

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Einfluss von hochgradigen Arteria carotis interna Stenosen auf zerebrale Perfusion
und Kognition

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Marlene Kathrin Friederike Heinze
aus Hamburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.02.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Tobias Donner

Arbeitshypothese und Fragestellung	1
1. Einleitung.....	2
1.1. Hintergrund	2
1.2. Pathophysiologie, Diagnostik und klinische Relevanz der ACI-Stenose	3
1.3. Revaskularisierende Therapiemöglichkeiten bei ACI-Stenosen.....	4
1.4. Bildgebungsmöglichkeiten bei Perfusionsstörungen	5
1.4.1. Kontrastmittelgestützte Perfusionsbildgebung.....	5
1.4.2. Arterial Spin Labeling (ASL).....	6
1.5. Einfluss der Perfusion auf Kognition und Demenz	7
1.6. Ziele der Studie und Hypothesen	11
2. Material und Methoden	12
2.1. Erhebung der Stichprobe.....	12
2.2. Untersuchungszeitpunkte	14
2.3. Untersuchungen	14
2.3.1. Klinische Evaluation.....	15
2.3.2. Neuropsychologische Testungen.....	15
2.4. MRT-Protokoll.....	17
2.4.1. Arterial Spin Labeling-Sequenzen	18
2.4.2. Verarbeitung der ASL-Sequenzen mit der ASL-Toolbox	19
2.4.3. Kontrastmittelgestützte Perfusions-MRT (PWI)	19
2.4.4. Verarbeitung der KM-Sequenzen mit AnToNIa	19
2.5. MRT-Auswertung.....	20
2.6. Datenauswertung und statistische Analyse	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Übersicht der Stichproben	23
3.1.1. Umfang der Stichproben	23
3.1.2. Beschreibung der Stichproben.....	23
3.1.2.1. Beschreibung des Baselinekollektives	24
3.1.2.2. Beschreibung des Patientenkollektives.....	25
3.1.2.3. Beschreibung der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“	26
3.2. Perfusionsverhältnisse zum Zeitpunkt T1	27
3.2.1. Baselinekollektiv	27
3.2.2. Patientenkollektiv	28

3.3. Perfusionsverhältnisse nach Revaskularisierung	29
3.3.1. Perfusionsverhältnisse zum Zeitpunkt T3	29
3.3.2. Perfusionsveränderungen im Vergleich von T1 zu T3	30
3.4. Perfusionsveränderungen Stichprobe „Zeitlicher Verlauf“	35
3.5. Bildbeispiele.....	40
3.6. Perfusionsveränderungen und Kognition.....	41
4. Diskussion	43
4.1. Einfluss von ACI-Stenosen auf die zerebrale Perfusion	44
4.2. Perfusionsveränderungen nach Revaskularisierung	46
4.3. Postinterventionelle Hyperperfusion nach Revaskularisierung.....	47
4.4. Modalitätenvergleich der Perfusionsbildgebung bei ACI-Stenosen.....	47
4.5. Einfluss der Perfusionsveränderungen auf die kognitiven Fähigkeiten	48
4.6. Grenzen der Arbeit	50
4.7. Fazit und Perspektiven	51
5. Zusammenfassung/Summary	52
6. Glossar.....	54
7. Literaturverzeichnis	57
8. Danksagung.....	62
9. Lebenslauf	63
10. Eidesstattliche Versicherung.....	65

Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist die Beschreibung des Einflusses hochgradiger, einseitiger, asymptomatischer Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) auf die zerebrale Perfusion und die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten ohne strukturelle Hirnläsionen.

Es soll geprüft werden, ob bei einseitiger ACI-Stenose messbare Perfusionsdifferenzen zwischen den Hemisphären bestehen. In einem zweiten Schritt soll untersucht werden, ob sich die Perfusionsdifferenzen nach revaskularisierender Therapie angleichen. Gleichzeitig sollen mit der Arterial Spin Labeling (ASL)-Perfusions-Magnetresonanztomographie (MRT) und der Kontrastmittel (KM)-gestützten MRT vergleichend zwei bildgebende Verfahren betrachtet werden, welche diese Unterschiede messen können. Die Perfusionsverhältnisse vor und nach Revaskularisierung sollen in Bezug zu Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten, untersucht durch neuropsychologische Testungen, gesetzt werden. Der Fokus der Arbeit liegt auf der Betrachtung der Dynamik der Perfusionsverhältnisse und kognitiven Fähigkeiten im zeitlichen Verlauf. Dazu werden die Untersuchungen jeweils vor und nach Revaskularisierung durchgeführt.

Die Arbeit wird von folgenden Hypothesen geleitet:

Hypothese 1:

Sowohl in der ASL-Bildgebung als auch in der KM-gestützten Bildgebung lässt sich bei Patienten mit einer hochgradigen, einseitigen, asymptomatischen ACI-Stenose vor Revaskularisierung eine interhemisphärielle Perfusionsdifferenz zum Nachteil der ipsilateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre nachweisen. Nach Revaskularisierung lässt sich eine Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz zeigen.

Hypothese 2:

Die ASL-Bildgebung ist in der Analyse der relativen Perfusionswerte der KM-gestützten Bildgebung gleichwertig und somit als nicht-invasive Alternative geeignet.

Hypothese 3:

Bei Patienten ohne strukturelle Hirnläsionen lässt sich nach Wiederherstellung der physiologischen Perfusionsverhältnisse eine Verbesserung der kognitiven Leistungen zeigen.

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Stenosen der ACI werden als asymptomatisch bezeichnet, wenn es keinen Nachweis eines ipsilateralen Hirninfarkts, einer ipsilateralen TIA (transitorische ischämische Attacke)-Symptomatik oder eines ipsilateralen retinalen Gefäßverschlusses gibt.

ACI-Stenosen sind Folge von Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße. Atherosklerose ist ein Krankheitsbild mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung und resultiert aus weit verbreiteten, zahlreichen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus oder Hyperlipoproteinämie (Turan et al. 2010). Durch epidemiologische Untersuchungen wird von einem Vorliegen asymptomatischer, extrakranieller ACI-Stenosen mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ bei 1-3% der deutschen Erwachsenen unter 65 Jahren ausgegangen. Diese Zahl steigt bei den über 65-Jährigen auf 6-15% an (Eckstein et al. 2013).

Bisherige Forschungsergebnisse weisen einen Einfluss von asymptomatischen ACI-Stenosen und Atherosklerose auf die Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten sowie die Entstehung und den Progress demenzieller Entwicklungen nach (Johnston et al. 2004; Mathiesen et al. 2004; Wendell et al. 2012; Lal et al. 2017). Als Ursachen werden die stenosebedingte Hypoperfusion in Verbindung mit strukturellen Hirnläsionen diskutiert (Vermeer et al. 2003; De La Torre 2004; Johnston et al. 2004; Mathiesen et al. 2004; Arvanitakis et al. 2016). Klinisch asymptomatische ACI-Stenosen können diese, in der Bildgebung zu erkennenden, strukturellen Hirnläsionen (sogenannte stumme Infarkte) verursachen. Ob alleinige Hypoperfusion ohne stumme Infarkte die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit ACI-Stenose beeinträchtigt bleibt unklar.

Zahlreiche Studien untersuchten den Effekt einer revaskularisierenden Therapie auf die kognitiven Fähigkeiten und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Es konnten in Studien sowohl positive (De Rango et al. 2008; Chen et al. 2012) als auch ausbleibende bzw. negative Effekte (Chida et al. 2009; Nanba et al. 2012) auf die Kognition nachgewiesen werden.

Zur Untersuchung der zerebralen Perfusionsverhältnisse mittels MRT stehen dem Untersucher mit der kontrastmittelgestützten Perfusionsmessung und der Arterial

Spin Labeling-Perfusionsmessung zwei unterschiedliche Methoden zur Auswahl. Im klinischen Alltag wird hauptsächlich die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung als etablierte Methode eingesetzt. ASL-Perfusionsmessungen nutzen magnetisiertes Blut als endogenes Kontrastmittel und kommen somit ohne Gadolinium-haltige Kontrastmittel aus (Wang et al. 2013).

1.2. Pathophysiologie, Diagnostik und klinische Relevanz der ACI-Stenose

Der Pathophysiologie der ACI-Stenose liegt in der Regel eine Atherosklerose zu Grunde. Diese wird durch Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Übergewicht, Diabetes Mellitus und ein hohes Lebensalter begünstigt (Turan et al. 2010). Es kommt zu einem in der Regel langsam fortschreitendem chronischen Prozess, bei dem entzündliche Mechanismen und Einlagerung von Lipiden sowie anderen fibrösen Materialien in die Gefäßwand zu einer lokalen Verdickung der Gefäß-Intima führen und in einer Plaquebildung resultieren können (Lusis 2000). Besonders gefährdet sind Gefäßabschnitte mit hoher mechanischer Belastung wie Gabelungen, Krümmungen und Abzweigungen (Turan et al. 2010). Durch die Plaquebildung kommt es zu einer Einengung des Gefäßlumens bis hin zu einer relevanten Stenosierung und somit zu einer Einschränkung des Blutflusses durch das Gefäß mit Minderperfusion des dahinterliegenden Gewebes.

Die Diagnose einer relevanten ACI-Stenose wird meist über eine duplexsonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien gestellt. Evaluiert wird die extra- sowie intrakranielle Gefäßsituation (Hennerici & Fazekas 2015). Für die Einschätzung des Schweregrades einer Stenose hat sich die Klassifizierung nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) klinisch etabliert, wobei die Graduierung hauptsächlich über die gemessene Flussgeschwindigkeit erfolgt (Arning et al. 2010). Im ambulanten Kontext wird die Diagnose häufig über MRT- bzw. computertomographische (CT) Angiographie gestellt. Alternativ kann eine Diagnostik durch die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erfolgen, welche für die Gefäßdarstellung noch als Goldstandard gilt. Sie hat jedoch mit der Etablierung von MRT-Angiographie (MRA) und CT-Angiographie (CTA) bei der Diagnostik an Bedeutung verloren (Thomalla et al. 2009).

Patienten mit ACI-Stenosen haben ein erhöhtes Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden (Eckstein et al. 2013). Dabei sind zwei pathophysiologische Mechanismen zu unterscheiden: Einerseits durch arterio-arterielle Embolien, andererseits durch hämodynamische Auswirkungen. Es kann für durch ACI-Stenosen bzw. -Verschlüsse bedingte ischämische Schlaganfälle in Deutschland von einer jährlichen Inzidenz von bis zu 30.000 ausgegangen werden (Eckstein et al. 2013). Eine therapeutische Revaskularisierung dient der Risikoreduktion.

1.3. Revaskularisierende Therapiemöglichkeiten bei ACI-Stenosen

Die interventionell revaskularisierende Therapie einer ACI-Stenose bei symptomfreien Patienten senkt das Schlaganfallrisiko erwiesenermaßen. Daher besteht eine Therapieempfehlung bei asymptomatischen Stenosen ab einem Stenosegrad von 60% gemäß NASCET-Kriterien bei einer Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren und einem periprozeduralen Mortalitätsrisiko von unter drei Prozent (Eckstein et al., 2013).

Zur interventionellen Therapie der ACI-Stenose kann zwischen einer chirurgischen und einer endovaskulären Vorgehensweise entschieden werden. Chirurgisch besteht die Möglichkeit einer konventionellen Thrombendarteriektomie (TEA) oder einer Carotis-Eversions-TEA. Bei der konventionellen TEA wird in Allgemeinanästhesie die ACI frei präpariert und über eine Längsinzision der Thrombus ausgeräumt. Das Gefäß wird anschließend mit einem Patch wieder verschlossen. Bei der Carotis-Eversions-TEA wird das stenosierte Stück der ACI nach ihrer Gabelung abgesetzt und das Innere nach außen gestülpt (Eversion). Es folgt die Anastomosierung.

Endovaskulär besteht die Therapie in der Platzierung eines Stents im stenosierten Gefäßabschnitt. Dazu wird meist die Leistenarterie punktiert und der Stent bis in das betroffene Gefäß vorgeschoben und dort unter röntgenologischer Kontrolle platziert (Coward et al. 2005). Bei aktuell augenscheinlicher Gleichwertigkeit der beiden Verfahren untersuchen große, randomisierte Studien (z.B. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) 2) derzeit, welche der beiden Methoden für welche Patientengruppen geeigneter ist (Bulbulia & Halliday 2013).

1.4. Bildgebungsmöglichkeiten bei Perfusionsstörungen

Zur Diagnostik von Perfusionsstörungen kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz. Im klinischen Kontext ist die Perfusionsbildgebung insbesondere bei akut auftretenden Perfusionsstörungen des Hirnparenchyms in Form von ischämischen Schlaganfällen von Bedeutung, da diese eine unverzügliche Diagnostik und Therapie erfordern. Dabei ist die kraniale Computertomographie (cCT) aufgrund ihrer großen Verfügbarkeit und schnellen Durchführbarkeit oft die erste Maßnahme zur Bildgebung. Im nativen cCT kann eine bereits demarkierte Ischämie oder eine akute Blutung erkannt werden. Mittels CT-Perfusionsbildgebung können qualitative und quantitative Perfusionsparameter erhoben werden. Die CT-Angiographie ermöglicht die Beurteilung des intra- und extrakraniellen Gefäßverlaufes. Nachteilig sind bei dieser Methode die Belastung durch Röntgenstrahlung und die Notwendigkeit von invasiver Kontrastmittelgabe (Thomalla et al. 2009).

Zu einer multiparametrischen MRT zur Schlaganfalldiagnostik gehören im klinischen Alltag üblicherweise DWI (Diffusion Weighted Imaging) Sequenzen, sowie Spin Echo-T1, T2*, Spin Echo-T2 oder FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), MRA und gegebenenfalls PWI (Perfusion Weighted Imaging).

Die DWI-Bildgebung gibt schnell Auskunft über ischämisch geschädigte Areale. Durch den sehr sensitiven Nachweis auch kleinerer Läsionen ist sie der cCT-Bildgebung überlegen (Hennerici & Fazekas 2015). Für die konventionelle DWI-Bildgebung ist ebenfalls die Gabe von Kontrastmittel erforderlich. Die PWI-Bildgebung ermöglicht die Darstellung minderperfundierter Areale (Thomalla et al. 2009).

Weitere bildgebende Verfahren sind die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Sie finden keine Verwendung in der Notfalldiagnostik, jedoch stellt die PET den Goldstandard in der Perfusionsmessung dar (Thomalla et al. 2009).

1.4.1. Kontrastmittelgestützte Perfusionsbildgebung

Die kontrastmittelgestützte Perfusions-MRT ist eine Untersuchungsmethode welche in der klinischen Routine unter Anderem bei Patienten mit akutem Schlaganfall Anwendung findet. Über einen peripher venösen Zugang wird ein Bolus Gadolinium-

haltiges Kontrastmittel appliziert. Anhand der Verteilung des KM-Bolus in den Hirngefäßen und dem Hirngewebe werden hämodynamische Parameter der Hirnperfusion berechnet. Als etabliertes Untersuchungsverfahren diente es im Rahmen dieser Studie zur Beobachtung der Veränderungen der Hämodynamik bei Therapie einer vorbestehenden ACI-Stenose im zeitlichen Verlauf. Zudem wurden die erhobenen Messdaten genutzt um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus der ASL-Bildgebung beurteilen zu können. Bedeutende Nachteile des Verfahrens liegen in der Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe, welche Anwendungseinschränkungen in Form absoluter und relativer Kontraindikationen hat, z.B. bei bestehender Niereninsuffizienz (Gulani et al. 2017).

1.4.2. Arterial Spin Labeling (ASL)

Arterial Spin Labeling ist ein bildgebendes MRT-Verfahren zur Perfusionsmessung im Gewebe. Es ist, anders als KM-gestützte Verfahren, nicht-invasiv und bedient sich des Prinzips eines endogenen Tracers, indem es eine bestimmte Menge Blut markiert (sogenanntes „labeling“) (Golay et al. 2004). Dazu wird nach einer Time of Flight (ToF)-Angiographie der Halsgefäße eine „Labeling Plane“ (Markierebene) über den zuführenden Arterien gewählt. Die Markierung des Blutes erfolgt durch eine Inversion der Protonenspins mittels eines starken Radio Frequenz (RF)-Impulses. Das so magnetisierte Blut wird dann als „endogenes Kontrastmittel“ verwendet und seine Verteilung im Auslesegebiet gemessen (vgl. Abb. 1).



Abb. 1: Sagittale MPRage Aufnahme mit Darstellung von Labeling Plane und Auslesegebiet

Beim Verfahren des für diese Arbeit genutzten pseudocontinuous ASL (pCASL) werden über einen bestimmten Zeitraum aufeinander folgende, sehr kurze RF-Impulse abgegeben. Dies dient zur Verminderung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) und ermöglicht ein effizienteres Markieren als beim pulsed ASL (pASL) Verfahren, für welches eine kontinuierliche RF-Welle zur Inversion genutzt wird (Alsop et al. 2015). Um das Einströmen der markierten Protonen in das Zielvolumen abzuwarten erfolgt die Bildakquisition nach kurzem zeitlichen Abstand. Zusätzlich wird ein Kontrollbild des gleichen Gebiets ohne vorheriges „Labeling“ erstellt. Anschließend lässt sich durch Differenzbildung die Perfusion quantifizieren. Aus den gemessenen Werten lässt sich der zerebrale Blutfluss (Cerebral Blood Flow, CBF) in der Einheit ml/100g Gehirnvolumen/min berechnen. Zusätzlich wird die Bolus Arrival Time (BAT) bestimmt. Es besteht die Gefahr, dass es durch den Verlust von Magnetisierung durch T1-Relaxation über die Zeit zu einer Überschätzung der Hypoperfusion in der ASL-Perfusionsmessung kommen kann (Nael et al. 2013). Durch mehrfache Messzeitpunkte und Unterdrückung des Parenchymsignals kann dieser Effekt verringert werden (Alsop et al. 2015). Die ASL-Perfusionsmessung wurde in Studien gegenüber der KM-gestützten Perfusionsmessung bei stenotischen Gefäßerkrankungen validiert (Martin et al. 2015).

Ein großer Vorteil der ASL-Perfusionsmessung besteht in der nicht-invasiven Verfahrensweise, die Mehrfachmessungen unbedenklich macht und die Anwendbarkeit des Verfahrens auch bei Patienten mit Kontraindikationen für die Gabe von Kontrastmittel ermöglicht. Da die Pathogenese von durch ACI-Stenosen verursachten Schlaganfällen (thromboembolisch, arterio-arteriell, hämodynamisch oder eine Kombination) weiter unklar ist, kommt der ASL-Perfusionsbildgebung eine gesteigerte Bedeutung in der weiteren Forschung zur Ätiologiekklärung zu (Ances et al. 2004).

