

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Charakterisierung
atherosklerotischer Plaques am
Beispiel der A. carotis mittels
Histologie, CT und
semiautomatischer Farbcodierung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Simon Weidert
aus Trier

Mainz, 2007

Termin der Promotion:

18. Dezember 2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Atherosklerose	1
1.1.1	Auftreten	1
1.1.2	Pathogenese	2
1.1.3	Plaquemorphologie	4
1.1.4	Die AHA-Skala	5
1.1.5	Idee der „vulnerable plaque“	7
1.2	Anatomie der hirnversorgenden GefäÙe	10
1.3	Atherosklerose der A. carotis interna	11
1.3.1	Epidemiologie, Relevanz	11
1.3.2	Symptome und Krankheitsbilder	12
1.3.3	Risikofaktoren	14
1.4	Risikostratifizierung bei vorliegender Stenose der Carotiden	16
1.5	Klinische Diagnostik der HalsgefäÙe	18
1.5.1	Invasive Diagnostik	18
1.5.2	Nichtinvasive Diagnostik	19
1.5.3	Diagnostisches Vorgehen und Operationsindikation	22
1.6	Therapie der Atherosklerose der HalsgefäÙe	23
2	ZIELSETZUNG	24
3	MATERIAL UND METHODEN	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	CT-Untersuchungsprotokoll	26
3.3	Post-Processing der Primärdaten	27
3.4	Operationsverfahren	29

3.5	Aufbereitung des A. carotis Präparates	29
3.6	Digitalisierung der histologischen Schnitte	31
3.7	Histologische Auswertung	32
3.8	Korrelation der Histologischen Bilder mit den CT-Bildern	34
3.9	Korrelation der nativen CT-Serien mit den Kontrastmittelserien	35
3.10	Radiologische Bildauswertung	36
3.10.1	Verblindete Auswertung	36
3.10.2	Auswertung nach Goldstandard	37
3.10.3	Evaluation der radiologischen Bilddaten mittels DiSeg	37
3.10.4	Konfiguration der Farbcodierung	40
3.10.5	Einzeichnen des Gefäßes und des Lumens	40
3.10.6	Farbcodierung der atherosklerotischen Plaque	42
3.10.7	Indexermittlung zur objektivierten Bildauswertung	43
3.10.8	Quantifizierung der Kontrastmittel-Überstrahlung (Halo)	43
3.10.9	Ermittlung der Interobserver-Variabilität der Blindauswertung	46
3.10.10	Statistische Auswertung	46
4	ERGEBNISSE	48
4.1	Ergebnisse der histologischen Auswertung	48
4.2	AHA-Klassifikation in Histologie und Computertomographie	50
4.3	Ergebnisse der radiologischen Auswertung nach Goldstandard-Vorgabe	52
4.4	Ergebnisse der Blindauswertung mit und ohne Farbcodierung im Vergleich zum Goldstandard Histologie	55
4.4.1	Sensitivität und Spezifität der Lipidkerndetektion	55
4.4.2	Vergleich der Flächen der detektierten Lipidkerne	57
4.4.3	Vergleich der Hounsfield Units der detektierten Lipidkerne	58
4.4.4	Objektivierte Auswertung durch Farbkodierung und Indexberechnung	60
4.4.5	Interobserver-Variabilität	61

4.5	Ergebnisse der Quantifizierung des Halo-Effektes	63
5	DISKUSSION	68
5.1	Lipidkerndetektion und Plaquecharakterisierung	68
5.2	Der Halo-Effekt in der Computertomographie	69
5.3	Schwächen der Studie	70
5.4	Brauchen wir neue Verfahren zur Plaquevisualisierung?	72
5.5	Wie angreifbar ist das Modell der „vulnerablen Plaque“?	73
5.6	Kritik an der AHA-Klassifikation	75
5.7	Gegenüberstellung der gängigen Verfahren zur Plaquevisualisierung	75
5.7.1	Die Farbdopplersonographie	75
5.7.2	Die Magnetresonanztomographie	76
5.7.3	Die Computertomographie	77
5.8	Ist die Operation noch zeitgemäß?	80
5.9	Zukünftige Entwicklung der A. carotis Diagnostik	82
6	ZUSAMMENFASSUNG	85
7	LITERATURVERZEICHNIS	87
8	ANHANG	103

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	Carotis Endarteriektomie
cm	Zentimeter
CS	Complete Stroke
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEA	Eversionsendarteriektomie
engl.	englisch
et al.	et alii (und andere)
FKDS	farbkodierte Doppler-Sonographie
FoV	Field-of-View
FWHM	Full Width at Half Maximum
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
HE	Hämatoxylin-Eosin
HU	Hounsfield Units
IVUS	intravasculärer Ultraschall
jpg	Joint Photographics Experts Group (Bildformat)
KHK	Koronare Herzerkrankung

kV	Kilovolt
LDL	Low Density Lipoproteine
mAs	Milliampèreskunden (eff. Röhrenstrom)
min	Minuten
MIP	maximum intensity projection
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MMP	Matrix Metalloproteinasen
µm	Mikrometer
max.	maximal
MPR	multiplanere Reformatierungen
MR bzw. MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanz Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
NNT	Number Needed to Treat
NO	Stickoxid
°C	Grad Celsius
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	Prolonged Ischemic Neurological Deficit
PRINS	Partiell Reversible Ischämisch-Neurologische Symptome
ROI	Region-Of-Interest
s	Sekunde
s. o.	siehe oben
SSD	Shaded Surface Display

TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
u.a.	und andere
u.v.m.	und viele(s) mehr
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VRT	Volumen-Rendering Technik
XML	Extended Markup Language
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose

1.1.1 Auftreten

Kaum eine andere Krankheit steht so im Mittelpunkt des Interesses von Forschung und Gesellschaft wie die Atherosklerose. In Deutschland war im Jahre 2003 fast jeder zweite Todesfall auf eine Krankheit des Herz-Kreislaufsystems (¹⁰⁷Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007) zurückzuführen. Die arteriellen Verschlusskrankheiten und deren Folgen sind Haupttodesursache in den westlichen Industrieländern (³AHA American Heart Association, 2004), wobei die Prävalenz vor allem mit zunehmendem Alter steigt. Während teilweise schon in der ersten Lebensdekade erste asymptomatische Anzeichen der Erkrankung nachgewiesen werden können, manifestiert sie sich üblicherweise ab dem 5. Lebensjahrzehnt (⁷⁷Naoumova R.P. und Scott J., 2003).

Nicht alle Abschnitte des Gefäßsystems sind gleich häufig betroffen. Die wohl wichtigsten Lokalisationen stellen die das Herz versorgenden Arterien, die Aorta und die hirnversorgenden Gefäße dar. Aber auch die Arterien der Bauchorgane und der Extremitäten, vor allem die der Beine, sind betroffen. Besonders prädisponiert scheinen dabei die Stellen zu sein, an denen das Gefäß sich verzweigt (²¹Cunningham K. S. und Gotlieb A. I., 2005).

Eine Reihe von Risikofaktoren sind mittlerweile identifiziert worden. Neben Rasse, Geschlecht, Alter und familiärer Tendenz existieren auch veränderliche bzw. beeinflussbare Faktoren, die für die Prävention von Atherosklerose von Bedeutung sind: Bluthochdruck, Ernährung, Blutfette, Zigarettenrauch, Diabetes und Adipositas. Viele Patienten besitzen eine Kombination dieser Faktoren, da beispielsweise Adipositas leicht zu Hypertonie und Diabetes führen kann.

1.1.2 Pathogenese

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der inneren Wandschicht der mittleren und großen arteriellen Blutgefäße, die mit zunehmendem Alter fortschreitend degenerieren. Dabei kommt es, unterstützt durch chronisch-entzündliche Prozesse, in einem überhöhten Maße zu einer Einlagerung von Fetten, Kalk und Bindegewebe in der Wand des Gefäßes, wobei deren physiologische Struktur zerstört wird. Dies führt zu einer so genannten „endothelialen Dysfunktion“ mit gestörter Autoregulation des Gefäßtonus und nicht zuletzt auch zu einer Verringerung des inneren Gefäßquerschnitts. Dadurch steigt die Gefahr einer nicht mehr ausreichenden Durchblutung des nachfolgenden Stromgebiets durch allmählichen oder plötzlichen Verschluss durch Thrombose.

Zudem führt die veränderte Struktur der Gefäßwand zu einer Abnahme der Elastizität. Einem Umstand, dem die Atherosklerose ihren Namen verdankt: „Athaera“ und „skleros“ bedeuten zusammengesetzt auf griechisch „verhärtete Grütze“, womit die bindegewebige Verhärtung gemeint ist.

Der Verlauf dieser „Arterienverkalkung“, wie sie im Volksmund genannt wird, ist für den Patienten meist über lange Zeit beschwerdefrei. In vielen Fällen sind schon in der Kindheit erste aber letztendlich noch unbedrohliche Veränderungen nachzuweisen (⁶⁵Lusis A. J., 2000). Komplikationen wie Gefäßspasmus, Ruptur des atherosklerotischen Areals mit Thrombose oder Progredienz bis zum Verschluss eines zu großen Anteils des Gefäßdurchschnittes können aber zur klinischen Manifestation führen. Die damit auftretenden Symptome können reversibel sein (Angina Pectoris am Herzen, Transitorische Ischämische Attacke im Gehirn) oder aber auch einen ohne klinische Intervention meist irreversiblen Ernstfall darstellen (Schlaganfall, Herzinfarkt). Die resultierende Minderversorgung mit Sauerstoff hat zur Folge, dass die abhängigen Organe Ihre Funktion teilweise einstellen und es nach einer gewissen Zeit zur Nekrose der Zellen kommt. Die daraus entstehenden Konsequenzen können von bleibendem Schaden bis hin zum Tod reichen.

Zur Entstehung der Atherosklerose, die bisher noch nicht abschließend geklärt werden konnte, hat die Response-to-injury-Hypothese die breiteste Akzeptanz in der Wissenschaft gefunden. Die 1976 (⁸⁹Ross R., *et al.*, 1977) entwickelte und mittlerweile von vielen Studien gestützte Hypothese geht davon aus, dass der letztendlich atherosklerotischen Degeneration der Gefäßwand ein primär traumatischer Vorgang an der Intima, der zum Blut zugewandten Seite des Gefäßes, vorangeht. Diese besteht aus einer einlagigen Zellschicht, dem Endothel. Als Ursachen für die Schädigung wurde zu allererst eine strukturelle Schädigung dieser Intima angenommen, beispielsweise durch Scherkräfte des Blutstroms oder erhöhten Blutdruck. Im Laufe der Jahre wurde die Hypothese allerdings mehrmals erweitert, so dass nun auch die funktionelle Schädigung durch erhöhte LDLs, Cholesterin, Homocystein, Hyperglykämie oder sogar Mikroorganismen (⁸Bhakdi S., 2000, ¹¹Blasi C., 2004) denkbar ist.

Die eigentliche Atherosklerose, ein chronisch entzündliches Geschehen, beginnt daraufhin mit der Einwanderung von Monozyten, die sich zu gewebständigen Makrophagen differenzieren, und von Lymphozyten, welche die Entzündungsreaktion unterstützen. Durch die Störung des Endothels gelangen auch Blutbestandteile wie beispielsweise LDL-Partikel in die subendotheliale Gefäßschicht, wo sie durch den Entzündungsprozess und ggf. vorhandene Toxine (Tabaktoxine, Homocystein, u.a.) mehrfach oxidiert, von den Makrophagen als fremd erkannt und von diesen phagozytiert werden. Diese Makrophagen imponieren durch die Lipideinlagerungen im histologischen Bild als so genannte „Schaumzellen“.

Der chronische Entzündungsprozess hat zur Folge, dass durch Ausschüttung von Mediatoren und Faktoren das Wachstum der Gefäßwandverdickung, auch „Plaque“ genannt, angeregt, weitere Entzündungszellen angelockt und die Gerinnungskaskade des Blutes aktiviert wird. Zwar versucht das Gefäß, durch Remodeling und kompensatorische Erweiterung des Gefäßdurchmessers (¹⁶Caussin C., *et al.*, 2004, ⁴¹Granada J. F., *et al.*, 2004) dem Prozess des durch das Plaquewachstum zunehmend stenosierenden Gefäßlumens entgegenzuwirken, doch bei Progression der Erkrankung kommt es meist zu einer Verminderung des Blutdurchflusses. Zudem ist durch Aktivierung des

Gerinnungssystems eine steigende Thrombosierungsgefahr gegeben. Vor allem bei einem Zerreißen (Ruptur) der Plaque kann es durch den Kontakt von hochthrombogenen Plaquebestandteilen mit dem Blut rasch zur Bildung eines Thrombus kommen, der im schlimmsten Fall innerhalb kürzester Zeit das gesamte Gefäß obliteriert. Die Folge ist eine plötzliche Ischämie in den nachgeschalteten Stromgebieten.

1.1.3 Plaquemorphologie

Als (atherosklerotische) Plaque wird der Abschnitt des Gefäßes bezeichnet, in dem die Wand durch Atherosklerose pathologisch verändert ist. Makroskopisch und in verschiedenen bildgebenden Verfahren ist sie als Verdickung erkennbar, durch die meist das Lumen und damit der funktionelle Durchmesser des Gefäßes verringert wird.

Mittels histologischer Aufbereitung kann das Innere der Plaque im Mikroskop sichtbar gemacht werden, so dass die einzelnen Bestandteile und die unterschiedliche Struktur der pathologisch veränderten Gefäßwand beurteilt werden können.

Folgende Hauptbestandteile gilt es dabei zu differenzieren, die jedoch nicht zwingend in jeder Plaque vorhanden sein müssen:

- **Der Lipidkern** ist meist im Zentrum der Gefäßwandverdickung lokalisiert. Er besteht primär aus Fetten und Cholesterin, die in der Intima abgelagert wurden, aber beinhaltet auch häufig nekrotische Areale mit Zelldetritus. Besonders gut erkennbar sind meist die Cholesterinkristalle, die eine charakteristische, linsenförmige Form aufweisen.
- **Die Fibröse Kappe** ist die oberste, dem Lumen direkt angrenzende Schicht der Plaque. Sie besteht hauptsächlich aus kollagenem Bindegewebe, das von Fibroblasten und glatten Muskelzellen produziert wird und der Plaque somit eine gewisse Stabilität gibt.
- **Einblutungen** sind daran zu erkennen, dass sich Erythrozyten in der Interzellulärsubstanz innerhalb der Plaque befinden. Dazu kommen kann es, wenn entweder eine Blutung innerhalb der Gefäßwand an

den *vasae propriae* entsteht oder aber die Plaque rupturiert und von luminal her einblutet.

- **Entzündung** ist durch das Vorkommen von Entzündungszellen wie Lymphozyten und Makrophagen gekennzeichnet. Diese finden sich schwerpunktmäßig in den seitlichen „Schulterregionen“ der Plaque.
- **Verkalkung** findet sich meist randständig in den vom Lumen abgewandten Bereichen des Gefäßes. Allerdings sind Mikroverkalkungen auch innerhalb des Lipidkernes möglich. Sie können sich zu großen verkalkten Arealen ausbilden.
- **Revaskularisation** ist durch kleinste, longitudinal orientierte Gefäße innerhalb der Plaque zu erkennen.

1.1.4 Die AHA-Skala

Um die unterschiedlichen Plaquemorphologien zu klassifizieren und in einen Zusammenhang zu bringen, entstand die AHA-Skala der American Heart Association (¹⁰⁶Stary H. C., *et al.*, 1995), die eine Einstufung von Typ I bis Typ VI vorsieht:

Typ I: Initiailläsion

Die Initiailläsion ist bereits bei fast allen Erwachsenen nachweisbar und besteht aus nur mikroskopisch erkennbaren Lipideinlagerungen in der Intima mit Vorkommen von einzelnen Schaumzellen.

Typ II: Fettstreifenläsion

Die Schaumzellen bilden schon streifenartige Schichten innerhalb der Intima (sog. „fatty streaks“), so dass sie makroskopisch sichtbar werden. Die glatten Muskelzellen lagern zudem ebenfalls Lipid ein. Des Weiteren befinden sich nun vermehrt Lymphozyten und Mastzellen in der Gefäßwand.

Typ III: Präatherom

Die Lipide kommen nun auch extrazellulär vor und bilden Aggregate, nekrotische Areale mit abgestorbenen Zellen können sichtbar werden. Es ist die Übergangsphase zum Atherom. Durch die extrazellulären Lipide und Partikel wird der Zusammenhalt der glatten Muskelzellen gestört.

Typ IV: Atherom

Die extrazellulären Lipide haben einen Lipidkern gebildet, in dem sich abgestorbene Zellen und durch deren Abbau möglicherweise kleine Kalzifikationen zeigen. Zum Lumen hin wird diese Plaque durch eine fibröse Intimaverdickung mit Makrophagen, T-Lymphozyten und glatten Muskelzellen abgegrenzt.

Typ Va (oder auch V): Fibroatherom

Ein Fibroatherom entsteht, wenn sich durch bindegewebige Hyperplasie eine dicke fibröse Kappe bildet. Diese kann den Lipidkern in Größe übertreffen, was durch die Raumforderung zu einer starken Stenosierung führen kann.

Typ Vb (oder auch VII): verkalkte Läsion

Wenn die Kalzifikation, die vor allem im nekrotischen Lipidkern ihren Ursprung nimmt, so weit fortschreitet, dass 50 % der Läsion aus Verkalkung bestehen, spricht man von einer verkalkten Läsion. Im Extremfall kann es sogar zu einer ossären Metaplasie kommen (¹⁰⁶Stary H. C., *et al.*, 1995).

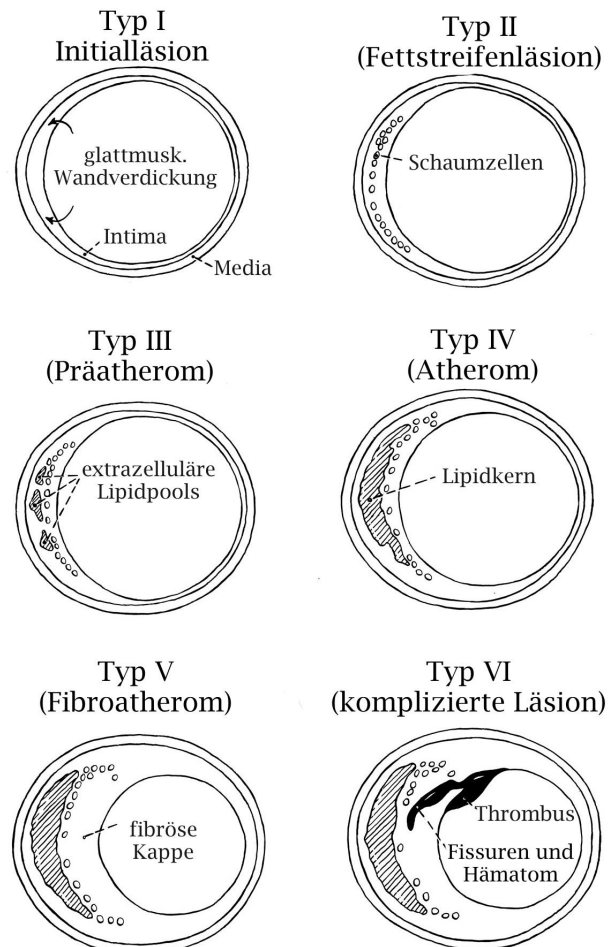


Abbildung 1: AHA-Einteilung, modifiziert nach Stary et al. (1995)

Typ Vc (oder auch VIII): fibröse Läsion

In dieser Läsion imponiert vor allem eine große fibröse Kappe. Lipid oder Kalzifikationen sind nur minimal oder gar nicht zu erkennen. Man nimmt an, dass diese Art von Läsion ein Ergebnis von Reparaturprozessen darstellt und eine stabile Struktur besitzt.

Typ VI: Läsion mit Oberflächendefekt

Diese Läsion entsteht aus einem Atherom oder Fibroatherom, wenn seine Oberfläche durch Fissuren oder Ulzerationen verletzt wird. Dies führt oft zu Einblutung in die Plaque und Bestandteile des Kerns kommen mit dem Blutstrom in Kontakt. Die Folge dessen können Gerinnungsaktivierung und Thrombose sein. Dieses Stadium kann allerdings auch durch körpereigene Reparatur der Fibrösen Kappe wieder zu einer Typ V Läsion umgewandelt werden.

1.1.5 Idee der „vulnerable plaque“

Der Begriff der „vulnerablen Plaque“ wurde Mitte der 80er Jahre von Muller *et al.* geprägt, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten Plaquetypen und gehäuft thrombotischem Geschehen vermuteten (⁷²Muller J. E., *et al.*, 1985). Dieser Plaquetypus beschreibt eine noch intakte Plaque, die eine ähnliche Struktur aufweist wie solche, die in Post-mortem-Studien als rupturiert und thrombosiert aufgefallen waren.

Die Entwicklung dieser These stellte eine Art Paradigmenwandel dar, die den Focus weg von der alleinigen Betrachtung des Stenosegrades hin auf die Plaquemorphologie richtete. Gestützt wurde dies durch die Beobachtung, dass eine Plaque auch ohne ernsthafte Stenosierung thrombogen und symptomatisch sein kann (⁶⁰Little W. C., 1990) und dass erstaunlicherweise wenig stenosierende Gefäße sogar viel häufiger mit akuten Infarktsituationen assoziiert sind als hochgradige Stenosen (⁴Ambrose J. A., *et al.*, 1988, ¹¹⁵Wasserman B. A., *et al.*, 2005).

Als ursächlich für das thrombotische Ereignis wird eine Beschädigung der Plaque gesehen. So lag mehr als 75 % der Thromben in den Koronarien eine

Ruptur der atherosklerotischen Plaque zugrunde (³¹Falk E., 1991). Durch den darauf folgenden Kontakt des Plaqueinneren (Lipid, Nekrose, Detritus) mit dem Gerinnungssystem des Blutes kommt es leicht zu einer Koagulation und Thrombusbildung, was eine Obliteration des Gefäßlumens zur Folge haben kann. Die Gefahr einer Plaqueruptur ist deshalb weniger abhängig vom Stenosegrad, sondern vielmehr von der Zusammensetzung der atherosklerotischen Plaque (³²Falk E., 1992).

Durch histologische Aufarbeitung von symptomatischen und rupturierten Koronararterien-Plaques (³⁰European Carotid Plaque Study Group, 1995, ¹⁰⁰Seeger J. M., *et al.*, 1995) ist heute bekannt, dass die vulnerable Plaque durch eine dünne fibröse Kappe mit einem reduzierten Anteil an kollagenen Fasern, einen großen, ggf. nekrotischen Lipidkern von weicher Konsistenz und eine chronische Entzündungsreaktion mit T-Lymphozyten und Makrophagen innerhalb der Plaque und nah an der fibrösen Kappe imponiert (³²Falk E., 1992, ⁸⁶Ravn H. B. und Falk E., 1999, ¹¹²Virmani R., *et al.*, 2000).

Einblutung und Ulzeration sind zudem zwei weitere Merkmale, die der Angabe einiger Autoren zufolge das Risiko einer Ruptur steigern. (⁵⁰Imparato A. M., *et al.*, 1983, ⁶⁴Lusby R. J., *et al.*, 1982, ¹⁰⁰Seeger J. M., *et al.*, 1995).

Kriterien zur Definition der „vulnerablen Plaque“	
Hauptkriterien	aktive Inflammation
	dünne fibröse Kappe (< 100 µm)
	großer Lipidkern (> 40 % des Plaques)
	Endothelschaden mit Plättchenaggregation
	Plauefissuren
	Stenose > 90 %
Nebenkriterien	superfizielle Kalzifikationen
	Gelbe adluminale Oberflächenfarbe
	Einblutung in die Plaque
	Endotheliale Dysfunktion
	positives Remodeling

Tabelle 1: Kriterien zur Definition von vulnerablen Plaques. Ergebnisse aus der Aufarbeitung von für den Tod des Patienten verantwortlichen Läsionen der Koronararterien. Mod. nach Naghavi et al., 2003

Die Gefahr der Bildung eines Thrombus und einer möglichen Obliteration des Lumens wird allerdings von der Thrombogenität des mit dem Blut in Kontakt kommenden Plaquematerials, dem Grad der Stenose und der Empfindlichkeit des Gerinnungssystems maßgeblich beeinflusst (³¹Falk E., 1991).

1.2 Anatomie der hirnversorgenden Gefäße

Das Gehirn wird physiologisch von 4 Gefäßen versorgt: die paarig aus Aorta und *Truncus brachiocephalicus* abgehende *A. carotis communis* und die paarige *A. vertebralis*, die beidseits aus der *A. subclavia* entspringt. Die *A. carotis communis* teilt sich daraufhin an der Karotisgabel in eine *A. carotis externa* und eine *A. carotis interna*, welche letztendlich in den *Circulus arteriosus willisii* mündet. Dort mündet in letzter Konsequenz auch das Blut der beiden *Aa. vertebrales*, die sich jedoch vorher ventral der *Medulla oblongata* zur *A. basilaris* vereinigen, mit der zusammen sie die Versorgung des Stammhirns und eines Teils des kranialen Rückenmarks übernehmen.

Die Verbindung dieser 4 Gefäße über den *Circulus arteriosus willisii* bietet einen gewissen Schutz vor Ischämien, da der Ausfall eines Gefäßes unter Umständen von den anderen dreien zumindest teilweise kompensiert werden kann. Allerdings zeigt die Anatomie dieses *Circulus arteriosus willisii* eine hohe interindividuelle Variabilität, so dass man keine allgemeingültigen Regeln daraus abzuleiten vermag. Während einige Patienten bei Verschluss einer einzelnen *A. carotis* einen manifesten Schlaganfall erleiden, tolerieren andere ohne Symptomatik die vollständige Unterbrechung des Blutflusses in diesem Gefäß.

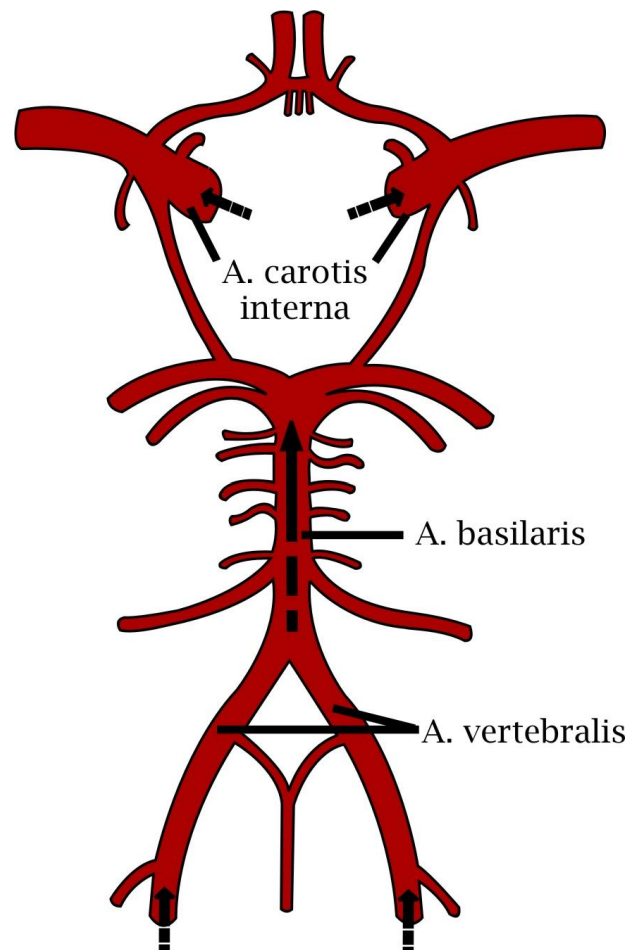


Abbildung 2: Zusammenfluss des Blutstroms von den Aa. vertebrales und den Aa. carotis internae über den Circulus arteriosus Willisii.

1.3 Atherosklerose der *A. carotis interna*

Neben der Atherosklerose der Koronarterien steht die Atherosklerose der *A. carotis interna* sicherlich im Mittelpunkt der Atheroskleroseforschung. Dies ist unter anderem dem Umstand zu schulden, dass diese beiden Lokalisationen dieser oft als Systemerkrankung bezeichneten Entität einen großen Teil unserer Gesellschaft betrifft und bei nicht wenigen Betroffenen zu Symptomen bis hin zum Tod führt.

1.3.1 Epidemiologie, Relevanz

Der Schlaganfall ist weltweit, nach dem Herzinfarkt, mit knapp 9 % Mortalität die zweithäufigste Todesursache (⁷³Murray C. J. und Lopez A. D., 1997) und in westlichen Industrienationen eine Hauptursache für Invalidität (⁵American Heart Association, 2004).

Die ökonomische Relevanz ist hoch: So wurde im Rahmen des „Erlangen Stroke Project“ ermittelt, dass ein einzelner Schlaganfall das deutsche Gesundheitssystem im Mittelwert nahezu 44 000 € kostet (⁵⁵Kolominsky-Rabas P. L., *et al.*, 2006). Die Autoren gehen davon aus, dass selbst bei konservativer Schätzung (gleich bleibende Fallzahlen pro Altersgruppe, gleich bleibende Überlebensrate) die Gesamtaufwendungen für die Schlaganfallbehandlung weiter steigen und zwischen 2006 und 2025 für voraussichtlich über 3,4 Millionen neuer Fälle mindestens 108 Milliarden Euro aufgebracht werden müssen.

Neben den Embolien aus vorgeschalteten Anteilen des Kreislaufs, hämorrhagischen und lakunären Infarkten, spielt dabei die Atherosklerose der *A. carotis interna* die größte Rolle. In der Framingham-Studie waren für 60 % der Schlaganfälle atherothrombotische Ereignisse verantwortlich (¹¹⁷Wolf P. A., *et al.*, 1992).

Der Hauptmanifestationsort der Atherosklerose in den Karotiden ist die Karotidgabel und die von dort abgehende *A. carotis interna*, was durch die dort besonders stark auftretenden Scherkräfte des Blutstroms erklärt wird (²¹Cunningham K. S. und Gotlieb A. I., 2005).

1.3.2 Symptome und Krankheitsbilder

Da die *A. carotis interna* einen wichtigen Anteil der Blutversorgung des Gehirns hat, sind bei einer Stenose ihres Lumens neurologische Störungen oder Ausfälle zu erwarten. Diese präsentieren sich mit unterschiedlicher Intensität, Dauer und Lokalisation.

Abhängig von der individuellen Gefäßanatomie kann es bei Verschluss der *A. carotis interna* oder einer von dort den Ausgang nehmenden Embolie zu den verschiedensten neurologischen Ausfällen kommen. Meist ist nur eine Gehirnhemisphäre betroffen. Die Ausfälle zeigen ein breites Spektrum an Ausprägungen, von Sprachstörungen, halbseitig lokalisierten Paresen und Sensibilitätsstörungen bis hin zu Bewusstseinsbeeinträchtigungen und Visusausfällen (Amaurosis fugax bis hin zur bleibenden einseitigen Blindheit).

Bilaterale Symptome, Schwindelattacken, Übelkeit, und Ohrengeräusche lassen jedoch eher eine Hirnstammsymptomatik vermuten, die meist durch Verschlüsse im *A. vertebralis*-System oder der *A. basilaris* hervorgerufen wird.

Der „Schlaganfall“: Die aktuelle WHO-Definition stammt aus dem Jahre 1976 und lautet frei übersetzt: „Der Schlaganfall zeichnet sich aus durch klinische Symptome oder Zeichen eines fokalen oder auch globalen Ausfalls von Hirnfunktionen über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden oder zum plötzlichen Tode führend, der augenscheinlich nur durch eine Gefäßkomplikation begründet werden kann.“ Dabei ist eine Darstellbarkeit des zugrunde liegenden Defekts durch bildgebende Verfahren keine Voraussetzung für das Vorliegen eines Schlaganfalls.

Neben den meist nicht komplett reversiblen Schlaganfällen („complete strokes“) existieren ischämische Zwischenfälle, deren Symptome nur für eine begrenzte Zeit andauern und danach vollständig zurückgehen:

Transitorische Ischämische Attacke (TIA): Ein bis zu 24 Stunden andauerndes neurologisches Defizit, das wahrscheinlich auf eine Störung der Blutversorgung des Gehirns zurückzuführen ist. In der Realität liegt die Dauer meist bei einigen Minuten bis zu maximal 1 Stunde.

Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND): Ein neurologisches Defizit, das zwar länger als 24 Stunden anhält aber trotzdem innerhalb von maximal 8 Tagen komplett reversibel ist. Dieser Terminus hat in letzter Zeit erheblich an Bedeutung verloren und sollte nicht mehr verwendet werden, da davon ausgegangen wird, dass bei einem länger als 24 Stunden anhaltenden Defizit keine vollständige Restitutio der betroffenen Hirnstrukturen mehr möglich ist.

Diese zeitlich begrenzten Zustände sind trotz ihrer Reversibilität ernst zu nehmen. Die Bedeutung der TIA und deren Diagnose wird klar, wenn man bedenkt, dass rund 50 % - 75 % der Schlaganfallpatienten mit zugrunde liegender Karotisstenose bereits im Vorfeld eine bekannte TIA hatten (⁸²Pessin M. S., *et al.*, 1977, ⁹⁵Russo L. S., Jr., 1981). Eine TIA ist somit ein Anzeichen für eine wahrscheinlich progrediente okklusive Störung der Blutzirkulation der das Gehirn versorgenden Gefäße mit drohender Ischämie. Das Risiko, nach einer TIA in den 5 folgenden Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, wird auf ungefähr 35 % geschätzt (¹¹⁶Whisnant J. P., *et al.*, 1973).

Aus diesem Grunde wird oftmals von einem „progressive stroke“ gesprochen; die TIA wird somit als lediglich ein Schritt in einer Entwicklung hin zu einem irreversiblen Schaden gesehen, den es zu verhindern gilt.

1.3.3 Risikofaktoren

- **Hypertonie (Risiko x 2-4)**

Große Studien zeigen, dass durch die Senkung des Blutdrucks bei Hypertonikern eine relative Risikoreduktion von 36 % - 44 % erreicht werden kann (¹⁰³SHEP, 1991).

