Kopfschmerzen (9/60) oder einem arteriellen Hypertonus (6/60). Diese 15 Patienten zeigten einen nicht signifikanten Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit der hirnversorgenden Gefäße.

5.7 MRT-Methodik

5.7.1 Dynamische Suszeptibilitätsperfusionsmessung

Dynamische Suszeptibilitäts-MRT's werden zunehmend in der Diagnostik cerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Sie geben Auskunft über mikrozykulatorische Prozesse, können Veränderungen der cerebralen Durchblutung früh aufdecken [49] und ermöglichen einen direkten Vergleich zwischen morphologischen und hämodynamischen Veränderungen. Die Datenerhebung mit Hilfe einer echoplanaren Sequenz (EPI) verkürzt die Akquirierungszeit auf 20-100msec, wodurch das Verfahren weniger anfällig für Bewegungsartefakte wird [55].

Die Dynamische Suszeptibilitätsmessung hat den Vorteil, dass bei ihr unterschiedliche Werte von T_2 und T_2^* des Grundsignals in jedem einzelnen Voxel berücksichtigt werden. Diese Unterschiede werden automatisch korrigiert, falls die Konzentration des Kontrastmittels anhand Gleichung (12) - wie in unserer Arbeit angewendet - berechnet wurde [146].

Ein wesentlicher Nachteil der dynamischen Suszeptibilitätsmessung ist die Messung des absoluten CBV aufgrund von Schätzungsungenauigkeiten bei der Bestimmung der arteriellen Inputfunktion und der unterschiedlichen Vaskularisierung des Gewebes innerhalb eines Voxels. Erschwerend kommen lokale Differenzen bei der Bestimmung der TTP hinzu. Daraus kann eine Unterschätzung des CBV resultieren.

Diese Aspekte könnten ebenfalls eine Teilursache für das in unserer Arbeit vorliegende Absinken von CBV im vorderen Stromgebiet sein. Aus diesen Gründen ist eine adäquate Messung der arteriellen Inputfunktion von großer Bedeutung und sollte nach Möglichkeit anhand des Signals einer Arterie ermittelt werden, die das betreffende Gebiet versorgt. Dem entsprechend wurde in unserer Arbeit die AIF ermittelt [49].

Nach Calamante et al. [22] können durch Verzögerung und Dispersion des Kontrastmittelbolus während der Passage Fehler bei der Bestimmung der arteriellen Inputfunktion und der Quantifizierung des CBF entstehen. Zur Berechnung des CBF sei eine exakte Messung der arteriellen Inputfunktion notwendig. Diese Funktion soll in größeren Arterien - wie in unserer Arbeit geschehen - berechnet werden, da diese Arterien den Blutanstrom im ROI exakter repräsentieren. Zusätzlich könne der Bestimmungsfehler von Region zu Region aufgrund des unterschiedlichen Dispersions- und Verzögerungsausmaßes des Kontrastmittelbolus variieren. Es wurde gezeigt, dass Kontrastmittelverzögerungen von 1-2 Sekunden eine Unterschätzung des CBF von nahezu 40% und eine Überschätzung der MTT von fast 60% ausmachen können. Diese Verzögerungen seien bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen nicht unüblich [22].

Erschwerend bei der Quantifizierung der arteriellen Inputfunktion kommt hinzu, dass die dynamische Suszeptibilitäts-MRT eine geringere räumliche Auflösung besitzt (Abbildung 4). Dadurch ist es möglich, dass beim Erheben der arteriellen Inputfunktion Voxel ausgewählt werden, die eine normale Perfusion besitzen. Dieses Phänomen wird partieller Volumeneffekt genannt. Die Fehlerquelle ist für den Untersucher nur schwer erkenntlich. Es resultiert eine veränderte Inputfunktion [23] mit Unterschätzung des CBF [15].

Bei der Bestimmung der arteriellen Eingangsfunktion wird ein relativ kleines Gefäßareal verwendet, wodurch man die Gefäßversorgung dieses Gebietes mit der des gesamten Gehirns gleichsetzt. Folglich wird dabei nicht berücksichtigt, ob gewisse Gebiete von zwei oder gar mehreren Gefäßen mit unterschiedlicher Eingangsfunktion versorgt werden, bei denen das Kontrastmittel zu unterschiedlichen Zeiten ankommen kann. Dieser Fehler sei zum einen schwer zu messen, zum anderen seien die Auswirkungen aufgrund der nachfolgenden Entfaltung der Messkurven nur schwer abschätzbar [146].

Zum anderen stellt sich die Frage, wo die arterielle Inputfunktion gemessen werden soll. Nach Calamante et al. [23] sollte sie, um partielle Volumeneffekte zu minimieren, so nah wie möglich am zu untersuchenden Perfusionsgebiet gemessen werden. Bei hochgradigen Stenosen oder Okklusionen hirnversorgender Gefäße sei dies aber nicht möglich. Grund dafür ist, dass im gesamten Gebiet die Perfusion und daraus resultierend der Verlauf des Kontrastmittelbolus verändert ist und somit Messfehler nicht auszuschließen sind. In diesen Fällen sollte die arterielle Inputfunktion auf der kontralateralen Seite der Stenose erhoben werden. Dies wurde in unserer Studie berücksichtigt. Ähnliche Aussagen machen Lythgoe et al. [83], die die Inputfunktion kontralateral und ipsilateral einer Stenose eruierten. Sie zeigten, dass die Bolusdispersion größer war, wenn die arterielle Inputfunktion auf der Seite der Stenose eruiert wurde. Im Gegensatz dazu zeigen Ostergaard et al. [112], dass sich die Funktionen in Abhängigkeit von der Generierungslokalisation nicht unterscheiden. Mukherjee et al. [104] geben an, die arterielle Inputfunktion so weit wie möglich anhand der individuellen Eigenschaften eines jeden Patienten zu berechnen. Sie ermittelten CBF von sieben Patienten mit unilateraler Karotisstenose, wobei die arterielle Inputfunktion jeweils in proximalen Abschnitten der Arteria cerebri media berechnet wurde. Mukherjee et al. [104] wiesen ausdrücklich darauf hin, dass im Falle von MRT-Untersuchungen ein sogenanntes post-processing durchgeführt werden sollte, um Fehler der AIF zu reduzieren. Dies wurde auch in unserer Studie berücksichtigt.

Die Quantifizierung von Perfusionsparametern kann weiterhin durch das Gewebe selbst beeinflusst werden. Die Kontrastmittelkonzentration ist proportional zur Änderung der

Relaxationszeit T_2^* . Diese Proportionalitätskonstante, die auch in Gleichung (13) aufgeführt ist, ist einerseits von den Eigenschaften des Gewebes abhängig und ändert sich, wenn das Gewebe pathologisch verändert ist [63]. Zum anderen berücksichtigt diese Konstante sowohl den Hämatokrit großer und kleiner Gefäße als auch die Dichte des Hirngewebes. Dies zeigten Yamamuchi et al. [153], die bei Patienten mit Karotisstenose einen geminderten Hämatokrit beobachteten und einen Abfall dieses Wertes um 30% mit einer Überschätzung des CBV um ca. 10% feststellten.