1.5. Einfluss der Perfusion auf Kognition und Demenz

Eine Assoziation von gemeinhin als asymptomatisch bezeichneten ACI-Stenosen mit kognitiven Defiziten ist bekannt. Die Tromsø-Studie von Mathiesen et al. (2004) untersuchte 189 Patienten mit asymptomatischen ACI-Stenosen und verglich sie mit 201 gesunden Kontrollprobanden. Dabei fielen signifikant schlechtere Ergebnisse der Patienten mit ACI-Stenose in den Bereichen Aufmerksamkeit, psychomotorische

Geschwindigkeit, Gedächtnis und motorische Funktionen auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studie von Johnston et al. (2004). Diese untersuchte Patienten mit asymptomatischer, linksseitiger ACI-Stenose unter der Annahme, dass bei den ausgewählten rechtshändigen Patienten in >98% der Fälle somit die dominante Hemisphäre betroffen ist. Es zeigte sich sowohl eine Beeinträchtigung als auch eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren. Weiter unterstützt werden diese Ergebnisse durch Lal et al. (2017), die 82 Patienten mit einer asymptomatischen ACI-Stenose $\geq 50\%$ sowie eine gesunde Kontrollgruppe (n=62) untersuchten. Die Patienten zeigten Einschränkungen milder bis moderater Ausprägung in den Bereichen Motor-/Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Lernen und Gedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Verschiedene Studien untersuchten auf Grundlage dieser Ergebnisse mögliche Pathomechanismen. Dabei wurden besonders kardiovaskuläre Risikofaktoren, Atherosklerose, strukturelle Läsionen und Hypoperfusion untersucht und diskutiert. Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren (welche auch zur Entstehung von ACI-Stenosen beitragen) und kognitiven Defiziten kamen Studien zu gemischten Ergebnissen: In ihrem Review berichten Gorelick et al. (2011) über einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit vaskulärer und Alzheimer Demenz.

Wendell et al. (2012) untersuchten den Zusammenhang zwischen Atherosklerose der ACI und dem prospektiven Risiko für Demenz sowohl vom vaskulären als auch vom Alzheimer Typ und fanden eine positive Korrelation. Einen solchen Einfluss intrakranieller Atherosklerose auf die Entstehung beider Demenzformen wiesen auch Arvanitakis et al. (2016) nach, wobei die Autoren anmerkten, dass dieser nicht ohne weitere Untersuchungen auf Atherosklerose der großen Gefäße (somit auch Hypoperfusion) übertragen werden könne.

Weiterführend betrachteten Studien die Frage, ob stenosebedingte zerebrale Hypoperfusion nur in Kombination mit stummen Infarkten zu einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten führt, oder ob Hypoperfusion auch unabhängig von strukturellen Schädigungen der Hirnsubstanz ein relevanter Einflussfaktor auf die Kognition ist. Anhand ihrer in der Rotterdam-Kohortenstudie mit 1015 Probanden erhobenen Daten fanden Vermeer et al. (2003) eine signifikante Korrelation zwischen

stummen Infarkten und dem Risiko für Demenz bereits bei Baselinetestung. Weiter zeigten sie eine Korrelation der Zunahme der stummen Läsionen mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im zeitlichen Verlauf.

Demgegenüber fanden Mathiesen et al. (2004) in der Tromsø-Studie keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl stummer Läsionen in den durchgeführten MRT-Untersuchungen und den erhobenen kognitiven Scores. Die bereits zitierte Studie von Johnston et al. (2004) zeigte eine Unabhängigkeit der beschriebenen Korrelation zwischen asymptomatischer ACI-Stenose und demenzieller Entwicklung von vaskulären Risikofaktoren oder Atherosklerose. Ähnlich sprechen auch die Ergebnisse von Scherr et al. (2012) für Hypoperfusion als eigenständigen Einflussfaktor auf die kognitiven Fähigkeiten, da ein schlechterer kognitiver Score bei bestehender asymptomatischer ACI-Stenose auch nach Korrektur für stumme Infarkte Bestand hatte (mit Ausnahme einer untersuchten kognitiven Domäne). Auch Lal et al. (2017) fanden bei einer Subgruppenbetrachtung (n=14 von 82 Patienten) keine Korrelation zwischen Mikroembolisationen der Hirnsubstanz und schlechteren kognitiven Scores. Arvanitakis et al. (2016) beschrieben ebenfalls eine Konsistenz ihrer Untersuchungsergebnisse nach Korrektur für das Vorhandensein von stummen Infarkten. Diskutiert wurde in diesen Studien oftmals die Hypothese, dass Hypoperfusion ein eigenständiger Einflussfaktor auf die Abnahme der kognitiven Fähigkeiten ist. Dabei untersuchten diese Arbeiten jedoch die Perfusionsverhältnisse nicht. Eine Arbeit von T. Wang et al. (Wang, Xiao et al. 2017) wies bei 19 Patienten mit asymptomatischer ACI-Stenose im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv mittels pASL-MRT sowohl einen niedrigeren CBF als auch schlechtere kognitivere Leistungen nach. Diese korrelierten jedoch nicht signifikant miteinander.

Auf Basis dieser Studienergebnisse untersuchten zahlreiche Studien den Effekt einer revaskularisierenden Therapie auf die kognitiven Fähigkeiten. Im Review „Carotid stenosis and the cognitive function“ (Sztriha et al. 2009) wurden 28 Studien zur kognitiven Leistung nach Revaskularisierung betrachtet. Es ergab sich ein gemischtes Bild: Sechzehn Arbeiten berichteten von Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten postinterventionell, elf ergaben keine Veränderungen und eine Studie berichtete von einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zum präinterventionellen Status. Ähnlich wurde die Situation im Review „The Role of

Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Cognitive Performance“ (De Rango et al. 2008) bewertet: Eine Verbesserung der Kognition wurde nach Revaskularisierung durch TEA nur in vier von 25 untersuchten Studien gefunden; in allen anderen (Therapie durch TEA oder Stentimplantation) blieb die kognitive Leistungsfähigkeit gleich oder wurde schlechter.

Kougias et al. (2015) konnten in ihrem Patientenkollektiv ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach Revaskularisierung zeigen. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Therapiemethode, wobei die Stentimplantation gegenüber der TEA sogar noch bessere Resultate erzielte.

Andere Studien fanden gegensätzliche Ergebnisse. So fanden zwei Studien (Chida et al. 2009; Nanba et al. 2012), dass zerebrale Hyperperfusion unmittelbar nach der Revaskularisierung durch TEA zu zerebraler Schädigung und post-operativen kognitiven Einschränkungen führt.

Nur wenige Studien untersuchten bei Patienten mit ACI-Stenosen gleichzeitig Kognition und zerebrale Perfusion vor und nach Revaskularisierung. Chen et al. (2012) fanden in ihrer Studie bei Patienten mit asymptomatischen ACI-Stenosen eine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach endovaskulärer Stentimplantation, jedoch korrelierte diese nicht mit mittels KM-CT gemessenen Änderungen der Perfusionsverhältnisse. Eine weitere Arbeit von T. Wang et al. (Wang, Sun et al. 2017) zeigte ähnliche Ergebnisse: Mittels pASL konnte eine Zunahme des CBF nach Revaskularisierung gezeigt werden, diese korrelierte jedoch nicht mit der Verbesserung der kognitiven Leistungen bei 16 Patienten mit ACI-Stenose.

In Zusammenschau der aktuellen Studienlage bleiben die Zusammenhänge zwischen vaskulären Risikofaktoren, Veränderungen der Hirnperfusion sowie strukturellen Hirnläsionen und ihr Einfluss auf das Entstehen kognitiver Störungen unklar. Vor diesem Hintergrund untersuchte diese Arbeit ein Patientenkollektiv mit asymptomatischer ACI-Stenose ohne strukturelle Hirnläsionen vor und nach revaskularisierender Therapie auf kognitive Defizite und deren Dynamik.

1.6. Ziele der Studie und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die zerebralen Perfusionsverhältnisse von Patienten mit hochgradigen, einseitigen, asymptomatischen ACI-Stenosen ohne strukturelle Hirnveränderungen vor und nach revaskularisierender Therapie zu evaluieren und in Bezug zu ihren kognitiven Fähigkeiten zu setzen.

Zusätzlich soll eine vergleichende Betrachtung der KM-gestützten und ASL-basierten MRT-Perfusionsmessungen durchgeführt werden.

Als leitende Hypothesen werden festgehalten:

Hypothese 1:

Sowohl in der ASL-Bildgebung als auch in der KM-gestützten Bildgebung lässt sich bei Patienten mit einer hochgradigen, einseitigen, asymptomatischen ACI-Stenose vor Revaskularisierung eine interhemisphärielle Perfusionsdifferenz zum Nachteil der ipsilateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre nachweisen. Nach Revaskularisierung lässt sich eine Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz zeigen.

Hypothese 2:

Die ASL-Bildgebung ist in der Analyse der relativen Perfusionswerte der KM-gestützten Bildgebung gleichwertig und somit als nicht-invasive Alternative geeignet.

Hypothese 3:

Bei Patienten ohne strukturelle Hirnläsionen lässt sich nach Wiederherstellung der physiologischen Perfusionsverhältnisse eine Verbesserung der kognitiven Leistungen zeigen.

Zum Einsatz kommen apparative Untersuchungen mittels MRT sowie umfangreiche neuropsychologische Testungen.

2. Material und Methoden

2.1. Erhebung der Stichprobe

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der CONNECT (Brain CONnectivity and Perfusion in Normal aging and Patients with Cerebrovascular risk facTors) Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) erhoben. Ziel der CONNECT-Studie ist die Untersuchung des Einflusses von Veränderungen der zerebralen Perfusion auf die strukturelle und funktionelle Konnektivität des Gehirns. Die Studie ist abgeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt.

Die Rekrutierung erfolgte über die Klinik für Gefäßchirurgie und die Klinik für Neurologie des UKE. Dabei wurden folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt:

Einschlusskriterien:

- Alter > 50 Jahre
- einseitige ACI-Stenose $\geq 70\%$ (gem. NASCET-Kriterien)
- geplante Therapie der Stenose mittels TEA oder endovaskulärer Stentimplantation
- keine strukturellen Hirnläsionen in der CT- oder MRT-Bildgebung, bis auf vom radiologischen Facharzt als unspezifisch beurteilte minimale Leukoaraiose
- keine Vorgeschichte von Schlaganfall, Demenz, Depression, mRS (modified Rankin Scale)-Score von 0 oder 1
- schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.

Ausschlusskriterien:

- Alter < 50 Jahre
- ACI-Stenose der Gegenseite $\geq 60\%$ (gem. NASCET-Kriterien)
- bestehende Kontraindikation zur Durchführung einer MRT-Untersuchung (z.B. Klaustrophobie, Herzschrittmacher, Metallimplantate oder sonstige im Körper gelegene Fremdkörper aus Metall, großflächige Tätowierungen) oder bestehende Kontraindikation gegen die Durchführung einer MRT-

Untersuchung mit KM-Gabe zur Perfusionsmessung mit Gadoliniumhaltigem KM (z.B. bekannte KM-Reaktion/-Unverträglichkeit, Niereninsuffizienz mit einer GFR $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oder Dialysepatienten

- vorbekannte strukturelle Läsionen des Hirnparenchyms
- schwerwiegende systemische Erkrankung mit potentiellen Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, bekannte Demenz
- fehlende Einwilligungsfähigkeit.

Die Entscheidung über Indikation zur und Form der Therapie der ACI-Stenose wurde im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz (neurovaskuläres Board) in Anwesenheit von Neurologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen und Gefäßchirurgen getroffen. Die Therapie der Stenose erfolgte mittels Operation (TEA) oder endovaskulärer Stentimplantation. Alle Patienten wurden in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch über die möglichen Risiken und Vorteile beider Verfahren informiert und fällten ihre Entscheidung in Absprache mit den behandelnden Ärzten. Im postinterventionellen Blutdruckmanagement wurden für den systolischen Blutdruck Zielwerte zwischen 120-140 mmHg angestrebt. Nach endovaskulärer Stentimplantation wurde eine Therapie mit Aspirin und Clopidogrel für zwölf Wochen durchgeführt; Aspirin muss von diesen Patienten lebenslänglich eingenommen werden.

Vor Teilnahme an der Studie wurden alle eingeschlossenen Patienten in einem umfangreichen Gespräch über den Studienverlauf informiert und gaben ihre mündliche und schriftliche Einwilligung. Während eines ausführlichen Erstgespräches wurden klinische und anamnestische Daten erhoben sowie mögliche Ausschlusskriterien abgefragt. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Lokalisation und Schweregrad der Stenose (dopplersonographisch gemäß NASCET-Kriterien bemessen) und welche Form der Therapie zur Revaskularisierung erfolgte. Dokumentiert wurden weiterhin ein aktueller systolischer Blutdruckwert und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, ein aktueller Blutzuckerwert und das Vorliegen eines Diabetes Mellitus, das Bestehen einer Hyperlipoproteinämie sowie ein aktueller Nikotinabusus. Erfragt wurden zusätzlich die aktuelle Medikation sowie der Bildungsstand (in Ausbildungsjahren) eines jeden Patienten.

Zur weiteren studienbezogenen Datenerhebung wurde mit den Patienten an bis zu drei Zeitpunkten jeweils eine neurologische Untersuchung (mit Erhebung des NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) und mRS Scores), MRT-Untersuchungen mit KM-Gabe und die neuropsychologischen Testungen durchgeführt.

Die Erfassung der Daten erfolgten in pseudonymisierter Form, hierüber wurden die Patienten unterrichtet. Jedem Patienten wurde eine ID zugeordnet.

2.2. Untersuchungszeitpunkte

Die Studienbeschreibung sah eine Erstuntersuchung (Zeitpunkt T1), eine Folgeuntersuchung zeitnah nach Intervention (Zeitpunkt T2) und einen Folgetermin nach 6-8 Wochen (Zeitpunkt T3) vor.

Die Untersuchungen an T1 erfolgte dabei ein bis zehn Tage vor der geplanten Revaskularisierung, um die Perfusionsverhältnisse und kognitiven Fähigkeiten bei bestehender Stenose beurteilen zu können. Die Untersuchungen an T2 innerhalb der ersten 72 Stunden postinterventionell dienten der Evaluation einer möglichen reaktiven Hyperperfusion und ihrer Folgen. Für beide Termine waren die Patienten in der Regel stationär aufgenommen. Die Untersuchungen an Folgetermin T3 wurden zwischen sechs bis acht Wochen nach Intervention durchgeführt (vgl. Abb. 2). Dazu wurden die Patienten ambulant einbestellt.

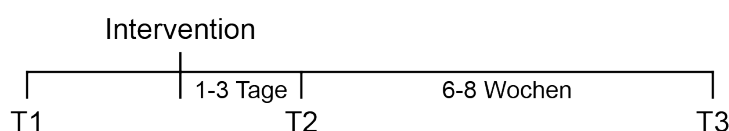


Abb. 2: Zeitliche Abfolge der Untersuchungszeitpunkte

2.3. Untersuchungen

Alle Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die klinische Evaluation sowie die neuropsychologischen Testungen wurden durch Studienärzte durchgeführt.

2.3.1. Klinische Evaluation

Die klinische Evaluation aller in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte zu jedem Zeitpunkt durch eine neurologische Untersuchung sowie der Erhebung des NIHSS-Wertes sowie des mRS-Wertes.

Die NIHSS als Scoringssystem dient im klinischen Alltag der Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung eines Schlaganfalles (Goldstein et al. 1989). Für jeden einzelnen Teilbereich in dem eine Einschränkung, z.B. der Funktion oder der Sensibilität besteht, werden Punkte vergeben. Die Skala reicht dabei von null Punkten bis 42 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl mit einer größeren Einschränkung durch einen Schlaganfall gleichbedeutend ist.

Die mRS ist ebenfalls ein im klinischen Alltag häufig eingesetztes Instrument zur Schweregradeinschätzung eines Schlaganfalles. Die Skala umfasst dabei den Bereich von völliger Gesundheit (Punktwert 0) bis zum Tod (Punktwert 6) (Rankin 1957; Quinn et al. 2009).

2.3.2. Neuropsychologische Testungen

Die neuropsychologischen Testungen beinhalteten zur Evaluation der globalen kognitiven Fähigkeiten den Mini-Mental Status Test (MMST), den DemTect, sowie den Clock Drawing Test (CDT). Zur Testung der exekutiven Funktionen und der kognitiven Flexibilität wurden der Farb-Wort-Test (FWT, auch Stroop-Test genannt) sowie der Trail Making Test-A und -B (TMT-A, -B) angewendet. Die Auswahl der Tests erfolgte auf Basis der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, <http://www.memoryclinic.ch>) Testbatterie (Schmid et al. 2014).

Mini-Mental Status Test

Der Mini-Mental Status Test (MMST, im Englischen auch Mini-Mental Status Examination, MMSE) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten und wird zur Einschätzung des Schweregrades dementieller Erkrankungen eingesetzt. Er enthält elf Aufgaben zu den Gebieten Orientierung, Merkfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit/Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Lesen, Exekution, Schreiben und visuokonstruktive Fähigkeiten. Es können Punktzahlen von 0-30 erreicht werden, wobei 30 einer fehlerfreien Bearbeitung der

Aufgaben entspricht. Verschiedene Autoren geben Cut-Off Werte zur Differenzierung zwischen Normalbefund und pathologischer Auffälligkeit zwischen Werten von 24-26 Punkten an (Folstein et al. 1975).

DemTect

Beim DemTect (auch: Demenz Detektion) handelt es sich, ähnlich wie beim MMST, um ein Screeningverfahren zum Entdecken von dementieller Entwicklung. Er umfasst fünf Aufgaben zu den Themen verbales Gedächtnis (direkter und verzögerter Abruf), Wortflüssigkeit, intellektuelle Flexibilität und Aufmerksamkeit. Die erreichten Punktwerte jedes Aufgabenbereiches werden altersadaptiert (Patientenalter <60 Jahre oder >60 Jahre) umgerechnet und aufsummiert. Die Spannweite der erreichbaren Punktzahl reicht von 0 bis 18. Der Cut-Off-Wert ist mit 13 Punkten definiert. Punktwerte darunter sind als auffällig zu bewerten (9-12 Punkte als milde kognitive Beeinträchtigung, Punktzahlen ≤ 8 als Demenz) und sollten eine Demenzabklärung nach sich ziehen (Kalbe et al. 2004).

Clock Drawing Test

Im Rahmen des CDT wird dem Patienten ein Blatt Papier mit einem eingezeichneten Kreis vorgelegt. Es wird die Aufforderung erteilt, diesen Kreis durch das Einzeichnen des Ziffernblatts sowie zweier Zeiger zu einer Uhr zu ergänzen. Die Zeiger sollen die Uhrzeit „zehn nach elf“ anzeigen. Diese Aufgabe prüft visuokonstruktive und exekutive Fähigkeiten des Getesteten und wird auf einer Skala von 1 (fehlerfrei) bis 6 bewertet, wobei ein Score von ≥ 3 als pathologisch im Sinne einer eventuell bestehenden Demenz anzusehen ist (Shulman et al. 1993).