- **Kardiale Vorerkrankungen (Risiko x 2-4)**

Zusätzlich zu der Tatsache, dass Atherosklerose sich meist parallel in verschiedenen Gefäßgebieten entwickelt (²⁸Espinola-Klein C., *et al.*, 2002), lässt eine kardiale Vorerkrankung im besonderen Maße auf ein höheres Risiko für einen Schlaganfall schließen (¹⁷Choudhury R. P., *et al.*, 2002). Dies ist dadurch erklärbar, dass aufgrund der gestörten Herzfunktion eine für das Gehirn besonders gefährliche Emboliequelle besteht und auch die medizinische oder ggf. operative Behandlung das Risiko erhöht. In den ersten 2 Wochen nach akutem Herzinfarkt ist das Risiko für einen Schlaganfall am höchsten (⁶²Loh E., *et al.*, 1997).

- **Hypercholesterinämie (Risiko x 1-2,5)**

Im Unterschied zum Herzinfarkt fehlt beim Schlaganfall noch der eindeutige Beweis, dass hohe Cholesterinwerte das Risiko erhöhen (²⁰Collaboration Prospective Studies, 1995). Den Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Lipidprofil bzw. der Gabe von Lipidsenkern wird die SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) näher untersuchen.

- **Diabetes mellitus (Risiko x 1,5-3)**

Das größte Risiko im Zusammenhang mit Diabetes mellitus erwächst durch die sehr häufige Komorbidität (Adipositas, Hypertonie, Hypercholesterinämie). Hinweise auf ein unabhängiges Risiko gab außerdem die Honolulu-Heart-Study (¹³Burchfiel C. M., *et al.*, 1994).

- **Adipositas (Risiko x 2,0-2,5)**

Die erwähnte Honolulu-Studie bestätigte auch ein zweifach erhöhtes Risiko für Personen mit einem relativen Gewicht im obersten Tertil der untersuchten Gruppe (¹Abbott R. D., *et al.*, 1994). Zur Risikoabschätzung scheint allerdings nicht der Body-Mass-Index, sondern das Hip-Waist-Ratio der bessere Parameter zu sein (¹¹⁴Walker S. P., *et al.*, 1996), das besonders das Verteilungsmuster des Körperfetts berücksichtigt. Der „Apfel-Typus“ (v.a. Bauchfett) trägt hierbei ein größeres Risiko als der „Birne-Typus“ (Fettverteilung hauptsächlich an Hüfte und Beinen).

- **Rauchen (Risiko x 1,5-2,5)**

Ein mind. 50 % erhöhtes Risiko für Raucher gilt als sicher (⁹⁷Sacco R. L., *et al.*, 1998). Für Frauen über 35, die neben dem Nikotinabusus orale Kontrazeptiva zu sich nehmen oder nahmen, ist ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine SAB wahrscheinlich (⁹⁴Royal College of General Practitioners, 1981), eine Aussage zu ischämischen Schlaganfällen kann jedoch noch nicht getroffen werden. Die Rolle der oralen Kontrazeptiva als unabhängiger Risikofaktor ist allerdings eher fragwürdig (⁴⁰Gillum L. A., *et al.*, 2000).

- **Weitere, nicht beeinflussbare Risikofaktoren**

Nicht nur steigt die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles mit zunehmendem Alter. Auch weitere, nicht beeinflussbare Faktoren nehmen Einfluss auf das Risiko. So sind beispielsweise Männer anfälliger für die Verschlusskrankheit der *A. carotis* bzw. einen Schlaganfall als Frauen (⁸³Petty G. W., *et al.*, 1999, ⁹¹Rothwell P. M., *et al.*, 2004). Auch die Genetik spielt eine Rolle, sowohl durch Rassenzugehörigkeit (⁹⁷Sacco R. L., *et al.*, 1998) als auch durch die familiäre Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Letztere wurde in der Framingham-Studie mit einem um 50 % erhöhten Risiko quantifiziert (⁵²Kiely D. K., *et al.*, 1993).

Wichtig ist in dem Zusammenhang, dass sich die Risikofaktoren nicht summieren sondern potenzieren. Ein rauchender Diabetiker mit Hypertonie wird somit ein circa 12-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall zu erwarten haben.

1.4 Risikostratifizierung bei vorliegender Stenose der Carotiden

Die Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten ist zur Therapieentscheidung unabdinglich. Ein operativer Eingriff beispielsweise bei einem Patienten mit niedrigem Risiko für einen Schlaganfall wird diesem mehr schaden als nutzen, da der Eingriff selbst mit einem Risiko behaftet ist. Auch die Belastungen für den Patienten und die ökonomischen Belange des Gesundheitssystems sind Gründe dafür, dass wir genau wissen wollen, welche Therapie, von konservativ bis operativ, für unseren Patienten möglichst individuell die erfolgversprechendste ist.

Neben der Identifikation der klassischen Risikofaktoren ist die klinische Bewertung von ggf. vorhandenen Symptomen wie vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ein wichtiger Prädiktor für zukünftige Ereignisse.

Heutzutage ist vor allem die bildgebende Diagnostik entscheidend, wenn es darum geht, den Schweregrad und das Risiko der Erkrankung abzuschätzen.

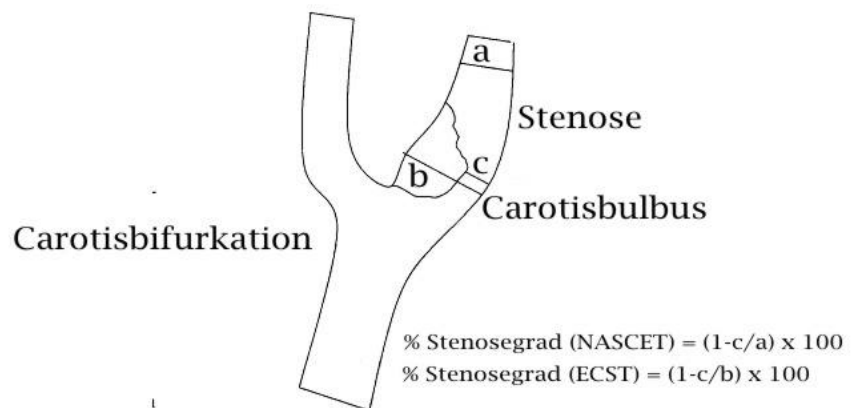


Abbildung 3: unterschiedliche Berechnung des Stenosegrades nach NASCET und ECST-Methode, mod. nach Halliday, 2004

Die klassische radiologische Bestimmung des Risikos erfolgt durch angiographische Quantifizierung der Stenose der *A. carotis*, meist durch die amerikanische NASCET-Methode (⁷⁸NASCET, 1991), die den Durchmesser des Restlumens auf Höhe der maximalen Stenose mit dem Referenzdurchmesser der *A. carotis interna* im mittleren distalen Abschnitt vergleicht. Im Unterschied dazu befindet sich das Referenzstück der europäischen ECST-Methode (²⁴ECST, 1991) in der proximalen *A. carotis interna* auf Höhe des Glomus caroticus (siehe dazu Abbildung 3). Ein zusätzliches, in der

Angiographie identifizierbares Risiko ist die Ulzeration der Plaqueoberfläche (³⁵Fisher M., *et al.*, 2005).

Weitere, bisher noch nicht im klinischen Alltag etablierte Verfahren der Risikostratifizierung sind die Darstellung der Plaquemorphologie (⁷⁵Nakamura M., *et al.*, 2004) oder die Bestimmung von Laborparametern, wie beispielsweise den MMPs (¹¹¹Virmani R., *et al.*, 2003).

1.5 Klinische Diagnostik der Halsgefäße

Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung des Patienten wird bei Verdacht auf eine Karotisstenose in der Regel eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Ziel dieser ist es, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob der Patient therapiebedürftig ist und wenn ja, ob eine konservative Therapie ausreicht oder eine Indikation für einen operativen Eingriff gegeben ist.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird an dieser Stelle lediglich auf die klinisch verfügbaren bildgebenden Verfahren eingegangen. Verfahren wie IVUS, Thermographie etc. liefern zwar bereits vielversprechende Ergebnisse, spielen im klinischen Alltag jedoch noch keine nennenswerte Rolle.

1.5.1 Invasive Diagnostik

Der Goldstandard der Diagnostik der Karotisstenose ist seit geraumer Zeit die Katheterangiographie, die heutzutage meist als Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt wird. Der Status dieser etablierten Technik begründet sich vor allem auf der umfassenden Studienlage. So wurden in den großen europäischen und amerikanischen Studien mittels der Katheterangiographie die Indikationen zur operativen Behandlung ermittelt (²⁵ECST, 1998, ⁷⁸NASCET, 1991).

Durch Punktion der *A. femoralis* wird ein Katheter über die Aorta bis hin zur *A. carotis* geführt. Durch Subtraktion des nativen Bildes von der Aufnahme mit intravasalem Kontrastmittel können mit einer sehr hohen Auflösung die Verhältnisse im Gefäßinneren, wie etwaige Stenosen, dargestellt werden.

Vorteile dieser Technik sind vor allem die durch Studien gesicherten Kriterien zur OP-Indikation, aber auch die für den Untersucher leicht erlernbare Vorgehensweise und Befundung mit äußerst niedriger Befunderabhängigkeit.

Leider hat die Katheterangiographie einige Nachteile, in erster Linie ihre Invasivität. Durch die Punktion, den im Gefäß liegenden Katheter und das verwendete jodhaltige Kontrastmittel ergibt sich eine Rate von 1 - 4 %

schwerer Komplikationen (⁵¹Kampmann G., 2000). Diese reichen von Hämatomen an der Einstichstelle über Blutungen bis hin zu Katheter-induzierten Thrombosen, Embolien, Dissektionen oder Kontrastmittel induzierten allergischen Reaktionen. Des Weiteren wird der Patient einer nicht zu vernachlässigenden Strahlendosis ausgesetzt, die heutzutage allerdings durch gepulste Durchleuchtung und den Einsatz moderner Filter reduziert werden konnte (⁵⁶Kuon E., *et al.*, 2003).

Die diagnostische Information der Katheterangiographie ist zudem darauf beschränkt, den Stenosegrad, die Dynamik des Flusses im bewegten Bild und etwaige Unregelmäßigkeiten der Plaqueoberfläche, die auf Ulzerationen hindeuten können, darzustellen (¹⁸Cinat M., *et al.*, 1998). Die Dicke und Struktur der atherosklerotischen Plaque als auch Remodeling sind nicht qualitativ oder quantitativ beschreibbar, da nur das kontrastmittelgefüllte Lumen auf dem Bildschirm sichtbar wird (⁴⁵Hagen B., 1997).

Auch ist die Darstellung des kontrastmittelgefüllten Gefäßes stark von der Projektion abhängig, da die Form des Lumens in Höhe der Stenose selten wirklich rund ist (³⁴Fayad Z. A., *et al.*, 2002, ⁴⁷Hirai T., *et al.*, 2001). Dieser Nachteil wird durch den Einsatz der Rotationsangiographie auszugleichen versucht.

Vor allem wegen seiner Invasivität als auch wegen der bewiesenen guten Korrelation der nichtinvasiven Verfahren steht die Katheterangiographie heutzutage eher an letzter Stelle der diagnostischen Kette (⁵¹Kampmann G., 2000, ⁸⁵Rankin S. C., 1998, ¹⁰⁴Simonetti G., *et al.*, 1998). Sie wird üblicherweise dann eingesetzt, wenn die Befunde der Farbdopplersonographie und der MRA oder CTA nicht übereinstimmen.

1.5.2 Nichtinvasive Diagnostik

Die Bestimmung des Stenosegrades ist durch dessen Bedeutung für die Indikationsstellung zur OP gemäß den NASCET- und ECST-Kriterien auch eine Basisanforderung für die nichtinvasive Diagnostik. Darüber hinaus erlauben alle hier aufgeführten Verfahren eine mehr oder weniger genaue Darstellung des Plaqueinneren:

- **Farbdoppler-Sonographie**

Das primäre Standardverfahren stellt heutzutage die schnelle und kostengünstige Farbdoppler-Sonographie dar. Diese vereint 2 Funktionen, die vormals von getrennten Geräten erbracht wurden: zum Ersten wird durch Ultraschall ein Schnittbild der untersuchten Region erzeugt, zum Zweiten werden durch Spektralanalyse von gepulsten Dopplersignalen die Flussgeschwindigkeiten im Gefäß ermittelt. Beide Informationen werden kombiniert und in einem Bild ausgegeben. Das Ergebnis ist ein schwarz-weißes Ultraschallbild, in dem in einer benutzerdefinierten Region variabler Position und Breite Flüssigkeitsbewegungen in Echtzeit farbig angezeigt werden.

Dadurch lassen sich die Gefäße sehr einfach identifizieren und Stenosen fallen durch eine Verengung im farbigen Flüssigkeitsstrom auf. Des Weiteren sind Turbulenzen sichtbar und auch die Flussgeschwindigkeit (innerhalb der Stenose erhöht) kann dargestellt und gemessen werden.

- **Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie macht sich das unterschiedliche Verhalten von Wasserstoffatomen in unterschiedlichen Strukturen des Körpers zunutze. Durch ein sehr starkes Magnetfeld werden die magnetischen Achsen der Atome des untersuchten Patienten erst in die gleiche Richtung ausgerichtet und dann durch Radiowellen zum Schwingen angeregt. Diese Schwingbewegungen können durch Detektorspulen gemessen werden. Durch die unterschiedlichen Messwerte der unterschiedlichen Gewebeanteile wird im Computer ein dreidimensionales Modell des untersuchten Körperabschnitts errechnet. Da sich die ermittelten Körperstrukturen in ihrer Signalintensität unterscheiden (im Gegensatz zur Röntgendichte im CT), spricht man von „hypointensen“ und „hyperintensen“ Bereichen im resultierenden Bild.

Auch in der MRT gibt es Kontrastmittel. So wird zur Darstellung von Gefäßen meist die stark paramagnetische Substanz Gadolinium verwandt. So wird es möglich, Angiographien durchzuführen, die Bilder hervorbringen wie man es von der konventionellen Angiographie her gewohnt ist.

Der große Vorteil der MRT ist, dass sie ohne Röntgenstrahlung auskommt und für den Patienten nicht schädlich ist. Allerdings können z.B. Patienten mit Herzschrittmachern, Neurostimulatoren oder anderen Implantaten wegen der durch das große Magnetfeld zu erwartenden Nebenwirkungen in manchen Fällen nicht untersucht werden.

- **Computertomographie**

Die Computertomographie ist ein Verfahren, das durch Emission von Röntgenstrahlung durch eine Röntgenkathode, die um die Längsachse des Patienten kreist und der Detektion der nicht absorbierten Strahlung auf der gegenüberliegenden Seite Informationen über die Anatomie der untersuchten Körperregion gewinnt. Umso dichter die Struktur, desto mehr Strahlung wird absorbiert. Knochen beispielsweise oder gar Metallimplantate sind nur schlecht durchgängig für die elektromagnetische Röntgenstrahlung. Folglich wird der Detektor nur wenig Strahlung messen können. Diese wird in der Computertomographie mit dem Wert Hounsfield-Units (HU) beschrieben. Im Falle des Knochens wird als Resultat ein hoher HU-Wert vergeben werden, meist um die 1000 HU. Wasser hingegen hat definitionsgemäß die Dichte von 0 HU, Luft -1000 HU, dem unteren Endpunkt der Hounsfield-Skala.

Da sich für die Untersuchung interessante Strukturen meist nicht gut gegen ihre Umgebung abgrenzen, wird zur besseren Differenzierung häufig intravenöses Kontrastmittel auf Jodbasis verwendet. Dieses wird üblicherweise über eine *Vena cubitalis* appliziert. Neben der durchblutungsabhängigen Kontrastierung von inneren Organen, dem ZNS etc., werden selbstverständlich auch, in einer frühen Phase unmittelbar nach Kontrastmittelgabe, die Arterien selber dargestellt.

Letzteres wird in der computertomographischen Angiographie (CTA) genutzt, um das Gefäßlumen sichtbar zu machen. Dies ist nötig, da sich das Blut nur sehr schlecht von der umgebenden Gefäßwand und dem Gewebe abgrenzt.

1.5.3 Diagnostisches Vorgehen und Operationsindikation

Im klinischen Alltag wird aufgrund der Einfachheit, Kosteneffizienz und niedrigen Invasivität im ersten diagnostischen Schritt fast ausschließlich auf die Farbduplexsonographie vertraut. Ergibt diese den Befund einer symptomatischen Stenose $> 70\%$ gemäß den NASCET oder ECST Kriterien und ist das Ergebnis nicht durch Kalk, kontralaterale oder nachgeschaltete Stenose beeinträchtigt, so kann im Normalfall die Operationsindikation bereits gestellt werden (⁴⁴Gutwirth P., *et al.*, 2004). In der Praxis wird jedoch meist eine weitere Bildgebung in Form einer CTA oder MRA veranlasst. Die resultierenden Bilder sind für die Planung der anstehenden Operation notwendig, da die meisten Operateure eine angiographische Darstellung des Gefäßes im Verlauf bevorzugen. Des Weiteren kann der erste Befund verifiziert werden. Sollte der Vergleich beider Befunde keine Übereinstimmung zeigen, kann in einem dritten Schritt optional eine DSA durchgeführt werden. Diese sollte allerdings stets an letzter Stelle der diagnostischen Kette stehen (⁵¹Kampmann G., 2000).

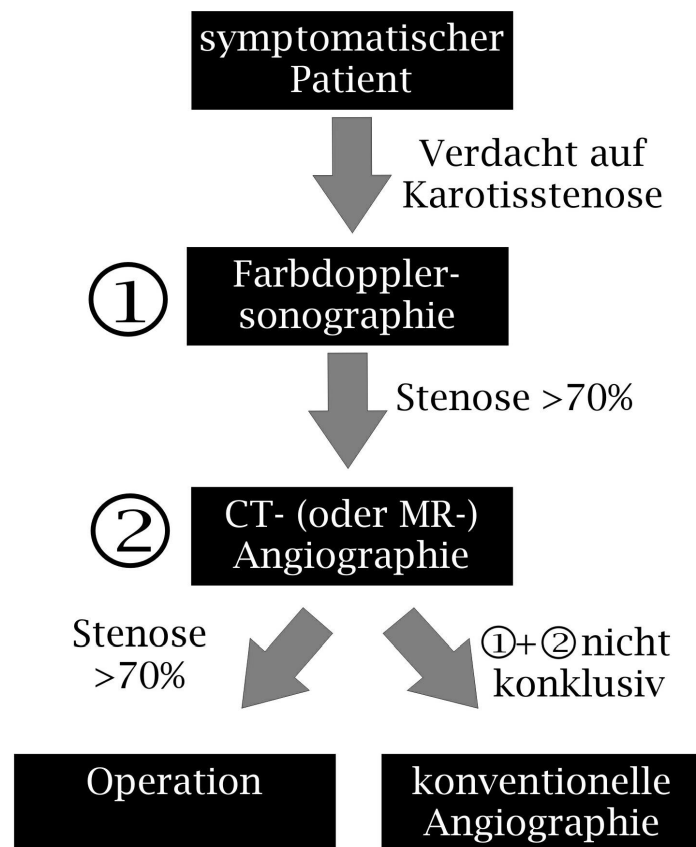


Abbildung 4: diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Atherosklerose der A. carotis bei symptomatischen Patienten

In wieweit die Plaquemorphologie oder die Oberflächenbeschaffenheit der Plaque eine Modifikation der Indikationskriterien nötig machen, ist noch nicht abschließend geklärt.

1.6 Therapie der Atherosklerose der Halsgefäße

Zur Therapie der Karotisstenosen steht ein Spektrum an verschiedenen Möglichkeiten zur Verfügung. Sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention ist als Basismaßnahme die Kontrolle der veränderbaren Risikofaktoren nötig. Neben Nikotinentwöhnung, Gewichtsnormalisierung und Blutzuckerkontrolle in Form von Nahrungsumstellung und Bewegungsförderung spielt auch die Pharmakotherapie eine wichtige Rolle. Durch Statine kann der Cholesterinspiegel, durch Antidiabetika der Blutzuckerspiegel kontrolliert werden. Eine breite Palette von Antihypertonika wird zur Senkung des Blutdrucks eingesetzt. Zusätzlich kann durch Cyclooxygenasehemmstoffe wie Acetylsalicylsäure oder durch Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel die Gerinnungsfreudigkeit des Blutes herabgesetzt werden, was eine verminderte Bildung von Thromben zur Folge hat.

Sollte die konservative Therapie zur Kontrolle der Symptome oder des Schlaganfallrisikos nicht ausreichen, ist ggf. ein operatives Vorgehen nötig. Dieses erfolgt meist in Form einer Thrombendarterektomie (TEA) mit Patchplastik oder Eversionsendarterektomie (EEA). Beide Verfahren arbeiten nach dem Prinzip, das Gefäß von außen zu eröffnen und die atherosklerotisch verdickte Intima und Media mitsamt der Plaque auszuschälen und zu entnehmen. Danach wird das abgetrennte (EEA) bzw. aufgeschnittene Gefäß (TEA) wieder vernäht. Bei der TEA kann dabei eine Patchplastik durchgeführt werden, bei der ein an anderer Stelle entnommenes Gefäßstück im Längsverlauf des endarterektomierten Gefäßes eingenäht und dessen Durchmesser dadurch vergrößert wird.

Bei Patienten mit hohem Operationsrisiko scheint die Katheterangioplastie eine sinnvolle Alternative darzustellen.

2 Zielsetzung

Die Risikostratifizierung der Atherosklerose der Karotiden und damit letztlich die Entscheidung zur Operation geschah lange Zeit hauptsächlich über den mittels Katheterangiographie ermittelten Stenosegrad des betroffenen Gefäßes. Da allerdings bei einem Vorgehen streng nach diesen Kriterien (Symptome, Stenosegrad > 70 %) oft ca. 20 Patienten operiert werden müssen, um einen Schlaganfall zu verhindern, ist eine Verbesserung der Risikostratifizierung und damit der Auswahl der Patienten, die für die operative Behandlung in Frage kommen, dringend nötig.

Es wird mittlerweile davon ausgegangen, dass die Zusammensetzung der Plaque eine weitaus größere Relevanz für die Prognose besitzt. Um die „vulnerable Plaque“ zu identifizieren, richtet sich daher nunmehr die Aufmerksamkeit auf die Plaquemorphologie. Sollte es gelingen, diese *in vivo* zu visualisieren, so ließe dies eine verbesserte Risikoabschätzung erwarten.

Dadurch könnten zum einen unnötige und für den Patienten gefährliche Operationen vermieden, zum anderen aber Patienten mit vulnerablen, aber nur wenig stenosierenden Plaques der Operation zugeführt und vor einem möglichen Infarkt bewahrt werden.

Die CT ist als ein Standardverfahren in unserer Klinik bei Verdacht auf Karotisstenose etabliert. Mit der Mehrzeilentechnologie, insbesondere mit der Einführung der 16-Kanal-Spiral-CTs oder den langsam verfügbar werdenden Scannern mit noch höherer Zahl von Kanälen, stehen mittlerweile Geräte zur Verfügung, die Bilder mit Schichtdicken im Submillimeterbereich generieren können. Im Vergleich zur Einzeilentechnik vorangegangener Gerätegenerationen führen eine deutlich verminderte Scandauer und die Möglichkeit zur Erfassung größerer Volumina mit größerer Auflösung zu einer verbesserten Darstellung.

Durch die Korrelation der präoperativ gewonnen Bilddaten mit der histologischen Aufarbeitung des operativ gewonnen Plaquematerials soll herausgefunden werden, wie gut Lipidanteile einer möglicherweise instabilen Plaque in einem diagnostischen CT detektiert werden können. Unter dem Eindruck einer hohen Befunderabhängigkeit bei der Identifikation von

Lipidregionen innerhalb des Plaques soll die Entwicklung einer speziellen Nachbearbeitungssoftware (DiSeg) unter Zuhilfenahme von Farbkodierung die Sensitivität und Spezifität des Befunders hinsichtlich der Lipidkerndetektion erhöhen. Das menschliche Auge ist im Stande, selbst unter optimalen Bedingungen lediglich 20-60 Graustufen zu unterscheiden (³⁸Gebel M., *et al.*, 2000), und die angezeigten Graustufen der CT-Bilder sind von den Fenstereinstellungen, dem Monitor und dem Umgebungslicht stark abhängig. Durch die Farbcodierung sollen diese Unsicherheitsfaktoren ausgeschaltet und die Beurteilung soll objektiviert werden.

Die Überlagerungseffekte des intraluminalen Kontrastmittels, auch genannt „Halo-Effekt“, erschweren die Analyse sich nah am Gefäßlumen befindlicher Plaqueanteile wie beispielsweise der fibrösen Kappe. Der Vergleich einer nativen und einer KM-unterstützten CT-Serie derselben Plaque (n=6) sollen es ermöglichen, diesen Effekt *in vivo* zu quantifizieren und ein Abschätzen solcher KM-bedingter Überlagerungsphänomene zu ermöglichen.

Unsere Fragestellungen im Einzelnen:

- Schneidet ein Befunder unter Zuhilfenahme der von uns entwickelten Software DiSeg unter Goldstandardkontrolle durch Histologie in der Detektion von Lipidkernen besser ab als ohne?
- Wie groß sind die Überlagerungseffekte des Kontrastmittels (Halo)?
- Wie groß ist die Untersucherabhängigkeit bei der Identifikation von Lipidkernen im CT-Bild und ist eine Reduktion der Untersucherabhängigkeit durch computergestützte Analyse der Dichtewerte mit Farbcodierung möglich?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen Juni 2003 und Juli 2004 konnten in einem Zeitraum von 13 Monaten eine Anzahl von $n=28$ Patienten in die Studie aufgenommen werden. Diese waren reguläre Patienten der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätskliniken in Mainz. Die stationäre Aufnahme erfolgte durchgehend für einen elektiven Eingriff einer TEA (Thrombendarterektomie) oder EEA (Eversionsendarterektomie). Die Diagnose einer symptomatischen Stenose wurde bei Verdacht auf eine solche durch die CT gestellt. Insgesamt nahmen 13 Frauen und 15 Männer an der Studie teil, das durchschnittliche Alter betrug 66 Jahre. Der jüngste Studienteilnehmer war 43 Jahre, der älteste Patient war 82 Jahre alt.

Alle Patienten besaßen bereits eine durch Farbdoppleruntersuchung gestellte Diagnose einer Stenose $> 70\%$ (nach NASCET-Kriterien), was das Einschlusskriterium für die Studie darstellte.

Im Rahmen der normalen Operationsvorbereitung wurden alle Patienten nach entsprechender Information und Zustimmung einer Untersuchung mit einem 16-Kanal-Spiral-CT (Mx 8000 IDT, Phillips, Hamburg) unterzogen. Aufgrund der notwendigen Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel zur Darstellung der *A. carotis* stellte eine bekannte Kontrastmittelallergie, Hyperthyreose oder eine verminderte Nierenfunktion (Toleranzgrenze war ein Kreatininwert von 1,5 mg/dl) ein Ausschlusskriterium dar.

3.2 CT-Untersuchungsprotokoll

Alle 28 Patienten wurden im Computertomographen nach einem vorher festgelegten, einheitlichen Untersuchungsprotokoll untersucht. Lediglich bei 6 Patienten wurde zusätzlich zu der CT-Angiographie mit Kontrastmittel eine native Aufnahme angefertigt.

Vor der CT-Untersuchung wurde dem Patienten ein cubitaler venöser Zugang gelegt. Um die nötige Kontrastmitteldichte im zu untersuchenden Gefäß bei

gleichzeitig niedriger verwendeter Kontrastmittelmenge zu garantieren, wurde mittels Bolus-Tracking in einer ROI im Aortenbogen initial die Startverzögerung bestimmt. Daraufhin wurde unter Applikation des Kontrastmittels (Imeron 400, Altana, Konstanz), Gesamtvolumen 60 ml, gefolgt von einem 50 ml Kochsalzbolus mittels eines Hochdruckinjektors (Injektron CT 2, MEDTRON AG, Saarbrücken) bei gleichbleibendem Fluss von 2 ml/s der Scan durchgeführt. Der Patient wurde angewiesen, während der Datenaquise nicht zu schlucken, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Diese vergleichsweise niedrige Menge an Kontrastmittel wurde in der Absicht gewählt, die Röntgendichte des Kontrastmittelgemischs im Gefäßlumen an der unteren Grenze des Machbaren zu halten, um bei guter Darstellung des Gefäßlumens die Überstrahlung der lumennahen Plaquebereiche und damit die Verfälschung der dortigen Dichtewerte zu vermindern, die ab einer Dichte von 250 HU verstärkt auftreten soll (⁶¹Liu Y., *et al.*, 2000, ⁷⁹Nikolaou K., *et al.*, 2004).

Der Computertomograph führte den Scan mit einer effektiven Schichtdicke von 0,8 mm und Inkrement (Bildebenenabstand) von 0,4 - 0,6 mm, mit einer Röhrenspannung von 120 kV und 250 mAs effektivem Röhrenstrom bei einem Tischvorschub von 5mm pro Röhrenumdrehung und einer Gesamtkollimation von 16 x 0,75mm durch und erfolgte in caudocranialer Richtung vom Aortenbogen bis hin zum *Circulus arteriosus Willisii*.

3.3 Post-Processing der Primärdaten

Gleich nach dem Scan wurden die Rohdaten auf der dazugehörigen Philips Workstation nachbearbeitet. Nach der Datenakquirierung wurden zunächst die normalen axialen Bilder für die Diagnostik und zur Weitergabe an den Gefäßchirurgen mit einer Schichtdicke von 0,8 mm, einem Inkrement von 0,4 mm und einer 512 x 512er-Matrix generiert. Danach wurde ein FOV von max. 5 cm Kantenlänge um die Stenose herum mit einer 1024er-Matrix nachberechnet, um eine höchstmögliche Auflösung der atherosklerotischen Plaque zu erreichen.

Ausgehend von diesem „secondary raw data set“, das Bilddaten mit fast isometrischer Voxelgröße und Auflösung beinhaltet, konnten nun mittels MPR (Multiplanare Reformation) jederzeit beliebige Schnittebenen mit beliebiger Schichtdicke und Inkrement nachgebildet werden, ohne dass eine nennenswerte Beeinträchtigung der Bildqualität in Kauf genommen werden muss. Außerdem führt die Verwendung einer möglichst geringen Schichtdicke zu einer Reduktion von so genannten Partialvolumeneffekten, „Unreinheiten“ des Bildes durch Einfluss tiefer in der Bildebene gelegener Strukturen, die den Hounsfield-Wert der darüber liegenden Struktur verfälschen (⁵³Klingenbeck-Regn K., *et al.*, 1999), was die Ortsauflösung negativ beeinflusst. Dies ist in der Vergangenheit oft für die Unzulänglichkeit der CT-Angiographie gegenüber der konventionellen Angiographie verantwortlich gemacht worden (⁵⁸Lell M., *et al.*, 2002).

Zur Weiterverarbeitung der Schnittbilder wurde der Datensatz auf eine separate Workstation (Convis Dicom Viewer 2003 Version 2.8, Convis, Mainz und Microsoft Windows 2000 Professional) transferiert. Im interaktiven MPR-Modus wurden die transversalen Bildebenen exakt auf den Verlauf des stenotischen Gefäßes senkrecht zur zentralen Gefäßachse ausgerichtet, um eine möglichst hohe Übereinstimmung mit den Schnittebenen der histologisch aufgearbeiteten Endarteriektomie-Präparate zu erzielen. Anschließend wurden die Bilddaten mit einer Schichtdicke und einem Abstand von 1 mm rekonstruiert.

Diese Bilddaten wurden mit einem zusätzlichen Übersichtsbild, welches das Gefäß von lateral zeigt und die rekonstruierten Ebenen illustriert, zur besseren Navigation bei der Korrelation der Gewebeschnitte mit den CT-Bildern an den Pathologen übergeben.

3.4 Operationsverfahren

Die Operationen wurden nach den üblichen Verfahren entweder als TEA oder als EEA durchgeführt. Dabei wurde besondere Sorgfalt darauf verwandt, das Ausschälpräparat der Intima en bloc zu resizieren, um die Qualität der histologischen Aufarbeitung und der Lokalisierung der Schnitthöhe zur späteren Korrelation mit den entsprechenden CT-Bildern zu verbessern. Zudem wurde der anteriore und inferiore Teil des Präparates sofort nach Entnahme per Durchstechung mit einem schwarzen Faden oder durch longitudinalen Einschnitt mit dem Skalpell markiert. Daraufhin wurde das Gefäßpräparat noch im OP-Saal in ein Behältnis mit 4 % phosphatgepuffertem Formalin gelegt und dieses noch am selben Tag zur weiteren Behandlung in das pathologische Institut überstellt.

3.5 Aufbereitung des A. carotis Präparates

Die Fixation in 4 % phosphatgepufferten Formaldehyd dauerte zunächst für mindestens 24 Stunden an. Danach wurde es, abhängig vom Verkalkungsgrad, zwischen 24 und 72 Stunden in Trichloressigsäure eingelegt, da eine möglichst vollständige Entkalkung zur Weiterverarbeitung notwendig ist.

Nach der Fixierung wurde die durch den Operateur angebrachte, anteriore und inferiore Fadenmarkierung der Plaque durch eine dem Längsverlauf des Gefäßes folgende Tuschenmarkierung ersetzt. Diese erleichtert in der weiteren Verarbeitung die Orientierung und ist noch auf den histologischen Schnitten wieder zu erkennen.

Bei der anschließenden Paraffin-Einbettung wurde mittels eines Skalpells die kraniokaudale Richtung des Präparates auf dem Paraffinblock markiert, so dass die anschließende Schnitterstellung von *caudal* nach *cranial* erfolgen konnte.

In den Fällen, in denen keine Fadenmarkierungen vorhanden oder diese ungenau platziert waren, war dennoch eine problemlose Korrelation mittels CT-Bild möglich.

Die Paraffineinbettung erfolgte mit auf 64 °C erwärmten Paraffin, das auf das in einer rechteckigen Metallform (5 x 2 x 2 cm) liegende Präparat gegossen wurde. Die Aushärtung geschah innerhalb von einigen Stunden bei einer Temperatur von -20 °C.