Bei der Erstellung der gammavariaten Funktion ist zu beachten, dass diese einen genäherten Kurvenverlauf eines idealen, nicht rezirkulierenden Kontrastmittelbolus darstellt [25, 113]. Die Berechnung dieser Funktion unterliegt einer relativ großen Varianz, d.h. kleine Fehler bei ihrer Erstellung verursachen große Abweichungen bei der Berechnung der Perfusionsparameter. Die gammavariante Funktion wurde in unserer Arbeit automatisch durch MEDx angepasst. Um Ungenauigkeiten zu verhindern, empfahlen Potchen et al. [113], mehrere Voxel zur Generierung der arteriellen Inputfunktion zu ermitteln und deren Funktion miteinander zu mitteln. Dementsprechend wurden durchschnittlich 16 Voxel in unserer Arbeit ausgesucht.

Allgemeines Problem ist die Standardisierung der TTP-Messung. Die TTP wurde gemessen als Zeitspanne zwischen Beginn der Gradientenechosequenz bis zur maximalen Signalitätsänderung durch den Kontrastmittelbolus. Der Zeitpunkt zu dem der Kontrastmittelbolus während der Gradientenechosequenz injiziert wurde, war nicht standardisiert. Folglich variierten die absoluten TTP-Werte zwischen den einzelnen Patienten. Jedoch wurde darauf geachtet, dass in den Perfusionsmessungen ein und desselben Patienten vor und nach Intervention das Kontrastmittel zu gleichen Zeitpunkten injiziert wurde. Durch die von uns durchgeführte Quotientenbildung wurden die TTP-Werte zwischen den Patienten wieder vergleichbar.

Die Größe der gesetzten ROI's variiert individuell. Eine für alle Patienten passende einheitliche Form und Größe der ROI zur Vereinheitlichung des Messfeldes wurde in unserer Arbeit vermieden. Die ROI wurden stattdessen individuell so groß wie möglich gewählt, um nicht die Perfusion von einem kleinen Areal zu messen und dieses als Repräsentant der gesamten Hirnregion hinzustellen. Es wurde darauf geachtet, dass es sich bei der untersuchten Region um ein homogen perfundiertes Areal handelte, das auch in angrenzenden Schichten in ebenfalls homogene Bezirke übergang.

5.7.2 Gradientenechosequenz, echoplanare Bildgebung

Heiland et al. [58] zeigten im Tiermodell bei Gradientenechosequenzen, welche auch in unserer Arbeit angewendet wurden, dass bei größeren Feldstärken mehr Störungen aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten auftreten. Bei kleineren gewählten Feldstärken fielen diese geringer aus. Spinecho-, sowie stimulierte Spinecho-Sequenzen zeigten bei hoher Feldstärke weniger Artefakte. Auf der anderen Seite besitzt die Gradientenecho-Sequenz ein größeres Signal-Rausch-Verhältnis und die größte T_2^* -Sensitivität. Spinechosequenzen benötigen im Vergleich zu Gradientenechosequenzen eine bis zu vierfach höhere Kontrastmittelmenge, um eine verwertbare Signaländerung bei Boluspassage zu erhalten [25].

Die in unserer Arbeit verwendete echoplanare Bildgebung ist eine anerkannte Methode, um Perfusionsmessungen durchzuführen, da sie eine genaue Darstellung des Kontrastmittelbolus erlaubt und darüber hinaus bei genügender räumlicher Auflösung eine gute T_2^* -Sensitivität bietet [77, 141]. Darüber hinaus ist sie im Vergleich zur Spinecho-Sequenz in der Lage, eine quantitative Messung der arteriellen Inputfunktion vorzunehmen [15].

Die Bildqualität bei der Perfusionsmessung hängt u.a. ab von den Sequenzparametern und von Geräteeigenschaften, wie Feldstärke und Matrixgröße [58]. Ein starkes Magnetfeld erlaubt das Erheben von Bildern mit einem größeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Gleichzeitig wird der Suszeptibilitätseffekt größer, was in einer besseren Sensitivität gegenüber Änderungen von T_2^* resultiert. Andererseits bringt diese größere Sensitivität mehr Störungsartefakte mit sich, was besonders im Bereich der Schädelbasis, des Temporallappens und der hinteren Schädelgrube, im Übergang des Hirngewebes zu Liquor, Knochen oder Luft deutlich wird [58, 155]. In unserer Arbeit betrug das Magnetfeld 1,5 T. Insofern sind die Messungen weniger störanfällig gegenüber Suszeptibilitätsartefakten.

Nachteil der schnellen Bildgebung ist eine relativ niedrige räumliche Auflösung der Daten. Die in unserer Studie erreichte Matrixgröße von 128 x 128 entspricht der weitgehend erreichten Auflösung bei einer singleshot-echoplanaren Bildgebung [114]. Je größer die Matrix gewählt wird, umso größer sind die Rohdatenanteile, die von T_2^* beeinflusst werden. Bei Gradientenecho-Sequenzen ergibt sich darüber hinaus eine Änderung von TE. Dadurch steigt die Sensitivität gegenüber T_2^* bei der Passage des Kontrastmittels. Auf der anderen Seite nimmt bei einer größeren Matrix das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ab, es entstehen mehr Artefakte [58]. Eine Matrixgröße von 128 x 128 gewährleistet eine relativ gute räumliche Auflösung bei geringerer Anfälligkeit gegenüber Artefakten und einem geminderten Signal-Rausch-Verhältnis.

5.8 Schlussfolgerung und Aussicht

Im Rahmen der Intervention änderten sich die Perfusionsparameter in der Zusammenschau widersprüchlich und abweichend von anderen Studien. Die TTP verkürzte sich in sämtlichen Regionen signifikant, die MTT wurde im vorderen Stromgebiet signifikant länger. Das CBV wurde mit Ausnahme im Gebiet des Cuneus nicht signifikant geringer, das CBF wurde - ausgenommen die Region des Cuneus - nicht signifikant weniger. In der Capsula interna wurde das CBF signifikant geringer. Wie bereits diskutiert, könnten diese Ergebnisse auf einem Kollateralfluss zwischen vorderem und hinterem Stromgebiet, als auch einer Verbindung zwischen beiden Hirnhälften resultieren. Insofern könnten möglicherweise Studien, welche die Perfusionsänderung in Abhängigkeit der vorliegenden Gefäßanatomie untersuchen, weitere Erkenntnisse erbringen.

Es konnte gezeigt werden, dass einzelne Hirnareale einer Gehirnhälfte auf eine Karotisstenangioplastie nicht wie die übrigen Areale reagieren. Dies zeigt, dass das Gehirn nicht homogen auf eine Perfusionsänderung reagiert und dass in zukünftigen Perfusionsstudien der Fokus auf kleine Areale gerichtet werden sollte.

Um die Perfusionsänderungen einer Gehirnhälfte normalisieren zu können und dadurch die Grundlage für eine statistische Auswertung zu schaffen, muss die kranke Gehirnhälfte in Beziehung zur gesunden betrachtet werden. Perfusionsänderungen der gesunden Seite im Rahmen der Intervention sind möglich. Somit wären die scheinbar nur gering ausfallenden prozentualen Änderungen der immer im Verhältnis zur gesunden Hirnhälfte betrachteten Ergebnisse erklärbar. Deswegen wäre es angebracht, weitere Untersuchungen bzgl. der Fragestellung, wie sehr die Perfusion einer gesunden Hirnhälfte allein durch die Stentintervention verändert würde, durchzuführen.