Nürnberger Altersinventar (NAI): Untertest ‘Farb-Wort-Test’

Das Nürnberger Altersinventar ist eine umfassende Testbatterie, entwickelt und veröffentlicht von den Psychologen Wolf D. Oswald und Ulrich M. Fleischmann im Jahre 1986. Mittels 19 Untertests werden Fähigkeiten in den Bereichen Schnelligkeit und Gedächtnis geprüft. Aus dem Bereich Schnelligkeit wurde der Untertest „Farb-Wort-Test“ verwendet. Dabei wurden dem Patienten nacheinander drei Tafeln (Farbwörter (FWT I), Farbfelder (FWT II), Farbwörter in nicht kongruenter Farbe (FWT III)) vorgelegt. Die Aufforderung lautete, so zügig wie möglich vorzulesen, bzw. die Farbfelder zu benennen. Bewertet wurde die benötigte Zeit als Parameter des

kognitiven Tempos für das korrekte Vorlesen bzw. Benennen (FWT I und II). Bei der letzten Tafel bestand die Anforderung darin, nicht das Farbwort vorzulesen, sondern die Farbe zu benennen, in der es gedruckt ist. Hierzu muss eine Unterdrückung des Routinevorgangs „Lesen“ erfolgen und es wurde der vermehrte Zeitbedarf gegenüber des lediglichen Benennens von Farben als Interferenz gemessen und bewertet (FWT III-II). Für die Auswertung wurde die Entwicklung des Zeitbedarfes über die Zeitpunkte hinweg dokumentiert und mit Werten eines nach Alter und Bildungsgrad normierten Kontrollkollektives verglichen (Bäumler 1985).

Trail Making Test (TMT)-A und -B

Beim TMT-A ist der Patient aufgefordert, die auf einem Blatt Papier verteilten Zahlen von eins bis 25 in aufsteigender Reihenfolge mit einer durchgehenden Linie zu verbinden, ohne dabei den Stift vom Papier abzusetzen.

Der TMT-B ist eine Modifikation des TMT-A. Neben den Zahlen von 1 bis 13 sind die Buchstaben des Alphabetes von A bis L auf dem Papier abgebildet. Die Aufgabenstellung lautet, abwechselnd eine Zahl in der aufsteigenden Reihenfolge mit dem nächstfolgenden Buchstaben im Alphabet zu verbinden (1-A-2-B-3... etc.). Beide Aufgaben sollen so zügig wie möglich bearbeitet werden. Dokumentiert wurde die benötigte Zeit in Sekunden und die Anzahl der gemachten Fehler (Tombaugh 2004; Bowie & Harvey 2006) und mit dem der CERAD-Testbatterie zu Grunde liegenden nach Alter und Bildungsgrad normiertem Kontrollkollektiv verglichen (Schmid et al. 2014).

2.4. MRT-Protokoll

Alle MRT-Untersuchungen im Rahmen der Studie erfolgten an einem 3-Tesla Tomographen (MAGNETOM Skyra syngo MR D13, Siemens, Erlangen, Germany) mit einer Standard-Kopfspule.

Das Studienprotokoll sah für jeden Zeitpunkt (T1-T3) eine MRT-Untersuchung mit folgenden Sequenzen vor.

Strukturelle Bilder: T1 MPRage (Flip Winkel 9°, TR (Time to repeat) 2500 ms, TE (Echozeit) 2,12 ms, inversion time 1100 ms, Matrix 232x288 mm, FOV (Field of View) 193x293 mm), T2 FLAIR (Flip Winkel 150°, TR 9000 ms, TE 90 ms, Schichtdicke 5

mm, inversion time 2500 ms, Matrix 320x270 mm, FOV 194x230 mm), ToF-Angiographie der extrakraniellen Carotisgefäße.

Perfusionssequenzen: ASL-Sequenzen (s.u.), Perfusion Weighted Imaging (PWI) mit Kontrastmittel (s.u.), Resting State fMRT (BOLD), DTI (DWI).

Die DTI-Sequenz wurde nur an T1 gemessen. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug dabei etwa 65 Minuten, respektive 55 Minuten ohne die DTI-Sequenz.

Die strukturellen Bilder fanden Verwendung zur präinterventionellen Evaluation von Läsionen um Patienten gemäß der Ausschlusskriterien identifizieren zu können (Suche nach alten Schlaganfällen, strukturellen Läsionen u.ä.). Weiterhin wurde mittels DWI und FLAIR-Bildgebung nach frischen Läsionen postinterventionell gesucht. Die DTI-Sequenz wurde in der Auswertung zur Erstellung individueller Perfusionskarten genutzt.

2.4.1. Arterial Spin Labeling-Sequenzen

Vor Beginn der Messung musste die Labeling Plane definiert werden. Diese wurde nach Begutachtung einer ToF-Angiographie der Halsgefäße über der ACI proximal der Stenose manuell definiert. Bei Zustand nach Stentimplantation wurde darauf geachtet, die Labeling Plane distal des Stents zu legen, in keinem Fall auf den Stent. Für diese Studie wurde ein pseudocontinuous Arterial Spin Labeling (pCASL) mit Labeling Impuls (Bolus) für eine Dauer von 1500 ms gewählt. Das erste Auslesen erfolgte nach einer Verzögerung (Post Labeling Delay, PLD) von 300 ms und dann im Abstand von 300 ms bis zum letzten PLD bei 3000 ms (insgesamt zehn PLD).

Es wurden zwei Datensätze erstellt: Eine Kontrollmessung und eine mit markiertem („gelabeltem“) arteriellem Blut und diese anschließend voneinander subtrahiert.

Die Sequenzen wurden mit einer TE von 18,2 ms und einer TR von 2900 ms gemessen. Für hohe Bildqualität wurden die Bilder mit Background Suppression aufgenommen und mit 3D GRASE (Gradient and Spin Echo) Technik ausgelesen, dabei war die Matrixgröße 64x48x29 mm für ein FOV von 256x192x80, so dass eine isotrope Nominalauflösung von 4 mm resultierte. Der Schichtabstand betrug 2 mm. Die Echo Train wurde in zwei Segmente geteilt, was einen EPI (Echo Planar Imaging) Faktor von 25 und einen Turbo Faktor von 20 bedingte.

2.4.2. Verarbeitung der ASL-Sequenzen mit der ASL-Toolbox

Zur Auswertung der ASL-Sequenzen mit der ASL-Toolbox der FMRIB Software Library (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) v5.0 der Analysis Group, Oxford, UK, wurde das FSL FMRIB Paket zur Motion Correction verwendet und unter Verwendung weiterer Software-Tools der FSL-Toolbox Karten für Cerebral Blood Flow (CBF) und Bolus Arrival Time (BAT) generiert. Dabei wurden räumliche Glättung und Anpassung der makrovaskulären Komponenten durch die Tools durchgeführt.

2.4.3. Kontrastmittelgestützte Perfusions-MRT (PWI)

Für die kontrastmittelgestützte Perfusions-MRT (PWI) wurde über einen peripher venösen Zugang ein Bolus (0,1 mmol/kg Körpergewicht) Gadolinium-haltiges MRT-Kontrastmittel (DOTAREM®) über eine automatische Pumpe appliziert. Es handelte sich um eine dynamische Sequenz, so dass die Aufzeichnung der Bilder direkt nach KM-Gabe begann. Der Flip-Winkel betrug 90°, die TE betrug 30ms, die TR 1920 ms bei einer Schichtdicke von 4 mm und einem Schichtabstand von 1 mm. Die Matrix betrug 128x128 mm, das FOV betrug 240x240 mm. Für jeden Zeitpunkt wurden 27 Schichten aufgezeichnet.

2.4.4. Verarbeitung der KM-Sequenzen mit AnToNIa

Die Auswertung der KM-Sequenzen erfolgte mit AnToNIa PS (Analysis Tool for Neuro Imaging Data - Perfusion & Stroke). AnToNIa PS ist ein semiautomatisiertes Software Tool zur quantitativen Analyse von PWI-Bildgebung. Es wurde am UKE im Institut für Computational Neuroscience entwickelt. Für eine detaillierte Beschreibung der technischen Grundlagen sowie der einzelnen Arbeitsschritte sei an dieser Stelle auf die Arbeit „AnToNIa perfusion and stroke: A software tool for the multi-purpose analysis of MR perfusion-weighted datasets and quantitative ischemic stroke assessment“ (Forkert et al. 2014) verwiesen.

Die Analyse der kontrastmittelgestützten Perfusions-Sequenzen wurde in Form einer „deconvolution-based analysis“ durchgeführt (Forkert et al. 2014). Zunächst erfolgte eine slice-time correction mittels b-spline interpolation, welche Zeitunterschiede zwischen benachbarten Schnittebenen korrigierte. Im nächsten Schritt erfolgte die automatische Bestimmung der AIF (arterial input function) der kontralateral zur Stenose gelegenen distalen ACI oder proximalen Arteria cerebri media (M1)

Segmente. Diese wurde individuell begutachtet und bei Bedarf manuell korrigiert. Dann folgte die Deconvolution, welche Perfusionskarten für die Parameter CBF (Cerebral Blood Flow) (ml/100g/min), CBV (Cerebral Blood Volume) (ml/100g) und MTT (Mean Transit Time) (s) generierte.

2.5. MRT-Auswertung

Ziel war es, die zerebrale Perfusion jedes Patienten getrennt nach Hemisphären und eingeteilt nach den Versorgungsgebieten (Gefäßterritorien) der einzelnen hirnversorgenden Arterien betrachten zu können, um so individuelle Unterschiede und deren Veränderungen im longitudinalen Verlauf beurteilen zu können.

Die Versorgungsgebiete der Arteria cerebri anterior (ACA) und der Arteria cerebri media (MCA) als Endäste der ACI waren für die Auswertung von besonderem Interesse. Die Territorien der Arteria cerebri posterior (PCA), welche sich aus den Aa. vertebrales bzw. der Arteria basilaris speist, sollten von einer ACI-Stenose nicht oder weniger betroffen sein als die Territorien der MCA und ACA.

Um die Perfusion in den einzelnen Gefäßterritorien auswerten zu können mussten diese als Masken definiert werden. Es wurden auf Basis der Arbeit „Arterial territories of the human brain: Cerebral hemispheres“ (Tatu et al. 1998) manuell Masken für die Gebiete der ACA, MCA und der PCA, orientiert an anatomischen Landmarken, gezeichnet und im MNI (Montreal Neurological Institute) Space definiert (vgl. Abb. 3). Weiterhin wurde das Gebiet der MCA in eine Kernzone und eine Grenzzone unterschieden (vgl. Abb. 4). Dafür wurden manuell die randständigen Bereiche der ACA, MCA und PCA Gefäßterritorien markiert. Die betrachteten Regionen sind somit die Gefäßterritorien der MCA Kernzone und der MCA Grenzzone, der ACA sowie der PCA.

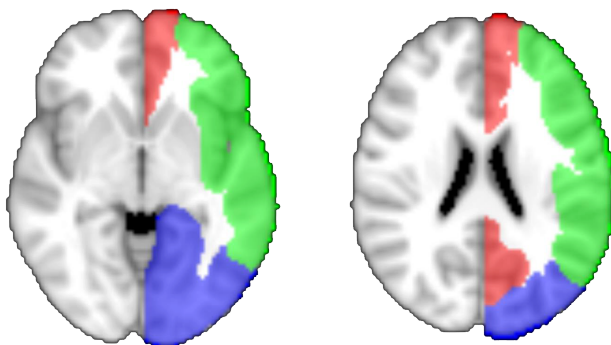


Abb. 3: Manuell erstellte MNI-Masken zur Berechnung der Perfusion innerhalb der einzelnen Gefäßterritorien: ACA (rot), MCA (grün), PCA (blau)

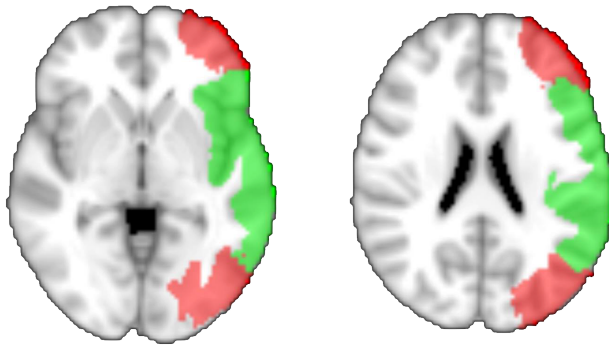


Abb. 4: Manuell erstellte MNI-Masken zur Berechnung der Perfusionswerte der einzelnen Gefäßterritorien der MCA: MCA Kernzone (grün), MCA Grenzzone (rot)

Zur automatisierten Auswertung wurden die Masken mittels Tools aus der FSL-Toolbox auf die individuellen Hirnbilder registriert. Anschließend wurden die Masken über Zwischenschritte (zunächst auf das T1 Bild, dann auf das DTI Bild) auf die individuellen Perfusionskarten registriert. Es lagen dann individuelle Perfusionskarten sowohl für die ASL- als auch für die KM-Sequenzen vor. Die Auslesung der Perfusionswerte erfolgte mittels des FSLstats-Tools aus der Toolbox.

Um eine Vergleichbarkeit der Perfusionswerte im longitudinalen Verlauf und für den interindividuellen Vergleich zu ermöglichen wurden relative Perfusionswerte verwendet. Diese wurden berechnet als

$$\text{Relative Perfusion} = \text{Perfusion}_{\text{ipsilateral}} / \text{Perfusion}_{\text{kontralateral}}$$

Als ipsilateral wurde die zur Stenose ipsilateral gelegene Hemisphäre definiert.

Ein Wert von 1 entspricht bei Betrachtung der relativen Perfusionswerte einer seitengleichen Durchblutung der Hemisphären. Werte über oder unter 1 beschreiben ein Perfusionsungleichgewicht.

Für die rCBF-Werte spricht ein Wert <1 für eine Minderperfusion der von der Stenose betroffenen Hemisphäre, umgekehrt für die Werte rBAT, rMTT und rCBV.

Für die Analyse der ASL-Bildgebung wurden der rCBF und die rBAT einer multivariaten Analyse zugeführt. Zur Analyse der Veränderungen in der KM-Perfusionsbildgebung wurden die Parameter rCBF, rCBV und rMTT herangezogen und einer multivariaten Analyse unterzogen.

2.6. Datenauswertung und statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden Median und Interquartils-Abstand (engl. Interquartile Range, IQR) angegeben, wenn keine Normalverteilung der Daten vorlag. Für normalverteilte Daten wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) angegeben. T-Tests wurden für den Vergleich von Mittelwerten und für Abweichungen vom Testwert 1 benutzt. Um wiederholten Messungen Rechnung zu tragen wurden lineare gemischte Modelle in SPSS angewendet. Um Auswirkungen auf die relativen Perfusionswerte zu untersuchen wurden als feste Effekte der Zeitpunkt, der initiale Stenosegrad, die Gefäßterritorien, eine vorbestehende arterielle Hypertonie und das Alter der Patienten getestet.

Korrelationen zwischen klinischen und kognitiven Daten wurden mit den Perfusionsdaten mittels Korrelation nach Spearman assoziiert. Als Kovarianzstruktur wurde Autoregression erster Ordnung gewählt. Es erfolgte eine Bonferroni Korrektur für multiples Testen. Die Analyse erfolgte explorativ. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht der Stichproben

Für diese Arbeit wurden initial 30 Patienten mit hochgradiger, einseitiger, asymptomatischer ACI-Stenose rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Um verschiedene Fragestellungen zu betrachten wurden drei Stichproben unterschieden.

3.1.1. Umfang der Stichproben

In sieben Fällen wurde das Studienprotokoll nicht komplettiert (fünf Patienten zogen ihre Einwilligung zur weiteren Teilnahme nach den Untersuchungen an T1 zurück, zwei erlitten Komplikationen während der Intervention die zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führten). In drei Fällen machte mangelnde Bildqualität an T1 eine Auswertung nicht möglich, drei weitere Fälle mussten wegen mangelnder Bildqualität an T3 ausgeschlossen werden. An T2 bestanden in einigen Fällen postinterventionelle Schmerzen und Einschränkungen der Mobilität der Patienten, weshalb auf die Untersuchungen verzichtet werden musste.

3.1.2. Beschreibung der Stichproben

Aus allen erhobenen Daten wurden für die Auswertung drei Stichproben unterschieden (vgl. Abb. 5):

Die Stichprobe Baselinekollektiv umfasste 20 Patienten, zu denen alle im Studienprotokoll vorgesehenen Daten (MRT, neuropsychologische Testungen, klinische Daten) an T1 erhoben wurden.

Die Stichprobe Patientenkollektiv umfasste 17 Patienten, zu denen komplette Datensätze an T1 und T3 vorlagen.

Die Stichprobe „zeitlicher Verlauf“ umfasste zwölf Patienten, zu denen die Datensätze zu T1, T2 und T3 vorlagen.

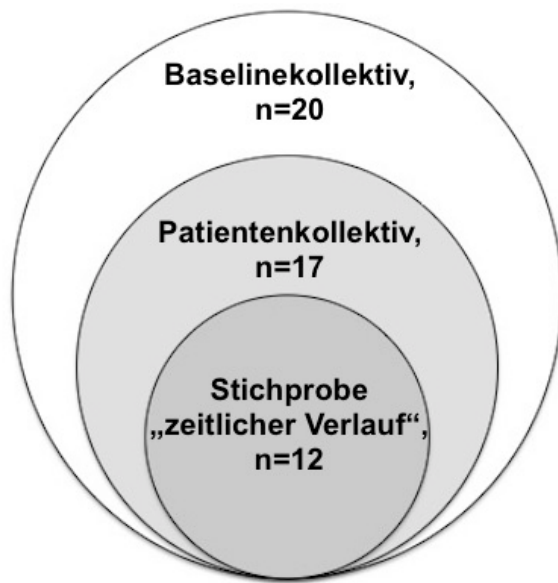


Abb. 5: Übersicht der untersuchten Stichproben

Der T3 lag im Patientenkollektiv im Median bei 49 Tagen (IQR: 43-62,5 Tage) nach Intervention.

3.1.2.1. Beschreibung des Baselinekollektives

Eine Übersicht der klinischen und demographischen Daten des Baselinekollektives findet sich in Tabelle 1.

Von den 20 Patienten waren fünf Frauen, das Alter betrug im Median 68,5 Jahre. Bei 16 Patienten lag ein arterieller Hypertonus vor, bei fünf Patienten bestand ein Diabetes Mellitus, neun Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie, acht Patienten waren aktive Raucher. Im Median hatten die Patienten 15,5 Ausbildungsjahre (Schule, Ausbildung/Universität) absolviert.