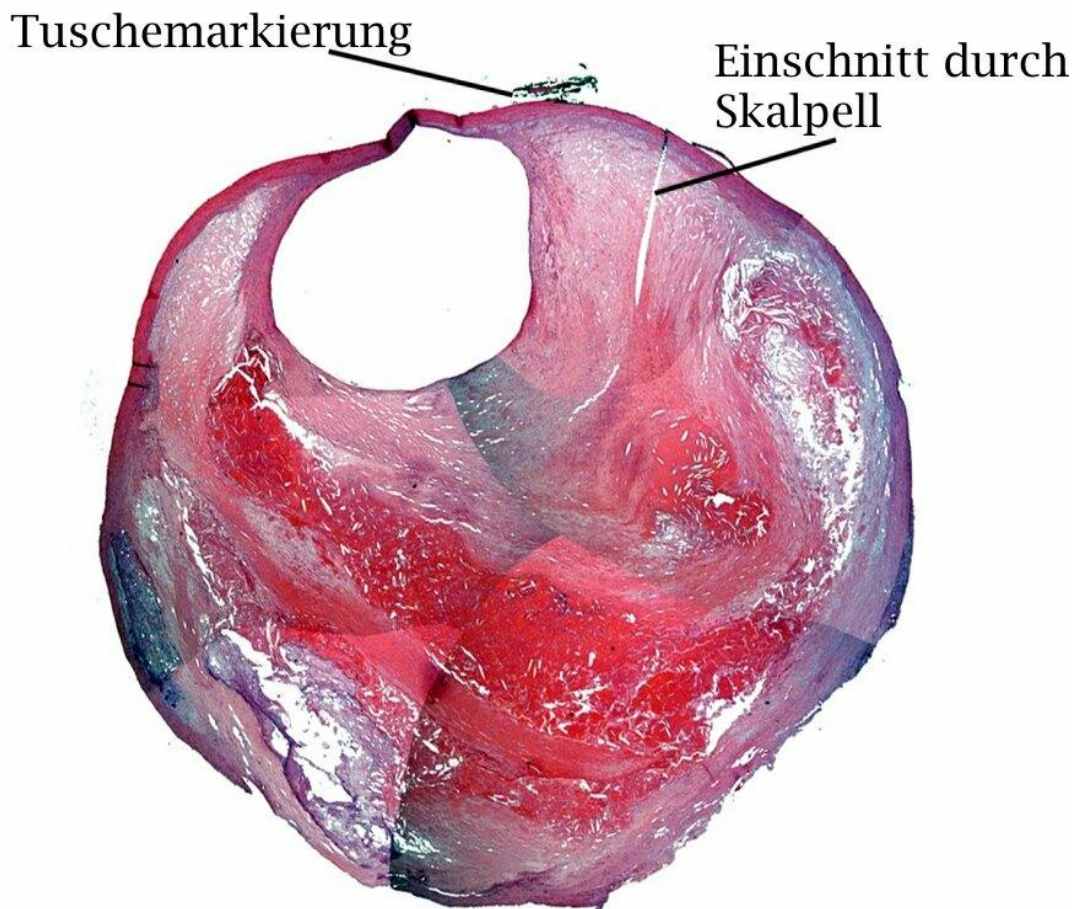


Abbildung 5: HE-Schnitt, aufgenommen in 2,5-facher Vergrößerung

Anschließend wurde der Block mitsamt des eingebetteten Präparats mit einem Messer in exakt 2 mm dicke Schichten zerschnitten, um die Korrelation mit den CT-Bildern zu erleichtern, die mit einer Schichtdicke von 1 mm rekonstruiert wurden.

Die gewonnenen Paraffinblöcke konnten nun in einer Ausgießstation (Histocentre 2, Thermo Shandon, Pittsburgh, USA) bei 64 °C in kleine

Metallformen aufgeschmolzen und in Einbettkassetten (Histoette I, Simport, Kanada) ausgeblockt werden. Es folgte eine zweite Aushärtungsphase über mehrere Stunden bei -20 °C.

Daraufhin wurden von jedem Block mit einem Rotationsmikrotom (MICROM HM 325, Microm GmbH, Walldorf) Gewebeschnitte angefertigt. Die Schnittdicke betrug 1 µm. Der Block wurde nicht weiter als 500 µm angeschnitten. Mehrere Schnitte wurden jeweils auf Objektträger aufgezogen.

Nach standardgemäßer Behandlung mit einem Lösungsmittel zur Entparaffinierung und Dehydratation durch eine absteigende Alkoholreihe wurde eine H.E.-Färbung der Schnitte angefertigt. Nach erneuter Entwässerung durch eine aufsteigende Isopropylreihe wurden die Objektträger in Entellan eingedeckt.

3.6 Digitalisierung der histologischen Schnitte

Nach Begutachtung der Gewebeschnitte im Mikroskop wurden mit Hilfe eines Diagnostikmikroskops (Leitz Dialux 22, Wetzlar, Germany) und angeschlossener 12 Megapixel Digitalkamera (Nikon Digitalcamera DXM 1200, Tokyo, Japan), verbunden mit einem Windows-PC mit der Software Nikon ACT-1 v.2 (Nikon GmbH, Düsseldorf) die zu korrelierenden Schnitte bei einer 2,5-fachen Vergrößerung digitalisiert. Alle Aufnahmen wurden nach einem vorher definierten, einheitlichen Protokoll durchgeführt. Nach einem initialen Weißabgleich wurde die Helligkeit auf 400 eingestellt, eine maximale Sensitivität und Bildgröße (3840×3072 Pixel) ausgewählt. Da die histologischen Schnitte auf dem Objektträger relativ groß waren, mussten pro Schnitt mehrere Bilder gemacht werden, die im folgenden Schritt wieder zusammengefügt werden mussten:

Nach dem Abfotografieren wurden die Bilder auf CD-Rom gebrannt und auf einen Macintosh G3 mit Mac OS 9 (Apple Inc., Cupertino, USA) transferiert, auf dem durch Adobe Photoshop Version 6.0 (Adobe Systems Inc., San Jose, USA) und einen Touchscreen (LCD Tablet PL-550, Wacom, Taiwan) die Einzelbilder wieder zu einem vollständigen Bild zusammengesetzt wurden.

Bei diesem Schritt wurden, wenn nötig, Helligkeit, Kontrast, Farbspektrum und Bildgröße angepasst.

War das Bild wieder vollständig rekonstruiert, wurde es der Übersichtlichkeit halber mit dem entsprechend korrelierten CT-Bild fusioniert und diese nebeneinander in einem Bild abgespeichert (siehe Abbildung 7 auf Seite 34).

3.7 Histologische Auswertung

In der histologischen Auswertung wurden die strukturellen und funktionellen Plaqueanteile bestimmt. Dies geschah vornehmlich durch das Mikroskop, das eine bessere Bildqualität und Detailgröße lieferte als das digitalisierte Bild. Die Diagnostik geschah durch einen erfahrenen Befunder des Instituts für Pathologie der Universitätskliniken Mainz.

Außerdem wurde unter Zuhilfenahme der Photoshop-Software die Plaque in Bereiche mit Lipidkern, Entzündung, Kalk, fibröses Material, Einblutung, Schaumzellen, Thrombus, Revaskularisation, Intimahyperplasie und Ödem unterteilt, indem die entsprechenden Bereiche mit einer farbigen Markierung umrandet wurden.

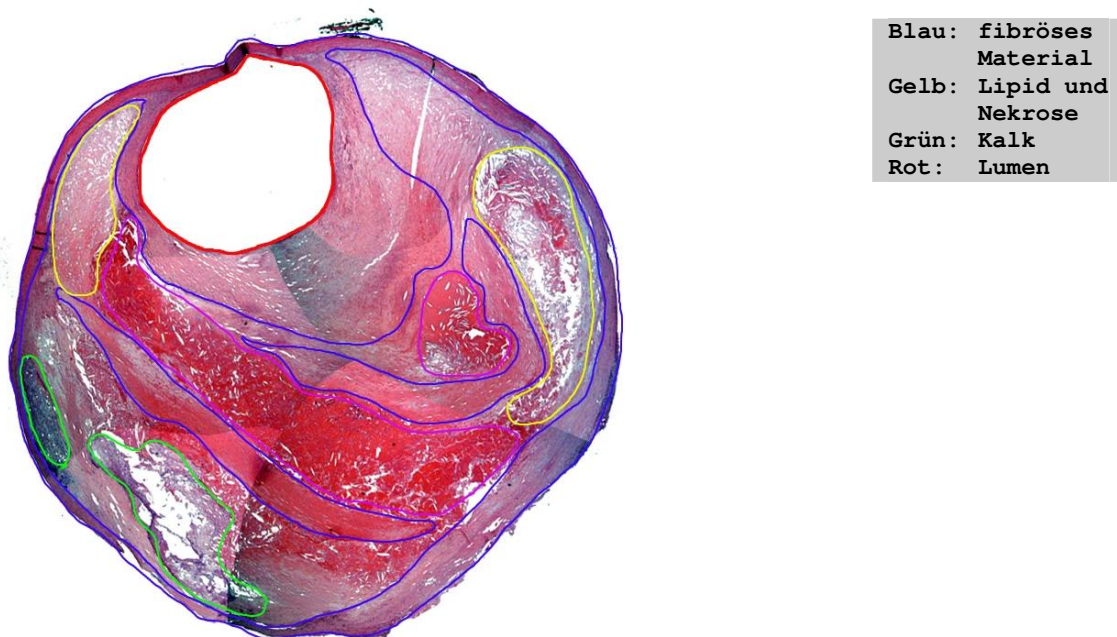


Abbildung 6: histologisches Bild einer Plaque mit markierten Plaquebestandteilen.

Eine weitere Klassifikation erfolgte anhand der AHA-Skala (siehe Seite 5): Ein erfahrener Pathologe ordnete jeden einzelnen korrelierten Gewebeschnitt einer AHA-Klasse zu. Zur vereinfachten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Bildgebung wurde allerdings eine dahin gehend modifizierte AHA-Skala genutzt, wie sie auch schon in vorhergehenden Studien, allerdings im Rahmen der Auswertung von MR-Tomographien, zur Anwendung kam (¹⁴Cai J. M., *et al.*, 2002, ¹⁰¹Serfaty J. M., *et al.*, 2001):

mod. AHA-Klassifikation	Morphologie
Typ I-II	dünne Plaque ohne Kalzifikation, Stenose < 10 %
Typ III	Plaque mit kleinem Lipidkern, keine Kalzifikation
Typ IV-Va	Plaque mit großem Lipidkern und fibröser Kappe. Einzelne Kalzifikationen möglich
Typ Vb	Plaque mit Lipidkern oder fibrösem Gewebe. Weitläufige Kalzifikationen
Typ Vc	Plaque mit fibrösem Gewebe durchsetzt ohne Lipidkern. Vereinzelt Kalzifikation möglich
Typ VI	Plaque mit Oberflächendefekt, Einblutung oder Thrombus

Tabelle 2: modifizierte AHA-Klassifikation - modifiziert nach Serfaty et al. (2001)

Die Notwendigkeit zur Anwendung einer modifizierten AHA-Skala ergibt sich, da der Computertomograph keine Differenzierung zwischen Zelltypen (Makrophagen, glatte Muskelzellen), Einblutung und fibrösem Gewebe zulässt (²³Denzel C., *et al.*, 2005).

3.8 Korrelation der Histologischen Bilder mit den CT-Bildern

Anhand des orthogonal zum Verlauf des Gefäßes ausgerichteten MPR-Datensatzes wurde eine Korrelation mit ausgesuchten histologischen Schnittbildern durchgeführt. Kriterien zur Ermittlung der exakten Übereinstimmung stellten sowohl der Abstand zu prominenten Strukturen innerhalb und außerhalb der Bildebene (wie etwa die Bifurkation, Verkalkungen, maximale Stenose) als auch die Form des Restlumens und der atherosklerotischen Gefäßwandverdickung dar. Eine Korrelation wurde als gesichert betrachtet, wenn mindestens 2 morphologische Kriterien erfüllt waren. Dabei wurde auch dem Umstand Rechnung getragen, dass die Bildintervalle der Computertomographien 1 mm und die der Histologie jeweils 2 mm betragen. So konnte die Plausibilität der ermittelten CT-Histologie-Korrelationen hinreichend überprüft werden.

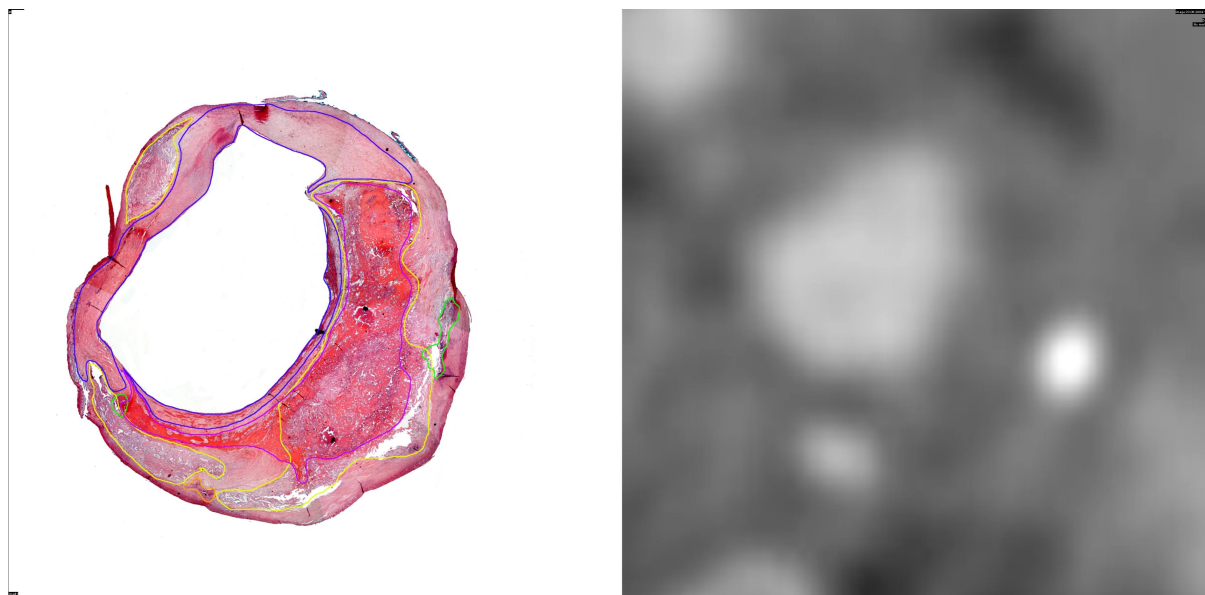


Abbildung 7: Histologie korreliert mit entsprechendem CT-Bild. Man beachte die Form des Lumens und die Konfiguration des intramuralen Kalks (grün umrandete Areale links)

3.9 Korrelation der nativen CT-Serien mit den Kontrastmittelserien

Bei einer Anzahl von 6 Patienten wurde neben der Kontrastmittelserie vorher zusätzlich eine native Aufnahme, also ohne Zuhilfenahme von Kontrastmittel, angefertigt. Im Übrigen war das Untersuchungsprotokoll identisch.

Um diese nativen CT-Bilder mit den kontrastierten Bildern vergleichen zu können, ist eine exakte Übereinstimmung der Bildebenen vonnöten. Dazu wurde der native Datensatz nach der abgeschlossenen radiologisch-histologischen Korrelation der Kontrastmittelbilder durch MPR in dem Programm Convis Dicom Viewer 2003 (ConVis Medizinische Datenverarbeitung GmbH & Co. KG, Mainz) an diese angeglichen. Dabei wurde darauf Wert gelegt, dass vor allem in den histologisch korrelierten Einzelbildern der Serie eine sehr hohe Übereinstimmung vorliegt. Als Kriterium mussten mindestens 3 möglichst weit um das Gefäß herum angeordnete Strukturen mit dem Vergleichsbild übereinstimmen. Kalzifikationen innerhalb der Gefäßwand erleichterten die Angleichung enorm.

Nach erfolgreicher MPR wurde der komplette DICOM-Datensatz aus dem Programm exportiert und für die Weiterverarbeitung abgespeichert.

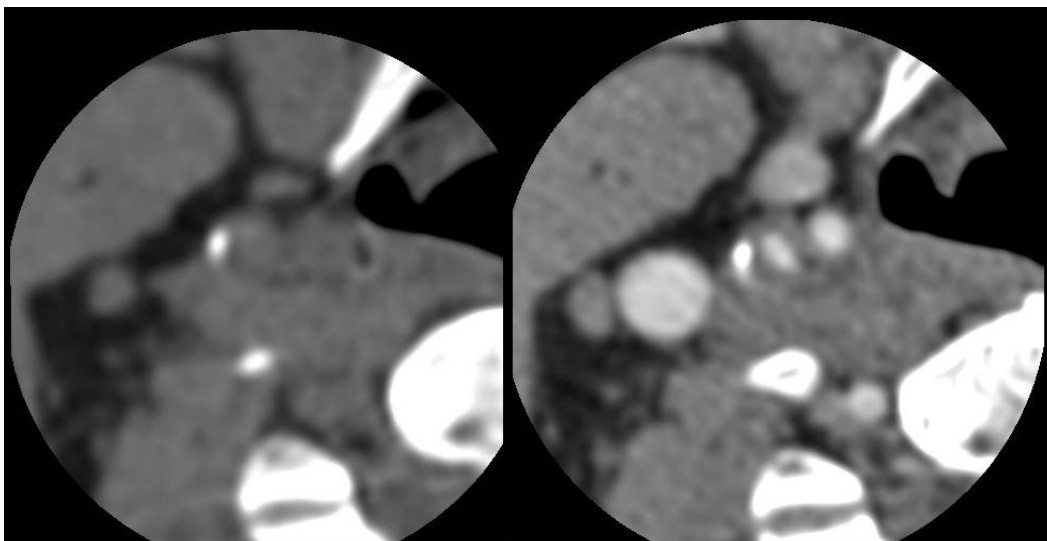


Abbildung 8: Korrelation von nativen Aufnahmen mit den Bildern der Kontrastserie. Durch minimal andere Kopfhaltung können bereits Unterschiede in der Anatomie entstehen. Man sieht an diesem Beispiel aber gut, dass viele Strukturen in der Peripherie fast exakt gleich angeschnitten sind.

3.10 Radiologische Bildauswertung

3.10.1 Verblindete Auswertung

Im ersten Durchgang wurden einem auf dem Gebiet der CT-Gefäßdarstellung erfahrenen Befunder der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätskliniken Mainz die vorher durch MPR erstellten CT-Bilder präsentiert, von denen ein durch den Pathologen korreliertes Bild der Histologie vorlag (n=124).

Die Auswertung geschah an einem normalen PC mit Microsoft Windows 2000 Professional (Microsoft, Redmond, USA) und der in unserer Klinik üblichen Radiologie-Software Convis DICOM Viewer 2003 (Convis, Mainz).

Der Befunder, der noch keine Kenntnis von den histologischen Bildern hatte, musste folgende Aufgaben erfüllen:

- Beurteilung der Qualität des Bildes und dessen Auswertbarkeit
- Typisierung der Plaque mittels der AHA-Skala
- Identifikation von Lipidkernen, deren Fläche und Ermittlung von Mittelwert und Streuung der dazugehörigen Hounsfield Units

Die Beurteilung der Bildqualität geschah mittels einer Skala von 1 (gute Qualität) über 2 (mittlere Qualität) bis 3 (schlechte Qualität). Die Einstufung eines Bildes als 3 wurde als Ausschlusskriterium betrachtet.

War ein Bild auswertbar, so wurde die dazugehörige AHA-Klasse bestimmt und die Lipidkerne mittels des Bearbeitungsmodus des Convis Dicom Viewer am Bildschirm umrandet und per integriertem Auswertungstool ausgewertet. Das Ergebnis, die Anzahl der markierten Pixel, die Fläche in mm², der Mittelwert, Median, Streuung und Varianz, wurde auf dem CT-Bild angezeigt und mit diesem als Bitmap-Bild exportiert und abgespeichert.

In einem zweiten Schritt wurden die auf den gespeicherten Bildern abgebildeten Auswertungsinformationen pro identifiziertem Lipidkern systematisch in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2000, Microsoft, Redmond, USA) übernommen, um die statistische Auswertung vorzubereiten.

Zur Bestimmung der Interobserver-Variabilität wurde ein weiterer erfahrener Befunder zur Auswertung herangezogen. Dieser führte unter den gleichen Bedingungen die Bewertung aller Bilder durch und speicherte die Ergebnisse in einem separaten Ordner. Auch diese Daten wurden in die Excel-Tabelle übernommen.

In einem dritten Auswertungsschritt wurde analog dem eben beschriebenen Vorgehen eine Befundung unter Zuhilfenahme der Farbkodierungsfunktion durchgeführt (Informationen dazu auf Seite 42).

3.10.2 Auswertung nach Goldstandard

Nach der Blindauswertung wurden dem ersten Befunder die Bilddaten der Histologie zugänglich gemacht. Auf diesen war auf einer Seite das farbige histologische Bild zu sehen, mitsamt den durch den Pathologen farblich markierten Plauebereichen, sodass er darüber in Kenntnis war, welche Struktur die Gefäßwand hatte (Lipid, Kalzifikation, Einblutung etc.). Auf der anderen Seite war das dazugehörige, vom Pathologen korrelierte CT-Bild zu sehen. Auf diese Art und Weise sollte eine zusätzliche Plausibilitätskontrolle stattfinden.

Analog dem Vorgehen in der Blindauswertung wurden die Lipidkerne im Convis DICOM Viewer eingezeichnet und mitsamt Auswertung abgespeichert. Diese Daten wurden ebenfalls in die Excel-Tabelle übernommen.

In den Fällen, in denen der Befunder nicht imstande war, den histologisch sichtbaren Lipidkern plausibel im CT-Bild einzuzeichnen, wurde dies vermerkt und das Bild aus der Wertung genommen. Dies geschah unter der Annahme, dass die Bildebenen der Korrelation nicht perfekt aufeinander abgestimmt waren oder durch Kalküberstrahlung die Dichtewerte des Lipidkerns verfälscht wurden.

3.10.3 Evaluation der radiologischen Bilddaten mittels DiSeg

In einem weiteren Schritt sollte die Darstellung der Plaquemorphologie durch ein in unserer Klinik entwickeltes Programm, genannt DiSeg, verbessert werden. Dazu wurde die bereits bestehende Programmversion mit der

Fähigkeit ergänzt, beliebig viele Regionen innerhalb von DICOM-CT-Bildern einzuzeichnen und die eingeschlossene Fläche gemäß den dargestellten Hounsfield-Einheiten (HU, Hounsfield Units) farbig zu codieren. Als Zeichenobjekte stehen Ellipsen, Polygone und Strecken zur Verfügung.

Die Zuordnungen von HU-Bereichen zu definierten Farben sind dabei frei konfigurierbar und die daraus resultierenden Codierungs-Konfigurationen können mittels Tastendruck auf den Auswahlbereich im Bild angewendet werden. Dies führt zu einer Farbkodierung des markierten Bereiches.

Zur Auswertung können die absoluten und relativen Flächenanteile der Farben durch das Programm berechnet und ausgegeben werden.

Eine weitere Funktion stellt die Darstellung des Verlaufs von Dichtewerten entlang einer in das Bild eingezeichneten Strecke dar. Das Ergebnis kann sowohl im Koordinatensystem als auch in Form einer Wertetabelle ausgegeben werden, die in den gängigen Programmen wie z.B. Microsoft Excel oder SPSS weiterverarbeitet werden kann.

Es ist des Weiteren möglich, sowohl Einzelbilder als auch ganze Serien zu laden und zu bearbeiten. Ein Scrollen durch die komplette Untersuchung, die Veränderung von Fenstereinstellungen und Zoomgraden ist wie bei den gängigen Bildbetrachtern möglich. Um die Informationen über die eingezeichneten Objekte nicht zu verlieren und diese auch zu einem späteren Zeitpunkt modifizieren zu können, kann die Arbeit als Projekt abgespeichert werden, wobei eine XML-Datei mit folgenden Informationen erstellt wird:

- Versionsnummer der Projektdatei
- Gesamtzahl der enthaltenen Bilder
- Dateinamen und Speicherorte der einzelnen Bilder
- Informationen über die in den einzelnen Bildern enthaltenen Objekte:
 - Objekttyp (Polygon, Ellipse, Linie)
 - Linieneigenschaften (Linienfarbe, Punktfarbe, Dicke)
 - Koordinaten der zum Objekt gehörigen Punkte

- Zoomfaktor
- letztes angezeigtes Bild der Serie
- Pfadangabe zu den Farbkodierungs-Konfigurationen

```
<?xml version="1.0" ?>
<DiSegProject Version="2">
  <DcmFiles Files="25">
    <DcmFile Name="XXXX\Rohdaten_Dicom\01010001" />
    <DcmFile Name="XXXX\Rohdaten_Dicom\01010012" />
    ... ..
    <DcmFile Name="XXXX\Rohdaten_Dicom\01010005">
<Object Type="Poly" PointColor="255" LineColor="32768" LineWidth="2" Closed="1">
  <PointList Points="15">
    <Point x="274" y="240" />
    <Point x="280" y="261" />
    ... ..
  </PointList>
</Object>
  </DcmFile>
  <DcmFile Name="XXXX\Rohdaten_Dicom\01010006">
<Object Type="Poly" PointColor="255" LineColor="32768" LineWidth="2" Closed="1">
... ..
</Object>
  </DcmFiles>
  <Zoom>2</Zoom>
  <Index>19</Index>
  <Offset x="222" y="228" />
  <ColPath>Z:\Diseg\col</ColPath>
```

Abbildung 9: Beispiel einer Projektdatei (gekürzt und anonymisiert)

Die Konfiguration der Farbcodierungen ist in einer normalen Textdatei mit der Dateiendung *.col abgespeichert:

30	38	00ffff	1.000000
39	46	0080ff	1.000000
47	55	0000ff	1.000000
56	72	0000c1	1.000000
73	81	0000ff	1.000000
82	89	0080ff	1.000000
90	98	00ffff	1.000000
200	399	395a6d	1.000000
400	1000	ffffff	1.000000

Abbildung 10: Beispiel: Inhalt der Konfiguration 1

In den ersten beiden Spalten sind der Anfangs- und der Endwert in Hounsfield-Einheiten (HU), in der dritten Spalte die zugeordnete Farbe im Hexadezimalsystem abgebildet. Die vierte Spalte legt die Transparenz fest. Diese Option wurde von uns jedoch nicht genutzt.

3.10.4 Konfiguration der Farbcodierung

Um durch das farbige Kodieren der Graustufen des CT-Bildes mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität Lipidkerne detektieren zu können, wurden die Ergebnisse der durch Zuhilfenahme der histologischen Korrelation im CT identifizierten Lipidkerne (Auswertung nach Goldstandard (⁵⁹Link Ines Vanessa, 2006)) zu Rate gezogen.

Anhand des Mittelwertes und der Streuung der HU-Werte der Lipidkerne auf der Ebene der einzelnen eingezeichneten Regionen wurden Intervalle definiert, die dem Befunder bei der Identifikation von lipidhaltigen Regionen innerhalb der Plaque helfen sollten. Als Intervall wurden halbe Standardabweichungen gewählt, so dass 7 Farb-Werte-Bereiche entstanden (siehe Abbildung 11).

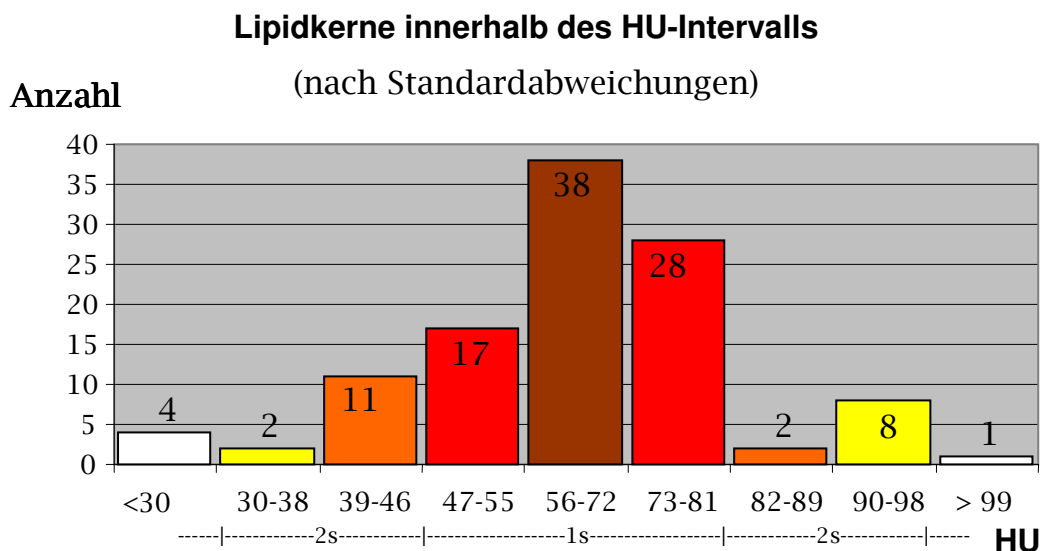


Abbildung 11: Verteilung der Lipidkerne auf die HU-Intervalle der Standardabweichungen.

Die dargestellten Intervalle werden im CT-Bild unterschiedlich farbig markiert

3.10.5 Einzeichnen des Gefäßes und des Lumens

Dieser Arbeitsschritt wurde von dem erfahrenen Befunder nach der ersten Blindauswertung aber vor der Auswertung mit dem Goldstandard durchgeführt, so dass er in Unkenntnis der vorliegenden histologischen Verhältnisse geschah. Sämtliche Arbeitsschritte wurden mit der Software „DiSeg“ durchgeführt.

Zu Beginn dieser Auswertung wurde der MPR-Datensatz des Patienten in der Form von DICOM-Dateien geladen. Einer Liste folgend wurden lediglich diejenigen Bilder bearbeitet, die von Seiten des Pathologen korreliert wurden.

In einem ersten Durchgang wurde bei allen 124 korrelierten CT-Bildern mittels des Polygon-Tools der äußere Rand des Gefäßes eingezeichnet, so dass eine Auswahlfläche entstand, die nur das angeschnittene Gefäß beinhaltete (siehe Abbildung 12).

Die Bilder der 6 Patienten, von denen zusätzlich eine native und zu den Kontrastmittelbildern korrelierte CT-Serie vorlag, wurden einer zusätzlichen Bearbeitung unterzogen:

Mittels Ellipsen-Tool wurde zunächst in den histologisch korrelierten Kontrastmittelbildern, sofern keine komplette Okklusion vorlag, das kontrastmittelgefüllte Restlumen markiert, so dass der Mittelpunkt der Ellipse zugleich der Mittelpunkt des Restlumens war. Nun wurden, ausgehend vom Mittelpunkt der Ellipse, durch das Linien-Tool jeweils 3 Strecken in unterschiedliche Richtungen bis durch die Gefäßwand und/oder die Plaque hindurch gelegt (siehe Abbildung 12).

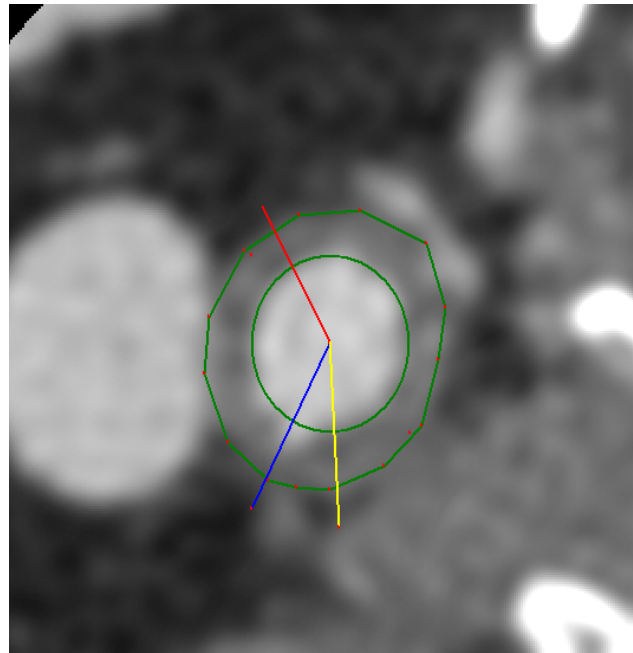


Abbildung 12: eingezeichneter Gefäßumfang, Lumenmittenpunkt und 3 Verlaufsstrecken

Um eine möglichst identische Auswertung der nativen Bilder zu gewährleisten, wurde die bearbeitete Serie als Projekt abgespeichert. Dadurch wurde automatisch eine XML-Projektdatei generiert, in der u.a. die Koordinaten der Zeichenobjekte enthalten sind. Nachdem auch von der Nativ-Serie auf gleiche Weise eine XML-Projektdatei erstellt wurde, konnten die Zeichenobjekt-Koordinaten durch direkte Bearbeitung der XML-Datei von der bearbeiteten Kontrast-Serie in die Nativ-Serie übernommen werden.

Da die Koordinaten trotz exakter MPR nicht identisch sein können, wurden die Zeichenobjekte in der Nativ-Serie so verschoben, bis sie ihre korrekte Position über dem Gefäß erreicht hatten. Dabei wurden die Form und Relation der Objekte untereinander nicht verändert. Dieser Arbeitsschritt fand unter Kontrolle der Positionen durch parallele Anzeige des entsprechenden Bildes der Kontrastauswertung auf einem zweiten Monitor statt.

Für die spätere Planimetrie des Plaques wurde in einem weiteren Schnitt mit Hilfe des Polygon-Tools der atherosklerotische Plaque unter Ausschluss des Lumens und nicht betroffener Gefäßwandanteile markiert.