Problematisch ist auch die Evaluation der Perfusionsänderung in Abhängigkeit des Zeitraumes zwischen Intervention und der anschließenden Perfusionsmessung. Studien die dieser Fragestellung nachgehen, finden sich in der Literatur bisher nicht. Ferner bleibt die genaue Bestimmung von im Rahmen der Intervention eintretenden Durchmesseränderungen distal der Stenose gelegener Gefäße und deren Auswirkungen auf die Hirnperfusion offen. Dieses Problem könnte ebenfalls Thema nachfolgender Studien sein und zu einem besseren Verständnis der Hirnperfusion beitragen

6 Anhang

Tabelle 1: Übersicht Patientenkollektiv (ID-Nr.=Identifikationsnummer; MTTP=durchschnittlicher time to peak-Quotient des vorderen Stromgebiets; MMTT= durchschnittlicher mean transit time-Quotient des vorderen Stromgebiets, MCBV=durchschnittlicher cerebrales Blutvolumen-Quotient des vorderen Stromgebiets; MCBF=durchschnittlicher cerebraler Blutfluss-Quotient des vorderen Stromgebiets; ACI=Arteria carotis interna; ACIA= Abgang der Arteria carotis interna; ACC=Arteria carotis communis; ACB=Bifurkation der Arteria carotis; TIA=transitorische ischämische Attacke; PRIND=prolongiertes, reversibles, ischämisches, neurologisches Defizit; [a]=Jahre; [d]=Tage)

| Nummer | ID-Nr. | Alter [a] | Geschlecht | Stenoseseite | Stenoseort | Stenosegrad [%] | Symptomatik | Zeit PWI- Stent [d] | Zeit Stent- PWI [d] | MTTP | MMTT | MCBV | MCBF |
|--------|--------|--------------|------------|--------------|------------|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 96 | 46 | männlich | rechts | ACI | 70 | TIA/Amaurosis | 0 | 1 | 0,992 | 0,977 | 0,983 | 0,994 |
| 2 | 106 | 56 | männlich | links | ACI | 90 | asymptomatisch | 0 | 2 | 1,028 | 1,021 | 0,886 | 0,866 |
| 3 | 118 | 48 | männlich | rechts | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 3 | 1 | 1,133 | 1,018 | 1,128 | 1,124 |
| 4 | 120 | 65 | männlich | links | ACIA | 80 | Infarkt | 0 | 1 | 1,031 | 0,956 | 1,004 | 1,047 |
| 5 | 126 | 81 | weiblich | links | ACC | 85 | Infarkt | 0 | 1 | 1,010 | 0,997 | 1,009 | 1,030 |
| 6 | 134 | 69 | männlich | links | ACIC | 70 | asymptomatisch | 1 | 3 | 1,023 | 1,044 | 1,024 | 1,020 |
| 7 | 147 | 81 | männlich | rechts | ACIC | 99 | Infarkt | 3 | 2 | 1,006 | 1,026 | 1,076 | 1,040 |
| 8 | 148 | 61 | weiblich | rechts | ACIC | 99 | Infarkt | 1 | 1 | 1,032 | 0,962 | 1,036 | 1,068 |
| 9 | 155 | 65 | männlich | rechts | ACIC | 95 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,038 | 0,948 | 1,181 | 3,853 |
| 10 | 156 | 69 | männlich | rechts | ACIC | 95 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,067 | 0,976 | 1,075 | 1,098 |
| 11 | 159 | 65 | männlich | links | ACI | 95 | asymptomatisch | 1 | 3 | 1,029 | 1,090 | 1,140 | 1,205 |
| 12 | 165 | 68 | weiblich | links | ACIA | 95 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,010 | 0,971 | 0,915 | 0,810 |
| 13 | 166 | 75 | männlich | rechts | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 0 | 5 | 1,018 | 0,986 | 1,051 | 1,072 |
| 14 | 167 | 65 | weiblich | links | ACIA | 85 | TIA/Amaurosis | 2 | 1 | 1,035 | 0,969 | 0,986 | 1,027 |
| 15 | 169 | 58 | männlich | rechts | ACIA | 90 | asymptomatisch | 0 | 1 | 1,003 | 0,982 | 0,851 | 0,876 |
| 16 | 178 | 62 | weiblich | links | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,005 | 0,972 | 0,985 | 0,998 |
| 17 | 180 | 69 | weiblich | links | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 1 | 2 | 0,999 | 0,998 | 0,864 | 0,866 |
| 18 | 185 | 55 | weiblich | links | ACI | 95 | TIA/Amaurosis | 0 | 3 | 1,028 | 0,945 | 1,015 | 1,067 |
| 19 | 187 | 67 | männlich | links | ACI | 90 | asymptomatisch | 1 | 2 | 1,006 | 0,963 | 0,874 | 1,018 |
| 20 | 188 | 76 | männlich | links | ACI | 90 | TIA/Amaurosis | 2 | 2 | 1,020 | 0,973 | 1,030 | 1,049 |
| 21 | 192 | 78 | männlich | links | ACIA | 86 | asymptomatisch | 0 | 2 | 1,002 | 1,017 | 1,155 | 1,139 |
| 22 | 195 | 66 | männlich | links | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 0 | 3 | 1,012 | 0,989 | 1,015 | 1,028 |

Fortsetzung Tabelle 1

| Nummer | ID-Nr. | Alter [a] | Geschlecht | Stenoseseite | Stenoseort | Stenosegrad [%] | Symptomatik | Zeit PWI- Stent [d] | Zeit Stent- PWI [d] | MTTP | MMTT | MCBV | MCBF |
|--------|--------|--------------|------------|--------------|------------|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 23 | 196 | 73 | männlich | rechts | ACC | 99 | asymptomatisch | 3 | 1 | 1,018 | 1,039 | 1,174 | 1,137 |
| 24 | 197 | 64 | männlich | links | ACIA | 70 | asymptomatisch | 3 | 0 | 1,014 | 1,002 | 0,997 | 0,991 |
| 25 | 199 | 55 | männlich | links | ACIA | 90 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,014 | 0,990 | 0,996 | 1,000 |
| 26 | 200 | 74 | männlich | links | ACC | 90 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,010 | 0,975 | 1,064 | 1,080 |
| 27 | 201 | 63 | männlich | links | ACIA | 99 | asymptomatisch | 3 | 1 | 1,017 | 0,959 | 1,093 | 1,123 |
| 28 | 205 | 46 | weiblich | rechts | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,003 | 1,016 | 0,929 | 0,940 |
| 29 | 209 | 55 | männlich | rechts | ACIA | 90 | TIA/Amaurosis | 3 | 2 | 1,024 | 0,957 | 1,079 | 1,134 |
| 30 | 210 | 66 | männlich | rechts | ACI | 95 | PRIND | 1 | 1 | 1,078 | 0,933 | 1,005 | 1,067 |
| 31 | 212 | 79 | männlich | links | ACIA | 85 | PRIND | 14 | 3 | 1,022 | 0,962 | 1,039 | 1,089 |
| 32 | 213 | 63 | weiblich | rechts | ACIA | 75 | PRIND | 0 | 1 | 1,015 | 0,971 | 1,000 | 1,021 |
| 33 | 214 | 76 | männlich | rechts | ACC | 50 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,123 | 0,851 | 1,090 | 1,284 |
| 34 | 218 | 64 | männlich | links | ACC | 95 | Infarkt | 3 | 1 | 1,020 | 0,973 | 0,796 | 0,818 |
| 35 | 219 | 69 | weiblich | rechts | ACIA | 99 | Infarkt | 8 | 1 | 0,984 | 1,025 | 0,934 | 0,926 |
| 36 | 221 | 68 | männlich | links | ACC | 80 | asymptomatisch | 5 | 2 | 1,054 | 0,903 | 0,982 | 1,076 |
| 37 | 225 | 75 | männlich | links | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 0 | 2 | 1,018 | 1,002 | 1,212 | 1,008 |
| 38 | 230 | 72 | männlich | rechts | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,005 | 0,990 | 1,048 | 1,052 |
| 39 | 231 | 61 | weiblich | rechts | ACI | 90 | TIA/Amaurosis | 1 | 2 | 1,018 | 0,981 | 0,983 | 1,001 |
| 40 | 235 | 62 | männlich | links | ACC | 95 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,020 | 0,974 | 0,954 | 0,980 |
| 41 | 236 | 71 | weiblich | links | ACC | 75 | Infarkt | 1 | 0 | 0,998 | 1,001 | 1,058 | 1,060 |
| 42 | 241 | 64 | männlich | links | ACI | 80 | asymptomatisch | 0 | 2 | 1,013 | 0,975 | 1,147 | 0,908 |
| 43 | 242 | 79 | männlich | links | ACIA | 90 | TIA/Amaurosis | 2 | 3 | 1,012 | 0,955 | 0,849 | 0,892 |