Tab. 1: Übersicht demographische und klinische Daten „Baselinekollektiv“, n=20

weibliches Geschlecht, n (%)	5 (25%)
Alter in Jahren, Median (IQR)	68,5 (59-72)
operative Therapie (TEA), n (%)	14 (70%)
Stenose der rechten ACI, n (%)	8 (40%)
NASCET der Stenoseseite in %, Median (IQR)	80 (70-90)
NIHSS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
mRS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
arterielle Hypertonie, n (%)	16 (80%)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (25%)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	9 (45%)
Nikotinabusus, n (%)	8 (40%)
Ausbildungsjahre, Median (IQR)	15,5 (12,5-18)
medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (außer ASS 100mg), n (%)	2 (10%)

3.1.2.2. Beschreibung des Patientenkollektives

Eine Übersicht der klinischen und demographischen Daten des Patientenkollektives findet sich in Tabelle 2.

Von den 17 eingeschlossenen Patienten waren fünf weiblichen Geschlechts. Das Alter zum Zeitpunkt T1 betrug im Median 68 Jahre. In 12 Fällen erfolgte die Therapie der ACI-Stenose operativ, in den übrigen Fällen mittels endovaskulärer Stentimplantation. Bei sieben Patienten befand sich die ACI-Stenose auf der rechten Seite. Der Stenosegrad nach NASCET-Kriterien betrug im Median 80%.

Der NIHSS Score und der mRS-Wert betrugen im Median jeweils null Punkte. Diese Werte änderten sich in keinem Fall im longitudinalen Verlauf, so dass die Werte für alle Zeitpunkte identisch waren. Bei 13 Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, in drei Fällen bestand ein Diabetes Mellitus. Eine Hyperlipoproteinämie lag bei neun Patienten vor, sieben Patienten waren aktive Raucher.

Der Bildungsstand, gemessen in Ausbildungsjahren, betrug im Median 15 Jahre. Bei zwei Patienten enthielt die Medikation an T1 neben ASS 100mg mindestens ein zusätzliches Medikament zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Tab. 2: Übersicht demographische und klinische Daten „Patientenkollektiv“, n=17

weibliches Geschlecht, n (%)	5 (29,4%)
Alter in Jahren, Median (IQR)	68 (58-73)
operative Therapie (TEA), n (%)	12 (70,6%)
Stenose der rechten ACI, n (%)	7 (41,2%)
NASCET der Stenoseseite in %, Median (IQR)	80 (75-90)
NIHSS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
mRS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
arterielle Hypertonie, n (%)	13 (76,5%)
Diabetes Mellitus, n (%)	3 (17,6%)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	9 (52,9%)
Nikotinabusus, n (%)	7 (41,2%)
Ausbildungsjahre, Median (IQR)	15 (12-18)
medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (außer ASS 100mg), n (%)	2 (11,8%)

3.1.2.3. Beschreibung der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“

Eine Übersicht der klinischen und demographischen Daten der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“ findet sich in Tabelle 3.

Diese Subgruppe des Patientenkollektives umfasste jene zwölf Patienten bei denen eine zusätzliche Untersuchung innerhalb der ersten drei Tage nach Intervention (T2) möglich war. Aufgrund mangelnder Bildqualität mussten bei einem Patienten die ASL-Perfusionssequenzen an T2 verworfen werden, die KM-Perfusionssequenzen fanden Verwendung.

Von den zwölf Patienten waren drei weiblichen Geschlechts, das Alter zum Zeitpunkt T1 betrug im Median 67 Jahre. In neun Fällen erfolgte die Therapie der ACI-Stenose operativ, in den übrigen Fällen mittels endovaskulärer Stentimplantation. Der Stenosegrad nach NASCET-Kriterien betrug im Median 80%.

Tab. 3: Übersicht demographische und klinische Daten Stichprobe „Zeitlicher Verlauf“, n=12

weibliches Geschlecht, n (%)	3 (25%)
Alter in Jahren, Median (IQR)	67 (53-74)
operative Therapie (TEA), n (%)	9 (75%)
Stenose der rechten ACI, n (%)	4 (33,3%)
NASCET der Stenoseseite in %, Median (IQR)	80 (70-90)
NIHSS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
mRS an T3 (unverändert zu T1 in allen Fällen), Median (IQR)	0 (0-0)
arterielle Hypertonie, n (%)	10 (83,3%)
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (16,7%)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	5 (41,7%)
Nikotinabusus, n (%)	5 (41,7%)
Ausbildungsjahre, Median (IQR)	14 (12-18)
medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (außer ASS 100mg), n (%)	1 (8,3%)

3.2. Perfusionsverhältnisse zum Zeitpunkt T1

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen beschreiben die Perfusionsverhältnisse bei bestehender ACI-Stenose. Für eine größere Stichprobe wurde das Baselinekollektiv untersucht, zur Evaluation longitudinaler Verläufe das Patientenkollektiv.

3.2.1. Baselinekollektiv

Am Baselinekollektiv wurden für beide Methoden der Perfusionsmessung (ASL und KM-gestützt) die relativen Perfusionswerte nach Territorien getrennt mittels T-Test auf eine signifikante Abweichung von eins getestet (als Maß der Perfusionsungleichheit im Hemisphärenvergleich). Es zeigten sich, nach Methode und Parametern aufgeschlüsselt, folgende Ergebnisse:

In der ASL-Bildgebung waren die Werte des rCBF in der MCA Grenzzone ($p=0,002$) und im PCA-Territorium ($p=0,003$) signifikant unter den Wert von eins erniedrigt. Die rBAT zeigte sich in beiden MCA-Territorien (jeweils $p<0,001$) als im Seitenvergleich signifikant verlängert (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Relative ASL-Perfusionsmesswerte im Baselinekollektiv an T1 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

Territorium:	rCBF		rBAT	
	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	0,969±0,111	0,228	1,052±0,048	<0,001
MCA Grenzzone	0,910±0,114	0,002	1,049±0,037	<0,001
ACA	0,974±0,07	0,116	1,011±0,028	0,088
PCA	0,862±0,183	0,003	1,017±0,037	0,059

In der KM-Bildgebung zeigten sich für das rCBV und die rMTT die Werte in beiden MCA-Territorien (rCBV jeweils $p=0,006$; rMTT $p=0,003$ (Kernzone), $p=0,001$ (Grenzzone)) als deutlich signifikant erhöht bzw. verlängert auf der ipsilateral zur Stenose gelegenen Seite. Auch für die ACA Territorien zeigten sich für diese Parameter signifikante Veränderungen, diese stellten sich jedoch weniger deutlich dar. Die gemessenen rCBF Werte zeigten keine Signifikanzen (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Relative KM-Perfusionsmesswerte im Baselinekollektiv an T1 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

Territorium:	rCBF		rCBV		rMTT	
	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	1,003±0,056	0,831	1,099±0,142	0,006	1,089±0,116	0,003
MCA Grenzzone	1,014±0,058	0,31	1,083±0,120	0,006	1,077±0,076	0,001
ACA	1,018±0,082	0,342	1,053±0,103	0,034	1,043±0,068	0,013
PCA	0,992±0,114	0,747	1,023±0,169	0,551	1,034±0,071	0,05

3.2.2. Patientenkollektiv

Im Patientenkollektiv fand sich annähernd die gleiche Verteilung der Perfusionsdefizite wie im Baselinekollektiv, lediglich die rBAT im Territorium der PCA zeigte sich zusätzlich signifikant ($p=0,003$) (vgl. Tab.6&7, Abb. 6-10).

Tab. 6: Relative ASL-Perfusionsmesswerte im Patientenkollektiv an T1 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

	rCBF		rBAT	
Territorium:	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	0,972±0,107	0,301	1,052±0,049	0,001
MCA Grenzzone	0,905±0,118	0,004	1,053±0,038	<0,001
ACA	0,969±0,07	0,089	1,012±0,03	0,11
PCA	0,854±0,172	0,003	1,02±0,038	0,044

Tab. 7: Relative KM-Perfusionsmesswerte im Patientenkollektiv an T1 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

	rCBF		rCBV		rMTT	
Territorium:	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	1,004±0,044	0,694	1,110±0,149	0,008	1,098±0,123	0,006
MCA Grenzzone	1,017±0,039	0,081	1,089±0,109	0,004	1,077±0,076	0,001
ACA	1,018±0,082	0,374	1,06±0,101	0,028	1,051±0,07	0,011
PCA	0,994±0,107	0,805	1,027±0,168	0,517	1,032±0,077	0,116

3.3. Perfusionsverhältnisse nach Revaskularisierung

Die Perfusionsverhältnisse nach Revaskularisierung wurden durch Messung der relativen Perfusionswerte an T3 im Patientenkollektiv evaluiert und mit den Messwerten an T1 verglichen. Aus den nachstehenden Tabellen 8 und 9 sowie den Abbildungen 6 bis 10 ist eine Regredienz der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung zu ersehen.

3.3.1. Perfusionsverhältnisse zum Zeitpunkt T3

Nach Revaskularisierung ließ sich, mit einer Ausnahme, in keinem Territorium eine signifikante Perfusionsdifferenz nachweisen, unabhängig vom betrachteten Parameter. Lediglich die rMTT zeigte sich im ACA-Territorium weiter als signifikant verlängert, jedoch nicht so stark wie an T1 (vgl. Tab. 8&9, Abb. 6-10).

Tab. 8: Relative ASL-Perfusionsmesswerte im Patientenkollektiv an T3 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

Territorium:	rCBF		rBAT	
	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	1,026±0,084	0,225	1,003±0,042	0,748
MCA Grenzzone	0,996±0,087	0,84	1,006±0,047	0,599
ACA	1,002±0,073	0,916	1,004±0,02	0,454
PCA	0,961±0,161	0,337	1,01±0,058	0,533

Tab. 9: Relative KM-Perfusionsmesswerte im Patientenkollektiv an T3 (Mittelwert, SD) und p-Wert des Abweichens des Mittelwertes von 1

Territorium:	rCBF		rCBV		rMTT	
	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:	Mittelwert, SD:	p-Wert:
MCA Kernzone	0,995±0,045	0,67	1,024±0,065	0,147	1,025±0,066	0,141
MCA Grenzzone	0,993±0,033	0,37	1,004±0,044	0,793	1,016±0,044	0,155
ACA	1,006±0,074	0,749	1,027±0,093	0,253	1,023±0,04	0,029
PCA	0,984±0,109	0,54	0,977±0,13	0,484	1,001±0,032	0,879

3.3.2. Perfusionsveränderungen im Vergleich von T1 zu T3

Im Vergleich der Mittelwerte der relativen ASL-Perfusionsmesswerte mittels T-Test der Mittelwertungleichheit zeigte sich von T1 zu T3 die Zunahme des rCBF im Bereich der MCA Grenzzone als signifikant ($p=0,016$). Die Perfusionsveränderungen in den Territorien der ACA, PCA und MCA Kernzone zeigten sich nicht signifikant (vgl. Tab. 10, Abb. 6). Für die rBAT zeigte sich eine signifikante Änderung der Perfusionsverhältnisse durch Revaskularisierung für die MCA Kernzone ($p=0,004$) und die MCA Grenzzone ($p=0,003$) (vgl. Tab. 10, Abb. 7).

Tab. 10: Relative ASL-Perfusionsmesswerte: p-Wert der Mittelwertungleichheit von T1 vs. T3 als Maß für die Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung

	rCBF	rBAT
Territorium:	p-Wert:	p-Wert:
MCA Kernzone	0,115	0,004
MCA Grenzzone	0,016	0,003
ACA	0,195	0,329
PCA	0,068	0,519

In der KM-Perfusionsbildgebung zeigte sich im Vergleich von T1 zu T3 eine signifikante Abnahme der Parameter rCBV in der MCA Kernzone ($p=0,037$) und MCA Grenzzone ($p=0,007$) und rMTT ebenfalls in der MCA Kernzone ($p=0,039$) und in der MCA Grenzzone ($p=0,007$). In den anderen Gefäßterritorien zeigten sich die Änderungen der relativen Perfusionsverhältnisse ohne Signifikanzen (vgl. Tab. 11, Abb. 8-10).

Tab. 11: Relative KM-Perfusionsmesswerte: p-Wert der Mittelwertungleichheit von T1 vs. T3 als Maß für die Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung

	rCBF	rCBV	rMTT
Territorium:	p-Wert:	p-Wert:	p-Wert:
MCA Kernzone	0,559	0,037	0,039
MCA Grenzzone	0,053	0,007	0,007
ACA	0,649	0,337	0,172
PCA	0,789	0,343	0,137

In den Abbildungen 6-10 sind die Veränderungen der Perfusionsverhältnisse grafisch dargestellt. Unabhängig von Messmodalität, Parameter und Gefäßterritorium ist stets eine Regression der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenzen durch eine Annäherung der mittleren relativen Perfusionswerte an eins an T3 ersichtlich.

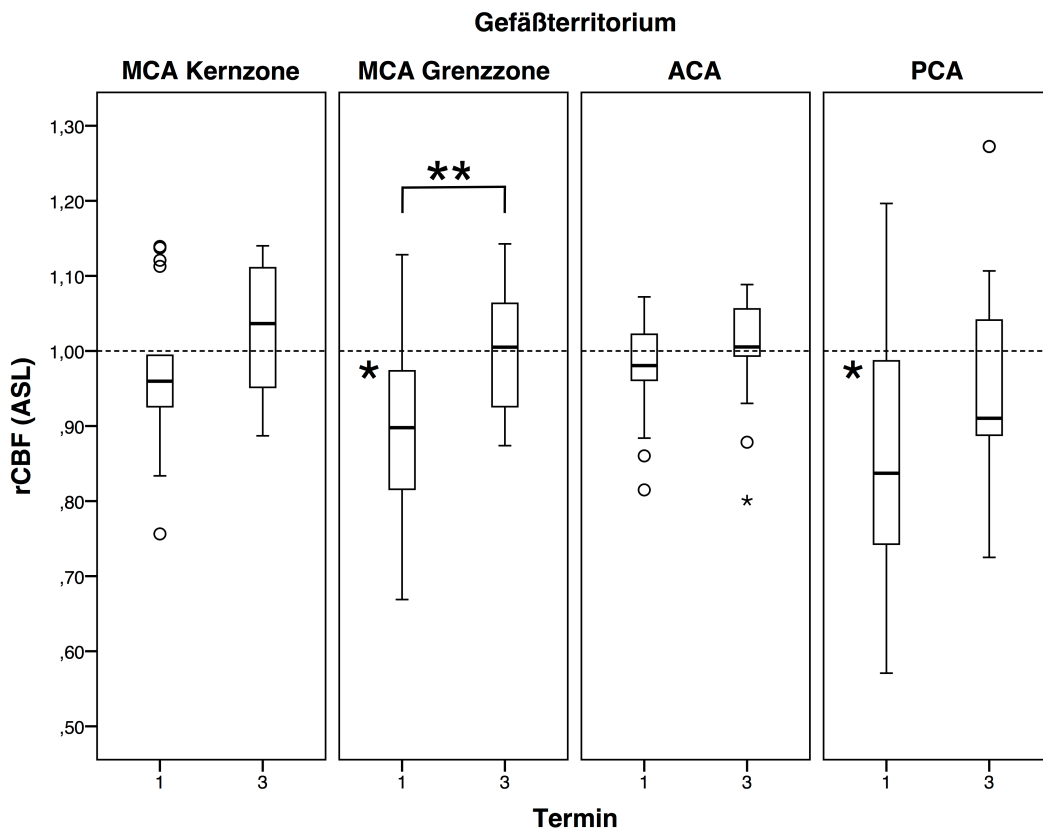


Abb. 6: ASL-Parameter rCBF im Patientenkollektiv.

★ kennzeichnet signifikante Abweichungen des Mittelwertes von 1 an T1.

★★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T3.

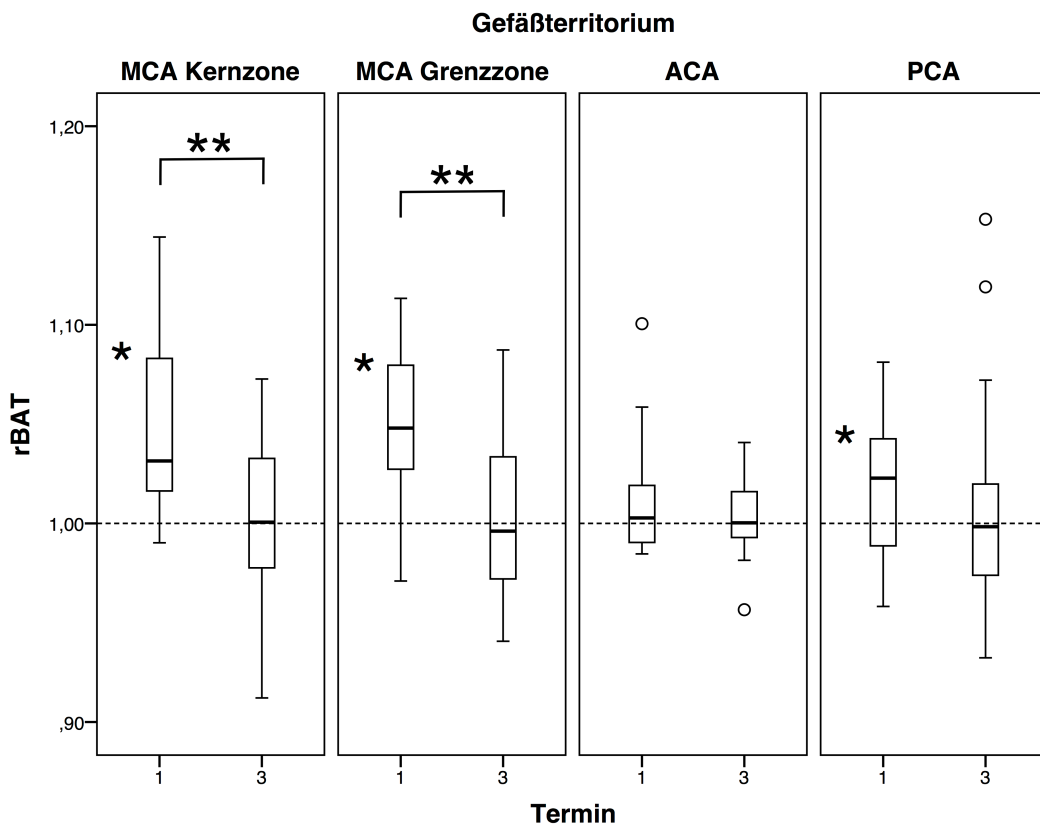


Abb. 7: ASL-Parameter rBAT im Patientenkollektiv.