3.10.6 Farbcodierung der atherosklerotischen Plaque

Um die Gefäßquerschnitte mittels der entworfenen Farbcodierungen zu kolorieren, wurde in der bereits eingezeichneten Polygon-Region in der Software DiSeg über dem Gefäß die Farbcodierung aktiviert. Dabei evaluiert das Programm alle in der Region enthaltenen Hounsfield-Werte und ordnet sie den entsprechenden Farben zu:



Abbildung 13: Zuordnung von Farben zu Hounsfield-Einheiten (Werte 0-100), Symetrische Codierung

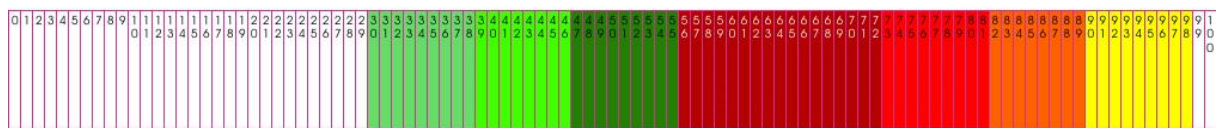


Abbildung 14: Zuordnung von Farben zu Hounsfield-Einheiten (Werte 0-100), Asymetrische Codierung

Zur Verbesserung der Darstellung wurden 2 verschiedene Konfigurationen gewählt, die während der Betrachtung des Bildes per Scroll-Rad an der Maus gewechselt werden konnten. Während die erste Skala die Grauwerte gemäß ihrer Entfernung (gemessen in halben Standardabweichungen) vom Mittelwert anzeigt, differenziert die zweite Konfiguration zusätzlich zwischen höher oder tiefer gelegenen HU-Werten.

Zusätzlich zu den erwähnten, auf die Detektion von Lipidkernen abgestimmten Farbintervallen wurden zur besseren Auswertbarkeit 2 weitere Intervalle erstellt: Das Intervall von 200 bis 399 Hounsfield-Einheiten sollte grob die Dichtewerte des Kontrastmittels abfangen, das direkt angrenzende Intervall von 400 bis 1000 Hounsfield-Einheiten den häufigen intramuralen Kalk. Auf diese Weise wurde versucht, den störenden Einfluss dieser dichten Strukturen auf die Auswertung der Planimetrien zu vermindern.

3.10.7 Indexermittlung zur objektivierten Bildauswertung

Um die Befunderabhängigkeit bei der Beurteilung von Gefäßquerschnitten im CT hinsichtlich ihrer AHA-Einteilung zu verringern, wurde auf Basis der verwendeten Farbkodierungskonfiguration ein Algorithmus entwickelt. Dieser soll unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Lipidkernes einen Indexwert generieren, der eine Unterscheidung der einzelnen Plaquetypen, vor allem aber der Typen IV und Va von den restlichen Typen, ermöglicht

Die einzelnen Farbanteile wurden dabei entsprechend ihres Abstands zum Mittelwert gewichtet.

$$Index = \frac{\text{Gesamtfläche des Plaques}}{(3 \cdot \text{Intervall}[56-72 HU]) + (2 \cdot \text{Intervalle}[47-55 HU][73-81 HU]) + (\text{Intervalle}[39-46 HU][82-89 HU][30-38 HU][90-98 HU])}$$

Abbildung 15: Formel zur Berechnung des Quotienten der Gesamtfläche des Plaques und den unterschiedlich gewichteten Flächenanteilen der farbkodierten HU-Intervalle

3.10.8 Quantifizierung der Kontrastmittel-Überstrahlung (Halo)

Die große Dichte des Kontrastmittels im Gefäßlumen von meist um die 300 HU und mehr soll zur Folge haben, dass die HU-Werte der angrenzenden, nicht so dichten Strukturen der Gefäßwand überstrahlt und verfälscht werden. Dies würde sich vor allem negativ auf die Abgrenzung der fibrösen Kappe und die Messung ihrer Dichte, Breite und Beschaffenheit auswirken, welche wichtige Informationen über die Vulnerabilität der Plaque liefern könnten (⁶¹Liu Y., *et al.*, 2000).

Um diesen Effekt *in vivo* zu erforschen, führten wir an den vorliegenden korrelierten nativen und kontrastierten CT-Serien der 6 Patienten Messungen zum Verlauf der HU-Werte über die Gefäßwand hinweg durch. Diese wurden entlang der zuvor eingezeichneten Strecken vom Mittelpunkt des Lumens bis hin zur äußeren Begrenzung des Gefäßes durch die Software DiSeg durchgeführt (siehe dazu Abbildung 12). Neben der grafischen Darstellung des Helligkeitsverlaufs konnten die Werte in Form einer MS-Excel-kompatiblen Tabelle exportiert werden. In MS-Excel wurden daraufhin die Werte des Nativbildes von den korrespondierenden Werten des Kontrastbildes abgezogen, um die Differenz, die als der Einfluss des Kontrastmittels gesehen wurde, darzustellen.

Zusätzlich wurde per FWHM-Verfahren der Radius des Gefäßlumens entlang jeder der 3 Strecken pro Bild bestimmt. Dadurch war es möglich, in der Auswertung vor allem den Teil des HU-Verlaufs zu betrachten, der innerhalb der Gefäßwand verläuft und letztendlich den unerwünschten Störeinfluss des Kontrastmittels darstellt.

Um das Ende der Überstrahlung und damit die Breite des Halos zu bestimmen wurde festgelegt, dass das Ende des Halos erreicht ist, wenn entweder

- die Differenzwerte zwischen Nativ und Kontrastauswertung den Wert 0 unterschreiten oder
- ein Plateau erreicht wird (mind. 2 benachbarte Werte sind gleich) oder
- die Werte der Differenz wieder ansteigen.

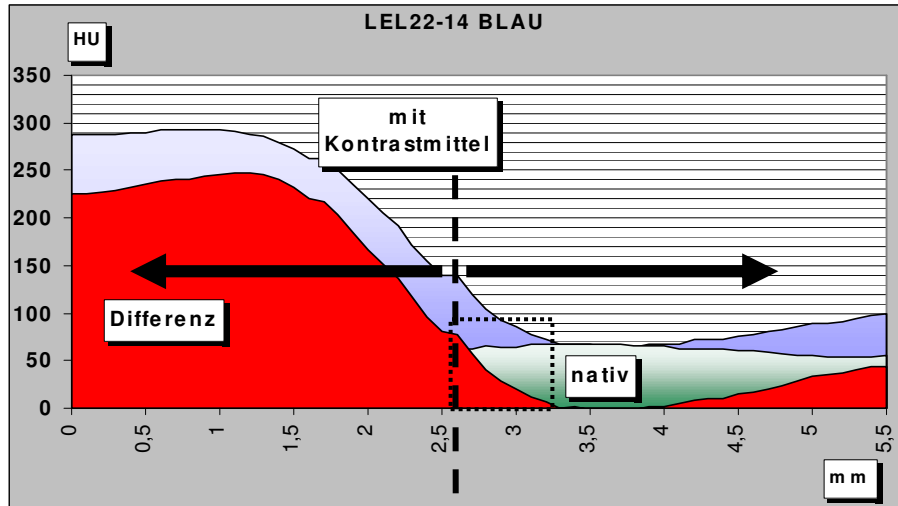


Abbildung 16: Verlauf der Hounsfield-Einheiten vom Mittelpunkt des Gefäßes in die Peripherie entlang einer eingezeichneten Strecke. Die rote Fläche zeigt die Differenz zwischen dem Verlauf mit Kontrastmittel und dem nativen Bild. Die gestrichelte Linie markiert den Rand des Gefäßlumens auf der linken Seite der senkrechten Strichlinie. Der Halo-Effekt findet in dem Rechteck mit dem gepunkteten Rand statt.

Die Differenzwerte vom Ende des Gefäßlumens bis hin zum Ende der Überstrahlungseffekte (im Bild die Region des Rechtecks mit gepunktetem Rand) stellen hierbei den Halo-Effekt dar. Diese Werte wurden in einem zweiten Schritt in eine eigene Tabelle übernommen, grafisch dargestellt, eine „Trendlinie“ durch das Programm MS-Excel eingefügt und deren Funktion nach dem Muster $f(x)=mx+b$ dargestellt. Als wichtiger Faktor wurde dabei neben der Breite des Halo-Effektes die Steigung (die Variable m in der genannten Gleichung) ermittelt.

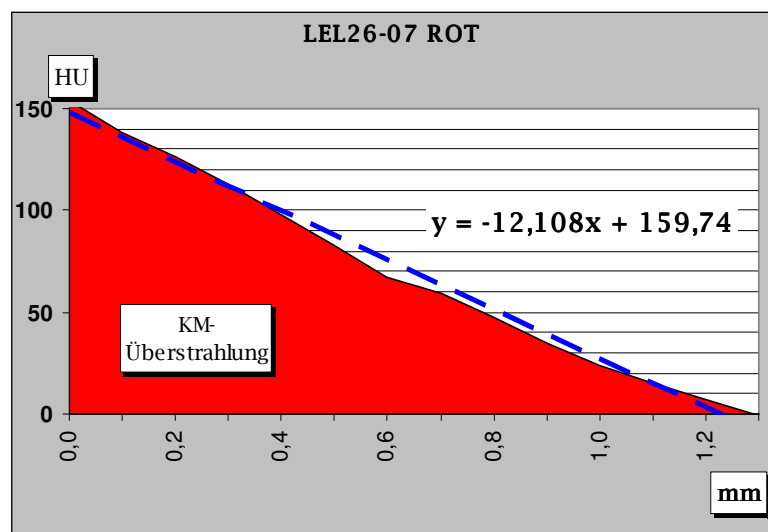


Abbildung 17: Differenz der Dichtewerte zwischen Nativ- und Kontrastbild vom Rand des Gefäßlumens bis hin zum Ende des Überstrahlungseffektes (Halo). Die blaue Linie stellt die Trendlinie dar; die Formel ihre ermittelte Funktion.

3.10.9 Ermittlung der Interobserver-Variabilität der Blindauswertung

Mit der ersten (ev_1) und der zweiten Blindauswertung (ev_2) lagen uns von zwei verschiedenen, erfahrenen Befundern durchgeführte Beurteilungen der einzelnen CT-Bilder hinsichtlich des Vorkommens von Lipidkernen vor. Zur Ermittlung der Interobserver-Variabilität wurden lediglich diese beiden Datenpaare verglichen. Dabei wurde die Übereinstimmung pro Bild nach zwei Kriterien untersucht:

1. Wurden Lipidkerne gefunden und sind diese in der anderen Auswertung auch vorhanden?
 - volle Konkordanz: Die Lipidkerne wurden in der gleichen Region eingezeichnet oder beide Bilder wurden als „ohne Lipidkern“ klassifiziert.
 - halbe Konkordanz: Neben der Übereinstimmung einer Region wurden durch einen Befunder noch eine oder mehrere zusätzliche Lipidregionen eingezeichnet.
 - Diskordanz: Beide Befunder haben unterschiedliche Regionen eingezeichnet oder ein Befunder hat im Gegensatz zum anderen kein Lipid gefunden.
2. Herrscht Konkordanz bei der Identifikation der Lipidkerne, wurde das Verhältnis der eingezeichneten Fläche zueinander untersucht. Dabei wurden nur die Fälle einbezogen, in denen bei beiden Durchgängen mindestens ein Lipidkern identifiziert wurde. Lagen in einem Bild mehrere Lipidregionen vor, so wurden ihre Flächen addiert, ohne Rücksicht darauf, ob sie alle deckungsgleich mit denen des anderen Befunders waren.

Die gewonnenen Wertepaare wurden daraufhin statistisch untersucht.

3.10.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der durch die insgesamt 4 Bildbefundungen gewonnenen Werte und die Berechnung und Umrechnung der statistischen Maßzahlen (Mittelwert, Median, Standardabweichung) der einzelnen

Lipidregionen auf die Ebene „pro Bild“ und „pro Patient“ fand durch die Tabellenkalkulationssoftware MS Excel (Microsoft Corp., Redmond, USA) statt. Durch Kreuztabellen wurden die richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Befunde gegenübergestellt und die entsprechenden Werte für Sensitivität und Spezifität errechnet.

Sämtliche Balken- und Kuchendiagramme zur Darstellung von Werteverteilungen wurden in MS Excel generiert. Vereinzelt wurden auch Streudiagramme erstellt.

Die Berechnung der Indices der Planimetrien der farbkodierten Plaques und des Haloeffektes aus den Primärdaten der Software DiSeg fanden ebenfalls alle in MS Excel statt.

Zur Kalkulation der p-Werte und Korrelationskoeffizienten als auch die Darstellung der Boxplots und Streuverteilungen wurde die Software SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA) genutzt.

4 Ergebnisse

Von sämtlichen 28 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten sowohl die präoperativen CT-Bilder, die OP-Präparate und die Histologie gewonnen werden. Allerdings mussten wir 3 Patienten von der weiteren Auswertung ausschließen, da bei zweien das Gefäßpräparat so verkalkt war, dass die Überstrahlungsartefakte im CT-Bild eine reguläre Befundung der Gefäßwand unmöglich machten. Bei einem weiteren Patienten wurden die Artefakte durch Bewegung während des Scans hervorgerufen. Auch diese Serie musste verworfen werden.

Von den übrigen 25 Patienten konnten 115 Bilder mitsamt der histologischen Korrelation ausgewertet werden. Zwar konnten 124 Bilder korreliert werden, doch mussten von diesen 9 Bilder im Nachhinein ausgeschlossen werden, da in der Auswertung nach Goldstandard festgestellt wurde, dass die Korrelation nicht ausreichend war oder Überstrahlungsartefakte eine Auswertung unmöglich machten (siehe Seite 53).

Im Mittel wurden 5 Bilder (Spannweite 3-10 Bilder) pro Patient ausgewertet. Die Variabilität der pro Patient korrelierten Bilder ist auf die unterschiedliche Ausbreitung der Plaques in Längsrichtung und die unterschiedlichen Möglichkeiten einer qualitativ hochwertigen Korrelation zurückzuführen.

4.1 Ergebnisse der histologischen Auswertung

Neben der Beurteilung der Entzündungsaktivität (⁵⁹Link Ines Vanessa, 2006) der einzelnen Plaques wurde zunächst jeder der ausgewerteten Schnitte gemäß der AHA-Skala (siehe Seite 5) kategorisiert und dann eine Gesamteinstufung der gesamten Plaque vorgenommen. Auffällig dabei war, dass innerhalb einer Plaque eine sehr heterogene Beurteilung der einzelnen Schnitte vorliegen kann. Für die Gesamteinstufung war daher die fortgeschrittenste Ausprägung der Histologie gemäß der AHA-Skala maßgeblich. Bei annähernd ausgeglichener Beurteilung der Schnitte eines Plaques als IV/Va und Vb- oder Vc wurde das Vorliegen einer IV/Va-Läsion vorrangig gegenüber den Vb und Vc-Läsionen betrachtet, da die Gefahr einer

Plaqueruptur und Thrombose deutlich höher ist (³³Fayad Z. A. und Fuster V., 2001).

Wie bei fortgeschrittenen, symptomatischen Plaques zu erwarten, wurde kein Gewebeschnitt dem Stadium I oder II zugeordnet. Ein einzelner Schnitt wurde mit dem Stadium III klassifiziert (0,8 %). Dem Stadium IV wurden schon 6,6 %, dem Stadium Va schließlich 24 % zugeordnet. Die weiter fortgeschrittenen Läsionen waren häufig, und zwar das überwiegend fibröse Stadium Vb (bzw. VII) mit 10,7 %, das kalzifizierte Stadium Vc mit 23,1 % und schließlich das Stadium VI mit 34,7 % Anteil an der Gesamtheit.

Bei der Klassifikation der Gesamtplaque durch die Histologie wurde folgendes Ergebnis erzielt:

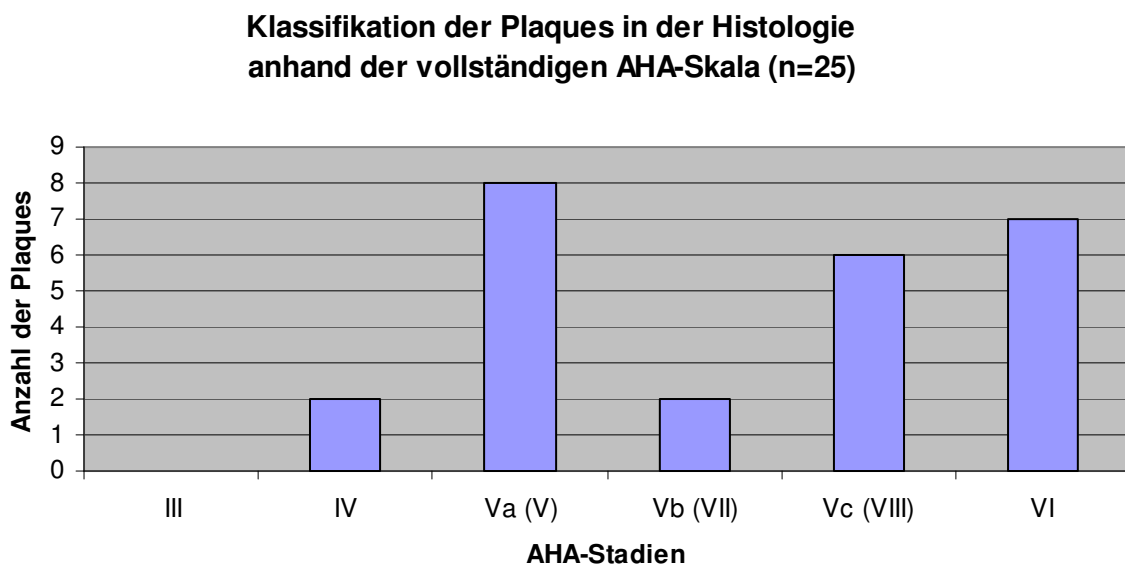


Abbildung 18: Klassifikation der Plaques anhand der vollständigen AHA-Skala

Die Verteilung gleicht in etwa der, die in der Einzelbewertung gewonnen wurde. Durch die im Zweifelsfall stärkere Gewichtung von Plaqueanteilen, die der Klassifikation IV und Va zuzuordnen sind, ist das Gewicht erwartungsgemäß zum Stadium IV/Va hin verschoben.

Für den Vergleich mit der CT-Bildgebung musste die Skala in einem zweiten Schritt der modifizierten AHA-Skala angeglichen werden. Die Ergebnisse sind auf Seite 50 dargestellt.

4.2 AHA-Klassifikation in Histologie und Computertomographie

Die histologischen als auch die computertomographischen Schnittbilder wurden jeweils nach den Kriterien der modifizierten AHA-Skala bewertet (siehe Seite 33) und auf ihre Übereinstimmung hin überprüft.

In einem zweiten Schritt wurde jeder Plaque eine AHA-Klasse in Histologie und CT zugeordnet.

Klassifikation der Plaques in der Histologie nach modifizierter AHA-Skala

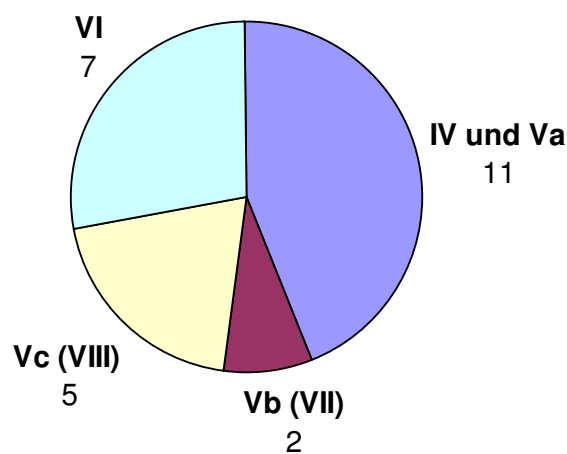


Abbildung 19: Klassifikation der Plaques in der Histologie nach der modifizierten AHA-Skala (n=25)

Die Klassifikation der Plaques in der Computertomographie ergab eine ähnliche Verteilung:

Klassifikation der Plaques im CT nach modifizierter AHA-Skala

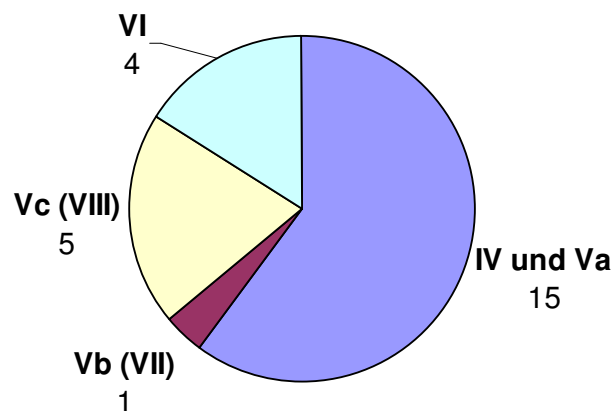


Abbildung 20: Klassifikation der Plaques in der CT nach der modifizierten AHA-Skala (n=25)

Auf der Ebene der einzelnen Schnitte (Tabelle 3) konnte in 87 von 115 Fällen (76 %) eine übereinstimmende Beurteilung des Bildes anhand der modi-fizierten AHA-Skala erreicht werden.

Auf der Ebene der Plaques (Tabelle 4), liegt sogar in 21 von 25 Fällen (84 %) Übereinstimmung zwischen Histologie und Computertomographie vor.

		IV/Va	Vb	Vc	VI	Gesamt
AHA-Stadien Histologie	III	0	0	1	0	1
	IV/Va	33	0	3	1	37
	Vb	1	7	1	1	10
	Vc	3	0	24	0	27
	VI	11	2	5	22	40
	Gesamt	48	9	34	24	

Tabelle 3: Kontingenztafel der AHA-Einteilung der Einzelbilder - CT gegen Histologie

Die in der Einzelbildauswertung nicht übereinstimmenden Bewertungen des AHA-Stadiums zeigen eine deutliche Tendenz, im CT ein Stadium IV/Va zu identifizieren, obwohl kein deutlicher Lipidkern in der Histologie vorhanden war (in 11 Fällen lag in Wahrheit ein Stadium VI in der Histologie vor).

Betrachtet man die Nicht-Übereinstimmungen bei der Auswertung der Plaques, so stellt man fest, dass in allen 4 Fällen vom Befunder anhand des CT-Bildes fälschlicherweise ein Typ IV/Va ausgewählt wurde. In einem Fall handelte es sich jedoch um einen Typ Vb (VII) und in den übrigen 3 Fällen um einen Typ VI.

		AHA-Stadien CT (pro Plaque)				Gesamt
		IV/Va	Vb	Vc	VI	
AHA-Stadien Histologie	IV/Va	11	0	0	0	11
	Vb	1	1	0	0	2
	Vc	0	0	5	0	5
	VI	3	0	0	4	7
	Gesamt	15	1	5	4	

Tabelle 4: Kontingenztafel der AHA-Einteilung der Gesamtplaques - CT gegen Histologie. Es ist zu beachten, dass die Klassifizierung lediglich durch die Umrechnung der AHA-Klassifikationen der Einzelbilder geschehen ist. Dabei wurde den Klassen IV/Va im Zweifelsfall mehr Gewicht gegeben.

Die Sensitivität in der Einzelbildauswertung für die Detektion der einzelnen AHA-Stadien beträgt für Stadium IV/Va: 89 %, Stadium Vb: 70 %, Stadium Vc: 89 % und Stadium VI: 55 %.

Zur AHA-Einstufung per Farbkodierung und Indexberechnung siehe Abschnitt 4.4.4 auf Seite 60.

4.3 Ergebnisse der radiologischen Auswertung nach Goldstandard-Vorgabe

In der radiologischen Auswertung konnte jeder Befunder mehrere Lipidregionen innerhalb der Plaque markieren und auswerten, wenn der Lipidkern keine zusammenhängende Fläche darstellte. Deswegen musste bei der Auswertung die Unterscheidung gemacht werden, ob der errechnete Mittelwert etc. sich auf

- a. eine einzelne markierte Fläche
- b. das ganze Bild oder gar
- c. auf alle Bilder des Patienten bezieht.

Nur bei 22 der sich in der Auswertung befindlichen 25 Patienten wurden Lipidregionen auf mindestens einem korrelierten Bild gefunden. Im Median wurden pro Patient 5 Lipidregionen ausgewertet (Spannweite: 0-12):

Ausgewertete Bilder und Lipidkerne pro Patient

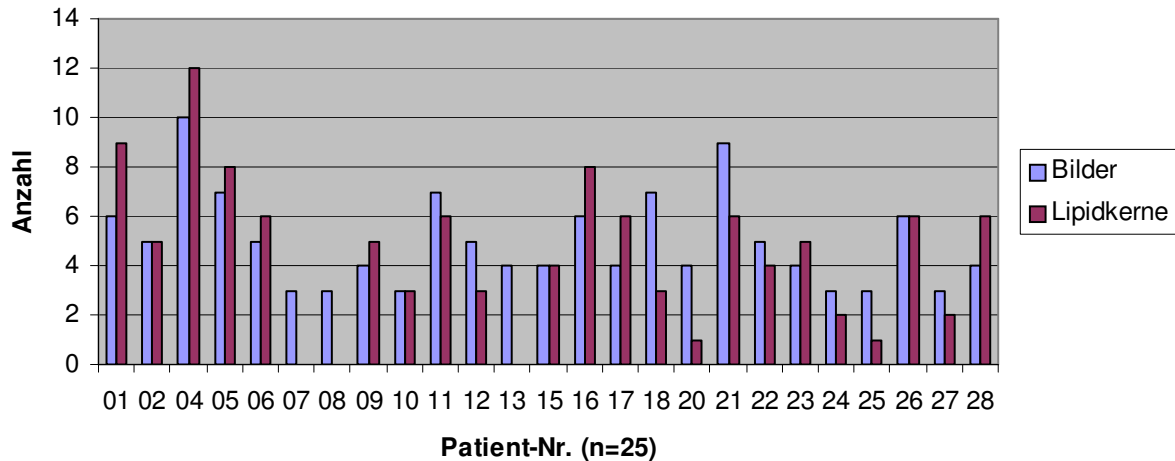


Abbildung 21: Ausgewertete Bilder und Lipidkerne pro Patient (Median=5)

Von den ausgewerteten 124 Bildern konnten 9 Bilder nicht weiter ausgewertet werden. Die in der Histologie identifizierten Lipidkerne konnten nicht nachvollziehbar in das CT-Bild eingezeichnet werden, was eine Voraussetzung für das weitere Vorgehen war. Als Ursache wurden jeweils entweder eine nicht genügende Qualität der Korrelation oder aber eine Verfälschung der HU-Werte durch angrenzenden Kalk oder andere Artefakte gefunden.

Auf den übrigen 115 Bildern konnten in 88 Fällen mindestens ein Lipidkern nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 111 Lipidregionen eingezeichnet. Die Verteilung der einzelnen Lipidregionen ergab einen Mittelwert von 1,3 Lipidkernen pro ausgewertetem lipidhaltigen Bild, 0,9 bei Einbeziehung aller Bilder:

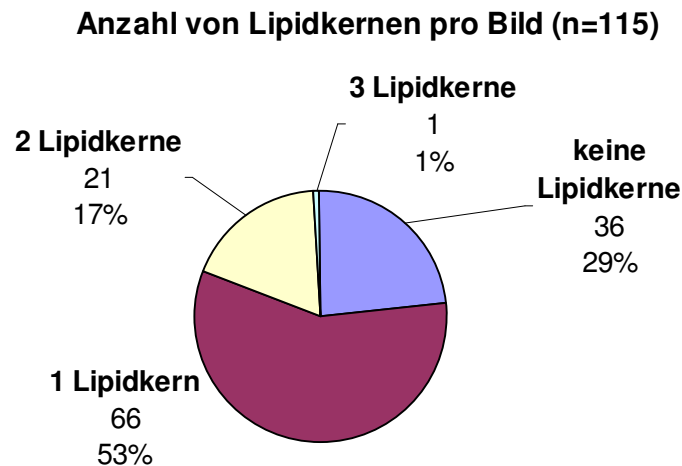


Abbildung 22: Verteilung der Lipidkerne auf die Bilder (n=115)

Die Verteilung der Dichtewerte der eingezeichneten einzelnen Lipidregionen lieferte einen Mittelwert von 63,9 HU mit einer Standardabweichung von 16,8 HU. Durch die Zusammenfassung von teilweise mehr als 1 Lipidkern pro Bild durch die Formel:

$$\text{Mittelwert}_{\text{Plaque } X} = \frac{(\text{Mittelwert}_{\text{Lipidkern1}} \cdot \text{Fläche}_{\text{Lipidkern1}} [\text{mm}^2]) + \text{Mittelwert}_{\text{Lipidkern2}} \cdot \text{Fläche}_{\text{Lipidkern2}} [\text{mm}^2]}{(\text{Fläche}_{\text{Lipidkern1}} + \text{Fläche}_{\text{Lipidkern2}})}$$

Abbildung 23: Formelbeispiel zur Zusammenfassung von Mittelwerten, gewichtet nach Flächenteilen

In dem Fall, in dem 3 Lipidkerne vorlagen, wurde sie im Zähler um das Produkt $[+\text{Mittelwert}_{\text{Lipidkern3}} \cdot \text{Fläche}_{\text{Lipidkern3}}]$ und im Nenner um das Produkt $[+\text{Fläche}_{\text{Lipidkern3}}]$ erweitert. Die nunmehr 88 Dichtewerte auf der Ebene der Einzelbilder hatten einen Mittelwert von 64,8 HU und eine Standardabweichung von 16,1 HU.

Die weitere Umrechnung, weg von den Einzelbildern hin zur Ebene der einzelnen Plaques (n=22 mit vorhandenen Lipidkernen) nach dem Muster der o.a. Formel ergab einen Mittelwert von 63,7 HU und eine Standardabweichung von 13,1 HU pro Plaque bzw. pro Patient.

4.4 Ergebnisse der Blindauswertung mit und ohne Farbcodierung im Vergleich zum Goldstandard Histologie

Das Ergebnis der ersten Blindauswertung mit Lipidkerndetektion im Vergleich mit dem Goldstandard Histologie wurde bereits in einer vorangehenden Arbeit publiziert (⁵⁹Link Ines Vanessa, 2006). Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden zwei weitere Auswertungen unternommen: Ein zweiter erfahrener Befunder führte erst eine weitere Blindauswertung zur Bestimmung der Interobservervariabilität durch und wertete daraufhin die gleichen Bilder mit Hilfe der Farbcodierung (siehe Seite 42) aus.

4.4.1 Sensitivität und Spezifität der Lipidkerndetektion

Alle drei Blindbefundungen, darunter eine mit Hilfe der Farbcodierung, wurden mit dem Goldstandard, der Befundung unter Histologiekontrolle, verglichen. Zunächst einmal wurde kontrolliert, wie gut die einzelnen Durchgänge der Befundung darin abgeschnitten haben, überhaupt einen Lipidkern zu identifizieren.

		Blindauswertung 1		Gesamt
		Lipid +	Lipid -	
Goldstandard Histologie	Lipid +	61	50	111
	Lipid -	23	21	44
Gesamt		84	71	

Tabelle 5: Übereinstimmung der ersten Blindauswertung im Vergleich zum Goldstandard (vergleiche Link, Ines Vanessa, 2006)

Aus der Kreuztabelle ergibt sich eine Sensitivität der Lipidkerndetektion durch die erste Blindbefundung von 0,55; es wurden von 111 unter histologischer Kontrolle identifizierten Lipidkernen lediglich 61 erkannt. Die

Spezifität und damit die Fähigkeit, ein Nicht-Vorliegen eines Lipidkerns sicher zu bestimmen, liegt bei lediglich 0,48.

Goldstandard Histologie	Lipid +	Lipid -	Gesamt
	Lipid +	78	
Lipid -	16	22	38
Gesamt	94	55	

Tabelle 6: Kreuztabelle zur Darstellung der Übereinstimmung der Lipidkerndetektion in der zweiten Blindauswertung im Vergleich zum Goldstandard

Die zweite Blindauswertung durch den zweiten Befunder zeigte wiederum andere Werte. Hier liegt die Sensitivität bei 0,70 und die Spezifität bei 0,58. Ohne weitere Hilfsmittel zeigt dieser Befunder somit ein deutlich besseres Ergebnis. Zur Interobserver-Variabilität siehe Abschnitt 4.4.5 auf Seite 61.

Goldstandard Histologie	Lipid +	Lipid -	Gesamt
	Lipid +	95	
Lipid -	35	18	53
Gesamt	130	34	

Tabelle 7: Die Kreuztabelle stellt die Übereinstimmung der Lipidkerndetektion unter Farbcodierung mit der Auswertung nach Goldstandard Histologie dar.

Die Sensitivität der Auswertung unter Farbcodierung lag mit 0,86 deutlich höher als in den anderen Auswertungen. Allerdings geschah dies auf Kosten der Spezifität, die mit 0,34 deutlich geringer war; 35 der markierten Lipidkerne waren im Goldstandard Histologie nicht vorhanden.

Die teilweise sehr unterschiedlichen Gesamtzahlen in den obigen Kreuztabellen kommen dadurch zustande, dass in einem Bild sowohl ein falsch negativer Befund (der im Goldstandard gefundene Lipidkern wurde nicht korrekt identifiziert) als auch bis zu mehreren falsch positive Befunden (Lipidkerne dort eingezeichnet, wo laut Goldstandard keine Lipidkerne existieren) vorliegen können.