Fortsetzung Tabelle 1

| Nummer | ID-Nr. | Alter [a] | Geschlecht | Stenoseseite | Stenoseort | Stenosegrad [%] | Symptomatik | Zeit PWI- Stent [d] | Zeit Stent- PWI [d] | MTTP | MMTT | MCBV | MCBF |
|--------|--------|--------------|------------|--------------|------------|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 44 | 243 | 76 | männlich | rechts | ACC | 90 | TIA/Amaurosis | 3 | 1 | 1,012 | 0,987 | 0,956 | 0,961 |
| 45 | 244 | 61 | männlich | links | ACI | 85 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,002 | 0,980 | 1,200 | 1,090 |
| 46 | 246 | 81 | männlich | links | ACB | 95 | Infarkt | 3 | 1 | 1,127 | 1,018 | 1,353 | 1,362 |
| 47 | 251 | 66 | männlich | rechts | ACI | 80 | asymptomatisch | 3 | 11 | 1,009 | 0,985 | 1,028 | 1,037 |
| 48 | 252 | 72 | männlich | rechts | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 4 | 1 | 1,076 | 0,954 | 1,195 | 1,269 |
| 49 | 259 | 63 | männlich | links | ACIA | 80 | Infarkt | 3 | 0 | 0,976 | 1,020 | 0,992 | 0,955 |
| 50 | 261 | 77 | männlich | rechts | ACIA | 95 | asymptomatisch | 6 | 1 | 1,011 | 0,974 | 0,997 | 1,066 |
| 51 | 264 | 78 | weiblich | rechts | ACIA | 99 | asymptomatisch | 1 | 6 | 1,011 | 0,990 | 0,888 | 0,897 |
| 52 | 265 | 68 | weiblich | rechts | ACIA | 80 | asymptomatisch | 2 | 0 | 0,998 | 0,995 | 0,919 | 0,906 |
| 53 | 268 | 63 | männlich | rechts | ACI | 80 | TIA/Amaurosis | 1 | 3 | 0,999 | 1,018 | 0,987 | 0,982 |
| 54 | 271 | 64 | männlich | links | ACI | 90 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,002 | 1,154 | 0,851 | 0,863 |
| 55 | 276 | 77 | weiblich | rechts | ACI | 90 | TIA/Amaurosis | 6 | 1 | 1,001 | 1,026 | 0,990 | 0,970 |
| 56 | 279 | 61 | weiblich | rechts | ACIA | 80 | asymptomatisch | 1 | 4 | 1,004 | 0,976 | 1,080 | 1,100 |
| 57 | 280 | 66 | männlich | links | ACIA | 80 | TIA/Amaurosis | 2 | 3 | 1,004 | 0,992 | 1,060 | 1,043 |
| 58 | 281 | 76 | weiblich | links | ACIA | 80 | asymptomatisch | 0 | 3 | 1,014 | 0,962 | 0,892 | 0,883 |
| 59 | 285 | 64 | männlich | links | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 0 | 1 | 1,022 | 0,961 | 0,877 | 0,775 |
| 60 | 286 | 64 | weiblich | rechts | ACC | 90 | TIA/Amaurosis | 3 | 2 | 1,043 | 0,935 | 0,969 | 1,044 |
| 61 | 287 | 81 | weiblich | links | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,030 | 0,945 | 1,465 | 1,604 |
| 62 | 290 | 71 | männlich | rechts | ACIA | 90 | TIA/Amaurosis | 3 | 1 | 1,008 | 0,996 | 1,076 | 1,100 |
| 63 | 293 | 65 | männlich | links | ACIA | 85 | TIA/Amaurosis | 7 | 1 | 1,029 | 0,948 | 0,946 | 1,003 |
| 64 | 298 | 84 | männlich | rechts | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 1 | 4 | 0,980 | 1,002 | 1,040 | 1,036 |
| 65 | 301 | 79 | weiblich | rechts | ACB | 90 | asymptomatisch | 3 | 0 | 0,995 | 0,997 | 0,910 | 0,909 |