★ kennzeichnet signifikante Abweichungen des Mittelwertes von 1 an T1.

★★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T3.

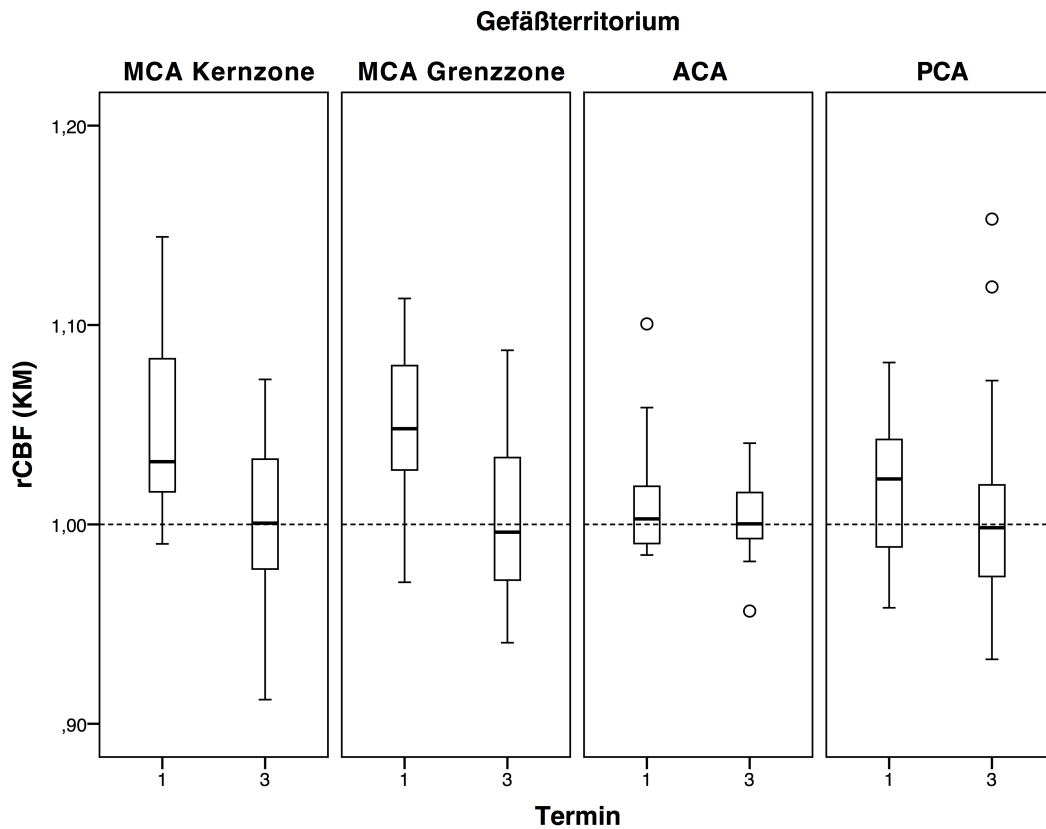


Abb. 8: KM-Parameter rCBF im Patientenkollektiv an T1 und T3. Es konnten für diesen Parameter keine Signifikanzen gezeigt werden

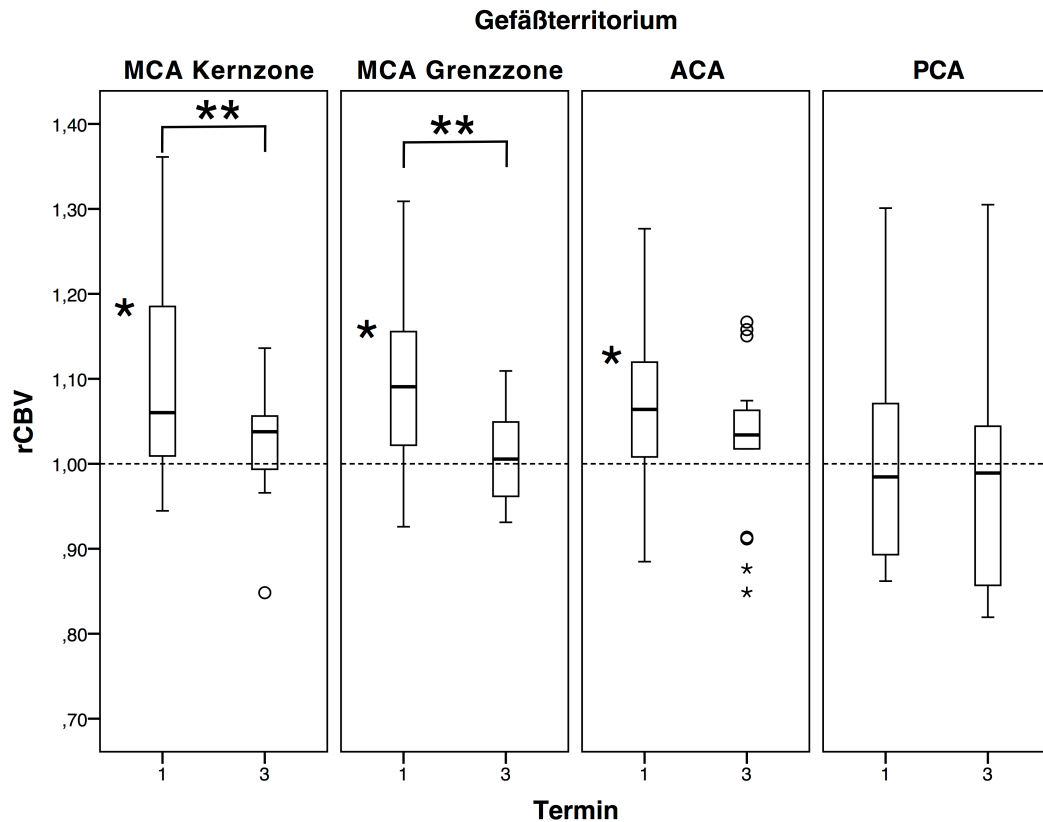


Abb. 9: KM-Parameter rCBV im Patientenkollektiv.

★ kennzeichnet signifikante Abweichungen des Mittelwertes von 1 an T1.

★★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T3.

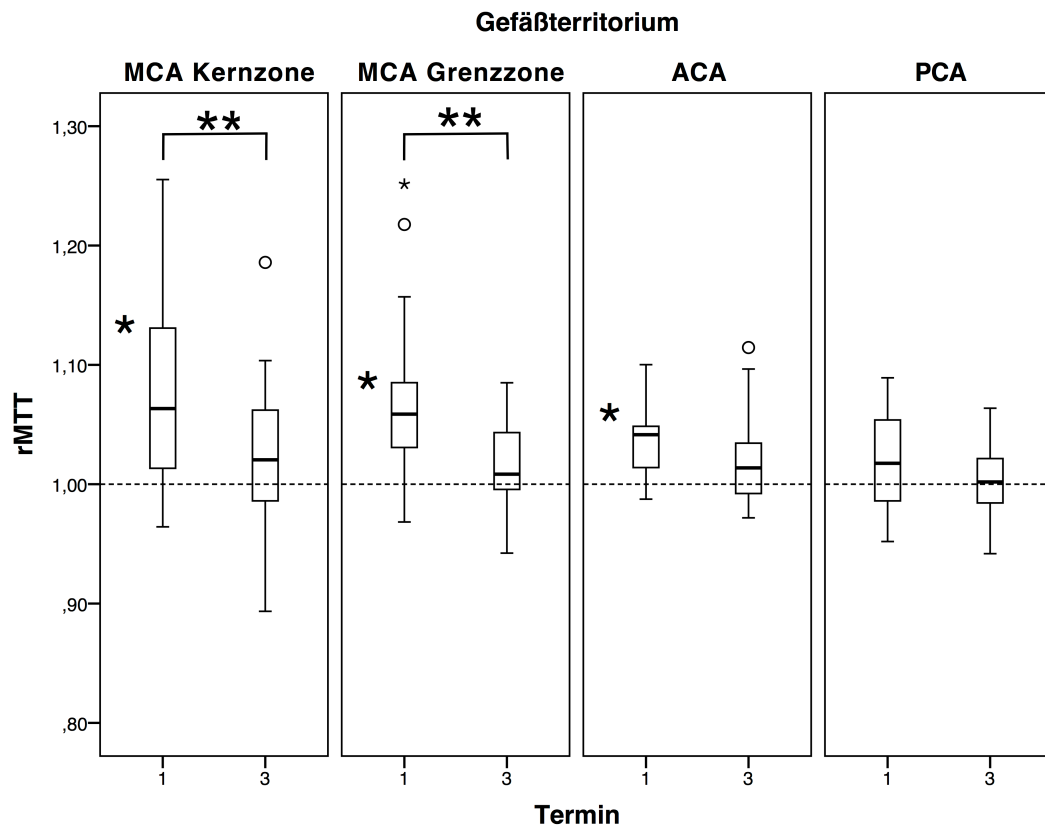


Abb. 10: KM-Parameter rMTT im Patientenkollektiv.

★ kennzeichnet signifikante Abweichungen des Mittelwertes von 1 an T1.

★★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T3.

In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Effekt der Revaskularisierung auf alle Perfusionsparameter. Weiter zeigte sich, dass das Gefäßterritorium einen Einfluss auf die Entwicklung von ASL-rCBF und rMTT hatte (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Einfluss fester Effekte auf die Perfusionsparameter

Perfusionsparameter (abhängige Variable)	p-Wert Termin:	p-Wert Stenosegrad:	p-Wert Territorium:	p-Wert aHT:	p-Wert Alter:
rCBF (ASL)	<0,001	0,185	0,012	0,647	0,408
rBAT (ASL)	<0,001	0,802	0,084	0,096	0,248
rCBF (KM)	0,004	0,42	0,808	0,672	0,604
rCBV (KM)	<0,000	0,868	0,22	0,991	0,511
rMTT (KM)	<0,001	0,862	0,002	0,708	0,181

3.4. Perfusionsveränderungen Stichprobe „Zeitlicher Verlauf“

Diese Stichprobe wurde mit Fokus auf die Fragestellung nach Besonderheiten der Perfusionsveränderungen im Sinne einer reaktiven Hyperperfusion im zeitlichen Verlauf bei Mitbetrachtung der Untersuchung an T2 untersucht. Es wurden die Perfusionsverhältnisse an T1 mit T2 verglichen sowie T2 mit T3.

Dazu wurden zusätzlich Vergleiche zwischen den Gesamthemisphären ohne Aufteilung nach Territorien angestellt. Dabei zeigte sich im Vergleich der ASL-Parameter von T1 zu T2 eine Normalisierung der Parameter rCBF ($p=0,008$) und rBAT ($p=0,002$).

Nach Gefäßterritorien getrennt zeigte sich für die rBAT eine signifikante Abnahme in den Bereichen der MCA Kernzone ($p=0,026$) und MCA Grenzzone ($p=0,034$). Für den Parameter rCBF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (vgl. Tab. 13, Abb. 11&12).

Tab. 13: Relative ASL-Perfusionsmesswerte in der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“: p-Werte der Mittelwertungleichheit von T1 vs. T2 sowie T2 vs. T3 als Maß der Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung

	rCBF		rBAT	
Territorium:	T1 vs. T2, p-Wert:	T2 vs. T3, p-Wert:	T1 vs. T2, p-Wert:	T2 vs. T3, p-Wert:
MCA Kernzone	0,45	0,963	0,026	0,971
MCA Grenzzone	0,147	0,703	0,034	0,614
ACA	0,349	0,972	0,856	0,93
PCA	0,131	0,731	0,823	0,626

Bei Betrachtung der KM-Perfusionsbildgebung im Vergleich der Gesamthemisphären von T1 zu T2 zeigte sich eine signifikante Abnahme des rCBV ($p=0,013$) und der rMTT ($p<0,001$). Der Parameter rCBF zeigte keine signifikanten Veränderungen.

Bei Analyse nach Gefäßterritorien getrennt zeigte sich für das rCBV im Bereich der MCA Kernzone ($p=0,026$) und der MCA Grenzzone ($p=0,039$) ein signifikantes Abweichen von 1. Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede für die rMTT in der MCA Kernzone ($p=0,011$) und der MCA Grenzzone ($p=0,004$) (Tab. 14, Abb. 13-15).

Für beide Messmodalitäten zeigten sich in den Gefäßterritorien der ACA und PCA keine signifikanten Veränderungen von T1 zu T2.

Im Vergleich der relativen Perfusionswerte an T2 und T3 zeigten sich bei Betrachtung aller Perfusionsparameter keine signifikanten Veränderungen der Perfusionsverhältnisse unabhängig vom Gefäßterritorium.

Tab. 14: Relative KM-Perfusionsmesswerte in der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“: p-Werte der Mittelwertungleichheit von T1 vs. T2 sowie T2 vs. T3 als Maß der Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung

	rCBF		rCBV		rMTT	
Territorium:	T1 vs. T2, p-Wert:	T2 vs. T3, p-Wert:	T1 vs. T2, p-Wert:	T2 vs. T3, p-Wert:	T1 vs. T2, p-Wert:	T2 vs. T3, p-Wert:
MCA Kernzone	0,976	0,862	0,05	0,695	0,031	0,908
MCA Grenzzone	0,88	0,226	0,077	0,586	0,012	0,84
ACA	0,87	0,567	0,847	0,552	0,733	0,302
PCA	0,387	0,607	0,749	0,73	0,616	0,883

Die folgenden Abbildungen 11-15 stellen den Verlauf der Perfusionsverhältnisse in der Stichprobe „zeitlicher Verlauf“ über alle drei Messzeitpunkte grafisch dar. Dabei ist, wie im Patientenkollektiv, eine Angleichung der interhemisphäriellen Perfusionsdifferenzen durch Angleichung an 1 bereits an T2 zu erkennen. Signifikante Veränderungen wurden gesondert gekennzeichnet.

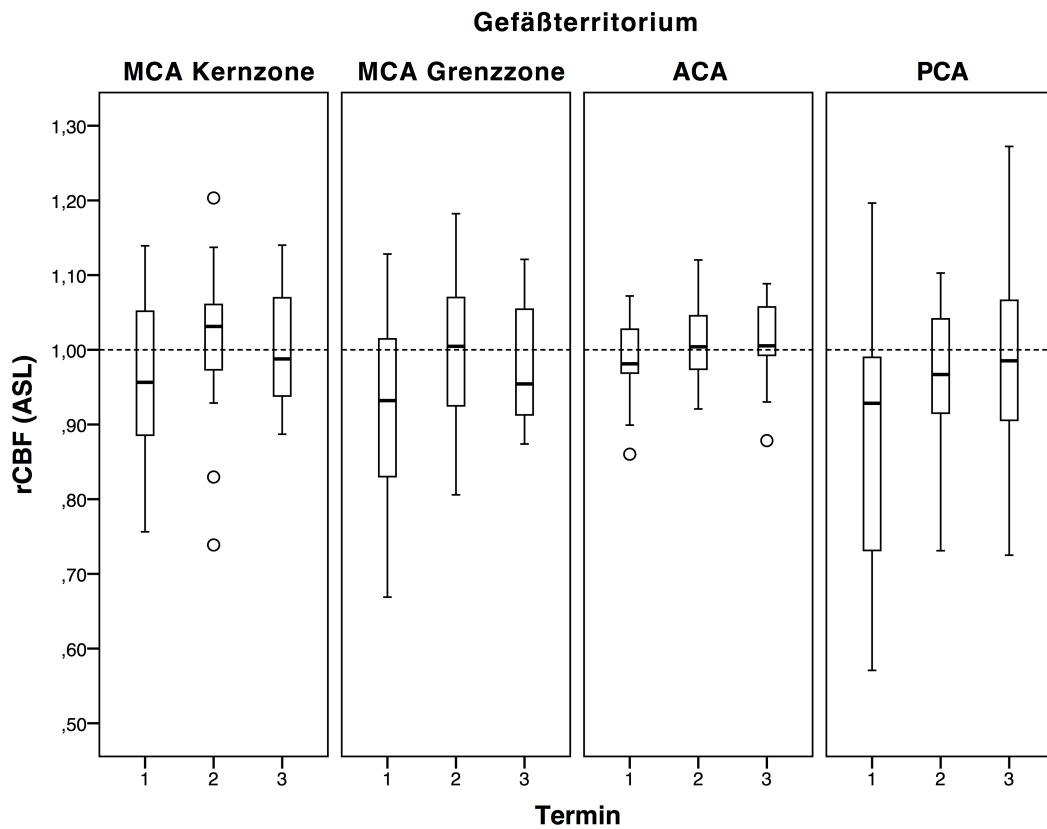


Abb. 11: ASL-Parameter rCBF: Entwicklung der Perfusionsverhältnisse, T1-T3.
Für diesen Parameter fanden sich keine Signifikanzen.

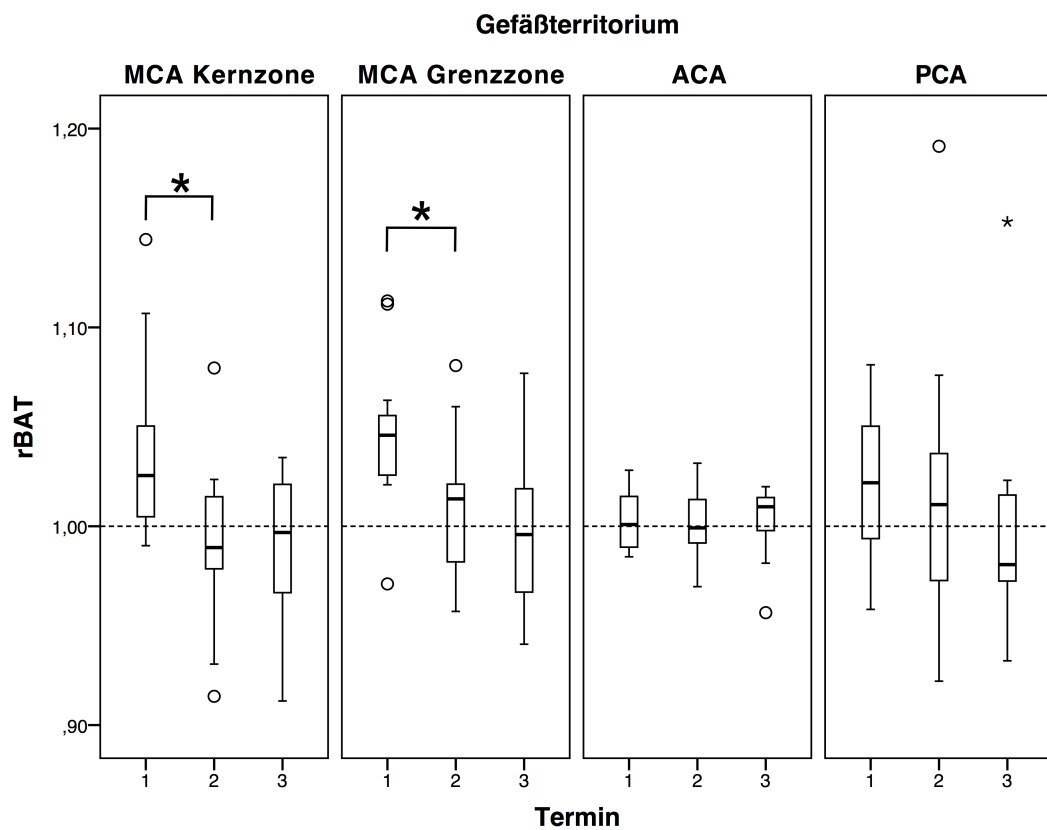


Abb. 12: ASL-Parameter rBAT: Entwicklung der Perfusionsverhältnisse, T1-T3.
★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T2.