4.4.2 Vergleich der Flächen der detektierten Lipidkerne

Wenn ein Lipidkern korrekt identifiziert wurde, stellt sich die Frage, wie sich die Größen der eingezeichneten Lipidregionen in den verschiedenen Auswertungen zueinander verhalten. Dazu wurden die Flächen aller Lipidkerne des Goldstandards mit den Flächen aller richtig detektierten entsprechenden Lipidkerne der anderen Auswertungen verglichen:

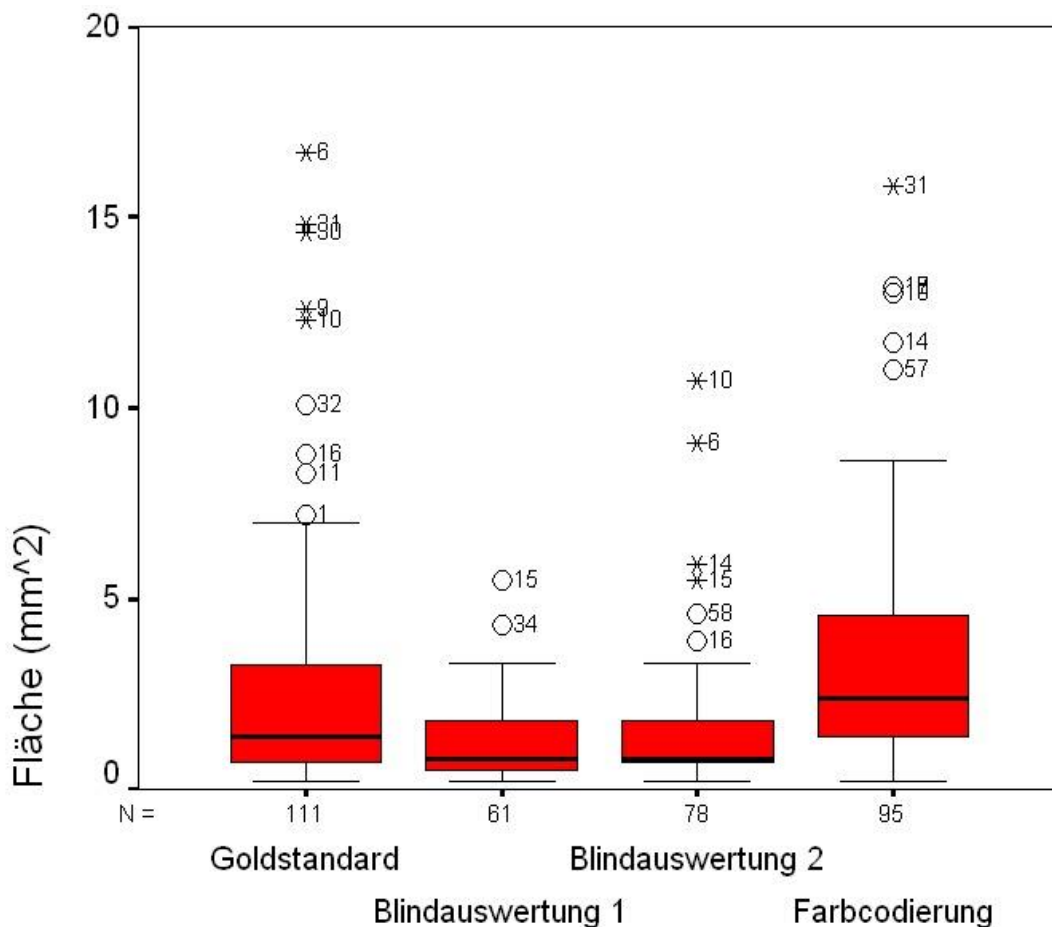


Abbildung 24: Die Boxplots veranschaulichen das Verhältnis der eingezeichneten Lipidkernflächen in den verschiedenen Auswertungen vom Goldstandard über die der richtig erkannten Lipidkerne in den beiden Blindauswertungen bis hin zur Auswertung mit Unterstützung durch Farbcodierung.

Es wird deutlich, dass in den beiden Blindauswertungen die Flächen der Lipidkerne tendenziell deutlich unterschätzt wurden. Betrachtet man die Differenzen auf der Ebene der einzelnen Lipidkerne, so wird dies deutlich:

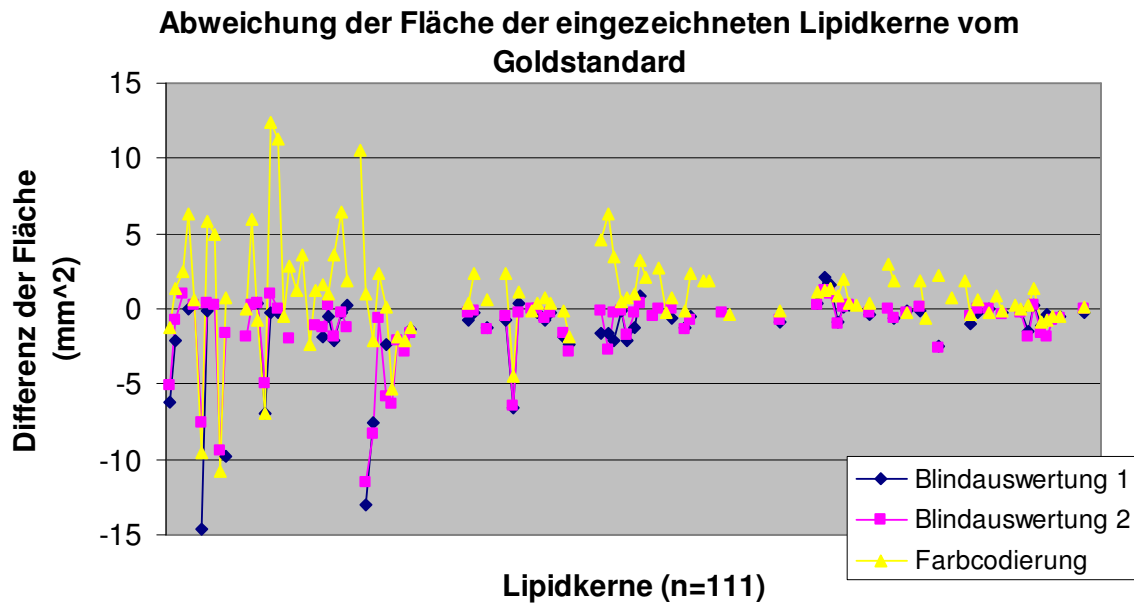


Abbildung 25: Die Abbildung veranschaulicht die Abweichung der ermittelten Lipidkernfläche vom Wert des Goldstandards. Die fehlenden Werte kommen dadurch zustande, dass in den einzelnen Auswertungen nicht in jedem Fall ein Lipidkern identifiziert und eingezeichnet wurde.

Demnach wurde in der 1. Blindauswertung im Median die Fläche des Lipidkerns um $0,6 \text{ mm}^2$ unterschätzt, in der 2. Blindauswertung um $0,5 \text{ mm}^2$ unterschätzt und in der Auswertung mit Farbcodierung aber um im Median $0,8 \text{ mm}^2$ überschätzt.

4.4.3 Vergleich der Hounsfield Units der detektierten Lipidkerne

Die Verteilung der Dichtewerte der 111 im Goldstandard identifizierten Lipidkerne zeigt die in der Grafik dargestellte Verteilung um den Median der Einzelauswertungen von 65 HU.

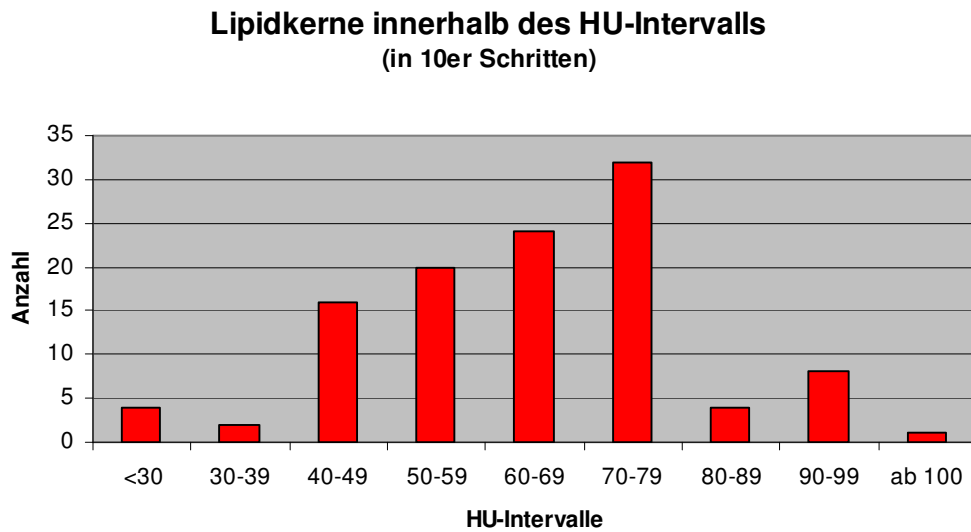


Abbildung 26: Verteilung der Dichtewerte der Lipidkerne der Goldstandard-Auswertung innerhalb von 10-HU-Intervallen um den Median von 65 HU

Die Mehrheit der Plaques befindet sich in dem Intervall zwischen 40 und 79 Hounsfield Units.

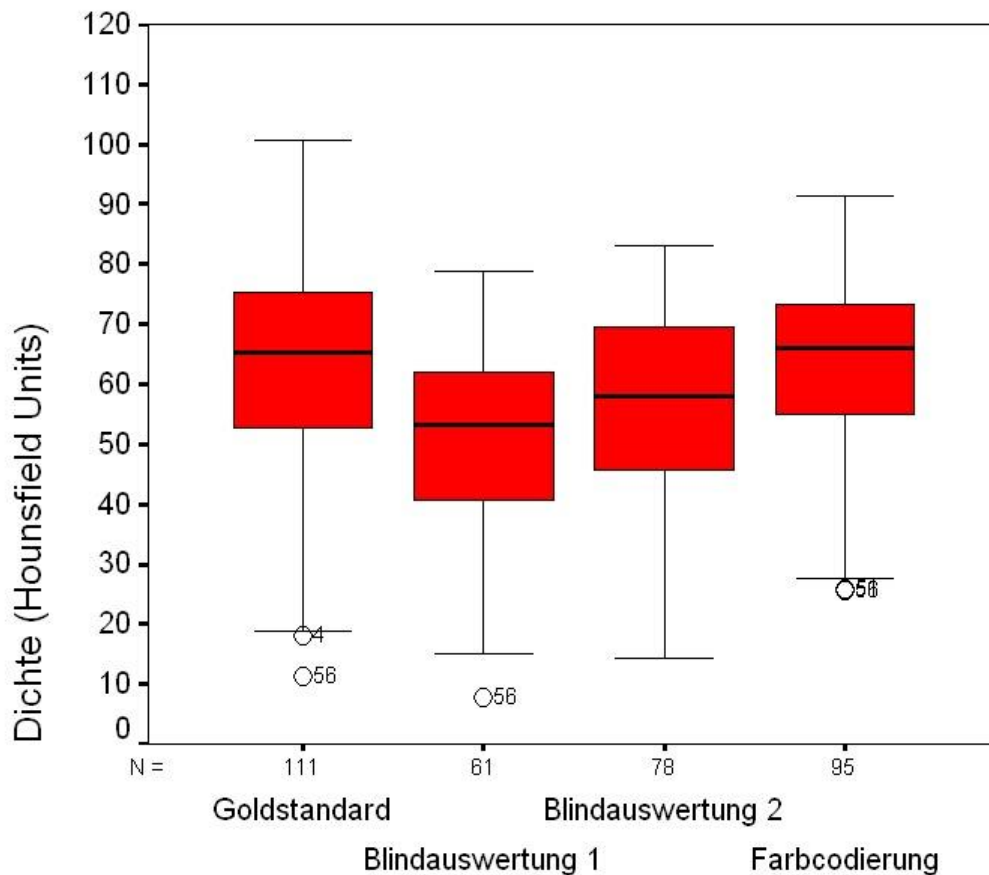


Abbildung 27: Vergleich der Dichtewerte der richtig erkannten Lipidkerne in den beiden Blindauswertungen und der Auswertung mit Farbcodierung im Vergleich mit dem Goldstandard

Der Median der Dichtewerte in der Goldstandardauswertung lag bei 65 HU, in der 1. Blindauswertung bei 53 HU, in der 2. Blindauswertung bei 58 HU. Der Median der Dichtewerte in der Auswertung mit Farbcodierung lag mit 66 HU nur minimal neben dem Goldstandard. Die Standardabweichungen betragen 18 HU im Goldstandard, jeweils 15 HU bei den beiden Blindauswertungen und 14 HU in der Auswertung mit Farbcodierung.

4.4.4 Objektivierete Auswertung durch Farbkodierung und Indexberechnung

Eine vom Befunder möglichst unabhängige Auswertung wurde durch Farbcodierung des Plaques und anschließender Planimetrie der Plaquefläche hinsichtlich der Farbanteile durchgeführt. Ziel war es, einen Indexwert zu generieren (siehe die Formel auf Abbildung 15, Seite 43), der es erlaubt, zwischen den einzelnen AHA-Stadien der Plaques zu differenzieren.

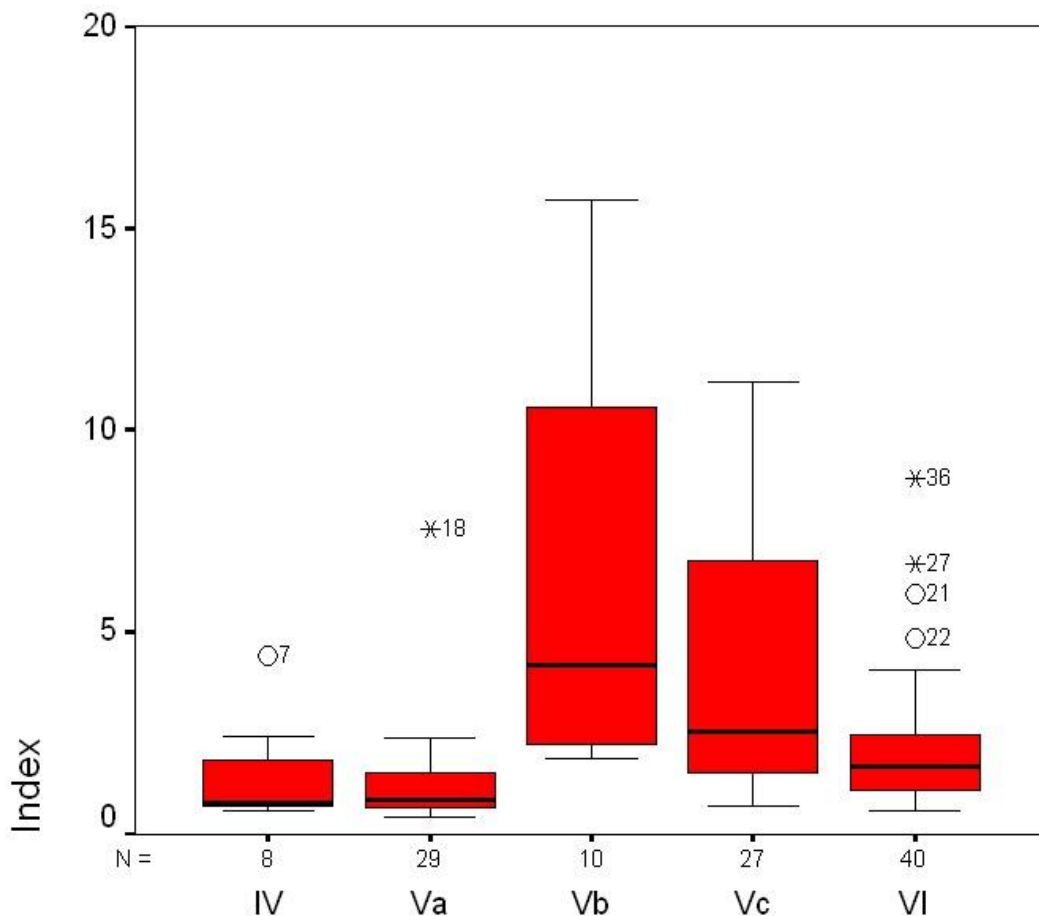


Abbildung 28: Die Boxplots zeigen die Verteilung der errechneten Indexwerte, gruppiert nach den AHA-Stadien der dazugehörigen Schnittbilder der Plaques.

Während sich der Index der lipidhaltigen Plaques vom Typ IV und Typ Va deutlich von denen der Typen Vb und Vc unterscheiden, so scheint doch die Trennschärfe zu den Plaques des Typs VI eher schwach ausgeprägt. Die Mediane der Typen IV und Va liegen bei 0,77 bzw. 0,87. Typ Vb und Typ Vc besitzen einen viel höheren Median, nämlich 10,19 und 4,91. Der Typ VI wiederum hat einen Median von 2,19.

4.4.5 Interobserver-Variabilität

Die beiden Blindauswertungen wurden nicht nur einzeln gegen den Goldstandard getestet sondern wurden auch selbst miteinander verglichen, um die Interobserver-Variabilität abschätzen zu können.

In der Übereinstimmung der Lipidkerndetektion (unabhängig davon, ob im Goldstandard ein Lipidkern vorlag oder nicht) zeigten die Verfahren eine vollständige Konkordanz beider Befunder in 79 von 115 Fällen. In weiteren 16 Fällen stimmte zwar die Lokalisation mindestens eines Lipidkerns überein, doch lagen in einer Befundung mindestens ein weiterer Lipidkern vor, weshalb es mit „teilweiser Konkordanz“ bezeichnet wurde. In lediglich 20 Fällen waren sich die Befunder gar nicht einig.

Unter der strengen Annahme, dass die „teilweise Konkordanz“ auch eine Diskordanz darstellt, wurde die Konkordanz nach dem Kappa-Maß von Cohen berechnet. Mit einem Wert von 0,183 bzw. 18 % ist sie schwach aber vorhanden.

Die Auswertung der Lipidkernflächen zeigte folgendes Ergebnis: So war der Mittelwert der Mediane der in der ersten Blindauswertung (ev_1) ermittelten Flächen 1,45 mm² gegenüber 1,87 mm² in der zweiten Blindauswertung. Auch die Standardabweichung war in der zweiten Blindauswertung mit 1,79 zu 1,15 in der ersten Blindauswertung deutlich höher.

Korrelation der Lipidkernflächen zwischen Blindbefundung 1 und 2

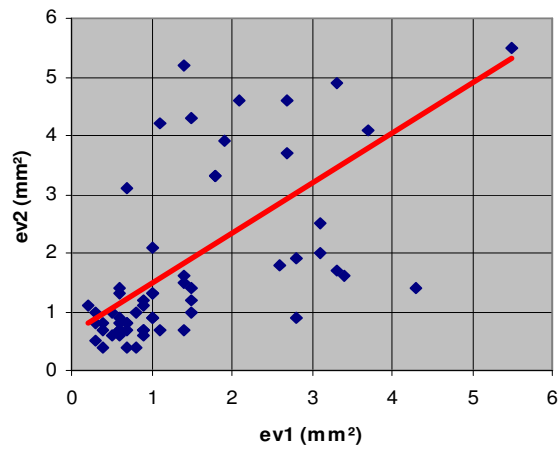


Abbildung 29: Die Abbildung zeigt die Korrelation der Lipidkernflächen in beiden Blindauswertungen

Der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug in der SPSS-Auswertung 0,700.

4.5 Ergebnisse der Quantifizierung des Halo-Effektes

Von 6 Patienten konnten insgesamt 17 von 18 Bilderpaaren aus Kontrast- und Nativbild ausgewertet werden. Auf diesen konnten 43 von 54 Verlaufsstrecken ausgewertet werden. Die Ausschlüsse waren bei einem Bild aufgrund der nicht ausreichenden Qualität der MPR nötig. Es mussten außerdem 3 Verlaufsstrecken wegen Kalkinterferenzen und 5 wegen Kontrastmittel innerhalb des Plaques (möglicher Grund: Revaskularisation, Ruptur) von der Auswertung ausgenommen werden.

Die untersuchten Gefäße zeigten einen durchschnittlichen Gefäßradius von 2,05 mm im Median.

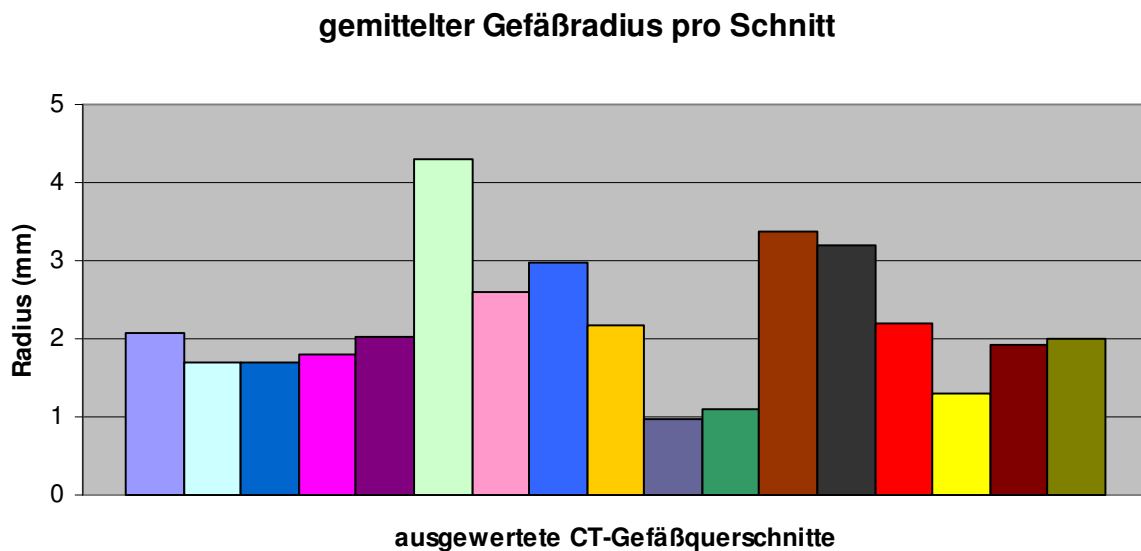


Abbildung 30: Die Gefäßradien der 17 Gefäßquerschnitte in der Auswertung.

Da es sich um stenosierte Gefäße handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die Radien sehr gering sind.

Die Kontrastmitteldichte innerhalb der Gefäße betrug im Median 284 HU mit einer Standardabweichung von 54 HU.

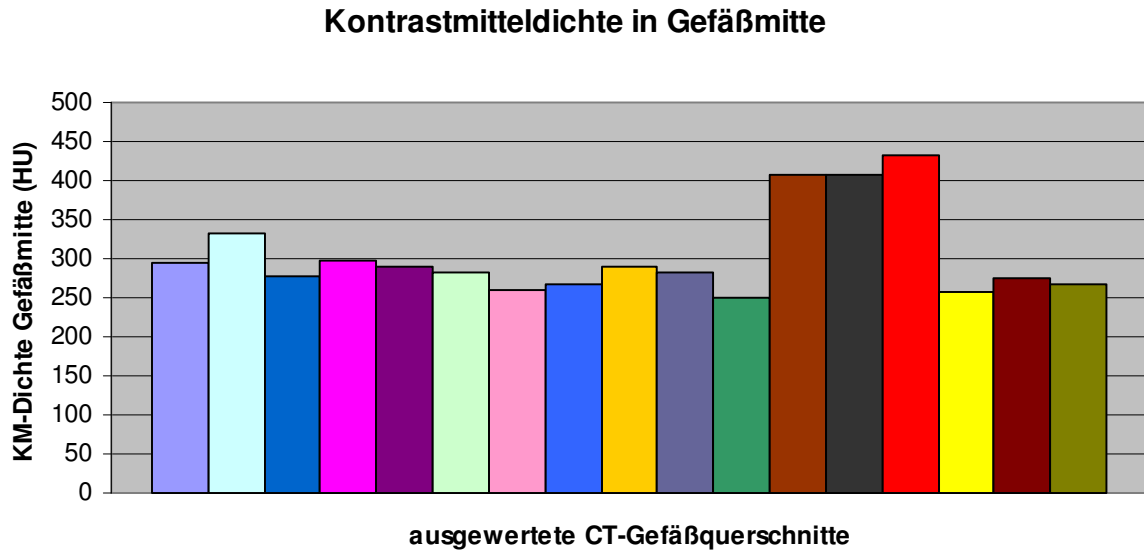


Abbildung 31: Die Kontrastmitteldichte in der Gefäßmitte auf jedem der 17 ausgewerteten Schnittbilder

Die durch das FWHM-Verfahren ermittelten Gefäßradien entlang der eingezeichneten Verlaufsstrecken erlauben es, nach Subtraktion der Werte des entsprechenden Nativbildes von denen des Kontrastbildes, die Kontrastmittelüberstrahlung (Halo) vom Gefäßrand in die Peripherie hinein zu verfolgen.

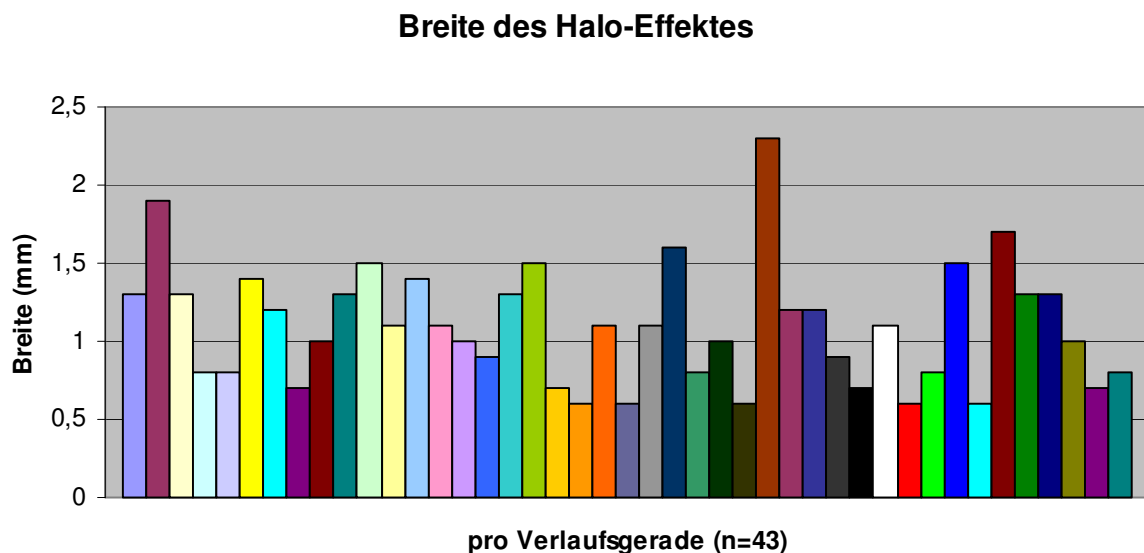


Abbildung 32: Breite des Halos entlang den eingezeichneten Verlaufsgeraden

Der Halo-Effekt der 43 ausgewerteten Verlaufsgeraden zeigte sich im Median 1,1 mm breit mit einer Standardabweichung von 0,38 mm.

Die Auswertung der Breite des Haloeffektes zeigte keine Abhängigkeit von der Kontrastmitteldichte im Gefäßmittelpunkt oder vom Gefäßradius, allenfalls eine leichte Abhängigkeit ($R^2=0,33$) vom HU-Wert am Gefäßrand des Kontrastbildes:

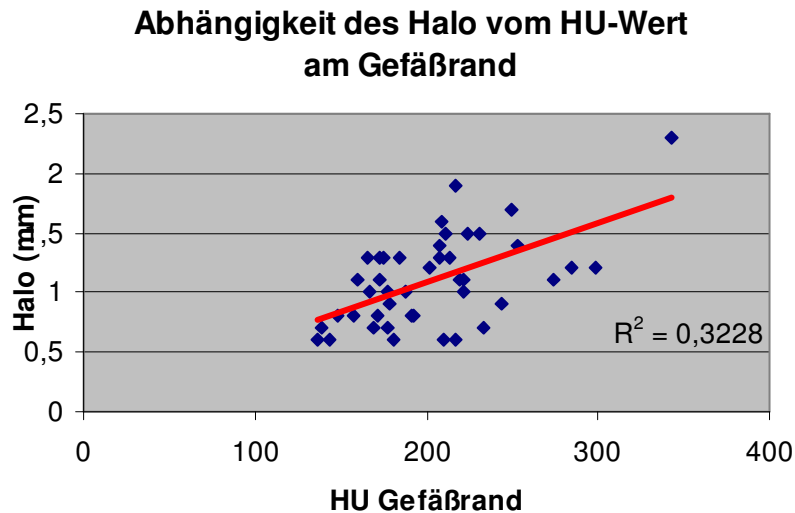


Abbildung 33: Abhängigkeit des Halos von den Dichtewerten am Gefäßrand

Zwischen der Ausprägung des Haloeffektes und der Kontrastmitteldichte in der Gefäßmitte konnte wider Erwarten kein Zusammenhang festgestellt werden:

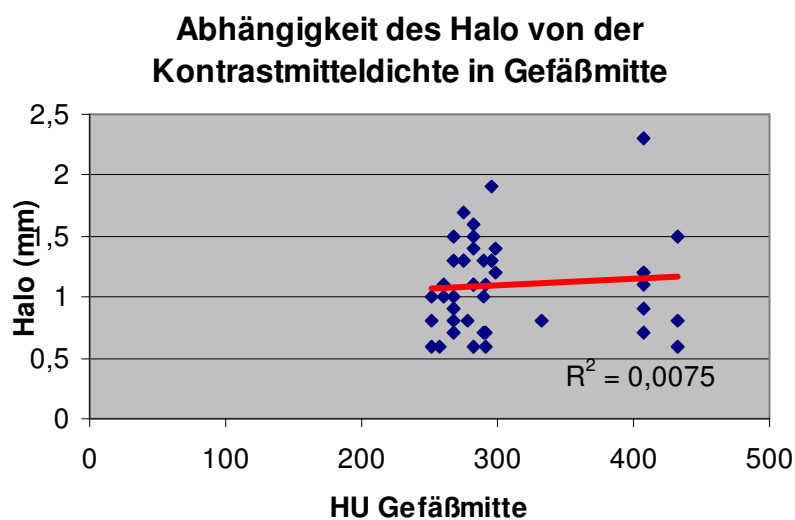


Abbildung 34: Zwischen der Kontrastmitteldichte im Gefäßlumen und der Breite des Halo-Effektes zeigt sich kein erkennbarer Zusammenhang.

Auch konnte keine Korrelation des Halo-Effektes mit dem durch Subtraktion des HU-Wertes des Nativbildes errechneten wirklichen Dichteeffekts des Kontrastmittels gefunden werden:

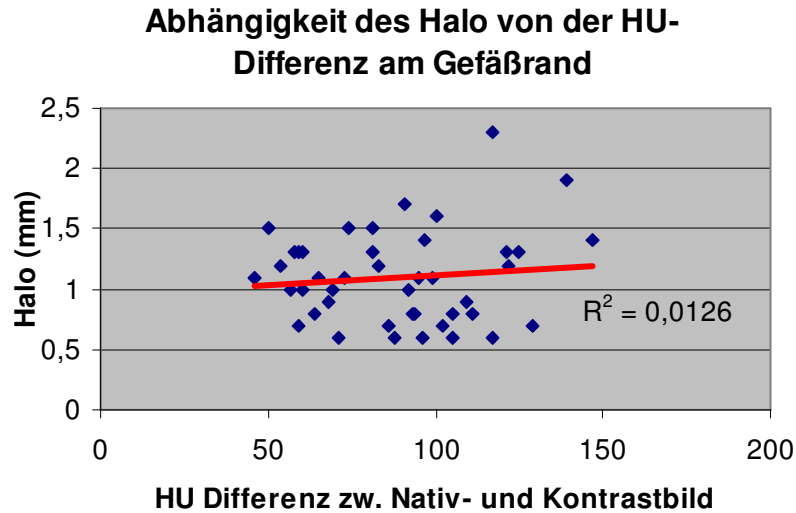


Abbildung 35: Der Halo zeigt keine nachweisbare von der durch das Kontrastmittel hervorgerufenen Dichte (errechnet durch Subtraktion zw. Kontrast- und Nativbild).

Für den Gefäßradius zeigen sich leichte Hinweise für eine Korrelation, die allerdings marginal sind:

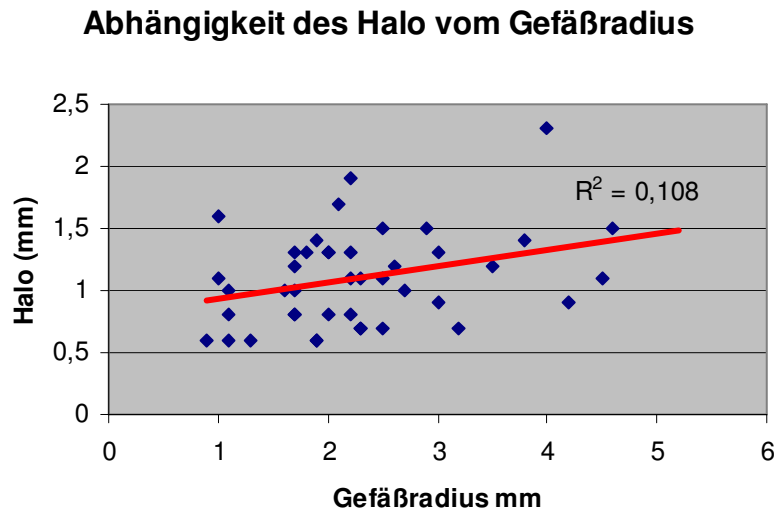


Abbildung 36: Es besteht ein geringer, nicht besonders signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gefäßradius und der Breite des Halo.

Ein weiterer interessanter Parameter sind die Steigungen des näherungsweise linearen Abfalls der Kontrastmittelüberstrahlung. Dafür wurde die

„Trendlinie“-Funktion in MS-Excel genutzt und dabei die dazugehörige Funktion ermittelt.

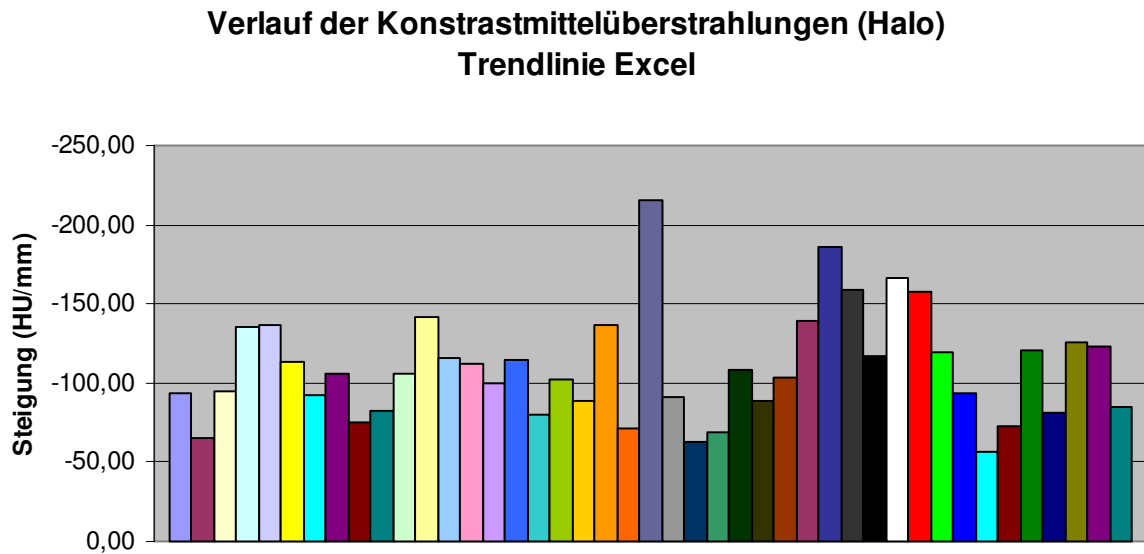


Abbildung 37: (negative) Steigungen der Entwicklung der Dichtewerte des Halos hin zur Peripherie

Die Auswertung der Steigungen ergab einen Median von -106 HU/mm mit einer Standardabweichung von 33 HU/mm.