Fortsetzung Tabelle 1

| Nummer | ID-Nr. | Alter [a] | Geschlecht | Stenoseseite | Stenoseort | Stenosegrad [%] | Symptomatik | Zeit PWI- Stent [d] | Zeit Stent- PWI [d] | MTTP | MMTT | MCBV | MCBF |
|--------|--------|--------------|------------|--------------|------------|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 66 | 305 | 58 | männlich | rechts | ACIA | 95 | TIA/Amaurosis | 1 | 4 | 1,015 | 0,988 | 1,049 | 1,055 |
| 67 | 316 | 79 | männlich | links | ACI | 98 | Infarkt | 2 | 3 | 1,042 | 1,016 | 1,235 | 1,211 |
| 68 | 319 | 73 | weiblich | rechts | ACIA | 80 | Infarkt | 1 | 1 | 1,006 | 0,994 | 1,010 | 1,017 |
| 69 | 321 | 72 | männlich | rechts | ACI | 90 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,014 | 0,983 | 0,974 | 0,992 |
| 70 | 327 | 82 | männlich | rechts | ACIA | 70 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 0,907 | 0,999 | 1,154 | 1,135 |
| 71 | 328 | 66 | männlich | links | ACIA | 90 | asymptomatisch | 1 | 1 | 1,020 | 0,985 | 1,148 | 1,166 |
| 72 | 330 | 70 | männlich | rechts | ACIA | 75 | TIA/Amaurosis | 1 | 3 | 0,987 | 1,012 | 0,989 | 0,975 |
| 73 | 331 | 77 | männlich | rechts | ACIA | 85 | Infarkt | 1 | 1 | 0,990 | 1,010 | 1,036 | 1,043 |
| 74 | 337 | 64 | männlich | rechts | ACIA | 90 | asymptomatisch | 0 | 1 | 1,066 | 0,969 | 0,884 | 0,904 |
| 75 | 339 | 78 | weiblich | links | ACIA | 90 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 0,978 | 0,984 | 0,715 | 0,720 |
| 76 | 348 | 70 | weiblich | rechts | ACIA | 80 | asymptomatisch | 3 | 1 | 1,028 | 0,967 | 1,030 | 1,116 |
| 77 | 352 | 69 | männlich | rechts | ACI | 99 | Infarkt | 0 | 1 | 1,029 | 0,931 | 1,065 | 1,146 |
| 78 | 355 | 62 | weiblich | links | ACIA | 80 | Infarkt | 0 | 1 | 0,986 | 1,009 | 1,220 | 1,078 |
| 79 | 356 | 75 | männlich | rechts | ACI | 98 | Infarkt | 7 | 4 | 1,017 | 0,913 | 1,035 | 1,049 |
| 80 | 359 | 75 | männlich | rechts | ACIA | 85 | TIA/Amaurosis | 0 | 2 | 1,016 | 1,013 | 1,168 | 1,493 |
| 81 | 360 | 66 | männlich | rechts | ACB | 85 | asymptomatisch | 10 | 1 | 1,018 | 1,009 | 0,943 | 0,931 |
| 82 | 361 | 68 | männlich | links | ACI | 99 | asymptomatisch | 3 | 2 | 1,020 | 0,997 | 1,056 | 1,062 |
| 83 | 364 | 58 | männlich | rechts | ACIA | 80 | asymptomatisch | 3 | 1 | 0,996 | 0,959 | 0,960 | 0,986 |
| 84 | 365 | 66 | männlich | rechts | ACIA | 99 | TIA/Amaurosis | 1 | 1 | 1,006 | 0,978 | 0,915 | 0,934 |
| 85 | 376 | 75 | männlich | links | ACIA | 80 | asymptomatisch | 0 | 1 | 1,019 | 0,959 | 1,045 | 1,073 |
| 86 | 379 | 78 | männlich | rechts | ACIA | 90 | asymptomatisch | 1 | 0 | 1,064 | 0,985 | 0,945 | 0,954 |

7 Literaturverzeichnis

- 1 Alberts M (2001) Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial of Carotid Artery Stenting vs. Carotid Endarterectomy. **Stroke** 32: 325-d
- 2 Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, Vernieri F, Bozzao A, Hagberg G, Caltagirone C, Masala S, Simonetti G (2001) Cerebral Hemodynamics in asymptomatic patients with internal carotid artery occlusion: a dynamic susceptibility contrast MR and transcranial doppler study. **Am J Neuroradiol** 22: 1062-1067
- 3 Ayers CR (1995) New diagnostic inroads in hypertension and atherosclerosis. **Curr Op in Cardiol** 10: 480-484
- 4 Barbier EL, Lamalle L, Décorps M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. **J Magn Reson Imaging** 13 : 496-520
- 5 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. **N Engl J Med** 339: 1415-1425
- 6 Bartolini A, Gasparetto B, Furlan M, Roncallo F, Sullo L, Trivelli G, Primavera A (1995) Functional circulation images by angio-CT in the assessment of small deep cerebral infarctions. **Comput Med Imaging Graph** 19 : 313-323
- 7 Bishop CCR, Butler L, Hunt T, Burnand KG, Browse NL (1987) Effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and its response to hypercapnia. **Br J Surg** 74: 994-996
- 8 Berkefeld J, Du Mesnil de Rochemont R, Sitzer M, Zanella FE (2004) Distale Protektionsverfahren beim Karotisstenose. **Radiologe** 44: 991-997
- 9 Bloembergen N (1957) Proton relaxation in paramagnetic solutions. **J Chem Phys** 27: 572-573
- 10 Bogousslavsky J (ed) (1999) Stroke prevention by the practitioner. Karger, Basel
- 11 Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM; CAVATAS Investigators (2009) Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. **Lancet Neurol** 8: 908-917
- 12 Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R (1986) Cigarette smoking and risks of premature stroke in men and women. **Br Med J (Clin Res Ed)** 293: 6-8
- 13 Bonita R, Stewart A, Beaglehole R (1990) International trends in stroke mortality: 1970-1985. **Stroke** 21: 989-992
- 14 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. **Circulation** 96: 1432-1437
- 15 Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM (1995) MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. **Magn Reson Med** 34: 555-566
- 16 Bozzao A, Floris R, Gaudiello F, Finocchi V, Fantozzi LM, Simonetti G (2002) Hemodynamic Modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences **Am J Neuroradiol** 23: 1342-1345
- 17 Brix G (1992) Bildgebungssequenzen und Bildkontraste. In: Reiser M, Semmler W (eds) Magnetresonanztomographie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. pp 57-58
- 18 Bronner LL, Kranter DS, Manson JE (1995) Primary prevention of stroke. **N Engl J Med** 333: 1392-1400
- 19 Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L (2001) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. **J Am Coll Cardiol** 38: 1589-1595
- 20 Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L (2004) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. **Neurosurgery** 54: 318-324
- 21 Buser PT, Zuber M, Rickenbacher P, Erne P, Jenze HR, Burkhardt D (1997) Age-dependant prevalence of cardioembolic sources by TEE: diagnostic and therapeutic implications. **Echocardiography** 14: 597-605
- 22 Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2000) Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. **Magn Reson Med** 44: 466-473
- 23 Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2002) Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. **Stroke** 33: 1146-1151
- 24 Cavatas Group (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomised trial. **Lancet** 357: 1729-1737
- 25 Cha S (2003) Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 11: 403-413
- 26 Creutzfeld OD (1993) Allgemeine Neurophysiologie der Hirnrinde. In: Creutzfeld OD (ed) Cortex cerebri. Springer, Berlin
- 27 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silver S, Thomsen T, Wood D (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practise. Third Joint task force of european and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practise. **Eur Heart J** 24: 1601-1610
- 28 Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ed) (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Deutscher Ärzteverlag, Köln
- 29 Diener HC, Putzki N (eds) (2008) Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart

- 30 Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K (1986) Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu heart program. **JAMA** 255: 2311-2314
- 31 Duyn JH, van Gelderen P, Frank JA, Mattay VS, Moonen CT (1994) 3D bolus tracking with frequency-shifted BURST MRI. **J Comput Assist Tomogr** 18: 680-687
- 32 Eckstein HH, Maeder N, Allenberg JR (1999) Carotid surgery for prophylaxis of ischemic stroke. **Chirurg** 70: 353-363
- 33 Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. **Lancet Neurol** 7: 893-902
- 34 Essig M, Giesel F, Le Huu M, Stieltjes B, von Tengg H, Lieber MA (2004) Perfusion MRI in CNS disease: current concepts. **Neuroradiology** 46:201-207
- 35 European Carotid Surgical Trialists Collaborative Group (1991) MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. **Lancet** 337: 1235-1243
- 36 European Carotid Surgical Trialists Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis. Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). **Lancet** 351: 1379-1387
- 37 Executive Committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. **JAMA** 273: 1421-1428
- 38 European Stroke Initiative Executive Committee (2004) Recommendations for stroke management: update 2003. **Cerebrovasc Dis** 17: 15-29
- 39 Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) **JAMA** 285: 2486-2497
- 40 Fahrmeier L, Kneip T, Lang S (eds) (2007) Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 41 Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB (1994) Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. **Neurology** 44: 1046-1050
- 42 Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, Garrido L, Belliveau JW, Rosen BR, Brady TJ (1991) Contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. **Magn Reson Med** 17: 336-347
- 43 Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI (1999) Perspective association of fasting insulin, body fat distribution and diabetes with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigation. **Diabetes Care** 22: 1077-1083
- 44 Gaethgens P (1992) Physiologie des Blutes. In: Deetjen P, Speckmann EJ (eds) Physiologie. Urban & Schwarzenberg, München. pp 261-290
- 45 Gaines PA, Randall MS (2005) Carotid artery stenting for patients with asymptomatic carotid disease (and news on TACIT). **Eur J Vasc Endovasc Surg** 30: 461-463
- 46 Gardner MJ, Altman DG (1988) Calculating confidence intervals for regression and correlation. **Br Med J** 296: 1238-1242
- 47 Gaudiello F, Colangelo V, Bolacchi F, Melis M, Gaudini R, Garaci FG, Cozzolino V, Floris R, Simonetti G (2008) Sixty-four-section CT cerebral perfusion evaluation in patients with carotid artery stenosis before and after stenting with a cerebral protection device. **AJNR** 29: 919-923
- 48 Gauvrit JY, Delmaire C, Henon H, Debette S, Koussa MA, Leys D, Pruvo JP, Leclerc X (2004) Diffusion/Perfusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting. **J Neurol** 251: 1060-1067
- 49 Giesel FL, Wüstenberg T, Bongers A, Weber MA, Zechmann C, Baudendistel KT, von Tengg-Koblig H, Hahn HK, Essig M, Kauczor HU (2005) MR-basierte Methoden der funktionellen Bildgebung des zentralen Nervensystems. **Rofo** 177: 714-730
- 50 Grunwald IQ, Suppran T, Politi M, Struffert T, Falkai P, Krick C, Backens M, Reith W (2006) Cognitive changes after carotid artery stenting. **Neuroradiology** 48:319-323
- 51 Grunwald IQ, Politi M, Reith W, Krick C, Karp K, Zimmer A, Struffert T, Roth C, Kühn AL, Haass A, Papanagiotou P (2009) Hyperperfusion syndrome after carotid stent angioplasty. **Neuroradiology** 51: 169-174
- 52 Gurm HS, Nallamothu BK, Yadav J (2008) Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a metaanalysis. **Eur Heart J** 29: 113-119
- 53 Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPHIRE Investigators (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. **N Eng J Med** 358: 1572-1579
- 54 Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S (1997) Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. **Stroke** 28:26-30
- 55 Hagen T, Bartylla K, Stoll M, Piepgras U (1997) MR-Perfusionsuntersuchung beim Hirninfarkt. **Radiologe** 37: 865-870
- 56 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. **Lancet** 363: 1491-1502
- 57 Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D; MRC Asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. (2010) 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. **Lancet** 376: 1074-1084
- 58 Heiland S, Kreibich W, Reith W, Benner T, Dörfler A, Forsting M, Sartor K (1998) Comparison of echo-planar sequences for perfusion-weighted MRI: which is best? **Neuroradiology** 40: 216-221

- 59 Heiss WD, Rosner G (1983) Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. **Ann Neurol** 14: 294-301
- 60 International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dormann PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. **Lancet** 375: 985-997
- 61 Isaka Y, Nagano K, Narita M, Ashida K, Imaizumi M (1997) High signal intensity on T2-weighted magnetic resonance imaging and cerebral hemodynamic reserve in carotid occlusive disease. **Stroke** 28: 354-357
- 62 Iso H, Kitamura A, Shinamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Iida M, Komachi Y (1995) Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. **Stroke** 26: 767-773
- 63 Johnson KM, Tao JZ, Kennan RP, Gore JC (2000) Intravascular susceptibility agent effects on tissue transverse relaxation rates in vivo. **Magn Reson Med** 44: 909-914
- 64 Josse M, Touboul P, Mas J, Laplane D, Boussier M (1987) Prevalence of asymptomatic internal carotid artery stenosis. **Neuroepidemiology** 6: 150-152
- 65 Kajimoto K, Moriwaki H, Yamada N, Higashida K, Kobayashi J, Miyashita K, Naritomi H (2003) Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion-weighted magnet resonance imaging: comparison with positron emission tomography values in chronic occlusive carotid disease. **Stroke** 34: 1662-1666
- 66 Kaku Y, Yoshimura S, Kokuzawa J (2004) Factors predictive of cerebral hyperperfusion after carotid angioplasty and stent placement. **Am J Neuroradiol** 25: 1430-1408
- 67 Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, Piechowski-Jozwiak B, Dewarrat A, Ruchat P, Von Segesser L, Bogousslavsky J (2005) Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. **Stroke** 36: 21-26
- 68 Kastrup A, Gröschel K (2007) Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. **Acta chir belg** 107: 119-128
- 69 Kim JH, Lee SJ, Shin T, Kang KH, Choi PY, Kim JH, Gong JC, Choi NC, Lim BH (2000) Correlative assessment of hemodynamic parameters obtained with T2-weighted perfusion MR imaging and SPECT in symptomatic carotid artery occlusion. **Am J Neuroradiol** 21: 1450-1456
- 70 Kistler JP, Buonanno FS, Gress DR (1991) Carotid endarterectomy-specific therapy based on pathophysiology. **N Engl J Med** 325: 505-507
- 71 Kleihues P, Kiessling M, Wiestler OD, Aguzzi A (2001) Folgen fokaler zerebraler Ischämie. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (eds) Pathologie. Urban & Fischer, München, Jena, p 253
- 72 Kluytmans M, van der Grond J, Viergever MA (1989) Gray matter and white matter perfusion imaging in patients with severe carotid artery lesions. **Radiology** 209: 675-682
- 73 Ko NU, Achrol AS, Martin AJ, Chopra M, Saloner DA, Higashida RT, Young WL (2005) Magnetic resonance perfusion tracks ¹³³Xe cerebral blood flow changes after carotid stenting. **Stroke** 36: 676-678
- 74 Kolmogorov AN (ed) (1977) Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung Band 2, 3. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 75 Krajickowa D, Krajina A, Nova M, Raupach J (2005) Fatal intraventricular hemorrhage after the extra-cranial carotid artery angioplasty and stent placement. **Cardiovasc Intervent Radiol** 28: 502-505
- 76 Krix M, Kauczor HU, Delmore S (2003) Quantification of tissue perfusion with novel ultrasound methods. **Radiologe** 43: 823-830
- 77 Kucharczyk J, Vexler ZS, Roberts TP, Asgari HS, Mintorovitch J, Derugin N, Watson AD, Moseley ME (1993) Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia. **Radiology** 188: 711-717
- 78 Larsen B, Lassen NA (1979) Regulation of cerebral blood flow in health and disease. **Adv Neurol** 25: 7-22
- 79 Lauffer RB (1990) Magnetic resonance contrast media. Principles and progress. **Magn Reson Q** 6: 65-84
- 80 Link J, Manke C, Rosin L, Borisch I, Töpel I, Horn M, Mann S, Jauch KW, Bogdahn U, Feuerbach S, Kasprzak P (2000) Karotisendarterektomie und Karotisstenting. Pilotstudie eines prospektiven, randomisierten und kontrollierten Vergleichs. **Radiologe** 40: 813-820
- 81 Lishmanov Y, Shvera I, Ussov W, Shipulin V (1997) The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cerebral blood volume studied by SPECT. **J Neuroradiol** 24: 155-162
- 82 Lyrer PA (2000) Risikofaktoren und Prävention eines ersten Hirnschlages. Teil 2-Kardiovaskuläre Erkrankungen. **Schweiz Ärztezeitung** 81: 927-933
- 83 Lythgoe DJ, Ostergaard L, William SC, Cluckie A, Buxton-Thomas M, Simmons A, Markus HS (2000) Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Magn Reson Imaging** 18: 1-11
- 84 Maeda M, Yuh WTC, Ueda T, Maley JE, Crosby DL, Zhu MW, Magnotta VA (1999) Severe occlusive carotid artery disease: hemodynamic assessment by MR perfusion imaging in symptomatic patients. **Am J Neuroradiol** 20: 43-51
- 85 Mann H, Whitney D (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. **Annals of mathematical statistics** 18: 50-60
- 86 Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators (2010) The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. **Stroke** 41: 31-34
- 87 Martin AJ, Saloner DA, Roberts TPL, Roberts H, Weber OM, Dillon W, Cullen S, Halbach V, Dowd CF, Higashida RT (2005) Carotid stent delivery in an XMR suite: immediate assessment of the physiologic impact of extracranial revascularisation. **Am J Neuroradiol** 26: 531-537
- 88 Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albuquer JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. **NEJM** 355: 1660-1671