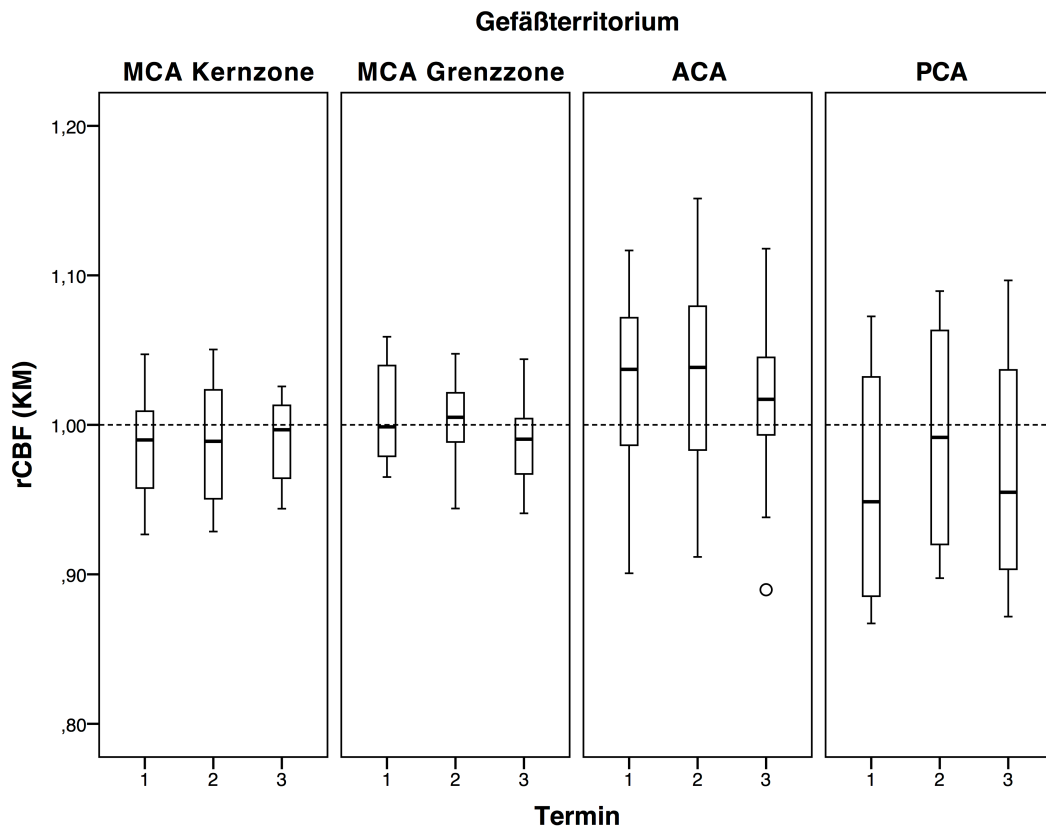


Abb. 13: KM-Parameter rCBF: Entwicklung der Perfusionsverhältnisse, T1-T3.
Für diesen Parameter fanden sich keine Signifikanzen.

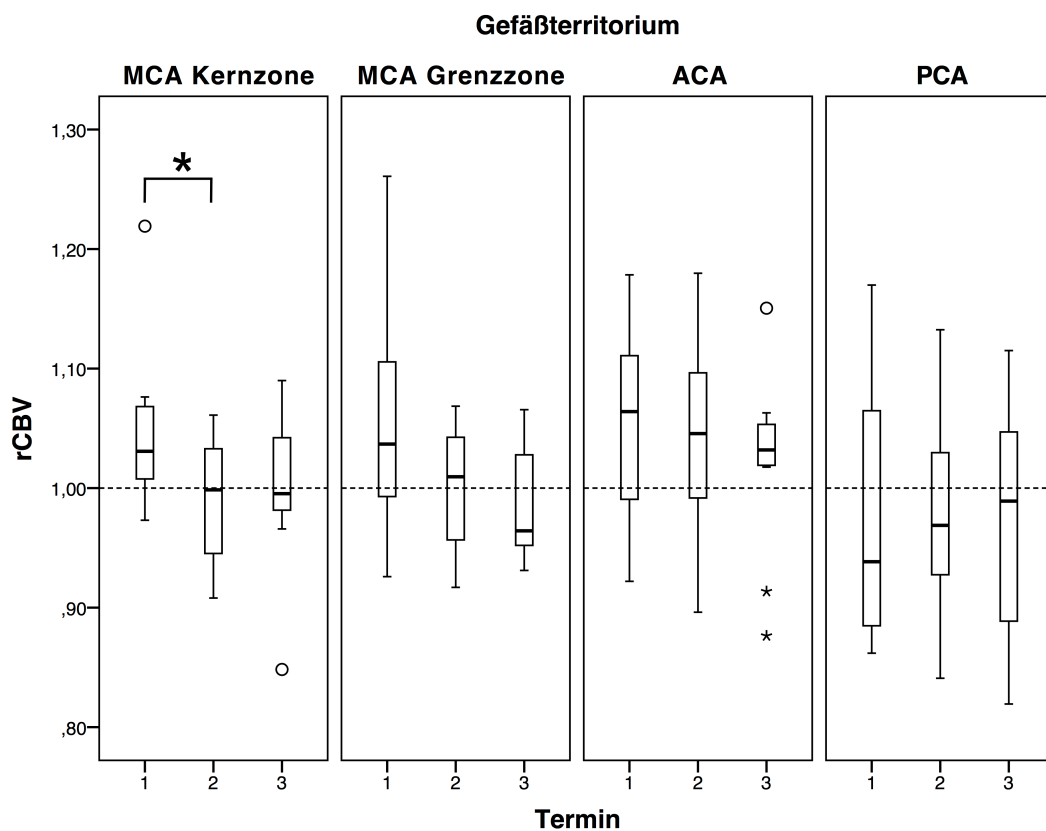


Abb. 14: KM-Parameter rCBV: Entwicklung der Perfusionsverhältnisse, T1-T3.
★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T2.

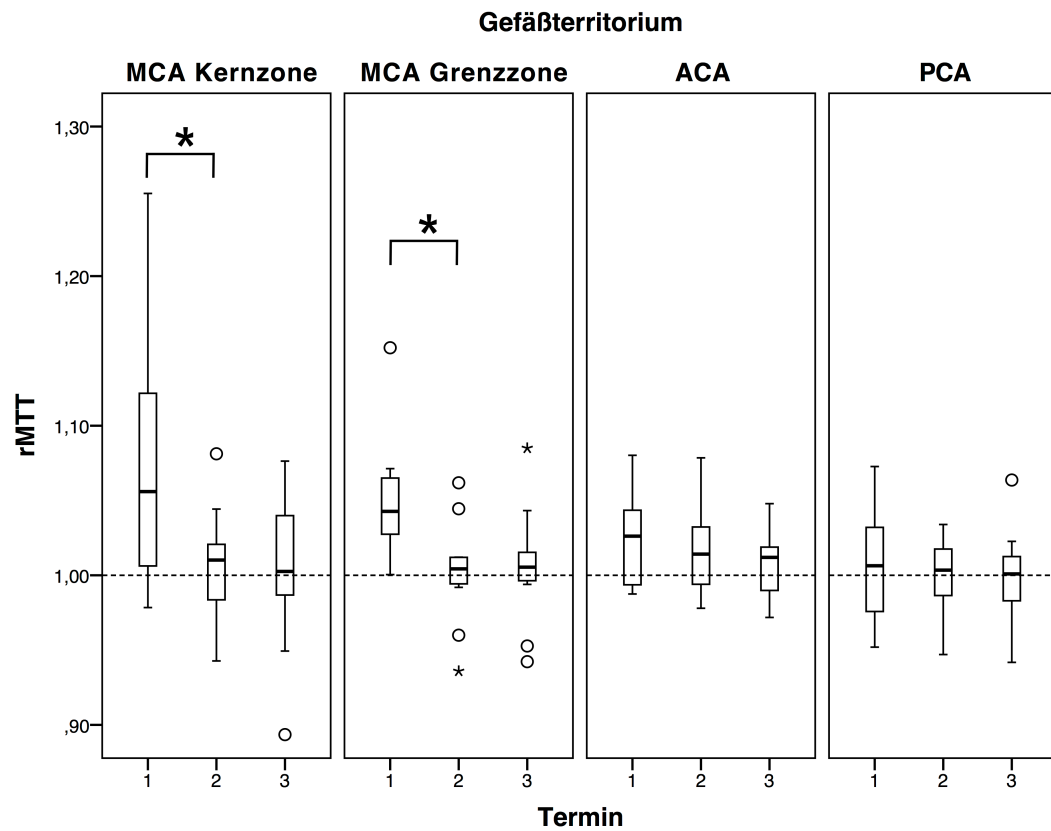


Abb. 15: KM-Parameter rMTT: Entwicklung der Perfusionsverhältnisse über alle drei
★ kennzeichnet signifikante Veränderungen der Perfusionsverhältnisse von T1 zu T2.

3.5. Bildbeispiele

Mittels Tools der FSL-Toolbox wurden individuelle Perfusionskarten erstellt. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Perfusionskarten eines Patienten mit rechtsseitiger ACI-Stenose jeweils vor (T1) und nach (T3) Revaskularisierung. Gebiete mit im interhemisphäriellen und longitudinalen Vergleich auffälligen Perfusionsdifferenzen wurden gesondert markiert. Die Angleichung der Perfusion in diesen betroffenen Arealen ist im Vergleich von T1 zu T3 sichtbar.

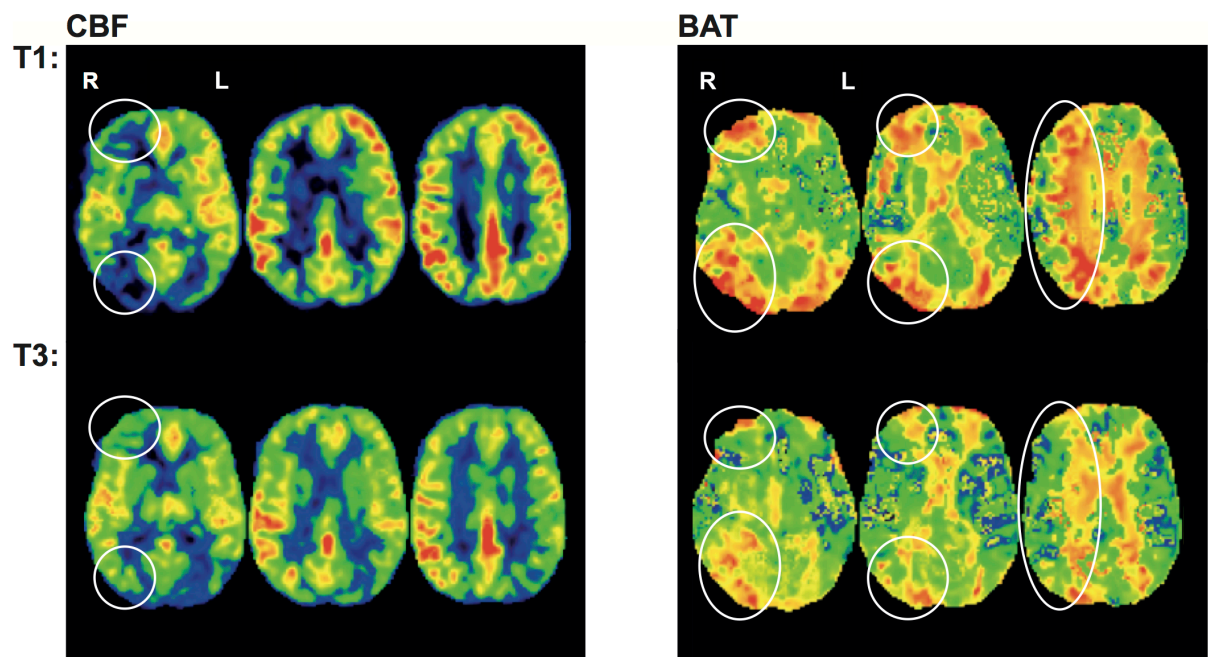


Abb. 16: ASL-Perfusionskarten eines Patienten mit rechtsseitiger ACI-Stenose. An T1 ist in der Heatmap des CBF eine Verminderung des CBF in der rechtsseitigen Hemisphäre im Vergleich zur linken zu sehen. An T3 ist diese weniger stark ausgeprägt. In der Heatmap für die BAT ist die stenosebedingte Verlängerung der BAT in der rechten Hemisphäre an T1 zu ersehen; an T3 scheinen die Hemisphären nahezu ausgeglichen.

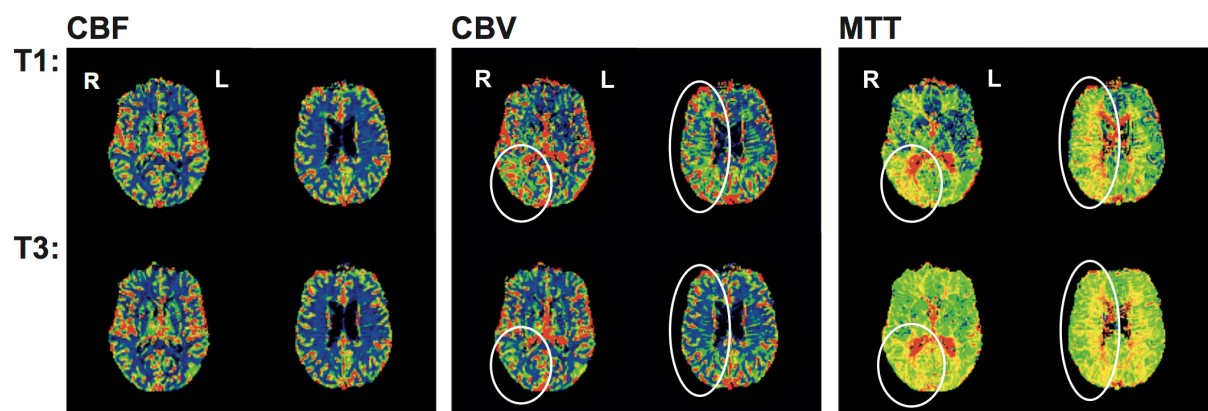


Abb. 17: KM-Perfusionskarten desselben Patienten (rechtsseitige ACI-Stenose). Die interhemisphärielle Perfusionsdifferenz zeigt sich an T1 in den Heatmaps des CBV und der MTT deutlicher als in der Heatmap des CBF. Ein Ausgleich der Differenzen an T3 ist sichtbar.

3.6. Perfusionsveränderungen und Kognition

Zu T1 zeigten sich im Baselinekollektiv folgende Testergebnisse:

Tab. 15: Testwertergebnisse der durchgeführten kognitiven Tests des Baselinekollektives (T1)

Test	MMST	DemTect	TMT-A [s]	TMT-B [s]	FWT III [s]	FWT III-II [s]	CDT
Testergebnis (Median/ Mittelwert, (Min.- Max./SD))	18 (25-30)	17 (8-18)	41,9 (±11,2)	113,2 (±50,8)	51,03 (±16,4)	26,04 (±15,9)	1 (1-3)

In der Korrelationstestung nach Spearman ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen dem MMST und der rBAT der MCA Kernzone ($p=0,045$). Ebenfalls korrelierte der DemTect mit dem ASL-rCBF in der MCA Kernzone ($p=0,012$) und der MCA Grenzzone ($p=0,018$). Der FWT III korrelierte ebenfalls mit der rBAT in der MCA Kernzone ($p=0,028$).

Nach Korrektur für multiples Testen (Bonferroni Korrektur) waren die Ergebnisse nicht signifikant. Zwischen den Ergebnissen der kognitiven Testungen des Baselinekollektives an T1 und den KM-Sequenzen fanden sich keine Korrelationen.

Um den Verlauf über die Zeit beurteilen zu können wurde das Patientenkollektiv mit $n=17$ auf Korrelationen getestet. Auch hier zeigten sich weder an T1 noch an T3, nach Bonferroni Korrektur, signifikante Korrelationen der Perfusionswerte mit Ergebnissen der kognitiven Tests.

Bei Betrachtung der Rohwerte war im Patientenkollektiv eine numerische Verbesserung oder ein Gleichbleiben aller kognitiven Testergebnisse (verminderter Zeitbedarf für TMT-A, -B, FWT III und FWT III-II, Median von MMST, DemTect und CDT gleichbleibend) im zeitlichen Verlauf zu beobachten. Diese war in keinem Fall signifikant (vgl. Tab. 16).

Tab. 16: Entwicklung der Testwertergebnisse der kognitiven Testungen im Patientenkollektiv über die Messzeitpunkte

Test	Testergebnis an T1 (Median/Mittelwert, (Min.-Max.))	Testergebnis an T3 (Median/Mittelwert, (Min.-Max.))	p-Wert der Mittelwertgleichheit
MMST	28 (25-30)	28 (25-30)	-
DemTect	17 (8-18)	17 (12-18)	-
TMT-A [s]	41,6±11,8	37,3±8,8	0,24
TMT-B [s]	112,2±55,1	90,4±52,4	0,246
FWT III [s]	50,3±17,7	47,9±14,7	0,664
FWT III-II [s]	25,9±17,3	23,2±13,5	0,623
CDT	1 (1-3)	1 (1-3)	-

4. Diskussion

Für die vorliegende Dissertation zum Einfluss hochgradiger ACI-Stenosen auf die zerebrale Perfusion und kognitiven Fähigkeiten wurden umfangreiche MRT-Perfusionsmessungen und ausführliche neuropsychologische Testungen bei Patienten mit hochgradigen, einseitigen, asymptomatischen ACI-Stenosen vor und nach Revaskularisierung ausgewertet. Es fanden sich folgende Hauptergebnisse:

Es ließen sich mit beiden angewandten MRT-Verfahren (ASL- und KM-Perfusionsmessung) präinterventionelle interhemisphärielle Perfusionsdefizite zu Ungunsten der ipsilateral zur Stenose gelegenen Seite zeigen.