5 Diskussion

5.1 Lipidkerndetektion und Plaquecharakterisierung

Bisher wurde in den Arbeiten über die Leistungsfähigkeit der Computertomographie in Bezug auf die Plaquemorphologie ein Ansatz verfolgt, der sich darauf beschränkte, die Plaques in hypodens (lipidreich) und hyperdens (fibrös) einzuteilen (²⁹Estes J. M., *et al.*, 1998), oder in „soft“, „intermediate“ und „calcified“ (⁹⁹Schroeder S., *et al.*, 2001). Die Autoren in den genannten Histologie-kontrollierten (Estes et al.) bzw. ICUS-kontrollierten (Schroeder et al.) Studien konnten die CT-Bilder ihren Vorgaben gemäß erfolgreich kategorisieren.

Unser Bestreben, einen Schritt weiter zu gehen war sehr ambitioniert. Die Abgrenzung des Lipidkerns als Struktur stellt eine hohe Anforderung dar und ist mit einer größeren Fehlerwahrscheinlichkeit auf Seiten der Befunder verbunden. Offenbar besteht, ähnlich wie bei der FKDS, eine recht hohe Befunderabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4.5 auf Seite 61). Dementsprechend variierte die Sensitivität und Spezifität für die Detektion eines in der Histologie identifizierten Lipidkernes zwischen 0,55 - 0,70 respektive 0,48 - 0,58. Durch Farbkodierung der CT-Bilder, was die Befunderabhängigkeit verringern sollte, wurden Werte von 0,86 (Sensitivität) und 0,34 (Spezifität) erreicht. Insgesamt muss demzufolge festgestellt werden, dass die Bildqualität unseres CT-Scanners für die gewählte Fragestellung nicht ausreichend war.

Die gute Näherung der Dichtewerte in der Auswertung mit Farbcodierung (siehe Abbildung 27) ist nicht verwunderlich. Schließlich wurde die verwendete Farbcodierung auf der Basis der in der Auswertung nach Goldstandard ermittelten Dichtewerte konstruiert (⁵⁹Link Ines Vanessa, 2006), wie es auf Seite 40 beschrieben wird.

Als zweiter Ansatz wurde durch Kalkulation eines Indexwertes für die jeweilige Plaque eine objektivierte Zuordnung zur AHA-Skala versucht, da diese eine bessere Aussage über Zustand und Risiko des Plaques trifft als das

bloße Vorhandensein eines Lipidkernes. Dabei konnten wir zeigen, dass sich die als besonders risikoreichen Plaquetypen IV und Va gegenüber den als eher stabil angesehenen Typen Vb und Vc abgrenzen lassen (siehe Abbildung 28 auf Seite 60). Die schlechte Abgrenzung gegenüber dem Typ VI (Plaque mit Oberflächendefekt) ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass aufgrund von Kontrastmitteleintritt in die Plaque die Dichtewerte verfälscht sind. Eine automatisierte und objektivierte Klassifikation von Gefäßquerschnitten (allerdings nicht über alle Typen hinweg) scheint damit möglich. Allerdings kann der Algorithmus nicht unbedingt mehr als ein Mensch; die AHA-Einteilung durch den Befunder war zwar subjektiv, doch bereits sehr akkurat (siehe Tabelle 3 auf Seite 51). Doch auch hier zeigte sich deutlich das Problem, den Typ VI von den Typen IV/Va zu unterscheiden.

Nikolaou et al. bezifferten in einer *ex vivo* Studie an Koronararterien die Sensitivitäten der AHA-Klassifikation im CT wie folgt: Typ III und IV: 56 %, Typ Va: 71 %, Typ Vb: 90 % (⁸⁰Nikolaou K., *et al.*, 2004). Unsere Pro-Plaque - Ergebnisse per Blindbefundung (Typ IV/Va: 89 %, Typ Vb: 70 %, Typ Vc: 89 %, Typ VI: 55 %) hingegen sind teilweise unterschiedlich. Dies kann ein Hinweis auf eine hohe Befunderabhängigkeit sein oder auch bedeuten, dass die Auswertungen von *ex vivo* Koronarien und *in vivo* Karotiden nicht so einfach verglichen werden können.

5.2 Der Halo-Effekt in der Computertomographie

Der Halo-Effekt des intraluminalen Kontrastmittels, oft auch als „blurring“ oder „penumbra“ bezeichnet, wurde bisher leider kaum untersucht, da er die Anwendung der CT zur Stenosequantifizierung nicht maßgeblich zu beeinflussen schien. So wurde gezeigt, dass der Halo-Effekt die korrekte Ermittlung des Lumendurchmessers mittels FWMH-Verfahren nicht behindert (⁶¹Liu Y., *et al.*, 2000). Auch die gute Korrelation der ermittelten Querschnitte mit der konventionellen Angiographie zeigt, dass dieser Störfaktor in dieser Hinsicht nicht relevant ist.

Leider ist der Halo-Effekt jedoch hauptverantwortlich für die Limitationen des CT hinsichtlich der Detektion der fibrösen Kappe, da er diese überstrahlt. Die von uns gemessene mittlere Überstrahlung von 1,1 Millimetern verdeckt die häufig um die 150 μm dünne Kappe vollständig.

In einer Studie an Gefäßphantomen sprechen Liu et al. von einer Zunahme des „Blurrings an den Ecken“ mit der Kontrastmitteldichte (⁶¹Liu Y., *et al.*, 2000). Leider wurde dieser Halo-Effekt dabei nicht quantifiziert sondern lediglich empfohlen, die Kontrastmitteldichte in einem Intervall zwischen 150 HU und 250 HU zu halten, um die Qualität der Gefäßdarstellung zu sichern.

Die von uns generierten CT-Bilder in Verbindung mit der Histologie ermöglichten es uns, diese Auswirkungen des Halo-Effekts *in vivo* zu untersuchen. Erstaunlicherweise zeigten weder die Kontrastmitteldichte in der Gefäßmitte noch der Gefäßradius zeigten eine erkennbare Korrelation mit dem Grad des Halo-Effektes. Es konnte lediglich ein schwacher Zusammenhang des Halo-Effektes mit der Kontrastmitteldichte am Gefäßrand der untersuchten Stelle gefunden werden. Dieser war allerdings nach Subtraktion der Dichtewerte des Nativbildes nicht mehr vorhanden.

Es ist allerdings davon auszugehen, dass *in vivo* eine hohe Streuung des Halo-Effektes besteht; in unserem Patientenkollektiv (n=6) mit 17 Gefäßquerschnitten war die Breite des Halos im Median 1,1 mm breit mit einer recht hohen Standardabweichung von 0,38 mm. Durch eine größere Fallzahl wäre es sicherlich möglich gewesen, den Effekt besser zu beschreiben. Allerdings ist es nicht unproblematisch, eine große Anzahl von Patienten einer doppelten CT-Untersuchung (nativ und mit KM) zu unterziehen, weshalb wohl ein anderer Ansatz vonnöten wäre.

5.3 Schwächen der Studie

Zu der durchgeführten Studie gibt es einige Kritikpunkte, die wir an dieser Stelle nennen wollen.

So handelt es sich bei unserem Patientenkollektiv grundsätzlich schon um eine selektionierte Gruppe von Studienteilnehmern mit fortgeschrittener Atherosklerose. Die meisten Patienten hatten bereits Symptome und/oder eine Stenose der Karotiden von mehr als 70 %. Einige Aussagen zu Häufigkeiten oder Eigenschaften der untersuchten Sachverhalte sind demnach streng genommen nicht auf ein Normalkollektiv anwendbar bzw. in ihrer Aussage eher retrospektiv gültig.

Auch die ausgewerteten Schnitte unterlagen einer Selektion: Es wurden lediglich repräsentative Schnitte durch die Plaques ausgewertet, die eine gute histologische Korrelation zeigten. Die Verteilung der Plaque im Verlauf des Gefäßes und damit die Arbeit mit einem Volumenmodell konnte nicht berücksichtigt werden. Eine 3-D-Auswertung der Plaquemorphologie wäre mit Sicherheit ein guter, wenn auch mit nicht unbedeutendem Mehraufwand verbundener Ansatz.

Die Kontrastierung des Lumens (siehe zum Beispiel das Nativ-Kontrast Patientenkollektiv, Abbildung 31 auf Seite 64) war leider nicht immer optimal. Die angestrebte Dichte von 250 HU konnte nicht immer eingehalten werden und in Einzelfällen wurde der empfohlene Maximalwert von 300 HU sogar überschritten (⁷⁹Nikolaou K., *et al.*, 2004). Dass dadurch, wie erst angenommen, ein verstärkter Halo-Effekt resultiert, konnte anhand unserer Auswertungen jedoch nicht bestätigt werden; es konnte keine Korrelation zwischen Kontrastmitteldichte im Lumen und Breite des Halos gefunden werden (siehe Abbildung 34, Seite 65).

Bezüglich der Farbcodierung der Plaques muss angemerkt werden, dass die Konfiguration derselben durch Auswertung der Lipidkerne der gleichen Datenbasis geschah, an der sie später auch angewandt wurde. Wir gehen jedoch davon aus, dass aufgrund der hohen Fallzahl die Abweichungen zu einem beliebigen anderen Patientenkollektiv bei gleichbleibender Methodik als gering einzuschätzen sind und die Technik auch bei anderen Auswertungen ähnliche Ergebnisse produzieren würde. Auch der Algorithmus zur Ermittlung des Indexwertes wurde auf diese Datenbasis zurückgegriffen.

Aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität zwischen den beiden Befundern in der Blindauswertung wären weitere Durchgänge mit weiteren Befundern sicherlich aufschlussreich gewesen und hätten eine genauere Quantifizierung der Befunderabhängigkeit erlaubt, als es uns möglich war. Besonders bei der Auswertung durch Farbkodierung wären weitere Durchgänge der Befundung sinnvoll gewesen. Zwar nehmen wir an, dass aufgrund des recht klaren Farbbildes ein weiterer Befunder dieses ähnlich beurteilt hätte (v.a. die Frage, ob ein Lipidkern vorhanden ist oder nicht), allerdings können wir dies nicht belegen.

5.4 Brauchen wir neue Verfahren zur Plaquevisualisierung?

Seit knapp zwei Jahrzehnten schon werden die Patienten mit Atherosklerose der Karotiden nach den NASCET- oder ECST-Kriterien beurteilt und ggf. der Operation zugeführt. Dieses Vorgehen war ein großer Fortschritt im Kampf gegen zerebrale Gefäßverschlüsse und gründet auf dem Vermögen der konventionellen Angiographie, verlässlich Stenosen zu detektieren. Vor 20 Jahren bot die bildgebende Diagnostik noch keine ernstzunehmenden Alternativen.

Trotz der erwähnten Erfolge gibt es offensichtliche Unzulänglichkeiten des Verfahrens. So wurde beobachtet, dass ein Großteil der Schlaganfallpatienten gar keine Stenose von $> 70\%$ besitzt und ergo gar nicht die etablierten Kriterien für eine präventive OP erfüllt hätte (¹¹⁵Wasserman B. A., *et al.*, 2005). Auch fiel auf, dass bei Stenosen von $> 90\%$ das Schlaganfallrisiko wieder signifikant sinkt (⁴⁶Halliday A., *et al.*, 2004, ⁹³Rothwell P. M. und Warlow C. P., 2000).

Durch Untersuchungen an verstorbenen Schlaganfallpatienten konnte eine bestimmte Plaquestruktur mit dem gehäuften Auftreten von Ruptur und Thrombose assoziiert werden. Das Modell der „Vulnerable Plaque“ war geboren, bei dem die Morphologie des Plaqueinneren die Hauptrolle in der Beurteilung des Risikos der Entwicklung klinischer Symptome spielt.

Der Stenosegrad des Gefäßes zeigt allerdings keinerlei Zusammenhang mit der Größe des Lipidkerns oder der Dicke der fibrösen Kappe und es liegt

daher nahe, dass in der herkömmlichen Angiographie keine Aussage über die Vulnerabilität getroffen werden kann (⁶⁶Mann J. M. und Davies M. J., 1996). Zudem wurden in der erwähnten Studie durch die konventionelle Angiographie lediglich 34,4 % der histologisch identifizierten atherosklerotischen Plaques erkannt. Inwieweit diese durch andere bildgebende Verfahren hätten lokalisiert werden können, bleibt allerdings unbeantwortet. Die Plaquemorphologie wird daher im Laufe der Zeit den Stenosegrad als wichtigsten Parameter bei der Beurteilung der Atherosklerose der Karotiden ablösen (⁶³Lovett J. K., *et al.*, 2004).

Die heutzutage gängigen Verfahren mit der Fähigkeit zur Plaquevisualisierung sind die CT, die MRT und die Farbdopplersonographie. Jedes davon hat Stärken und Schwächen – welches von ihnen innerhalb seiner jetzigen Möglichkeiten das Verfahren der Zukunft darstellen wird, ist umstritten.

Ein optimales bildgebendes Verfahren zur Bestimmung des Plaquerisikos wäre wohl eine Technik, die schnell und objektiv wie die Computertomographie, Plaqueanteile differenzierend wie die MRT und günstig und nichtinvasiv wie die Farbdopplersonographie ist.

5.5 Wie angreifbar ist das Modell der „vulnerablen Plaque“?

Über das Konstrukt der vulnerablen Plaque wurde bereits viel gestritten. Ein Hauptkritikpunkt ist sicherlich die Vorgehensweise, die zur Entwicklung dieses Konzepts führte: Retrospektiv wurde bei an Herzinfarkt verstorbenen Patienten eine Histologie der Koronararterien angefertigt und die Beschaffenheit der Plaques ausgewertet. Die Frage, was Ursache und Wirkung angeht, konnte damit nicht sicher geklärt werden. So wäre es vorstellbar, dass eine rupturierte Plaque erst sekundär von Entzündungszellen infiltriert wird, anstatt dass die Ruptur auf das Vorliegen derselben zurückzuführen ist. Die Ruptur von atherosklerotischen Plaques ist ein recht häufiges Geschehen: 9 % der untersuchten gesunden Menschen zeigten Plaque-rupturen; bei denen mit Diabetes und Hypertonie waren es gar 22 % - ohne Symptome zu entwickeln (¹¹⁰Vink A. und Pasterkamp G., 2003). Der

Zusammenhang zwischen Ulzeration / Einblutung und Rupturrisiko bleibt ebenfalls weiter unklar (⁷¹Montauban van Swijndregt A. D., et al., 1999).

Um eine gute prädiktive Aussage treffen zu können, wären große prospektive Studien vonnöten. Voraussetzung dafür wäre die Entwicklung eines günstigen nicht-invasiven bildgebenden Verfahrens zur verlässlichen Darstellung der Plaquemorphologie. Ein vielversprechendes Vorgehen wäre beispielsweise:

1. Detektion von Lipidkerngröße, fibröser Kappe und Inflammation bei gesunden Patienten mit regelmäßiger Nachkontrolle;
2. Ermittlung der Inzidenz von Schlaganfällen oder klinischen Symptomen der zerebralen Ischämie und Vergleich mit der vorher ermittelten Plaquekonfiguration.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob mit der bekannten Definition der vulnerablen Plaque tatsächlich der Großteil der relevanten Faktoren für einen drohenden Gefäßverschluss erfasst sind. Einige Autoren versuchen sich an einer umfassenderen Sichtweise, dem „Vulnerablen Patienten“ (⁷⁴Naghavi M., et al., 2003) – ein Modell, in dem nicht nur die Faktoren der vulnerablen Plaque einfließen sondern auch Parameter wie der Gerinnungsstatus des Blutes („vulnerable blood“) und die Vorbelastung bzw. Anfälligkeit des betreffenden Organs („vulnerable myocardium“ bzw. sollte man im Fall der Karotiden vielleicht vom „vulnerable brain“ sprechen?).

Ein Hauptproblem des Modells der vulnerablen Plaque in Verbindung mit der Atherosklerose der Karotiden ist, dass die Kriterien durch die Beobachtung der Koronararterien entwickelt wurden. Inwieweit eine Übertragung dieses Systems auf andere Gefäßgebiete möglich ist, scheint noch nicht abschließend geklärt. Während Lovett et al. von einer Vergleichbarkeit hinsichtlich der Morphologie ausgehen (⁶³Lovett J. K., et al., 2004), gibt es auch Autoren, welche die Hochrisikoplaques in den Karotiden als eher fibrös und hochstenotisch beschreiben (³³Fayad Z. A. und Fuster V., 2001). Auch scheint im Gegensatz zu den Koronargefäßen das Vorhandensein von Kalk in den Karotiden eher ein Faktor für Plaquestabilität zu sein (⁷⁶Nandalur K. R., et al., 2005, ¹⁰²Shaan W. E., et al., 2004).

5.6 Kritik an der AHA-Klassifikation

Die Klassifikation der American Heart Association (¹⁰⁶Stary H. C., *et al.*, 1995) wurde 1995 veröffentlicht und teilt atherosklerotische Plaques anhand morphologischer Kriterien ein (siehe Seite 5).

Der Einteilung wird oft vorgeworfen, zur Beschreibung von Rupturrisiken nicht geeignet zu sein, auf die unterschiedliche Gewichtung der Dicke der fibrösen Kappe in Relation zur Größe des nekrotischen Kerns oder Lipidkerns nicht eingegangen (⁶³Lovett J. K., *et al.*, 2004). Einige Autoren mussten diese Skala dahingehend anpassen. Kolodgie *et al.* beispielsweise ergänzten die Einteilung um die Kategorien 1. kein Lipidkern, 2. Fibroatherom mit wenig Nekrose, 3. Fibroatherom mit viel Nekrose und 4. Thin-cap Fibroatherom mit sehr dünner fibröser Kappe (⁵⁴Kolodgie F. D., *et al.*, 2003).

Oft wird deshalb auch versucht, die risikoreichsten AHA-Klassen zu identifizieren. Meist werden in dem Zusammenhang die Stadien IV, Va und VI genannt (³³Fayad Z. A. und Fuster V., 2001).

Ein weiteres Problem ist die Inkompatibilität mit der Bildgebung. Die Stadien I, II und III können im Normalfall lediglich durch Histologie bestimmt werden. Damit ist die Einteilung ganz klar primär auf die Histologie beschränkt und empfiehlt sich nur, wenn im Rahmen einer Studie die Histologiekontrolle durchgeführt wird.

5.7 Gegenüberstellung der gängigen Verfahren zur Plaquevisualisierung

5.7.1 Die Farbdopplersonographie

Bei der Klassifikation von Stenosen über 70 % lässt sich der Farbdoppler gut mit der DSA korrelieren (⁶Anderson G. B., *et al.*, 2000, ¹²Browman M. W., *et al.*, 1995), so dass einige Autoren bei Detektion einer Stenose von über 70 % ohne weitere Diagnostik die Indikationsstellung zur operativen Therapie sehen (⁴⁴Gutwirth P., *et al.*, 2004). Allerdings ist die Bestimmung des genauen

Stenosegrades, vor allem für Stenosen < 50 % nicht sehr genau, es zeigt sich eine Tendenz zur Unterschätzung (⁶Anderson G. B., *et al.*, 2000). Bei Vorliegen von besonders hochgradigen Stenosen wiederum werden diese häufig überschätzt (²⁷Erickson S. J., *et al.*, 1989). Auch vor- oder nachgeschaltete Stenosen, massive Kalzifikationen, die die Flussmessung verfälschen könnten oder das Vorliegen einer relevanten Stenose auf der Gegenseite erschweren die Anwendung. In diesem Fall sollte zusätzlich eine MR-Angiographie oder alternativ eine CT-Angiographie durchgeführt werden (⁴⁸Hood D. B., *et al.*, 1996, ⁶⁷Mansour M. A., *et al.*, 1995). Was die Ermittlung des Stenosegrades angeht, ist die Farbdopplersonographie dem CT und der MR doch deutlich unterlegen und zeigt im Gegensatz zu 97 % und 96 % lediglich 77 % Übereinstimmung mit der DSA (¹⁰Binaghi S., *et al.*, 2001).

Große Studien mit mehr als 200 Teilnehmern zeigen, dass die Echogenität der Plaque bei symptomatischen Patienten Rückschlüsse auf dessen Vulnerabilität und das Schlaganfallrisiko zulässt (⁴³Gronholdt M. L., *et al.*, 2001, ⁵¹Kampmann G., 2000, ⁶⁸Mathiesen E. B., *et al.*, 2001). Auch scheint es mittlerweile im Gegensatz zum Ende des letzten Jahrzehnts (⁴²Gronholdt M. L., 1999) möglich, den Lipidkern relativ verlässlich zu detektieren (¹⁰⁹Sztajzel R., *et al.*, 2005). So konnten für die Dicke der fibrösen Kappe eine Sensitivität von 73 %, für die Detektion von Lipidkern knapp 84 % erreicht werden.

Ein besonderer Nachteil ist die im Vergleich zu den anderen Modalitäten relativ hohe Befunder- und Geräteabhängigkeit des Verfahrens (⁴⁵Hagen B., 1997) und das sehr begrenzte Blickfeld ohne Übersichtsanzeige.

Auch die mediane Grauwertanalyse konnte selbst in hochstandardisierten *in vitro* Untersuchungen keine Vergleichbarkeit mit der Histologie beweisen (²²Denzel C., *et al.*, 2003).

5.7.2 Die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt neben der konventionellen Angiographie das aufwändigste Standardverfahren zur Beurteilung von Karotisstenosen dar. In der Grunddisziplin, der Quantifizierung der Stenosen, ist seine Vergleichbarkeit mit dem Goldstandard konventionelle

Angiographie mittlerweile sehr gut belegt (¹⁰Binaghi S., *et al.*, 2001). Die einzige Einschränkung stellen jedoch höhergradige Stenosen dar, da die MRT hier den Stenosegrad überschätzt und trotz des vorhandenen Restlumens eine totale Okklusion vortäuscht (⁸¹Oliver T. B., *et al.*, 1999, ⁹⁸Sameshima T., *et al.*, 1999). In diesem speziellen Fall ist die CT klar überlegen. Für Low-Flow-Stenosen gilt Gleiches (¹⁰⁴Simonetti G., *et al.*, 1998).

Darüber hinaus zeigt die MRT ihre Stärken vor allem in der Darstellung der Plaquemorphologie. Die Fähigkeit zur Detektion von Lipidkern, Einblutung und auch der fibrösen Kappe sind belegt (¹⁷Choudhury R. P., *et al.*, 2002, ⁷⁰Mitsumori L. M., *et al.*, 2003, ⁹⁶Saam T., *et al.*, 2005) und werden bisher in der Qualität noch von keinem anderen gängigen Verfahren erreicht.

Die Magnetresonanztomographie ist des Weiteren ein gut reproduzierbares Verfahren ohne Strahlenbelastung für den Patienten. Allerdings ist sie nicht in jedem Krankenhaus verfügbar. Besonders die für die eben beschriebene detaillierte Auflösung des Plaqueeinneren benötigten technischen Voraussetzungen sind kaum verbreitet und die Untersuchung zudem äußerst zeitaufwändig und kostenintensiv (Spulensystem). Um die Plaquemorphologie ausreichend darzustellen, waren oft 4 (¹¹⁸Yuan C., *et al.*, 2001), 5 (¹⁵Cappendijk V. C., *et al.*, 2005) oder gar bis zu 6 verschiedene Wichtungen (¹⁹Clarke S. E., *et al.*, 2003) pro Durchgang vonnöten. Eine Auflösung der Plaquebestandteile durch die MRT ist daher nur in speziell ausgerüsteten Zentren zu erwarten und ökonomisch zumindest fraglich.

Die lange Scandauer oder unruhige Patienten führen gehäuft zu Bewegungsartefakten. Da das Vorliegen von Osteosynthesematerial, Schrittmachern, sonstigen metallenen Implantaten oder schwerer Klaustrophobie in manchen Fällen eine Kontraindikation darstellen kann, kommt ein Teil der Patienten für diese Art von Diagnostik leider überhaupt erst nicht in Frage.

5.7.3 Die Computertomographie

Die Stenosequantifizierung des CT zeigt eine hohe Korrelation zur Angiographie (⁶Anderson G. B., *et al.*, 2000, ³⁹Gerhards A., *et al.*, 2004),

besonders bei hochgradigen Stenosen (¹⁸Cinat M., *et al.*, 1998), während diese durch MRT und Doppler-Sonographie oft überschätzt werden (⁹⁸Sameshima T., *et al.*, 1999). So besaß der CT in Verbindung mit Volume Rendering eine Sensitivität von 100 % und Spezifität von 92 % für die Detektion von >70 % Stenosen im Vergleich mit der DSA (⁵⁷Leclerc X., *et al.*, 1999).

Des Weiteren ist der CT das Mittel der Wahl, wenn aufgrund von Kontraindikationen wie etwa Herzschrittmachern, Metallimplantaten oder klaustrophobischen bzw. Patienten mit schlechter Compliance keine Magnetresonanztomographie möglich ist. In der Klinik wird die CT der MRT oft vorgezogen, da sie weit schneller und kostengünstiger die Bilddaten akquiriert.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der konventionellen Angiographie werden aus den Primärdaten des CTs durch VRT, curved MPR und MIP (Maximum Intensity Projection) Bilder erzeugt, die das Gefäß im seitlichen Verlauf darstellen, wie man es von der Angiographie gewöhnt ist. Diese dienen jedoch primär der Präsentation der Befunde und der OP-Vorbereitung, da sie Verlauf und Lage des Gefäßes, Verkalkungen und Plaqueposition darstellen (⁷Bartolozzi C., *et al.*, 1998, ⁸⁴Prokop M., 2000), während zur Beurteilung des Stenosegrades die axialen Schnittbilder zu Rate gezogen werden (⁶Anderson G. B., *et al.*, 2000).

Im Fall der Computertomographie konnte eine zuverlässige Darstellung der Plaquekomponenten bisher noch nicht nachgewiesen werden, obwohl einige Autoren ihr diese Fähigkeiten zuschrieben (⁴⁹Hopper K. D., *et al.*, 1997, ⁵⁷Leclerc X., *et al.*, 1999). Bei den bisherigen einzeiligen Gerätegenerationen scheint jedoch die Unterscheidung in hyperdense und hypodense Plaques (¹¹³Walker L. J., *et al.*, 2002) bereits möglich. 1998 konnte eine Arbeitsgruppe um Estes *et al.* bereits Plaques über die gemittelten Dichtewerte in kalkhaltig, lipidreich und fibrotisch einteilen (²⁹Estes J. M., *et al.*, 1998). Die Fähigkeit zur Identifikation von Ulzerationen wird teilweise bejaht (⁶Anderson G. B., *et al.*, 2000, ⁶⁹Mildenberger P., *et al.*, 1997), von anderen Autoren jedoch bestritten (¹⁸Cinat M., *et al.*, 1998, ⁸¹Oliver T. B., *et al.*, 1999).

Eine gute Korrelation zeigen auch hypodense Plaques in der CT mit echoarmen Plaques (¹⁶Caussin C., *et al.*, 2004) und damit offenbar auch mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko (⁶⁸Mathiesen E. B., *et al.*, 2001).

Ihre Stärke zeigt die Computertomographie bei der Detektion von Kalk – hier ist sie nicht nur den Modalitäten MR und Farbdopplersonographie, sondern sogar der Histologie überlegen (⁸¹Oliver T. B., *et al.*, 1999).

Die Detektion der fibrösen Kappe ist in der Computertomographie bisher noch nicht sicher nachgewiesen worden. Die von uns ermittelte mittlere Breite der Kontrastüberstrahlung von 1,1 mm *in vivo* (siehe auch Abbildung 32 auf Seite 64) macht eine sichere Darstellung der lumennahen Plaquebereiche unmöglich. Vor allem die dünne fibröse Kappe, die meist nicht dicker als 100 - 150 µm ist, wird vollkommen überstrahlt.

Die Fähigkeit, Lipidanteile nachzuweisen, wird dem CT bereits zugesprochen (²³Denzel C., *et al.*, 2005). Eine gute Korrelation zeigten hypodense Plaques mit der Hypoechogenität der Farbdopplersonographie und damit mit dem Lipidanteil des Plaques (¹⁶Caussin C., *et al.*, 2004, ²⁹Estes J. M., *et al.*, 1998). Allerdings wurde bisher noch nicht der Versuch unternommen, die Lipidkerne als abgegrenzte Struktur zu identifizieren. Unsere Auswertungen zeigen, dass es durchaus möglich ist, den Lipidkern im CT-Bild zu erkennen und zu markieren. Die Sensitivität und Spezifität variiert jedoch je nach Befunder erheblich, und von einer sicheren Detektion kann noch keine Rede sein (siehe Seite 55).

Entzündung und Einblutung können von der CT nicht dargestellt werden (¹¹³Walker L. J., *et al.*, 2002).

Leider ist die Computertomographie mit einer gewissen Strahlenbelastung für den Patienten verbunden und das benötigte Kontrastmittel birgt die Gefahr allergischer Reaktionen und kann bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden. Auch können Metallartefakte durch Zahnimplantate etc. die Bildqualität beeinträchtigen, was in ca. 22 % der Fälle beobachtet wurde (⁶⁹Mildenberger P., *et al.*, 1997).

in vivo	Kalk	Fett	fibröse Kappe	nekrot. Kern	Einblutung	Oberfläche	Echogenität
US	↓	↓	(↑)	↓	↑	↓	↑
CT	↑	↓	↓	(↑)	↓	↓	(↑)
MRT	↓	↑	↑	↑	(↑)	↓	↓

Tabelle 8: Übersicht der Fähigkeiten der einzelnen Verfahren in vivo. Mod. nach Denzel et al., 2005

↑ = gute Darstellung, ↓ = schlechte Darstellung, (↑) = teilweise bezweifelt

5.8 Ist die Operation noch zeitgemäß?

Die Effektivität der Endarterektomie zur Sekundärprävention nach aufgetretenem ischämischen Ereignis ist mittlerweile hinreichend bewiesen (²⁵ECST, 1998, ⁷⁸NASCET, 1991). Es gilt jedoch, den individuellen Benefit des einzelnen Patienten abzuschätzen. P. Ringleb *et al.* zeigen für die operative Behandlung von symptomatischen Stenosen > 70 % der *A. carotis* eine durchaus passable NNT von 6 Patienten, um einen Schlaganfall oder perioperativen Tod innerhalb von 5 Jahren zu verhindern (⁸⁷Ringleb P., *et al.*, 2004). Besonders wichtig scheint dabei zu sein, den Patienten möglichst rasch nach seinem letzten ischämischen Anfall zu operieren (⁹⁰Rothwell P. M., *et al.*, 2003, ⁹¹Rothwell P. M., *et al.*, 2004), ein Intervall von nicht länger als 2 Wochen wird in diesem Zusammenhang empfohlen.

Ein Unterschied ist jedoch bei asymptomatischen Karotisstenosen zu beachten: So betrug die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen bei geringgradigen Stenosen < 70 % nur 1 %, bei den Stenosen > 70 % lediglich 2,5 - 5 % (²ACAS, 1995). Durch Operation konnte lediglich eine Risikoreduktion von 1 % pro Jahr erreicht werden, was einer NNT von 100 Patienten entspricht, um einen Patienten 1 Jahr symptomfrei zu halten. Davon profitieren jedoch praktisch nur Männer, da Frauen eine höhere OP-Morbidität und -Mortalität besitzen. Für die Gruppe der < 75-jährigen beobachteten Halliday *et al.* allerdings eine Senkung der Schlaganfall- und Todesrate von 11,5 %

(konservative Therapie) auf 6,43 % (operative Therapie) (⁴⁶Halliday A., *et al.*, 2004).

Präventive Effekte der Behandlung von asymptomatischen Karotisstenosen oberhalb von 60 % sind somit lediglich für bestimmte Subgruppen von Patienten (männlich, jünger als 75 Jahre) bei einer chirurgischen Versorgung mit einer äußerst niedrigen Komplikationsrate (vom Operateur oder Zentrum abhängig) gesichert (¹⁰⁵Sitzer M., 2004).

Eine Metaanalyse von 25 Studien konnte ein vermindertes absolutes Risiko für perioperativen Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen Patienten von 3,35 % im Vergleich zu 5,18 % bei symptomatischen Patienten (⁹²Rothwell P. M., *et al.*, 1996) nachweisen.

Beachtenswert ist, dass das Risiko der Stenosen zw. 80 % und 90 % am größten (11,5 %) ist, hochgradige Stenosen von > 90 % jedoch wieder ein deutlich niedrigeres Risiko (8,1 %) besitzen. Dieses Phänomen ist auch von den symptomatischen Stenosen bekannt (⁹³Rothwell P. M. und Warlow C. P., 2000).

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Transluminale Angioplastie mit Stentimplantation dar. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt erstens in der verminderten Invasivität im Vergleich mit der CEA, aber auch in der Tatsache, dass sie direkt im Anschluss an die Diagnosestellung im Rahmen einer Katheterangiographie durchgeführt werden kann. Allerdings steigt mit diesem invasiven Verfahren auch die Gefahr von Zwischenfällen wie Dissektionen oder die Bildung von Thromben und Embolien.

Letztlich ist aber der Nutzen dieser Technik, im Gegensatz zu der Intervention in den Koronarien, bei Stenose der *A. carotis* noch nicht ausreichend belegt, teilweise sogar bezweifelt (⁸⁷Ringleb P., *et al.*, 2004). Demzufolge scheinen vor allem Hochrisikopatienten ohne Möglichkeit zur Operation von der Angioplastie zu profitieren. In der aktuellen SPACE-Studie konnte eine Unterlegenheit der Stentangioplastie gegenüber den gefäßchirurgischen Verfahren jedoch nicht nachgewiesen werden (⁸⁸Ringleb P. A., *et al.*, 2006).

Abschließend muss bemerkt werden, dass sich die konservative Therapie, beispielsweise durch die Einführung neuer Medikamente, seit Abschluss der erwähnten Studien zum Benefit der operativen Therapie wahrscheinlich verbessert hat. Inwieweit die Risikoreduktion durch die operative Behandlung in der erwähnten Größenordnung noch Bestand hat, ist nicht bekannt.