- 89 Masuhr KF, Neumann M (eds) (2005) Neurologie, 5. überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, Stuttgart
- 90 Mathias K (1981) Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterienobstruktionen. **Angio** 3: 47-50
- 91 Mathias K (2004) Endovaskuläre Behandlung der Karotisstenose. **J Kardiologie** 11: 217-224
- 92 Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS, Witek JJ (1998) Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. **Circulation** 97: 1239-1245
- 93 Matsubara S, Moroj J, Suzuki A, Sasaki M, Nagata K, Kanno I, Miura S (2009) Analysis of cerebral perfusion and metabolism assessed with positron emission tomography before and after carotid artery stenting. **J Neurosurg** 111: 28-36
- 94 Mattle H, Arnold M, Barth A (2000) Praktisches Vorgehen beim Hirninfarkt: Diagnostik. **Schweiz Ärztezeitung** 81: 739-746
- 95 Maurer AH, Siegel A, Comerota AJ, Morgan WA, Johnson MH (1990) SPECT quantification of cerebral ischemia before and after carotid endarterectomy. **J Nucl Med** 31: 1412-1420
- 96 McCabe DJH, Brown MM, Clifton A (1999) Fatal cerebral reperfusion hemorrhage after carotid stenting. **Stroke** 30: 2483-2486
- 97 Meyers PM, Phatouros CC, Higashida RT (2006) Hyperperfusion syndrome after intracranial angioplasty and stent placement. **Stroke** 37: 2210-2211
- 98 Miles KA, Hayball MP, Dixon AK (1993) Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. **Radiology** 188: 405-411
- 99 Mitchell SA, Wei H, Lee JH, Patlak CS, Springer CS (1993) Susceptibility changes following bolus injections. **Magn Reson Med** 29: 700-708
- 100 Modan B, Wager DK (1992) Some epidemiological aspects of stroke: mortality/morbidity trends, age, sex, race, socioeconomic status. **Stroke** 23: 1230-1236
- 101 Morrish W, Grahovac S, Douen A, Cheung G, Hu W, Farb R, Kalapos P, Wee R, Hudon M, Agbi C, Richard M (2000) Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis. **Am J Neuroradiol** 21: 1911-1916
- 102 Moseley ME, Vexler Z, Asgari HS, Mitorovitch J, Derugin N, Rocklage S, Kucharczyk J (1991) Comparison of Gd- and Dy-chelates for T2* contrast-enhanced imaging. **Magn Reson Med** 22: 259-264
- 103 Mosso M, Baumgartner RW (2000) Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie **Schweiz Med Wochenschr** 130: 1226-1230
- 104 Mukherjee P, Kang HC, Videen TO, McKinstry RC, Powers WJ, Derdeyn CP (2003) Measurement of cerebral blood flow in chronic carotid occlusive disease: comparison of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging with positron emission tomography. **Am J Neuroradiol** 24: 862-871
- 105 Nasel C, Azizi A, Wilfort A, Mallek R, Schindler E (2001) Measurement of time-to-peak parameter by use of a new standardization method in patients with stenotic or occlusive disease of the carotid artery. **Am J Neuroradiol** 22: 1056-1061
- 106 Niesen WD, Rosenkranz M, Eckert B, Meissner M, Weiller C, Sliwka U (2004) Hemodynamic changes of the cerebral circulation after stent-protected carotid angioplasty. **Am J Neuroradiol** 25: 1162-1167
- 107 Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P (1994) Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic vs asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. **Stroke** 25: 1010-1013
- 108 Nighoghossian N, Berthezene Y, Philippon B, Adeleine P, Froment JC, Trouillas P (1996) Hemodynamic parameter assessment with dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in unilateral symptomatic internal carotid artery occlusion. **Stroke** 27: 474-479
- 109 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. **N Engl J Med** 325: 445-455
- 110 Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A; Japanese society for treatment at neck in cerebrovascular disease study group (2007) Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. **J Neurosurg** 107: 1130-1136
- 111 Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. **Magn Reson Med** 36: 715-725
- 112 Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. **Magn Reson Med** 36: 726-736
- 113 Potchen EJ (ed) (1993) Magnetic resonance angiography: concepts and applications. Mosby-year book, St. Louis. pp 473-484
- 114 Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T (2001) Principles and applications of echoplanar imaging: a review for the general radiologist. **Radiographics** 21: 767-779
- 115 Powers WJ (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. **Ann Neurol** 29:231-240
- 116 Prati P, Vanazzo D, Cassaroli M (1992) Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. **Stroke** 23: 1705-1711
- 117 Reiche W, Schäfer R, Müller M, Hermes M (1997) Die zerebrale Perfusionsreserve in Abhängigkeit vom Kollateralisierungstyp bei Patienten mit A.-carotis-interna-Stenosen/-Verschlüssen. **Radiologe** 37: 891-898
- 118 Reith W, Heiland S, Erb G, Benner T, Forsting M, Sartor K (1997) Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MRI in patients with cerebrovascular disease. **Neuroradiology** 39: 250-257
- 119 Reith W, Struffert T, Dorenbeck U, Grundwald IQ (2004) Technik und Vorgehensweise beim Karotis-stenting. **Radiologe** 44: 985-990
- 120 Rempff K, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ (1994) Quantification of regional blood flow and volume by dynamic susceptibility contrast enhanced MR imaging. **Radiology** 193: 637-641