Diese Perfusionsdefizite zeigten sich besonders ausgeprägt in den Gefäßterritorien der MCA, speziell der MCA Grenzzone.

Passend zur pathophysiologischen Hypothese fand sich eine Normalisierung der Perfusionsdefizite nach Revaskularisierung.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die Normalisierung der Perfusionsdefizite innerhalb der ersten drei Tage nach Intervention erfolgte und zu einem späteren Nachuntersuchungstermin keine weitere signifikante Veränderung eintrat.

Die gemessenen rCBF-Werte zeigten in der ASL-Perfusionsbildgebung Abweichungen, die in der KM-Perfusionsbildgebung nicht nachvollziehbar waren. Dabei zeigte sich das Perfusionsdefizit im Hemisphärenvergleich in der ASL-Bildgebung deutlicher sichtbar als in der KM-Bildgebung.

Es konnte kein messbarer Einfluss der Perfusionsverhältnisse auf die Kognition gezeigt werden, weder initial noch im Verlauf.

4.1. Einfluss von ACI-Stenosen auf die zerebrale Perfusion

Das mit ACI-Stenosen assoziierte hohe Schlaganfall-Risiko (Eckstein et al. 2013) steht im Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Aus der hohen Prävalenz von ACI-Stenosen (Eckstein et al. 2013) ergibt sich die große Relevanz des Themas. Es wurden zahlreiche Forschungsarbeiten zur Bewertung der verschiedenen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten zur Revaskularisierung publiziert (Coward et al. 2005); weitere multizentrische Studien laufen noch (bspw. ACST 2, Bulbulia & Halliday 2013). Im Rahmen dieser Forschungsarbeiten sowie großer Populationsstudien wurde eine Assoziation von ACI-Stenosen mit kognitiven Defiziten beschrieben (Mathiesen et al. 2004; Das et al. 2008). Als pathophysiologische Ursache wurde unter anderem die stenosebedingte chronische Hypoperfusion (De La Torre 2004) diskutiert. Interhemisphärielle Perfusionsdifferenzen bei ACI-Stenosen waren Gegenstand weiterer Untersuchungen.

In unserer Studie konnte ein präinterventionelles Perfusionsdefizit der ipsilateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre bei asymptomatischen Patienten gezeigt werden. Dies zeigte sich in der ASL-Perfusionsmessung für den relativen CBF und die relative BAT und in der KM-Perfusionsmessung für das relative CBV und die relative MTT. Dabei sprechen unsere Ergebnisse für eine besondere Ausprägung der Minderperfusion der betroffenen Hemisphäre in den Gefäßterritorien der MCA: In der ASL-Perfusionsbildgebung konnte für den gemessenen rCBF eine signifikante Differenz nur in der MCA Grenzzone gezeigt werden. Die rBAT war in beiden MCA-Gebieten (Kern- und Grenzzone) verlängert. In der KM-Perfusionsmessung zeigte sich das rCBV als Maß der reaktiven Gefäßdilatation für beide MCA-Gebiete erhöht, die rMTT ebenfalls für beide MCA-Gebiete verlängert. Im Gegensatz zur ASL-Perfusionsmessung zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung des KM-Parameters rCBF.

Marshall et al. (2017) untersuchten 29 Patienten mit asymptomatischen ACI-Stenosen $\geq 80\%$ oder ACI-Verschluss mittels pCASL-MRT. Ihre Ergebnisse zeigten einen im Seitenvergleich erniedrigten rCBF zum Nachteil der ipsilateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre im Bereich des Motorkortex sowie des Brodmann-Areales. Auch eine weitere Arbeit (Wang, Xiao et al. 2017) zeigte bei pASL-MRT-Untersuchungen von 19 asymptomatischen ACI-Stenose Patienten einen verminderten CBF der von der Stenose betroffenen Hemisphäre beim Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Übereinstimmend zeigten zwei Arbeiten von Bokkers

et al. (2008 & 2009) ebenfalls jeweils einen erniedrigten CBF der von der ACI-Stenose betroffenen Hemisphäre, wieder im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Unterstützt werden diese Ergebnisse weiter von der Studie von Hendrikse et al. (2004), die mittels pASL ebenfalls eine Verminderung des CBF-Wertes der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur nicht betroffenen zeigen konnten. Chen et al. (2017) fanden bei ihrer Untersuchung von 20 Patienten mit hochgradigen ACI-Stenosen mittels pCASL-MRT ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Arterial Transit Time in der betroffenen Hemisphäre, jedoch keine signifikanten Änderungen des CBF.

Zwei Arbeiten verglichen Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen ACI-Stenosen. Die Arbeit von Hartkamp et al. (2017) verglich Patienten sowohl mit asymptomatischen als auch symptomatischen ACI-Stenosen mittels pCASL-Bildgebung. Dabei konnte bei den 36 Patienten mit asymptomatischen Stenosen kein Unterschied in den gemessenen CBF-Werten zwischen den Hemisphären gezeigt werden. Lediglich bei den symptomatischen Patienten wurden Perfusionsdifferenzen nachgewiesen. Soinne et al (2003) führten Perfusionsmessungen mittels KM-MRT durch. Ihre Ergebnisse zeigten, dass in der asymptomatischen Patientengruppe nur der CBF in Regions of Interest (ROIs) der grauen Substanz vermindert waren; MTT und CBV zeigten keine signifikanten Veränderungen im Hemisphärenvergleich. Von der Minderperfusion waren besonders die ROIs betroffen, welche der MCA Grenzzone entsprechen.

Im Bereich der KM-Perfusionsbildgebung passen unsere Ergebnisse zu der Arbeit von Lythgoe et al. (2000). Sie untersuchten elf Patienten mit ACI-Stenose oder Verschluss und konnten Perfusionsdifferenzen in den Parametern CBF (erniedrigt), CBV (erhöht) und MTT (verlängert), sowohl im Seitenvergleich als auch im Vergleich mit gesunden Probanden zeigen. Lythgoe et al. hielten in der Zusammenschau ihrer Ergebnisse die MTT für den geeignetsten Parameter zur Beurteilung der Perfusionsdifferenzen, da CBF und CBV vom Kollateralisierungsgrad abhängig seien.

Die Ergebnisse unserer Arbeit stützen die Ergebnisse der vorangegangenen Arbeiten. Mit den gewählten Messeinstellungen gelang in der ASL-Perfusionsbildgebung ein Nachweis der Perfusionsdefizite auch bei asymptomatischen Patienten. Die Ergebnisse deuten auf die MCA-Gebiete, insbesondere die MCA Grenzzone, als

Regionen von besonderem Interesse bei Untersuchung von Patienten mit ACI-Stenosen hin, da sie besonders von der Minderperfusion betroffen zu sein scheinen.

4.2. Perfusionsveränderungen nach Revaskularisierung

Die vorliegende Arbeit fand eine Normalisierung der Perfusionsdefizite nach Revaskularisierung. Dabei zeigte sich diese Normalisierung vor allem in den Gebieten, die initial von der Minderperfusion signifikant betroffen waren.

In der Multivariatanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Revaskularisierung auf die Perfusion für alle Perfusionsparameter unabhängig von den betrachteten Gefäßterritorien. Diese Ergebnisse passen zur pathophysiologischen Hypothese, nach der eine Regression der Perfusionsdifferenzen zwischen den Hemisphären nach Revaskularisierung zu erwarten sei.

Andere Arbeiten, welche die postinterventionellen Perfusionsverhältnisse bei Patienten mit ACI-Stenosen untersuchten, arbeiteten mit kleinen Fallzahlen. So untersuchten Ances et al. (2004) zehn Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose mittels cASL-Bildgebung vor und drei Monate nach TEA und konnten keine Zunahme des CBF zeigen. Yun et al. (2013) untersuchten für ihre Arbeit 20 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose vor Revaskularisierung und direkt postinterventionell. Mittels pCASL-Perfusionsbildgebung konnten sie eine Zunahme der Perfusion in der ipsilateral zur Stenose liegenden Hemisphäre zeigen. Andere Arbeiten untersuchten die postinterventionellen Perfusionsverhältnisse mittels KM-Perfusionsmessungen. Wang et al. (2015) zeigten bei ihrer Untersuchung von symptomatischen und asymptomatischen Patienten nach TEA eine Zunahme der Perfusion in der zur Stenose ipsilateralen Hemisphäre für die Parameter TTP (Time to peak), CBV und MTT. Dabei fanden sich keine Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Soinne et al. (2003) zeigten in ihrer Arbeit ebenfalls eine Egalisierung der vorbestehenden Perfusionsdefizite durch TEA.

In der Zusammenschau dieser und unserer Ergebnisse deutet die hohe Übereinstimmung auf eine Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse hin. Sie entsprechen den Erwartungen der pathophysiologischen Hypothese und finden sich in den oben diskutierten Arbeiten bestätigt. Es scheint sich um ein repräsentatives untersuchtes Kollektiv zu handeln. Wir konnten zusätzlich zeigen, dass die ASL-Perfusionsmessung zum Nachweis der postinterventionellen Perfusionsangleichung geeignet ist.

4.3. Postinterventionelle Hyperperfusion nach Revaskularisierung

Ein Risikofaktor der Revaskularisierung bei Patienten mit ACI-Stenose besteht in einer postinterventionellen Hyperperfusion. Wir fanden in der Subgruppenanalyse keinen Fall von Hyperperfusion an T2. Nanba et al. (2012) zeigten in ihrer Arbeit, dass sich bei 16% der 70 untersuchten Patienten nach Revaskularisierung eine Hyperperfusion im SPECT zeigte, mit negativen Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten dieser Patienten. Im Rahmen unserer Studie kann neben der kleinen Fallzahl eine engmaschige postinterventionelle Blutdruckkontrolle mit Zielwerten unter 140 mmHg systolisch dazu beigetragen haben, dass kein Fall von postinterventioneller Hyperperfusion eintrat.

Wir konnten ergänzend zu den Ergebnissen von Yun et al. (2013) zeigen, dass die direkt postinterventionell gemessenen Perfusionsveränderungen im Verlauf zum späteren Untersuchungstermin T3 keine weitere Änderung erfuhren.

4.4. Modalitätenvergleich der Perfusionsbildgebung bei ACI-Stenosen

Die Perfusionsmessung mittels des nicht-invasiven ASL-Verfahrens bedeutet für Patienten eine geringere Belastung und ist risikoärmer als die KM-gestützte Perfusionsmessung. Bei vergleichbarer Aussagekraft sollte sie deshalb langfristig den Vorzug vor KM-Verfahren erhalten. Bislang gibt es aber kaum Arbeiten, welche diese beiden Modalitäten der Perfusionsbildgebung vergleichend betrachten.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit konnten die Perfusionsveränderungen durch ACI-Stenosen bzw. Revaskularisierung sowohl mittels ASL- als auch mittels KM-Perfusionsbildgebung nachweisen.

Eine direkte Vergleichbarkeit ist durch das modalitätenabhängige Erheben unterschiedlicher Perfusionsparameter nur eingeschränkt gegeben. Unsere Ergebnisse zeigten eine weitgehend gleiche Verteilung der Perfusionsdefizite. Es fiel auf, dass der mittels ASL gemessene rCBF die Perfusionsdefizite ausgeprägter darstellte als die korrespondierenden Messwerte in der KM-Perfusionsbildgebung.

Dies kann zu einer Überschätzung des Perfusionsdefizites und der hämodynamischen Auswirkungen einer ACI-Stenose in der ASL-Bildgebung führen. Diskutiert wurde dies bereits von Nael et al. (2013) in ihrem Vergleich von ASL-Bildgebung mit KM-Perfusionsbildgebung bei Patienten mit Verschluss des M1-Segmentes der MCA.

Geschuldet ist dieser Effekt der Relaxierung der Protonenspins im gelabelten Blut, die kontinuierlich über die Zeit geschieht. Dabei bedeutet eine zunehmende Relaxierung, dass gelabeltes Blut als endogenes Kontrastmittel verschwindet. Durch die verlängerte Durchflusszeit im stenosierten Gefäßabschnitt wird der Wegfall von endogenem Kontrastmittel vor dem Ankommen im Auslesungsgebiet noch verstärkt. Zukünftige modalitätenvergleichende Arbeiten werden benötigt, um ASL-Perfusionsbildgebung weiter zu validieren.

4.5. Einfluss der Perfusionsveränderungen auf die kognitiven Fähigkeiten

Bei den neuropsychologischen Testungen vor Revaskularisierung lagen die Scores unseres Patientenkollektives für den DemTect und den MMSE im jeweiligen Normbereich. Lediglich bei einem Patienten waren die Einzelwerte so vermindert, dass diesem nach Score-Interpretation eine milde kognitive Einschränkung attestiert werden musste. Auch die Ergebnisse der übrigen Testungen bewegten sich im Bereich der referenzierten Normwerte. Es kam im Verlauf zu keinen signifikanten Veränderungen der kognitiven Scores nach Revaskularisierung.

In unserer sorgfältig rekrutierten Kohorte ohne vorbekannte kognitive Defizite und ohne Nachweis von durch die ACI-Stenose bedingten strukturelle Läsionen der Hirnsubstanz ist ein Effekt der verbesserten Perfusionsverhältnisse auf die Kognition nicht nachweisbar. Dies passt zu den Ergebnissen des Reviews von Heller und Hines (2017), nach dem bisherige Forschungsergebnisse darauf hindeuten, dass insbesondere jene Patienten von einer Revaskularisierung profitieren könnten, welche bereits vor Therapie kognitive Einschränkungen hatten.

Die Gesamtstudienlage bezüglich der Fragestellung ob eine Revaskularisierung zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten führen kann ist derzeit unklar (De Rango et al. 2008). Bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit ACI-Stenose vor und nach Revaskularisierung stellten nur wenige andere Studien gleichzeitige Perfusionsmessungen an. Uneinigkeit besteht über den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen ACI-Stenosen und der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten. Dabei werden vor allem die durch die Stenose resultierende Hypoperfusion und strukturelle Läsionen (bspw. arterio-arterielle Mikroembolisationen) diskutiert.

Für Hypoperfusion als zur Abnahme der kognitiven Fähigkeiten beitragenden Faktor sprechen dabei die Arbeiten von Mathiesen und Johnston, in denen die Abnahme

der kognitiven Fähigkeiten unabhängig war von in der MRT vorhandenen mikroangiopathischen Läsionen (Mathiesen et al. 2004) bzw. vaskulären Risikofaktoren oder Atherosklerose (Johnston et al. 2004). Auch Lal et al. (2017) zeigten in ihrer Arbeit eine Unabhängigkeit der schlechteren neuropsychologischen Testergebnisse von vaskulären Risikofaktoren. Sie verglichen dabei eine Kohorte von 82 Patienten mit asymptomatischer ACI-Stenose mit einem angeglichenen Kontrollkollektiv und schlossen auf Hypoperfusion als Ursache der schlechteren kognitiven Fähigkeiten im Patientenkollektiv.

Für eine Unabhängigkeit der kognitiven Leistungen von stummen Infarkten sprechen auch die Ergebnisse von Scherr et al. (2012), die in einem Kollektiv von Patienten mit ACI-Stenose und ohne Schlaganfall zeigen konnten, dass der Grad der Stenose positiv mit einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten korrelierte und diese auch unabhängig von der Anzahl stummer Infarkte war.

Für den negativen Einfluss von strukturellen Läsionen auf die kognitiven Fähigkeiten spricht die Arbeit von Vermeer et al. (2003), die zeigen konnten, dass die Anzahl von mikroangiopathischbedingten strukturellen Läsionen mit der Abnahme der Kognition positiv korrelierte.

Die oben zitierten Arbeiten untersuchten jeweils die kognitiven Fähigkeiten ohne gleichzeitige Perfusionsmessungen. Die wenigen Arbeiten die beides evaluierten zeigten gemischte Ergebnisse: Sowohl Chen et al. (2012) als auch T. Wang et al. (Wang, Sun et al. 2017) konnten in ihren Arbeiten keinen Zusammenhang zwischen der Verbesserung der kognitiven Leistungen und der gefundenen Zunahme der Perfusion nach Revaskularisierung zeigen. Lediglich Q. Wang et al. (2015) konnten eine positive Korrelation zwischen der Verbesserung eines Perfusionsparameters (TTP) und einer besseren Leistung in einem der angewendeten kognitiven Tests (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) zeigen.

Unsere Arbeit kann die Hypothese, nach der alleinige Hypoperfusion zu kognitiven Defiziten führt, nicht stützen. Weder bestand bei reduzierter Perfusion ein kognitives Defizit, noch besserten sich die Scores der kognitiven Tests nach Revaskularisierung.

Eine mögliche Fehlerquelle kann dabei in einer zu frühen Re-Testung (Zeitpunkt T3 nach 6-8 Wochen postinterventionell) liegen. Eine weitere Testung, z.B. sechs Monate nach Revaskularisierung, hätte der weiteren Evaluation der kognitiven

Fähigkeiten dienen können. Die verwendeten kognitiven Tests untersuchten zwar sowohl die globalen kognitiven Fähigkeiten als auch spezifischere Unterdomänen, dienen im klinischen Kontext jedoch meist der Entdeckung früher demenzieller Entwicklungen. Da vorbekannte demenzielle Entwicklung ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war, hätte eine domänenspezifischere Testbatterie die postinterventionellen Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten vielleicht besser beurteilen können. Möglicherweise waren die benutzten Instrumente hier nicht sensitiv genug um beispielsweise dezente Störungen der frontalen Exekutivfunktion zu erfassen. Da wir nur Patienten ohne durch die ACI-Stenose bedingte strukturelle Hirnläsionen untersuchten, stützen diese Ergebnisse Theorien die von einem Entstehen kognitiver Defizite erst bei einem Grad von Hypoperfusion ausgehen, das auch strukturelle Schäden hinterlässt.

4.6. Grenzen der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit hat methodische Einschränkungen. Die kleine Fallzahl von Patienten, die auf Basis des Studienprotokolls eingeschlossen werden konnten, resultiert in einer eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse. Die umfangreichen MRT-Untersuchungen boten zahlreiche technische Fehlerquellen. Dies führte zum Ausschluss einiger Patienten auf Grund mangelnder Bildqualität

Die Ein- und Ausschlusskriterien des Studienprotokolls waren bewusst streng gewählt um einen Mehrgewinn an Information durch die Betrachtung eines Patientenkollektives ohne strukturelle Läsionen des Hirnparenchyms zu ermöglichen. Dies resultierte neben kleinen Fallzahlen auch in einer Homogenität des Kollektivs, was die Ergebnisfindung im Sinne eines Selektionseffektes weiter beeinflusste und zu einer eingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse führte. Diese Strategie kann aber auch zu einer Unterschätzung der möglichen Effekte von asymptomatischen ACI-Stenosen geführt haben, da Patienten mit strukturell sichtbaren Schäden infolge der Stenosen von der Analyse ausgeschlossen wurden. Zur genaueren Evaluation domänenspezifischer kognitiver Fähigkeiten ist zum Beispiel EDV-gestützte Testung für zukünftige Studien wünschenswert.