5.9 Zukünftige Entwicklung der A. carotis Diagnostik

Wie die zukünftige Diagnostik der Karotiden hinsichtlich eines atherosklerotischen Leidens und des damit verbundenen Risikos, eine Symptomatik zu entwickeln aussehen wird, ist noch nicht bekannt. Aufgrund der bereits beschriebenen und oftmals noch nicht im klinischen Alltag implementierten technischen Möglichkeiten wird allerdings wahrscheinlich, dass der Weg von einer unimodalen Diagnostik wie der Angiographie bzw. des Gefäßdurchmessers wegführt. Zukünftig werden wohl mehrere Faktoren im Zusammenspiel bestimmen, in welcher Lage sich der Patient befindet.

Neben der Erweiterung der klassischen Bildgebung mit immer hochauflösenderen CTs und MRTs und verbesserter Farbduplextechnik scheinen Technologien wie der IVUS, ggf. mit Elastographie, die Thermographie, die Spektroskopie u.v.m. bereits interessantes Potential zu zeigen (⁹Bhatia V., *et al.*, 2003, ¹⁶Caussin C., *et al.*, 2004, ²⁶El-Shafei A. und Kern M. J., 2002, ¹⁰⁸Stefanadis C., *et al.*, 2003).

Auch die Labordiagnostik hat entscheidende Fortschritte gemacht. So verspricht u.a. ein hoher Spiegel so genannter MMPs (Matrix Metalloproteinasen), die durch Zersetzung von fibrösen Plaquestrukturen die Stabilität vermindern, ein guter Risikoprädiktor zu werden (³⁷Galis Z. S., 2004, ¹¹¹Virmani R., *et al.*, 2003).

Pathologische und Bilddiagnostische Marker	Biologische und mechanische Faktoren
Intima/Media Dicke der A. Carotis	Leukozyten- und Monozytenzahlen
Erosion und Ulzeration	Fibrinogenlevel
Thrombus	C-reaktives Protein*
Einblutung i.d. Plaque	ICAM-1 und Zytokine*
Kalzifikation	MMPs
Status der fibrösen Kappe	zirkulierender Growth Factor- β 1
Status des Lipidkerns	genetischer Polymorphismus von Zytokinen
Entzündungsreaktion im Plaque	Neovascularisation des Plaques
Zeichen intrazerebraler Mikroembolien	Scherkräfte („shear stress“)

Tabelle 9: diagnostische Faktoren der Plaquevulnerabilität (mod. nach Nighoghossian et al., 2005)

* Bedeutung noch nicht abschließend geklärt, Studien widersprechen sich teilweise

Neben der bekannten Anwendung der bildgebenden Diagnostik in der Prävention von Schlaganfällen ist in Zukunft auch vorstellbar, dass sie zum Monitoring der konservativen Therapie eingesetzt wird. So könnte bei Progression der Läsion die Medikation modifiziert oder letztendlich die Entscheidung zur OP getroffen werden, bevor es zu Komplikationen kommen kann.

Es ist zu erwarten, dass mit der Verbreitung von Scannern mit noch mehr Kanälen (aktuell bis hin zu 64) sich die Ortsauflösung aufgrund von geringeren Bewegungsartefakten, kleinerer Kollimation und besserem Postprocessing weiter bessert. Ob dadurch allerdings bisherige Limitationen wie die Detektion der fibrösen Kappe aufgehoben werden, ist zu bezweifeln.

Durch die fortschreitende Ausbreitung moderner MRT-Geräte, die bisherige Limitationen und Nachteile gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren relativieren (Scandauer, Kosten, Kontraindikationen) ist allerdings anzunehmen, dass diese in Zukunft in ihrer Relevanz für die Diagnostik der Plaquemorphologie weiter gegenüber der Computertomographie zunehmen wird. Das Potential der MRT, weiches Gewebe wie Lipidkern und fibröse Kappe aufzulösen, ist deutlich höher und das Verfahren durch die fehlende Strahlung weniger invasiv. Den Vorsprung, was die genaue Auflösung der Plaquemorphologie betrifft, wird die Computertomographie unserer Einschätzung nach ohne grundlegende innovative Änderungen nicht aufholen können.

Sollte es jedoch gelingen, durch die CT bereits ermittelbare Parameter wie hypodenser / hyperdenser Plaque oder die Identifikation von Risikoplaques des AHA-Types IV/Va in Zusammenhang mit einer klinisch verwendbaren Risikovorhersage zu bringen, wäre dies sicherlich ein großer Schritt hin zu einer deutlich verbesserten Risikostratifizierung hinsichtlich zukünftiger Schlaganfallereignisse.

6 Zusammenfassung

Auf der Suche nach dem „vulnerablen Plaque“, der ein besonders hohes Risiko für einen Schlaganfall besitzt, findet momentan ein Paradigmenwechsel statt. Anstelle des klassischen Stenosegrades gewinnt die Darstellung der Plaquemorphologie zunehmend an Bedeutung.

Fragestellung:

Ziel dieser Arbeit ist es, die Fähigkeiten eines modernen 16-Kanal-CT hinsichtlich der Auflösung des Plaqueinneren bei Atherosklerose der Karotiden zu untersuchen und den Halo-Effekt *in vivo* zu erforschen.

Methoden:

Für die Studie wurden von 28 Patienten mit bekannter, symptomatischer Karotisstenose vor der gefäßchirurgischen Intervention CT-Bilder angefertigt, die nachfolgend mit der Histologie der Gefäßpräparate korreliert wurden. Auf diese Weise konnten die mikroskopisch identifizierten Lipidkerne im CT-Bild eingezeichnet und hinsichtlich ihrer Fläche und Dichtewerte evaluiert werden. In einem weiteren Schritt führten 2 Radiologen in Unkenntnis der histologischen Ergebnisse unabhängig voneinander eine Befundung durch und markierten mutmaßliche Lipidkerne. Zudem wurden sowohl in der verblindeten als auch in der histologiekontrollierten Auswertung die Plaquetypen anhand der AHA-Klassifikation bestimmt. Ein dritter Befundungsdurchgang geschah unter Zuhilfenahme einer von uns entwickelten Software, die CT-Bilder farbkodiert um die Detektion der Lipidkerne zu verbessern. Anhand der Farbkodierung wurde zudem ein Indexwert errechnet, der eine objektive Zuordnung zur AHA-Klassifikation ermöglichen sollte.

Von 6 Patienten wurde zusätzlich noch eine native CT-Aufnahme angefertigt, die durch MPR exakt an die Kontrastmittelschicht angeglichen wurde. Auf diese Weise konnte der Halo-Effekt, der die Plaqueanteile im lumennahen Bereich überstrahlt, quantifiziert und charakterisiert werden.

Ergebnisse:

Während die Einstufung in die AHA-Klassifikation sowohl durch den Befunder als auch durch den Softwarealgorithmus eine hohe Korrelation mit

der Histologie aufweist (Typ IV/Va: 89 %, Typ Vb: 70 %, Typ Vc: 89 %, Typ VI: 55 %), ist die Detektion der Lipidkerne in beiden Fällen nicht ausreichend gut und die Befunderabhängigkeit zu groß (Cohens Kappa: 18 %). Eine Objektivierung der AHA-Klassifikation der Plaques durch Indexberechnung nach Farbkodierung scheint möglich, wenn auch dem Befunder nicht überlegen.

Die fibröse Kappe kann nicht abgegrenzt werden, da Überstrahlungseffekte des Kontrastmittels dessen HU-Werte verfälschen. Dieser Halo-Effekt zeigte sich im Median 1,1 mm breit mit einer Standardabweichung von 0,38 mm. Eine Abhängigkeit von der Kontrastmitteldichte im Gefäßlumen konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Der Halo-Effekt fiel im Median um -106 HU/mm ab, bei einer Standardabweichung von 33 HU/mm.

Schlussfolgerung:

Die CT-Technologie zeigt sich, was die Darstellung von einzelnen Plaquekomponenten angeht, den bekannten Fähigkeiten der MRT noch unterlegen, insbesondere in Bezug auf die fibröse Kappe. Ihre Fähigkeiten liegen bisher eher in der Einstufung von Plaques in eine grobe Klassifikation, angelehnt an die der AHA. Die klinische Relevanz dessen jedoch gilt es in Zukunft in größeren Studien weiter zu untersuchen. Auch lässt die Weiterentwicklung der Computertomographie auf eine zukünftig höhere Auflösung der Plaquemorphologie hoffen.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abbott, R. D., Behrens, G. R., Sharp, D. S., Rodriguez, B. L., Burchfiel, C. M., Ross, G. W., Yano, K. und Curb, J. D., 1994, Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program, *Stroke*, **25**, 2370-6
- 2 ACAS, 1995, Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, *Jama*, **273**, 1421-8
- 3 American Heart Association, 2004: Heart Disease and Stroke Statistics - 2005 Update.
- 4 Ambrose, J. A., Tannenbaum, M. A., Alexopoulos, D., Hjemdahl-Monsen, C. E., Leavy, J., Weiss, M., Borrico, S., Gorlin, R. und Fuster, V., 1988, Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol*, **12**, 56-62
- 5 American Heart Association, (2004), Heart Disease and Stroke Statistics - 2005 Update
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1928>
(Stand: 1.12.2005)
- 6 Anderson, G. B., Ashforth, R., Steinke, D. E., Ferdinandy, R. und Findlay, J. M., 2000, CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease, *Stroke*, **31**, 2168-74
- 7 Bartolozzi, C., Neri, E. und Caramella, D., 1998, CT in vascular pathologies, *Eur Radiol*, **8**, 679-84
- 8 Bhakdi, S., 2000, Pathogenesis of atherosclerosis: infectious versus immune pathogenesis. A new concept, *Herz*, **25**, 84-6

- 9 Bhatia, V., Bhatia, R., Dhindsa, S. und Virk, A., 2003, Vulnerable plaques, inflammation and newer imaging modalities, *J Postgrad Med*, **49**, 361-8

- 10 Binaghi, S., Maeder, P., Uske, A., Meuwly, J. Y., Devuyst, G. und Meuli, R. A., 2001, Three-dimensional computed tomography angiography and magnetic resonance angiography of carotid bifurcation stenosis, *Eur Neurol*, **46**, 25-34

- 11 Blasi, C., 2004, The role of the infectious agents in the pathogenesis and evolution of atherosclerosis, *Ann Ital Med Int*, **19**, 249-61

- 12 Browman, M. W., Cooperberg, P. L., Harrison, P. B., Marsh, J. I. und Mallek, N., 1995, Duplex ultrasonography criteria for internal carotid stenosis of more than 70% diameter: angiographic correlation and receiver operating characteristic curve analysis, *Can Assoc Radiol J*, **46**, 291-5

- 13 Burchfiel, C. M., Curb, J. D., Rodriguez, B. L., Abbott, R. D., Chiu, D. und Yano, K., 1994, Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program, *Stroke*, **25**, 951-7

- 14 Cai, J. M., Hatsukami, T. S., Ferguson, M. S., Small, R., Polissar, N. L. und Yuan, C., 2002, Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging, *Circulation*, **106**, 1368-73

- 15 Cappendijk, V. C., Cleutjens, K. B., Kessels, A. G., Heeneman, S., Schurink, G. W., Welten, R. J., Mess, W. H., Daemen, M. J., van Engelshoven, J. M. und Kooi, M. E., 2005, Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multisequence MR imaging: initial experience, *Radiology*, **234**, 487-92

- 16 Caussin, C., Ohanessian, A., Ghostine, S., Jacq, L., Lancelin, B., Dambrin, G., Sigal-Cinquabre, A., Angel, C. Y. und Paul, J. F., 2004, Characterization of

- vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound, *Am J Cardiol*, **94**, 99-104
- 17 Choudhury, R. P., Fuster, V., Badimon, J. J., Fisher, E. A. und Fayad, Z. A., 2002, MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **22**, 1065-74
- 18 Cinat, M., Lane, C. T., Pham, H., Lee, A., Wilson, S. E. und Gordon, I., 1998, Helical CT angiography in the preoperative evaluation of carotid artery stenosis, *J Vasc Surg*, **28**, 290-300
- 19 Clarke, S. E., Hammond, R. R., Mitchell, J. R. und Rutt, B. K., 2003, Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology, *Magn Reson Med*, **50**, 1199-208
- 20 Collaboration, P. S., 1995, Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration, *Lancet*, **346**, 1647-53
- 21 Cunningham, K. S. und Gotlieb, A. I., 2005, The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis, *Lab Invest*, **85**, 9-23
- 22 Denzel, C., Balzer, K., Muller, K. M., Fellner, F., Fellner, C. und Lang, W., 2003, Relative value of normalized sonographic in vitro analysis of arteriosclerotic plaques of internal carotid artery, *Stroke*, **34**, 1901-6
- 23 Denzel, C., Balzer, K., Muller, K. M., Lell, M. und Lang, W., 2005, [Imaging techniques for showing the morphology and surface structure of extracranial internal carotid artery plaques], *Dtsch Med Wochenschr*, **130**, 1267-72

- 24 ECST, 1991, MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, *Lancet*, **337**, 1235-43
- 25 ECST, 1998, Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST), *Lancet*, **351**, 1379-87
- 26 El-Shafei, A. und Kern, M. J., 2002, New techniques for the evaluation of the vulnerable plaque, *J Invasive Cardiol*, **14**, 129-37
- 27 Erickson, S. J., Mewissen, M. W., Foley, W. D., Lawson, T. L., Middleton, W. D., Quiroz, F. A., Macrander, S. J. und Lipchik, E. O., 1989, Stenosis of the internal carotid artery: assessment using color Doppler imaging compared with angiography, *AJR Am J Roentgenol*, **152**, 1299-305
- 28 Espinola-Klein, C., Rupprecht, H. J., Blankenberg, S., Bickel, C., Peth, S., Kopp, H., Victor, A., Hafner, G. und Meyer, J., 2002, [Manifestations of atherosclerosis in various vascular regions. Similarities and differences regarding epidemiology, etiology and prognosis], *Med Klin (Munich)*, **97**, 221-8
- 29 Estes, J. M., Quist, W. C., Lo Gerfo, F. W. und Costello, P., 1998, Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography, *J Cardiovasc Surg (Torino)*, **39**, 527-34
- 30 European Carotid Plaque Study Group, 1995, Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. European Carotid Plaque Study Group, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **10**, 23-30
- 31 Falk, E., 1991, Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations, *Am J Cardiol*, **68**, 28B-35B

- 32 Falk, E., 1992, Why do plaques rupture?, *Circulation*, **86**, III30-42
- 33 Fayad, Z. A. und Fuster, V., 2001, Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque, *Circ Res*, **89**, 305-16
- 34 Fayad, Z. A., Fuster, V., Nikolaou, K. und Becker, C., 2002, Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts, *Circulation*, **106**, 2026-34
- 35 Fisher, M., Paganini-Hill, A., Martin, A., Cosgrove, M., Toole, J. F., Barnett, H. J. und Norris, J., 2005, Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis, *Stroke*, **36**, 253-7
- 36 Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., Thijs, L., Birkenhager, W. H., Babarskiene, M. R., Babeanu, S., Bossini, A., Gil-Extremera, B., Girerd, X., Laks, T., Lilov, E., Moissejev, V., Tuomilehto, J., Vanhanen, H., Webster, J., Yodfat, Y. und Fagard, R., 1998, Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial, *Lancet*, **352**, 1347-51
- 37 Galis, Z. S., 2004, Vulnerable plaque: the devil is in the details, *Circulation*, **110**, 244-6
- 38 Gebel, M., Bleck, J., Schmitt, K.-J., Breikopf, P. und Sutcliffe, P., 2000, Photopic Ultrasound Imaging - Ein adaptives Verfahren basierend auf unserer Sehphysiologie, *electromedica*, **68**, 59 - 64
- 39 Gerhards, A., Raab, P., Herber, S., Kreitner, K. F., Boskamp, T. und Mildenerger, P., 2004, [Software-assisted CT-postprocessing of the carotid arteries], *Rofo*, **176**, 870-4
- 40 Gillum, L. A., Mamidipudi, S. K. und Johnston, S. C., 2000, Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis, *Jama*, **284**, 72-8

- 41 Granada, J. F., Kaluza, G. L., Raizner, A. E. und Moreno, P. R., 2004, Vulnerable plaque paradigm: prediction of future clinical events based on a morphological definition, *Catheter Cardiovasc Interv*, **62**, 364-74
- 42 Gronholdt, M. L., 1999, Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **19**, 2-13
- 43 Gronholdt, M. L., Nordestgaard, B. G., Schroeder, T. V., Vorstrup, S. und Sillesen, H., 2001, Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes, *Circulation*, **104**, 68-73
- 44 Gutwirth, P., Willocx, P., Koentges, B., Colignon, A. und Mathy, M. A., 2004, Colour-duplex echography in atherosclerotic carotid artery disease, *Acta Chir Belg*, **104**, 35-41
- 45 Hagen, B., 1997, [Invasive or noninvasive angiography? The role of "classical" catheter angiography], *Radiologe*, **37**, 493-500
- 46 Halliday, A., Mansfield, A., Marro, J., Peto, C., Peto, R., Potter, J. und Thomas, D., 2004, Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial, *Lancet*, **363**, 1491-502
- 47 Hirai, T., Korogi, Y., Ono, K., Murata, Y., Takahashi, M., Suginochara, K. und Uemura, S., 2001, Maximum stenosis of extracranial internal carotid artery: effect of luminal morphology on stenosis measurement by using CT angiography and conventional DSA, *Radiology*, **221**, 802-9
- 48 Hood, D. B., Mattos, M. A., Mansour, A., Ramsey, D. E., Hodgson, K. J., Barkmeier, L. D. und Sumner, D. S., 1996, Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis, *J Vasc Surg*, **23**, 254-61; discussion 261-2

- 49 Hopper, K. D., Gouldy, C. A., Kasales, C. J., TenHave, T. R. und Fisher, A. L., 1997, The effect of helical CT on X-ray attenuation, *J Comput Assist Tomogr*, **21**, 152-5
- 50 Imparato, A. M., Riles, T. S., Mintzer, R. und Baumann, F. G., 1983, The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques, *Ann Surg*, **197**, 195-203
- 51 Kampmann, G., 2000, [Imaging methods in the diagnosis of carotid stenosis: is angiography obsolete?], *Schweiz Med Wochenschr*, **130**, 1231-6
- 52 Kiely, D. K., Wolf, P. A., Cupples, L. A., Beiser, A. S. und Myers, R. H., 1993, Familial aggregation of stroke. The Framingham Study, *Stroke*, **24**, 1366-71
- 53 Klingenbeck-Regn, K., Schaller, S., Flohr, T., Ohnesorge, B., Kopp, A. F. und Baum, U., 1999, Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications, *Eur J Radiol*, **31**, 110-24
- 54 Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., Farb, A., Guerrero, L. J., Hayase, M., Kutys, R., Narula, J., Finn, A. V. und Virmani, R., 2003, Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma, *N Engl J Med*, **349**, 2316-25
- 55 Kolominsky-Rabas, P. L., Heuschmann, P. U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundorfer, B., Schoffski, O. und Krobot, K. J., 2006, Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project, *Stroke*, **37**, 1179-83
- 56 Kuon, E., Glaser, C. und Dahm, J. B., 2003, Effective techniques for reduction of radiation dosage to patients undergoing invasive cardiac procedures, *Br J Radiol*, **76**, 406-13

- 57 Leclerc, X., Godefroy, O., Lucas, C., Benhaim, J. F., Michel, T. S., Leys, D. und Pruvo, J. P., 1999, Internal carotid arterial stenosis: CT angiography with volume rendering, *Radiology*, **210**, 673-82
- 58 Lell, M., Wildberger, J. E., Heuschmid, M., Flohr, T., Stierstorfer, K., Fellner, F. A., Lang, W., Bautz, W. A. und Baum, U., 2002, [CT-angiography of the carotid artery: First results with a novel 16-slice-spiral-CT scanner], *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, **174**, 1165-9
- 59 Link, I. V., 2006, Darstellung der Plaquemorphologie atherosklerotischer Läsionen der A. carotis mit dem 16-Schicht-Spiralscanner: eine vergleichende Studie zwischen Computertomographie und Histologie, Institut für Pathologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 85 Seiten
- 60 Little, W. C., 1990, Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, **66**, 44G-47G
- 61 Liu, Y., Hopper, K. D., Mauger, D. T. und Addis, K. A., 2000, CT angiographic measurement of the carotid artery: optimizing visualization by manipulating window and level settings and contrast material attenuation, *Radiology*, **217**, 494-500
- 62 Loh, E., Sutton, M. S., Wun, C. C., Rouleau, J. L., Flaker, G. C., Gottlieb, S. S., Lamas, G. A., Moye, L. A., Goldhaber, S. Z. und Pfeffer, M. A., 1997, Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction, *N Engl J Med*, **336**, 251-7
- 63 Lovett, J. K., Gallagher, P. J., Hands, L. J., Walton, J. und Rothwell, P. M., 2004, Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging, *Circulation*, **110**, 2190-7

- 64 Lusby, R. J., Ferrell, L. D., Ehrenfeld, W. K., Stoney, R. J. und Wylie, E. J., 1982, Carotid plaque hemorrhage. Its role in production of cerebral ischemia, *Arch Surg*, **117**, 1479-88
- 65 Lusic, A. J., 2000, Atherosclerosis, *Nature*, **407**, 233-41
- 66 Mann, J. M. und Davies, M. J., 1996, Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries, *Circulation*, **94**, 928-31
- 67 Mansour, M. A., Mattos, M. A., Hood, D. B., Hodgson, K. J., Barkmeier, L. D., Ramsey, D. E. und Sumner, D. S., 1995, Detection of total occlusion, string sign, and preocclusive stenosis of the internal carotid artery by color-flow duplex scanning, *Am J Surg*, **170**, 154-8
- 68 Mathiesen, E. B., Bonna, K. H. und Joakimsen, O., 2001, Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study, *Circulation*, **103**, 2171-5
- 69 Mildenerger, P., Kauczor, H. U., Ehrhard, K., Schmiedt, W. und Thelen, M., 1997, [CT-angiography in carotid stenosis], *Radiologe*, **37**, 883-90
- 70 Mitsumori, L. M., Hatsukami, T. S., Ferguson, M. S., Kerwin, W. S., Cai, J. und Yuan, C., 2003, In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques, *J Magn Reson Imaging*, **17**, 410-20
- 71 Montauban van Swijndregt, A. D., Elbers, H. R., Moll, F. L., de Letter, J. und Ackerstaff, R. G., 1999, Cerebral ischemic disease and morphometric analyses of carotid plaques, *Ann Vasc Surg*, **13**, 468-74
- 72 Muller, J. E., Stone, P. H., Turi, Z. G., Rutherford, J. D., Czeisler, C. A., Parker, C., Poole, W. K., Passamani, E., Roberts, R., Robertson, T. und et al.,

-
- 1985, Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction, *N Engl J Med*, **313**, 1315-22
- 73 Murray, C. J. und Lopez, A. D., 1997, Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study, *Lancet*, **349**, 1269-76
- 74 Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J. J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P. H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P. J., Siscovick, D. S., de Korte, C. L., Aikawa, M., Juhani Airaksinen, K. E., Assmann, G., Becker, C. R., Chesebro, J. H., Farb, A., Galis, Z. S., Jackson, C., Jang, I. K., Koenig, W., Lodder, R. A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S. G., Rekhter, M. D., Bahr, R., Grundy, S. M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W., Jr., Schwartz, R. S., Vogel, R., Serruys, P. W., Hansson, G. K., Faxon, D. P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J. E., Virmani, R., Ridker, P. M., Zipes, D. P., Shah, P. K. und Willerson, J. T., 2003, From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I, *Circulation*, **108**, 1664-72
- 75 Nakamura, M., Lee, D. P. und Yeung, A. C., 2004, Identification and treatment of vulnerable plaque, *Rev Cardiovasc Med*, **5 Suppl 2**, S22-33
- 76 Nandalur, K. R., Baskurt, E., Hagspiel, K. D., Phillips, C. D. und Kramer, C. M., 2005, Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT, *AJR Am J Roentgenol*, **184**, 295-8
- 77 Naoumova, R. P. und Scott, J., *Atherosclerosis and Thrombosis*, Oxford Textbook of Medicine, Oxford University Press, 2003, **2**, 797-810
- 78 NASCET, 1991, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *N Engl J Med*, **325**, 445-53

- 79 Nikolaou, K., Becker, C. R., Flohr, T., Huber, A., Scheidler, J., Fayad, Z. A. und Reiser, M. F., 2004, Optimization of ex vivo CT- and MR- imaging of atherosclerotic vessel wall changes, *Int J Cardiovasc Imaging*, **20**, 327-34
- 80 Nikolaou, K., Becker, C. R., Muders, M., Babaryka, G., Scheidler, J., Flohr, T., Loehrs, U., Reiser, M. F. und Fayad, Z. A., 2004, Multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in human ex vivo coronary arteries, *Atherosclerosis*, **174**, 243-52
- 81 Oliver, T. B., Lammie, G. A., Wright, A. R., Wardlaw, J., Patel, S. G., Peek, R., Ruckley, C. V. und Collie, D. A., 1999, Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation, *AJNR Am J Neuroradiol*, **20**, 897-901
- 82 Pessin, M. S., Duncan, G. W., Mohr, J. P. und Poskanzer, D. C., 1977, Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks, *N Engl J Med*, **296**, 358-62
- 83 Petty, G. W., Brown, R. D., Jr., Whisnant, J. P., Sicks, J. D., O'Fallon, W. M. und Wiebers, D. O., 1999, Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors, *Stroke*, **30**, 2513-6
- 84 Prokop, M., 2000, Multislice CT angiography, *Eur J Radiol*, **36**, 86-96
- 85 Rankin, S. C., 1998, Spiral CT: vascular applications, *Eur J Radiol*, **28**, 18-29
- 86 Ravn, H. B. und Falk, E., 1999, Histopathology of plaque rupture, *Cardiol Clin*, **17**, 263-70, vii
- 87 Ringleb, P., Kunze, A. und Hacke, W., 2004, [Indications for treating stenoses of the carotid artery], *Chirurg*, **75**, 653-7
- 88 Ringleb, P. A., Allenberg, J., Bruckmann, H., Eckstein, H. H., Fraedrich, G., Hartmann, M., Hennerici, M., Jansen, O., Klein, G., Kunze, A., Marx, P.,

- Niederhorn, K., Schmiedt, W., Solymosi, L., Stingele, R., Zeumer, H. und Hacke, W., 2006, 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial, *Lancet*, **368**, 1239-47
- 89 Ross, R., Glomset, J. und Harker, L., 1977, Response to injury and atherogenesis, *Am J Pathol*, **86**, 675-84
- 90 Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Fox, A. J., Taylor, D. W., Mayberg, M. R., Warlow, C. P. und Barnett, H. J., 2003, Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, *Lancet*, **361**, 107-16
- 91 Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Warlow, C. P. und Barnett, H. J., 2004, Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery, *Lancet*, **363**, 915-24
- 92 Rothwell, P. M., Slattery, J. und Warlow, C. P., 1996, A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis, *Stroke*, **27**, 266-9
- 93 Rothwell, P. M. und Warlow, C. P., 2000, Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, *Stroke*, **31**, 622-30
- 94 Royal College of General Practitioners, 1981, Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, *Lancet*, **1**, 541-6
- 95 Russo, L. S., Jr., 1981, Carotid system transient ischemic attacks: clinical, racial, and angiographic correlations, *Stroke*, **12**, 470-3

- 96 Saam, T., Ferguson, M. S., Yarnykh, V. L., Takaya, N., Xu, D., Polissar, N. L., Hatsukami, T. S. und Yuan, C., 2005, Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **25**, 234-9
- 97 Sacco, R. L., Boden-Albala, B., Gan, R., Chen, X., Kargman, D. E., Shea, S., Paik, M. C. und Hauser, W. A., 1998, Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study, *Am J Epidemiol*, **147**, 259-68
- 98 Sameshima, T., Futami, S., Morita, Y., Yokogami, K., Miyahara, S., Sameshima, Y., Goya, T. und Wakisaka, S., 1999, Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of arteriosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography, *Surg Neurol*, **51**, 301-8; discussion 308-9
- 99 Schroeder, S., Kopp, A. F., Baumbach, A., Meisner, C., Kuettner, A., Georg, C., Ohnesorge, B., Herdeg, C., Claussen, C. D. und Karsch, K. R., 2001, Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography, *J Am Coll Cardiol*, **37**, 1430-5
- 100 Seeger, J. M., Barratt, E., Lawson, G. A. und Klingman, N., 1995, The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms, *J Surg Res*, **58**, 330-6
- 101 Serfaty, J. M., Chaabane, L., Tabib, A., Chevallier, J. M., Briguet, A. und Douek, P. C., 2001, Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging-- an in vitro study, *Radiology*, **219**, 403-10
- 102 Shaalan, W. E., Cheng, H., Gewertz, B., McKinsey, J. F., Schwartz, L. B., Katz, D., Cao, D., Desai, T., Glagov, S. und Bassiouny, H. S., 2004, Degree of

- carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation, *J Vasc Surg*, **40**, 262-9
- 103 SHEP, 1991, Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group, *Jama*, **265**, 3255-64
- 104 Simonetti, G., Bozzao, A., Floris, R. und Silvestrini, M., 1998, Non-invasive assessment of neck-vessel pathology, *Eur Radiol*, **8**, 691-7
- 105 Sitzer, M., 2004, Diagnostische Aspekte der instabilen Plaque bei asymptomatischen Karotisstenosen, *Gefäßchirurgie*, **9**, 180-184
- 106 Stary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. und Wissler, R. W., 1995, A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation*, **92**, 1355-74
- 107 Statistisches Bundesamt, D., (2007), Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD -10 insgesamt
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab19.php>
(Stand: 29.05.2007)
- 108 Stefanadis, C., Vavuranakis, M. und Toutouzas, P., 2003, Vulnerable plaque: the challenge to identify and treat it, *J Interv Cardiol*, **16**, 273-80
- 109 Sztajzel, R., Momjian, S., Momjian-Mayor, I., Murith, N., Djebaili, K., Boissard, G., Comelli, M. und Pizolatto, G., 2005, Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients, *Stroke*, **36**, 741-5

- 110 Vink, A. und Pasterkamp, G., 2003, Atherosclerotic plaques: how vulnerable is the definition of "the vulnerable plaque"?, *J Interv Cardiol*, **16**, 115-22
- 111 Virmani, R., Burke, A. P., Kolodgie, F. D. und Farb, A., 2003, Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque, *J Interv Cardiol*, **16**, 267-72
- 112 Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A. und Schwartz, S. M., 2000, Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **20**, 1262-75
- 113 Walker, L. J., Ismail, A., McMeekin, W., Lambert, D., Mendelow, A. D. und Birchall, D., 2002, Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens, *Stroke*, **33**, 977-81
- 114 Walker, S. P., Rimm, E. B., Ascherio, A., Kawachi, I., Stampfer, M. J. und Willett, W. C., 1996, Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men, *Am J Epidemiol*, **144**, 1143-50
- 115 Wasserman, B. A., Wityk, R. J., Trout, H. H., 3rd und Virmani, R., 2005, Low-grade carotid stenosis: looking beyond the lumen with MRI, *Stroke*, **36**, 2504-13
- 116 Whisnant, J. P., Matsumoto, N. und Elveback, L. R., 1973, The effect of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969, *Mayo Clin Proc*, **48**, 844-8 passim
- 117 Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., O'Neal, M. A., Sytkowski, P., Kase, C. S., Belanger, A. J. und Kannel, W. B., 1992, Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study, *Stroke*, **23**, 1551-5

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

8 Anhang

Auswertung Lipidkerndetektion

Plaque Nr.	CT-Nr.	AHA (Histo)	AHA (CT)	Lipidkern Nr.	ev2 (Goldstandard)				ev1 (blind 1)				ev4 (blind 2)				ev3 (Diseg)			
					mean	median	Std. Dev.	Fläche	mean	median	Std. Dev.	Fläche	mean	median	Std. Dev.	Fläche	mean	median	Std. Dev.	Fläche
LEL01-02	21	V	V		59,2	60	17	7,2	37,4	36	11	1	39,8	39	12	2,1	54,8	61	17	5,9
LEL01-03	19	V	V		48,7	47	7	3,5	49,4	48	7	1,4	53,5	51	11	2,7	55,9	54	13	4,9
					59,6	60	7	1,5	#	#	#	#	45,2	47	8	2,5	54,2	52	17	4
LEL01-04	17	V	V		18,1	17	7	2,3	18,5	17	8	2,3	#	#	#	#	34,3	34	14	8,6
					45	44	8	0,6	#	#	#	#	45,8	45	8	0,8	55,4	51	18	1,2
LEL01-05	15	V	V		64,3	66	16	16,7	36,8	37	5	2,1	44,5	44	9	9,1	53,4	52	9	7,1
LEL01-06	13	V	V		53,5	53	3	0,8	56,2	55	6	0,7	58,7	58	8	1,2	57,9	58	9	6,6
					49,8	52	8	1,6	#	#	#	#	53,9	51	15	1,9	57,9	58	9	6,6
LEL01-07	11	V	V		67,9	69	11	12,6	#	#	#	#	63,3	63	10	3,2	54,6	54	7	1,8
LEL02-02	15	V	V		50,1	49	6	12,3	49,4	48	4	2,5	51,2	49	7	10,7	51	49	6	13
LEL02-03	16	V	V		69,2	71	7	8,3	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL02-04	18	V	VIII		73	71	8	5,7	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL02-05	20	V	V		75,2	75	3	4,4	#	#	#	#	73,3	73	3	2,6	75,2	75	3	4,4
LEL02-06	21	IV	IV		57,5	59	7	5,7	#	#	#	#	56,8	58	8	5,9	76,2	76	5	11,7
LEL04-03	24	IV	IV		57,5	57	7	5,1	56,7	57	5	5,5	58,2	57	8	5,5	56,1	56	6	4,3
LEL04-04	23	VI	IV		58	56	13	8,8	43,3	43	7	1,9	50,4	49	11	3,9	43,3	43	7	1,9
LEL04-05	21	VI	V		52,9	52	3	0,8	52,1	52	3	0,6	55,2	56	8	1,8	68,4	67	13	13,2
					57,5	57	4	1,9	59,1	59	4	1,6	57,3	56	4	1,9	68,4	67	13	13,2
LEL04-06	19	VI	V		91,9	91	7	1,4	#	#	#	#	#	#	#	#	91,3	91	6	0,9
LEL04-07	17	VI	V		66,4	66	7	2,8	#	#	#	#	60,3	59	4	0,8	74,1	74	11	5,6
					80,2	79	5	0,7	#	#	#	#	#	#	#	#	86,1	84	10	2
LEL04-08	15	VI	VIII		78,1	79	5	2,4	#	#	#	#	#	#	#	#	83,7	83	9	6
LEL04-09	14	VI	VIII		82,8	82	8	6,3	#	#	#	#	#	#	#	#	78,7	77	6	3,9
LEL04-10	13	VI	IV		77	76	7	3,4	#	#	#	#	74,4	73	5	2,3	78,8	78	7	4,7
LEL04-11	12	V	V		65,2	65	6	2,1	60	60	3	0,3	63,4	61	8	0,8	72,2	71	11	3,7
LEL04-12	10	VI	VI		64,7	64	9	0,8	57,7	56	5	0,3	68,5	65	12	1	70,4	71	9	1,8