- 121 Rickenbacher P, Zuber M, Buser PT, Lascher TF, Erne P, Jenzer HR, Burckhardt D (1994) Die trans-ösophageale Echokardiographie: Indikationen und Befunde. Erfahrungen aus 3 Zentren. **Ultraschall in Med** 15: 237-242
- 122 Ricotta JJ, Malgor RD (2008) A review of the trials comparing carotid endarterectomy and carotid angioplasty and stenting. **Perspect Vasc Surg Endovasc Ther** 20: 229-308
- 123 Rosen BR, Belliveau JW, Chien D (1989) Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. **MagnReson Q** 5: 263-281
- 124 Sánchez-Arjona MB, Sanz-Fernández G, Franco-Macías E, Gil-Peralta A (2007) Cerebral hemodynamic changes after carotid angioplasty and stenting. **AJNR** 28: 640-644
- 125 Schäfers HJ, Rossaint R (eds) (2003) Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin. pp 131-133
- 126 Schick F (2005) Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT). **Radiologe** 45: 69-88
- 127 Schick F (2006) Sequenzen in der MRT. Teil II. **Radiologe** 46: 803-820
- 128 Schlumpf M (2004) 30 Jahre Ballonkatheter: Andreas Grüntzig, ein Pionier in Zürich (2004) **Schweiz Ärztezeitung** 85: 346-351
- 129 Schoser BG, Heesen C, Eckert B, Thie A (1997) Cerebral hyperperfusion injury after percutaneous transluminal angioplasty of extracranial arteries. **J Neurol** 244: 101-104
- 130 Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. **BMJ** 298: 789-794
- 131 Solomon I (1955) Relaxation processes in a system of two spins. **Phys Rev** 99: 559-565
- 132 SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stिंगele R, Zeumer H, Hacke W (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. **Lancet** 368: 1239-1247
- 133 Statistisches Bundesamt (ed) (2010) Statistisches Jahrbuch 2010 für die Bundesrepublik Deutschland. 1. Ausgabe. Wiesbaden
- 134 Stewart GN (1894) Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it, part I-II. **J Physiol (London)** 15: 1
- 135 Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O'Fallon WM (1981) Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. **Mayo Clin Proc** 56: 533-543
- 136 Tanne D, Goldburt U, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S (1993) Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The sprint study group. **Stroke** 24: 1490-1495
- 137 Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L (1996) Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. **Radiology** 201: 627-636
- 138 The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (1997) **Arch Intern Med** 157: 2413-2446
- 139 Thomas DJ (2005) Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients reflections from SAPPHERE. **Stroke** 36: 912-913
- 140 Trojanowska A, Drop A, Jargiello T, Wojczal J, Szczerbo-Trojanowska M (2006) Changes in cerebral hemodynamics after carotid stenting: evaluation with CT perfusion studies. **J Neuroradiol** 33: 169-174
- 141 Turner R, Le Bihan D, Chesnick AS (1990) Echo-planar imaging of diffusion and perfusion. **Magn Reson Med** 19: 247-253
- 142 Ustrell-Roig X, Serena-Leal J (2007) Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease. **Rev Esp Cardiol** 60: 753-769
- 143 Villinger A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ (1988) Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects
- 144 Vorstand der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2003) Leitlinien zu Stenosen der Arteria carotis. Leitlinien zur Schlafanfallprophylaxe bei Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis communis, interna und externa. **Gefäßchirurgie** 8: 25-28
- 145 Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG (1999) Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. **Stroke** 30: 1780-1786
- 146 Warmuth C, Gunther M, Zimmer C (2003) Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. **Radiology** 228: 523-532
- 147 Weber MA, Kroll A, Günther M, Delorme S, Debus J, Giesel FL, Kauczor HU, Schad LR (2004) Nichtinvasive Messung des relativen zerebralen Blutflusses mit der MR-Blutbolusmarkierungstechnik (Arterial Spin Labeling): Physikalische Grundlagen. **Radiologe** 44: 164-173
- 148 Weber MA, Risse F, Giesel FL, Schad LR, Kauczor HU, Essig M (2005) Perfusionsmessung mit der T2-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie. **Radiologe** 45: 618-632
- 149 Wilcoxon F (1945) Individual Comparisons by ranking methods. **Biometrics Bulletin** 1: 80-83
- 150 Wilkens RH RS (ed) (1996) Neurosurgery. 2nd ed, Vol 1. New York, Mc Graw-Hill
- 151 Wilkinson ID, Griffiths PD, Hoggard N, Cleveland TJ, Gaines PA, Macdonald S, McKevitt F, Venables GS (2003) Short-term changes in cerebral microhemodynamics after carotid stenting. **Am J Neuroradiol** 24: 1501-1507
- 152 WHO/MNH task force on stroke and other cerebrovascular disorders (1989) Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders. **Stroke** 20: 1407-1431
- 153 Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Okazawa H (1998) Cerebral hematocrit decreases with hemodynamic compromise in carotid artery occlusion: a PET study. **Stroke** 29: 98-103
- 154 Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW (1993) Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. **J Neurosurg** 79: 438-489

- 155 Young IR, CoxIJ, Coutts GA, Bydder GM (1989) Some considerations concerning susceptibility, longitudinal relaxation time constants and motion artifacts in vivo human spectroscopy. **Biomed** 2: 329-339
- 156 Zierler KL (1963) Theoretical basis of indicator dilution methods for measuring flow and volume. **Circ Res** 10: 393-407
- 157 van Zijl PC, Eleff SM, Ulatowski JW, Oja JM, Ulug AM, Traystman RJ, Kauppinen RA (1998) Quantitative assessment of blood flow, blood volume and blood oxygenation effects in functional magnetic resonance imaging. **Nat Med** 4:159-167

8 Publikationen

Heinrich C, Hagel C, Fischinger J, Reitnauer K, Lüttges J (2009) Non-metastasized advanced gastric cancer and B-CLL - case report and literature review. **Pathologie** 30: 30

Bei Drucklegung wurde die hier vorliegende Arbeit zur Veröffentlichung der Zeitschrift "Der Radiologe", Springer Verlag Heidelberg, vorgelegt.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung des Dissertationsthemas, die zur Verfügungstellung der Materialien und die freundliche Unterstützung und Beratung und die wertvolle Hilfe bei der Einführung in die wissenschaftliche Forschung.

Herrn Dr. med. Panagiotis Papnagiotou, Frau Dr. med. Maria Politi, Herr Dr. med. Tobias Struffert und Frau PD Dr. med. Iris Grunwald für die hilfreichen Hinweise und wertvollen Diskussionen.

Herrn Dr. rer. nat. Martin Backens für die freundliche Unterstützung bei der Erarbeitung der physikalischen Grundlagen.

Herrn Dr. rer. nat. Christoph Krick für die kompetente Beratung bei der statistischen Datenauswertung.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsklinik des Saarlandes für ihre freundliche Einstellung und Hilfsbereitschaft.

Frau Prof. Dr. med. Jutta Lüttges für ihre wertvollen Anregungen.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie am Klinikum Saarbrücken für ihre motivierenden Worte.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Alice und Elmar, meinen Schwestern Evmarie und Bettina als auch meinem Schwager Ralph für die Unterstützung, den Beistand und die hartnäckige Motivation.