4.7. Fazit und Perspektiven

ACI-Stenosen haben eine hohe Prävalenz und Relevanz in der klinischen Neurologie (Eckstein et al. 2013). Neben einem hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle (Eckstein et al. 2013) sind ACI-Stenosen mit einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten assoziiert (Mathiesen et al. 2004). Eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach Revaskularisierung wurde in einigen Studien berichtet. Unser Ziel war die Analyse des Effektes der Revaskularisierung auf die Perfusionsverhältnisse und kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit hochgradiger, einseitiger, asymptomatischer ACI-Stenose ohne strukturelle Hirnläsionen.

Es gelang uns, initiale Perfusionsdefizite durch beide angewendete Messverfahren der MRT-Perfusionsbildgebung (ASL und KM-gestützt) nachzuweisen. Dabei zeigten sich die Gefäßterritorien der MCA als besonders stark betroffen. Bezüglich der Entwicklung der Perfusionsverhältnisse zeigte sich eine Normalisierung der Perfusionsverhältnisse nach Revaskularisierung. Diese Ergebnisse passen damit zur zu Grunde liegenden pathophysiologischen Hypothese sowie zur Studienlage. Es ist zu mutmaßen, dass es sich um ein repräsentatives untersuchtes Kollektiv handelt, die Ergebnisse sollten übertragbar und reproduzierbar sein.

Eine Etablierung von ASL-Bildgebungsverfahren scheint sinnvoll und erstrebenswert, allerdings sind weitere Forschungsarbeiten zur Vergleichbarkeit von ASL und KM-gestützten Methoden notwendig.

Trotz des erheblichen Umfanges der Untersuchungen ließ sich im untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang zwischen Perfusionsdefiziten und Kognition nachweisen. Entsprechend konnte auch keine Verbesserung der Kognition nach Revaskularisierung nachgewiesen werden. Neben der kleinen Fallzahl kann dies auch in der Selektion unseres Kollektives mit hochgradigen Stenosen ohne strukturelle Hirnläsionen begründet liegen. Eine größere Studie mit der Möglichkeit, Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne strukturellen Läsionen anzustellen ist erstrebenswert. Fraglich bleibt, ob sich der Effekt der Hypoperfusion durch eine ACI-Stenose auf die Kognition mit der Dauer verstärkt. In einem zukünftigen Studiendesign wäre zu berücksichtigen, wie lange eine ACI-Stenose schon besteht um chronische Effekte beurteilen zu können.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effekte von hochgradigen, einseitigen, asymptomatischen Stenosen der ACI und revaskularisierender Therapie auf die regionale Hirnperfusion und Kognition. Es wurden Daten umfangreicher MRT-Untersuchungen, klinischer Untersuchungen und neuropsychologischer Testungen bei 20 Patienten erhoben und ausgewertet. Die Patienten hatten keine strukturellen Hirnläsionen oder vorbekannte kognitive Defizite. Es wurden zwei Verfahren zur MRT-Perfusionsmessung verwendet: ASL- und KM-gestützte MRT. Eine interhemisphärielle Perfusionsdifferenz vor Revaskularisierung ließ sich mit beiden angewendeten Verfahren zeigen, ebenso die Regression der Perfusionsdifferenz nach Revaskularisierung. Die initiale Perfusionsdifferenz bestand dabei zu Ungunsten der ipsilateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre. Dabei waren die interhemisphäriellen Perfusionsdifferenzen parameterabhängig für das Gefäßterritorium der MCA signifikant. Besonders ausgeprägt waren sie in der Grenzzone der MCA sowie in der ASL-Bildgebung. Die Befundmuster waren in beiden Perfusionsmessverfahren ähnlich, was die Verwendbarkeit von ASL-MRT-Daten bei der Beurteilung der Perfusionsverhältnisse von Patienten mit ACI-Stenose bestätigt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Perfusionsverhältnissen und den kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann bezüglich des pathophysiologischen Mechanismus hinter dem negativen Einfluss von ACI-Stenosen auf die kognitiven Fähigkeiten diskutiert werden, dass Hypoperfusion erst dann einen Einfluss hat, wenn sie auch für strukturelle Schädigungen sorgt. Limitierungen dieser Studie bestanden in der kleinen Fallzahl sowie in der Auswahl der kognitiven Testbatterie, welche möglicherweise nicht ausreichend spezifisch für das Entdecken der vermuteten Defizite war. Zur weiteren Evaluation der Auswirkungen von hochgradigen ACI-Stenosen auf die zerebralen Perfusionsverhältnisse und kognitiven Fähigkeiten sind Studien mit einer größeren Fallzahl notwendig. Eine weitere Spezifizierung der kognitiven Testungen durch bspw. EDV-gestützte Verfahren scheint empfehlenswert.

Summary

This study examined the effects of high grade, unilateral, asymptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis and revascularization on regional cerebral perfusion and cognition. Data was collected through extensive magnetic resonance imaging (MRI), assessment of clinical data and neuropsychological testing of 20 patients. The patients had no structural brain lesions or prior cognitive deficits. Two methods of cerebral perfusion MRI-imaging were used: Arterial Spin Labeling (ASL) and contrast enhanced (CE). Both methods showed an interhemispheric difference in perfusion prior to revascularization with a perfusion deficit in the hemisphere ipsilateral to ICA stenosis. The regression of these differences after revascularization was also shown. Measured differences were significant in the middle cerebral artery (MCA) vascular territory, with a pronounced effect on the MCA border zone. Differences were enhanced in ASL imaging when compared to CE imaging. The pattern of findings was similar in both methods, which further validates the quality of ASL imaging data in the evaluation of cerebral perfusion in patients with ICA stenosis. No correlation was found between perfusion and cognitive performance. These findings suggest that hypoperfusion due to ICA stenosis only has an impact on cognition at a degree where it also causes structural lesions and should be considered when discussing the pathophysiological mechanisms behind the negative influence of ICA Stenosis on cognitive abilities. Limitations to this study consist in a small sample number as well as the selection of cognitive tests that might not have had the appropriate specificity to detect the alleged cognitive deficits found in other studies. For further evaluation of the effects of high grade ICA stenosis on cerebral perfusion and cognitive abilities studies with larger sample sizes are needed. Cognitive testing could also be further improved, for example through the use of computerized data processing.

6. Glossar

A., Aa.	Arteria, Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AIF	Arterial Input Function
AnToNla PS	Analysis Tool for Neuro Imaging Data – Perfusion & Stroke
ASL	Arterial Spin Labeling
ASS	Acetylsalicylsäure
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
(c)CT	(kraniale) Computertomographie
CDT	Clock Drawing Test
CERAD	Consortium to establish a Registry for Alzheimers Disease
CONNECT	Brain Connectivity and Perfusion in normal aging and Patients with Cerebrovascular riskfactors
CTA	computertomographische Angiographie
DSA	digitale Substraktionsangiographie
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EPI	Echo Planar Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FMRIB	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FSL	FMRIB Software Library
FWT	Farb-Wort-Test
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRASE	Gradient and Spin Echo
IQR	Interquartilsabstand
Kg	Kilogramm

KM	Kontrastmittel
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximum
MCA	Arteria cerebri media
min	Minute
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mmol	Millimol
MMSE/MMST	Mini Mental State Examination/Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modified Rankin Scale
ms	Millisekunde
NAI	Nürnberger Altersinventar
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PCA	Arteria cerebri posterior
pASL	pulsed Arterial Spin Labeling
pCASL	pseudocontinuous Arterial Spin Labeling
PET	Positronenemissionstomographie
PLD	Post Labeling Delay
PWI	Perfusion Weighted Imaging
(r)BAT	(relative) Bolus Arrival Time
(r)CBF	(relative) Cerebral Blood Flow
(r)CBV	(relative) Cerebral Blood Volume
RF	Radio Frequenz
(r)MTT	(relative) Mean Transit Time
ROI	Region of Interest
s	Sekunde
SAR	spezifische Absorptionsrate
SD	Standardabweichung

SPECT	Single-Photonen Emissionscomputertomographie
TE	Echo time
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMT-A, -B	Trail Making Test-A, -B
ToF	Time of Flight
TR	Time to repeat
TTP	Time to peak
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

7. Literaturverzeichnis

- Alsop, D.C. et al., 2015. Recommended implementation of arterial spin-labeled Perfusion mri for clinical applications: A consensus of the ISMRM Perfusion Study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1), pp.102–116.
- Ances, B.M. et al., 2004. Continuous Arterial Spin Labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging in Patients before and after Carotid Endarterectomy. *Journal of Neuroimaging*, 14(2), pp.133–138.
- Arning, C. et al., 2010. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 31(3), pp.251–257.
- Arvanitakis, Z. et al., 2016. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 15(9), pp.934–943.
- Bäumler, G., 1985. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*, Verlag für Psychologie, Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen, Toronto, Zürich.
- Bokkers, R. et al., 2008. Arterial spin-labeling MR imaging measurements of timing parameters in patients with a carotid artery occlusion. *American Journal of Neuroradiology*, 29(9), pp.1698–1703.
- Bokkers, R. et al., 2009. Delayed arrival of arterial blood measured with arterial spin labeling in patients with a symptomatic carotid artery stenosis. In *Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu*. p. 1509.
- Bowie, C.R. & Harvey, P.D., 2006. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*, 1(5), pp.2277–2281.
- Bulbulia, R. & Halliday, A., 2013. ACST-2 - An update. A large, simple randomised trial to compare carotid endarterectomy versus carotid artery stenting to prevent stroke in asymptomatic patients. *Gefäßchirurgie*, 18(7), pp.626–632.
- Chen, Y.-H. et al., 2012. Carotid stenting improves cognitive function in asymptomatic cerebral ischemia. *International Journal of Cardiology*, 157(1), pp.104–107.
- Chen, Y. et al., 2017. Alterations of cerebral perfusion in asymptomatic internal carotid artery steno-occlusive disease. *Scientific Reports*, (April), pp.1–9.

- Chida, K. et al., 2009. Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion And cognitive impairment after carotid endarterectomy 123I-¹²³Iomazenil SPECT study. *Stroke*, 40(2), pp.448–453.
- Coward, L.J., Featherstone, R.L. & Brown, M.M., 2005. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: A cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*, 36(4), pp.905–911.
- Das, R.R. et al., 2008. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the framingham offspring study. *Stroke*, 39(11), pp.2929–2935.
- Eckstein, H.H. et al., 2013. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(27–28), pp.468–476.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R., 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), pp.189–198.
- Forkert, N.D. et al., 2014. ANTONIA perfusion and stroke: A software tool for the multi-purpose analysis of MR perfusion-weighted datasets and quantitative ischemic stroke assessment. *Methods of Information in Medicine*, 53(6), pp.469–481.
- Golay, X., Hendrikse, J. & Lim, T.C.C., 2004. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*, 15(1), pp.10–27.
- Goldstein, L.B., Bertels, C. & Davis, J.N., 1989. Interrater reliability of the nih stroke scale. *Archives of Neurology*, 46(6), pp.660–662.
- Gorelick, P.B. et al., 2011. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), pp.2672–2713.
- Gulani, V. et al., 2017. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology*, 16(7), pp.564–570.
- Hartkamp, N.S. et al., 2017. Relationship between haemodynamic impairment and collateral blood flow in carotid artery disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Available at: <https://doi.org/10.1177/0271678X17724027>.
- Heller, S. & Hines, G., 2017. Carotid Stenosis and Impaired Cognition: The Effect of Intervention. *Cardiology in Review*, 25(5), pp.211–214.

- Hendrikse, J. et al., 2004. Internal carotid artery occlusion assessed at pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging at multiple delay times. *Radiology*, 233(3), pp.899–904.
- Hennerici, M. & Fazekas, F., 2015. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, AWMF Leitlinien*, pp.1–14.
- Johnston, S.C. et al., 2004. Cognitive Impairment and Decline Are Associated with Carotid Artery Disease in Patients without Clinically Evident Cerebrovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*, 140(4), pp.237–247.
- Kalbe, E. et al., 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2), pp.136–143.
- Kougias, P. et al., 2015. Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 62(2), pp.355–362.
- De La Torre, J.C., 2004. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurology*, 3(3), pp.184–190.
- Lal, B.K. et al., 2017. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. In *Journal of Vascular Surgery*. pp. 1083–1092.
- Lusis, A., 2000. Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801), pp.233–241.
- Lythgoe, D.J. et al., 2000. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(1), pp.1–11.
- Marshall, R.S. et al., 2017. Altered cerebral hemodynamics and cortical thinning in asymptomatic carotid artery stenosis. *PLoS ONE*, 12(12), pp.1–14.
- Martin, S.Z. et al., 2015. 3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: Comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(3), pp.392–401.
- Mathiesen, E.B. et al., 2004. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis. The Tromsø Study. *Neurology*, 62(5), pp.695–701.
- Nael, K. et al., 2013. Periprocedural arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion in detection of cerebral blood flow in patients with acute ischemic syndrome. *Stroke*, 44(3), pp.664–70.

- Nanba, T. et al., 2012. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: A diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovascular Diseases*, 34(5–6), pp.358–367.
- Quinn, T.J. et al., 2009. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*, 40(10), pp.3393–3395.
- De Rango, P. et al., 2008. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: A systematic review. *Stroke*, 39(11), pp.3116–3127.
- Rankin, J., 1957. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*, 2(5), pp.200–215.
- Scherr, M. et al., 2012. Cerebral Hypoperfusion During Carotid Artery Stenosis can Lead to Cognitive Deficits that may be Independent of White Matter Lesion Load. *Current Neurovascular Research*, 9(3), pp.193–199.
- Schmid, N.S. et al., 2014. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(2), pp.322–334.
- Shulman, K.I. et al., 1993. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, pp.487–496.
- Soinne, L. et al., 2003. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy. *Stroke*, 34(7), pp.1655–1661.
- Sztriha, L.K. et al., 2009. Carotid stenosis and the cognitive function. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1–2), pp.36–40.
- Tatu, L.M.D. et al., 1998. Arterial territories of the human brain: Cerebral hemispheres. [Article]. *Neurology*, 50(6), pp.1699–1708.
- Thomalla, G. et al., 2009. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*, 36(07), pp.354–367.
- Tombaugh, T.N., 2004. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), pp.203–214.
- Turan, T.N. et al., 2010. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis. *Stroke*, 41(8), pp.1636–40.

- Vermeer, S.E. et al., 2003. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *New England Journal of Medicine*, 348(13), pp.1215–1222.
- Wang, D.J.J. et al., 2013. Multi-delay multi-parametric arterial spin-labeled perfusion MRI in acute ischemic stroke - Comparison with dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion imaging. *NeuroImage: Clinical*, 3, pp.1–7.
- Wang, Q. et al., 2015. Effects of Carotid Endarterectomy on Cerebral Reperfusion and Cognitive Function in Patients with High Grade Carotid Stenosis: A Perfusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 50(1), pp.5–12.
- Wang, T., Sun, D., et al., 2017. The impact of carotid artery stenting on cerebral perfusion, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients. *Frontiers in Neurology*, 8(AUG), pp.1–7.
- Wang, T., Xiao, F., et al., 2017. Impairments in brain perfusion, metabolites, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients: An integrated MRI study. *Neural Plasticity*, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/8738714>.
- Wendell, C.R. et al., 2012. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke*, 43(12), pp.3319–3324.
- Yun, T.J. et al., 2013. Effect of carotid artery stenting on cerebral blood flow: evaluation of hemodynamic changes using arterial spin labeling. *Neuroradiology*, 55(3), pp.271–281.

8. Danksagung

Ich danke in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med Götz Thomalla für die umfassende Unterstützung und Beratung während der gesamten Arbeitszeit an der Dissertation.

Ich danke meinem Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Dr. med. Julian Schröder, für die exzellente Betreuung, die Beratung bezüglich aller wissenschaftlichen Fragen sowie die stets offene Tür für Gespräche zu forschungsbezogenen und auch sonstigen Themen.

Ich danke allen Mitgliedern der Clinical Stroke Imaging Arbeitsgruppe, insbesondere Felix Fischer und Simon Kessner, für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung und -auswertung.

Ich danke dem Team des SKYRA-MRT, insbesondere Daniel Kutzner und Wiebke Schmidt, für ihre Kooperation und professionelle Unterstützung bei der Datenerhebung sowie den unkomplizierten und herzlichen Umgang.

Der Großteil dieser Doktorarbeit entstand im Rahmen eines Stipendiums des Graduiertenkollegs des Sonderforschungsbereiches (SFB) 936 „Multi-Site Communication in the Brain“. Für die Unterstützung und Förderung durch den SFB möchte ich mich bedanken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Heinze
Vornamen: Marlene Kathrin Friederike
Geburtsdatum: 27.06.1990
Geburtsort: Hamburg

Schulische Ausbildung

1996 – 2000 Grundschole Flughafenstraße, Hamburg
2000 – 2009 Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg
2009 Abitur, Note 1,0

Studium

2010 – 2012 Vorklinisches Studium, Universität Hamburg
2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note gut (2,5)
2012 - 2017 Klinisches Studium, Universität Hamburg
2014 - 2015 Stipendiatin des Graduiertenkollegs
des SFB 936 „Multi-Site Communication in the Brain“
2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note gut (2,0)
November 2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Note sehr gut (1,0), Gesamtnote gut (1,83)

Famulaturen

2013 Neurologie, Albertinen-Krankenhaus, Hamburg
2014 Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen
2014 Pädiatrie, Weilheimer Kinder- und Jugendärzte, Weilheim
in Oberbayern
2016 Gynäkologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Praktisches Jahr (November 2016 – Oktober 2017)

1. Tertial Chirurgie, Hospital Alemán, Buenos Aires/Argentinien
2. Tertial Innere Medizin, Madrid, Spanien und Agaplesion
Diakonieklinikum, Hamburg
3. Tertial Neurologie, Königin Elisabeth Herzberge Khs., Berlin

Aus dieser Dissertation sind als Veröffentlichungen mit meiner Beteiligung hervorgegangen:

Abstract für die European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2017:

„Assessment of Cerebral Perfusion in Asymptomatic Carotid Stenosis by Arterial Spin Labeling with Multiple Inversion Times“

Schröder, J., Heinze, M., Niebuhr, A., Fischer, F., Kessner, S., Schneider, T., Cheng, B., Rimmele, L., Fiehler, J., Thomalla, G..

Abstract für die European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2018:

„Reversible Functional Connectivity Changes in Patients with Carotid Artery Stenosis“

Quandt, F., Fischer, F., Schröder, J., Heinze, M., Kessner, S., Malherbe, C., Schulz, R., Cheng, B., Gerloff, C., Fiehler, J., Thomalla, G.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Marlene Heinze