LEL05-03	22	V	V	27	50	50	10	3,1	39,9	40	5	1	41,4	41	6	1,3	63,5	68	15	6,7
				28	75,4	74	4	0,2	#				#				63,5	68	15	6,7
LEL05-04	20	VI	VI	29	52,3	52	20	3	39,9	36	14	3,3	34,4	33	8	1,7	43,2	41	14	4,8
LEL05-05	19				\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
LEL05-06	16	VI	VIII	30	65,7	66	13	14,6	#	#	#	#	#	#	#	#	66,6	68	15	25,1
LEL05-07	14	VI	V	31	55	54	7	14,8	51,2	49	6	1,8	56,5	57	8	3,3	56,2	55	7	15,8
LEL05-08	13	VI	V	32	43	41	13	10,1	33,7	30	10	2,6	28,4	28	7	1,8	46,2	43	16	8
LEL05-09	11	VI	V	33	35,9	35	9	0,6	#	#	#	#	#	#	#	#	51,7	49	19	3
				34	45,3	45	9	6,6	38,2	38	8	4,3	38,4	37	10	0,8	47,8	49	11	6,7
LEL06-05	9	V	V	35	79	79	7	6,8	#	#	#	#	72	72	6	0,5	71,2	72	4	1,5
LEL06-06	11	V	V	36	74,8	74	6	3,7	#	#	#	#	69,8	68	6	1,6	68,5	68	4	1,8
LEL06-07	13	VI	V	37	70,8	73	13	3,6	#	#	#	#	54,4	52	8	0,7	57,5	58	7	1,5
LEL06-08	16	VI	VI	38	64,9	66	15	3,2	54,5	54	6	1,8	53,7	54	9	1,6	58,4	57	12	2
LEL06-09	18	VI	VIII	39	96,1	95	5	1,1	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
				40	92,2	4	15	4,8	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL07-04	11	VII	VII														@			
LEL07-05	13	VII	VII																	
LEL07-07	17	VII	VII																	
LEL08-04	2	VII	IV																	
LEL08-05	4	VII	VI						@											
LEL08-07	8	VII	VIII																	
LEL09-08	13	VI	VI	41	69,9	68	11	0,7	#				69,5	65	13	0,4	61,8	60	17	1,1
LEL09-09	15	VI	VI	42	63	62	8	1,1	59,7	59	5	0,8	63,7	62	9	1	66	65	9	3,4
				43	61,3	60	4	0,6	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL09-10	16	VI	VI	44	48,6	47	11	2,3	43,1	40	10	1	41,4	40	8	0,9	51,3	51	12	2,9
LEL09-11	19	VIII	V	45	42,6	41	7	1,5	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL10-02	7	V	VIII						@				@				@			
LEL10-05	13	VI	VI	46	60,1	60	5	1,3	58,6	56	11	0,5	55,8	56	7	0,8	73,3	73	14	3,7
				47	54,7	54	5	7	51,6	52	4	0,4	63,4	61	7	0,6	68	66	11	2,5
LEL10-06	15	VI	VI	48	73,8	75	7	1	73,3	73	7	1,4	68,7	66	6	0,7	78,7	80	8	2,1
LEL11-03	5	VII	VII																	
LEL11-06	11	VII	VII	49	76,2	75	9	0,4	#	#	#	#	75,3	76	7	0,4	72,6	71	6	0,3
LEL11-08	15	V	V	50	57,5	57	7	1	54,6	54	5	0,7	56,6	56	6	1	61,7	59	10	1,4
				51	18,9	19	9	1,2	15,1	15	6	0,5	14,3	13	7	0,6	25,9	24	13	2
LEL11-10	19	VII	VII	52	41,8	42	6	1	40,2	39	7	0,7	42,1	41	8	0,8	46,8	45	10	1,4
LEL11-11	21	VIII	VIII						@				@				@			
LEL11-12	22	VIII	VIII	53	67,9	67	5	2,3	69,9	70	7	0,4	64,4	63	4	0,7	70,3	68	9	2,2

LEL11-13	24	V	V	54	68,8	69	7	3,3	61,9	60	4	0,5	62,5	62	5	1,4
LEL13-03	7	VIII	VIII										@			
LEL13-04	8	VIII	VIII					@					@			
LEL13-05	10	VIII	VIII													
LEL13-06	12	VIII	VIII													
LEL15-04	11	VI	VI	56	11,2	12	10	3,4	7,8	17	18	3,3	25,7	21	18	8
LEL15-05	12	VIII	VIII	57	42,8	43	12	4,7	37,5	32	6	2	54,6	54	17	11
LEL15-06	14	V	V	58	39,8	40	8	4,8	40	39	8	4,6	50,3	49	15	8,3
LEL15-07	17	IV	VI	59	49	48	9	0,7	48,7	47	11	0,6	56,6	53	15	1,2
LEL16-07	4	VIII	VIII	60	92	93	3	2,5	63,7	82	6	0,8	86,7	87	7	3,3
LEL16-08	6	VIII	VIII	61	76	79	12	1,4	57,5	73	12	1,1	73,2	71	11	2,4
LEL16-09	9	VI	VI	62	78	77	6	0,6	69,2	75	14	1	79,3	73	22	3,8
				63	70,6	71	7	1,7	#	#	#	#	79,3	73	22	3,8
LEL16-10	10	VI	VI	64	68,2	65	9	0,9	#	65	7	0,4	#	#	#	#
				65	56,9	55	9	0,7	#	67	28	0,7	47,2	48	9	3,4
LEL16-11	11	VIII	VIII	66	74,5	71	9	1,5	#	#	#	#	70,9	70	5	1,3
LEL16-12	12	VIII	VIII	67	71,1	69	5	0,9	69,1	69	11	0,9	72,8	71	7	1,7
LEL17-03	1	VIII	VIII	68	74,4	73	6	0,4	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL17-06	7	V	V	69	63,7	64	7	1,7	55,6	60	5	0,3	62,7	62	6	1,6
				70	53,6	53	6	1,1	52,2	48	3	0,4	60,2	59	9	3,5
LEL17-07	9	V	V	71	79,4	79	5	0,5	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL17-08	10	V	V	72	71,6	71	4	0,6	#	#	#	#	79,6	79	7	2,4
				73	75	74	5	0,6	#	#	#	#	79,6	79	7	2,4
LEL18-05	11	VI	VIII	74	92,6	92	6	4,1	#	#	#	#	#	#	#	#
LEL18-07	15	VI	VI	75	75,7	75	3	0,6	#	80,1	4	0,4	#	#	#	#
				76	74,9	74	7	0,9	#	#	#	#	71,6	70	6	0,5
LEL18-09	20	VIII	VIII													
LEL18-10	22	VIII	VIII													
LEL18-11	24	VIII	VIII													
LEL18-12	26	VIII	VIII													
LEL18-13	28	VIII	VIII						@							
LEL20-04	6	VIII	VIII													
LEL20-05	8	VIII	VIII		\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
LEL20-07	12	IV	IV	77	48,2	44	11	1,5	44,2	52	11	0,7	44,6	43	8	1,4
LEL20-08	13	VIII	VIII		\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
LEL21-03	1	VIII	V						@				@			
LEL21-04	3	VIII	V						@				@			

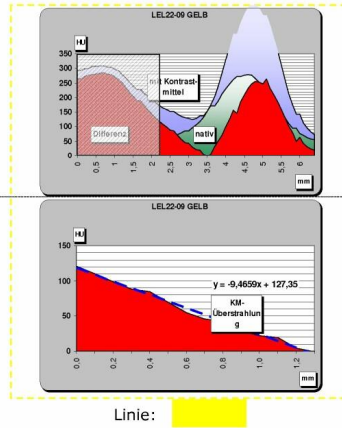
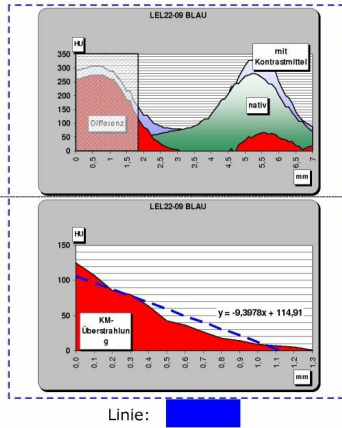
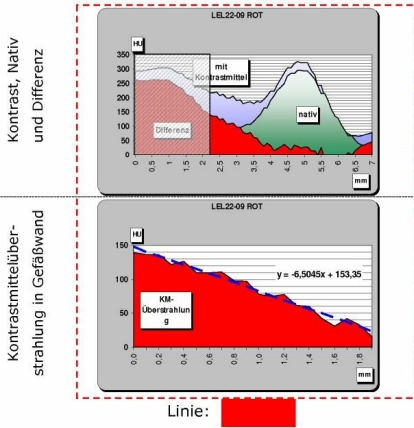
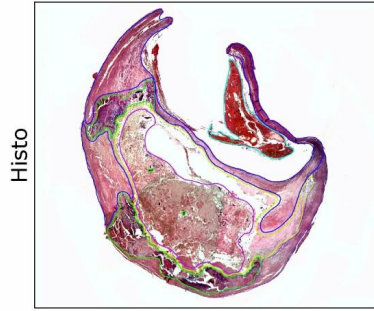
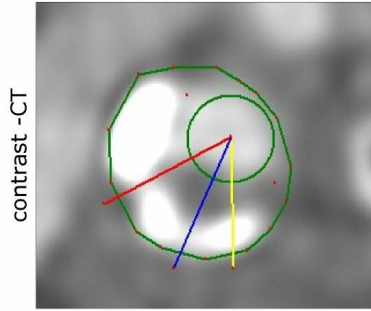
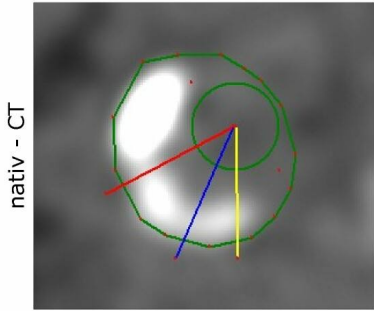
Auswertung der Kontrastmittelüberstrahlung

Plaque Nr.	CT-Nr.	Strecke	Radius (mm)	Radius mean / slice	HU Gefäßmitte	HU Gefäßrand	HU-Diff Anfang	HU-Diff Ende	Breite des Halo	Steigung (/mm)	Steigung Excel
LEL22-09	13	BLAU	1,8	2,07	296	166	125	1	1,3	-95	-93,98
		ROT	2,2		296	217	139	16	1,9	-65	-65,05
		GELB	2,2		296	173	121	-1	1,3	-94	-94,66
LEL22-10	14	BLAU	1,7	1,70	333	191	111	1	0,8	-138	-135,83
		ROT			333						
		GELB			333						
LEL22-12	20	BLAU		1,70	278						
		ROT	1,7		278	158	105	0	0,8	-131	-137,00
		GELB			278						
LEL22-13	21	BLAU		1,80	298						
		ROT	1,9		298	207	147	0	1,4	-105	-113,29
		GELB	1,7		298	202	54	38	1,2	-13	-92,80
LEL22-14	22	BLAU	2,5	2,03	290	139	59	0	0,7	-84	-105,83
		ROT	1,6		290	167	60	32	1	-28	-75,09
		GELB	2		290	207	60	32	1,3	-22	-82,59
LEL23-07	4	BLAU	5,2	4,43	286						
AUSSCHLUSS!					286						
		GELB	4		286						
LEL23-10	9	BLAU	4,6	4,30	282	211	50	6	1,5	-29	-106,06
		ROT	4,5		282	219	65	-2	1,1	-61	-142,20
		GELB	3,8		282	253	97	0	1,4	-69	-115,32
LEL23-11	10	BLAU	2,5	2,60	261	173	46	12	1,1	-31	-112,48
		ROT	2,7		261	188	57	30	1	-27	-99,73
		GELB			261						
LEL23-12	11	BLAU	3	2,97	267	178	68	2	0,9	-73	-114,42
		ROT	3		267	175	58	19	1,3	-30	-79,89
		GELB	2,9		267	231	81	-2	1,5	-55	-102,51
LEL24-08	12	BLAU	2,3	2,17	291	177	102	9	0,7	-133	-88,33
		ROT	1,9		291	181	105	-6	0,6	-185	-137,14
		GELB	2,3		291	160	73	2	1,1	-65	-71,61
LEL24-09	14	BLAU	0,9	0,97	282	217	96	-6	0,6	-170	-215,00
		ROT	1		282	221	99	24	1,1	-68	-91,08

LEL22-09 Name: [Redacted]

Versión vom Montag, 15. Oktober 2007

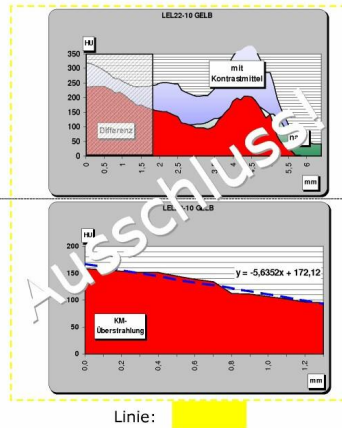
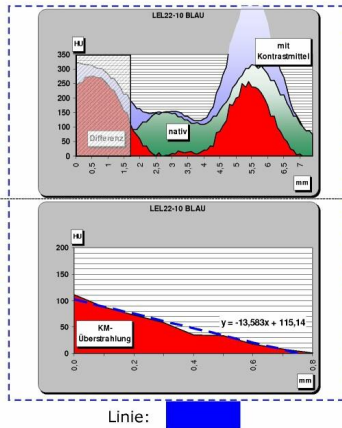
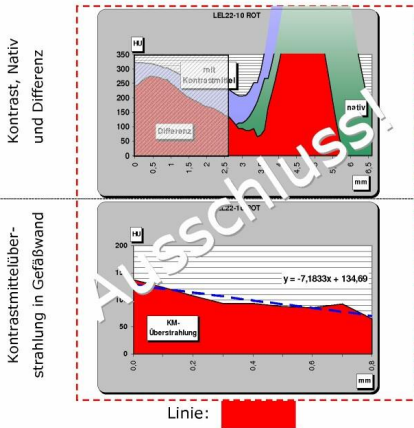
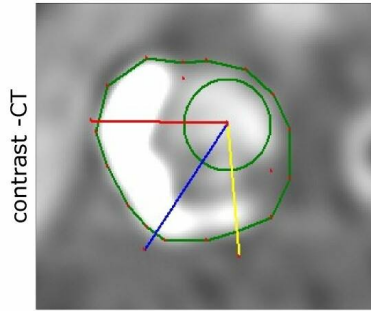
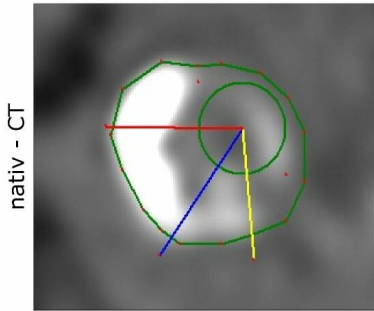
Comments:



LEL22-10 Name: [Redacted]

Versión vom Montag, 15. Oktober 2007

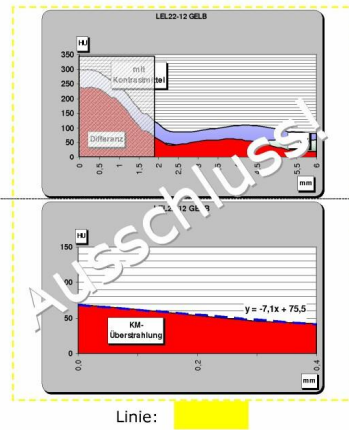
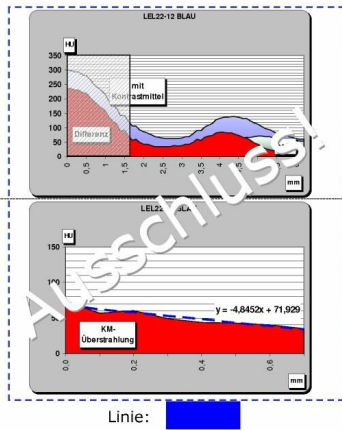
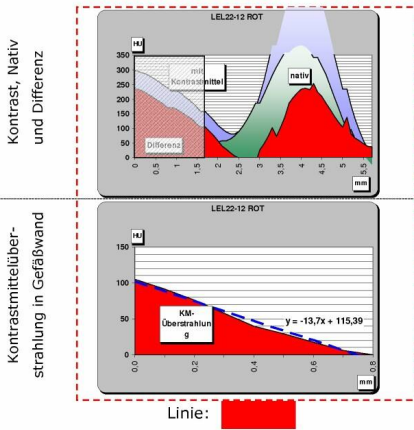
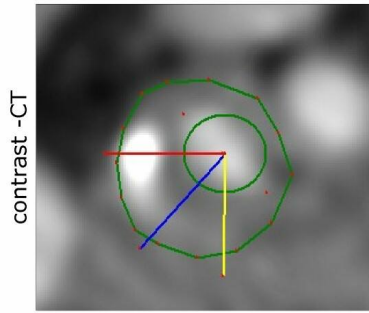
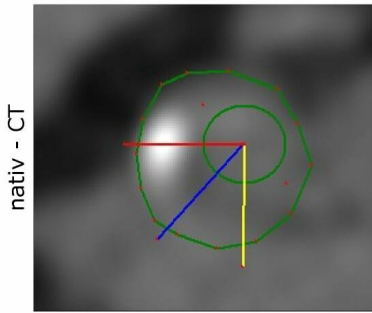
Comments:



LEL22-12 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

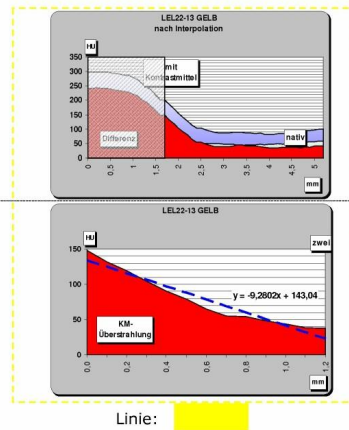
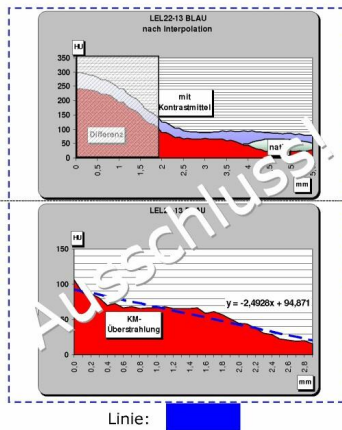
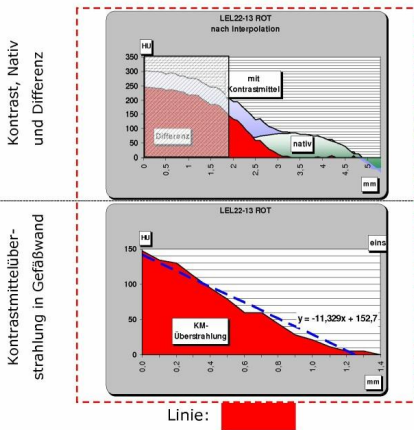
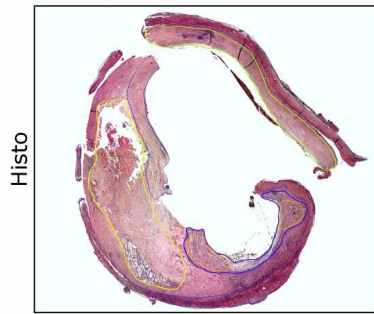
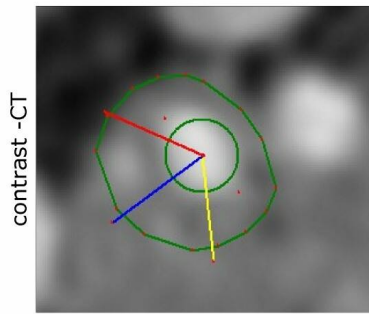
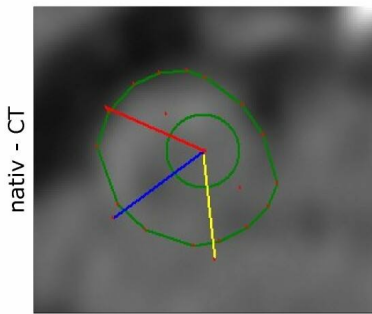
Comments:



LEL22-13 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

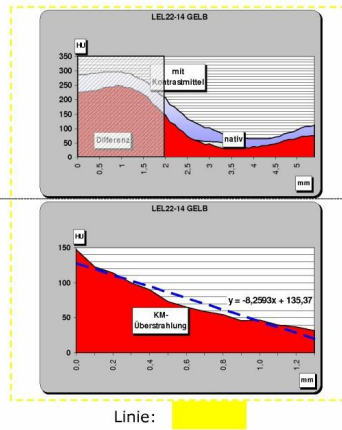
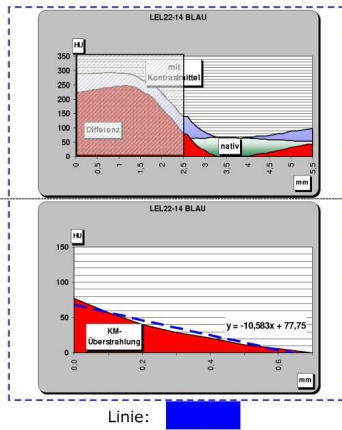
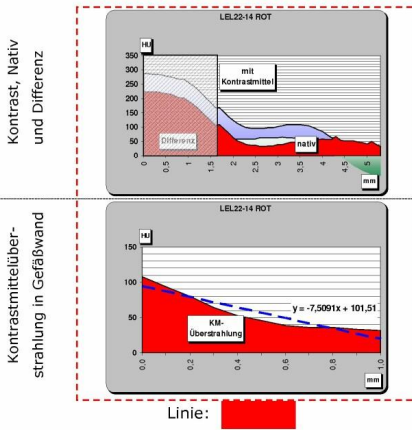
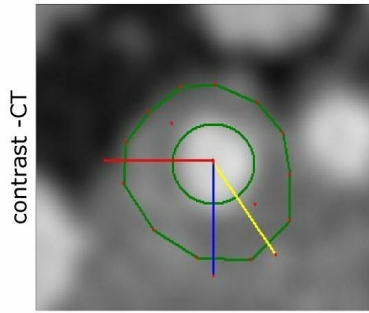
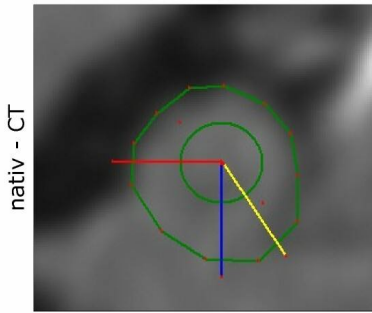
Comments:



LEL22-14 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

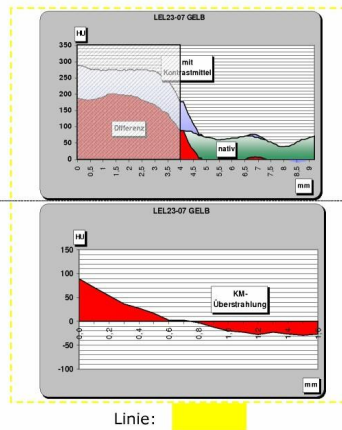
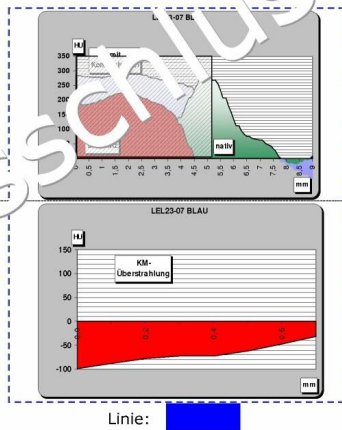
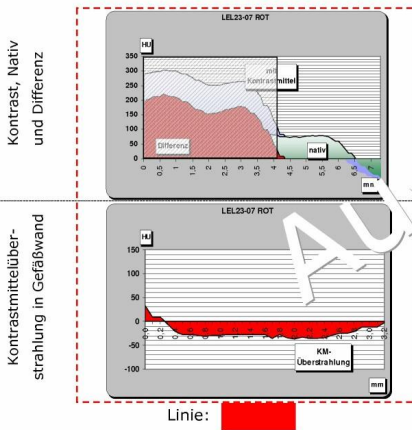
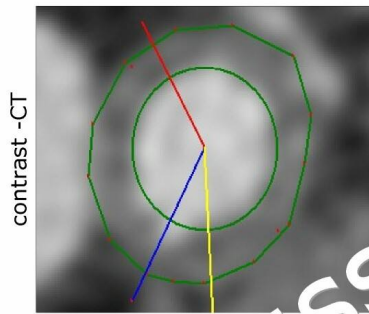
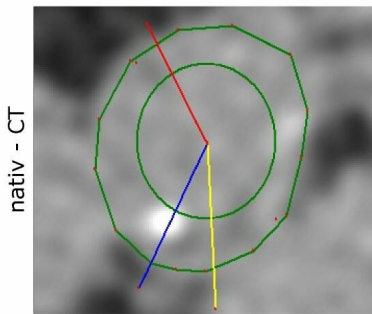
Comments:



LEL23-07 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:

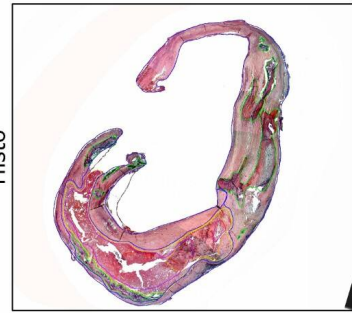
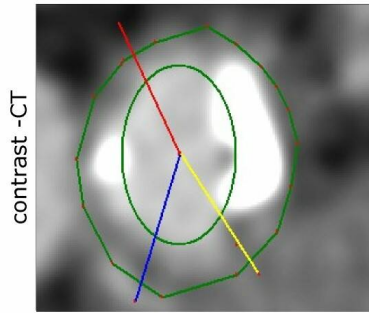
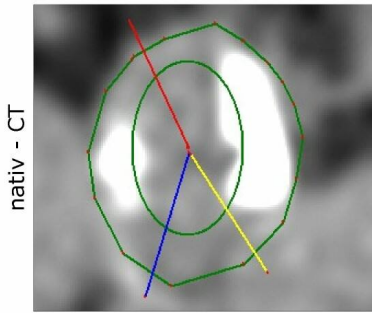


AUSSCHLUSS!

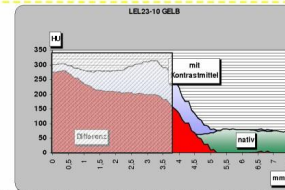
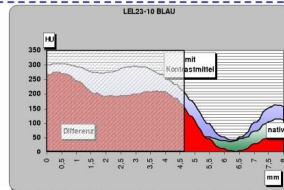
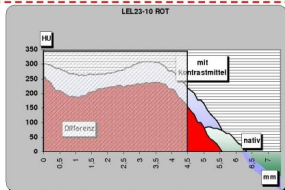
LEL23-10 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

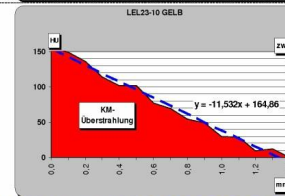
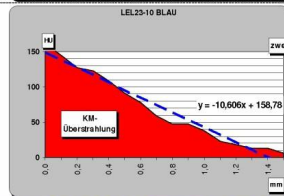
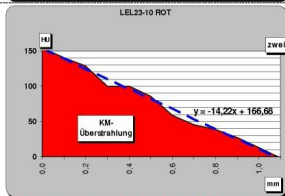
Comments:



Kontrast, Nativ und Differenz



Kontrastmittelüberstrahlung in Gefäßwand



Linie: [Red line]

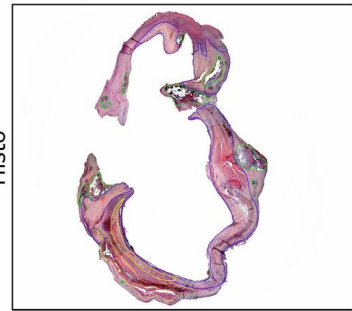
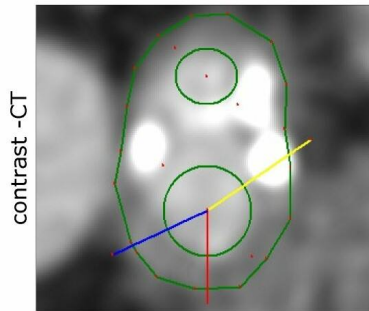
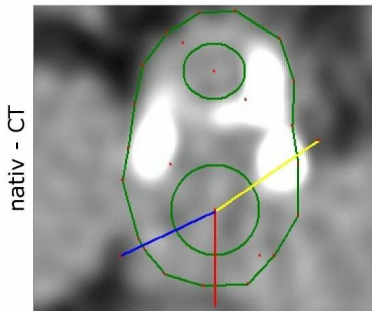
Linie: [Blue line]

Linie: [Yellow line]

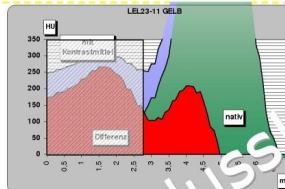
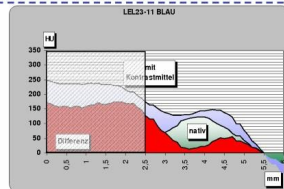
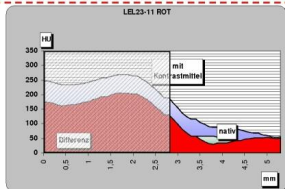
LEL23-11 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

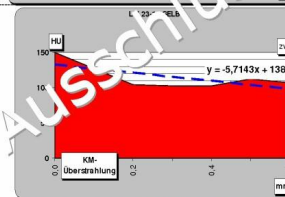
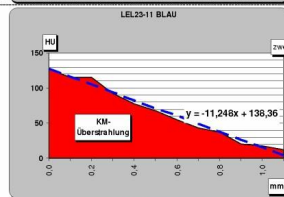
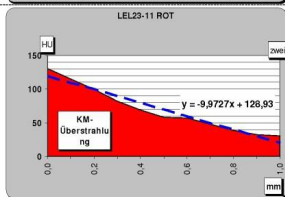
Comments:



Kontrast, Nativ und Differenz



Kontrastmittelüberstrahlung in Gefäßwand



Linie: [Red line]

Linie: [Blue line]

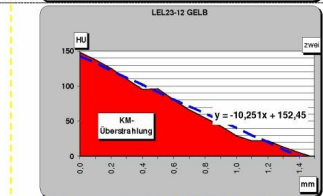
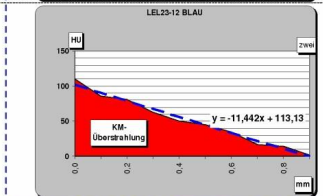
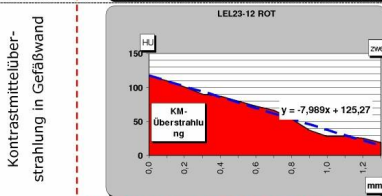
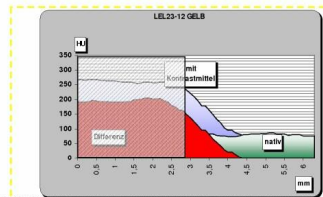
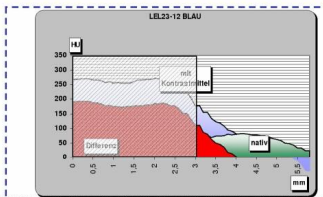
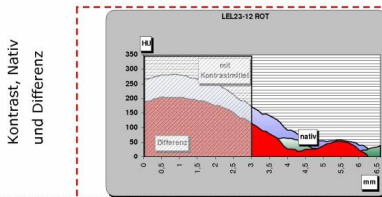
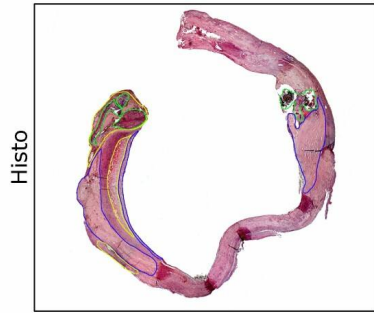
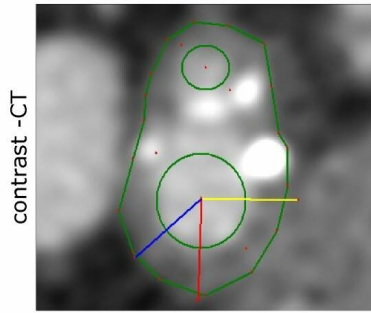
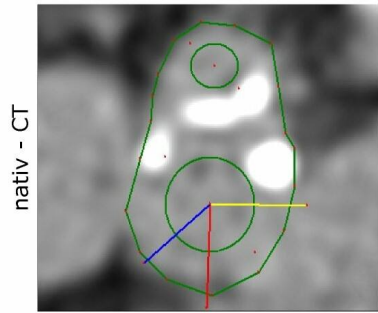
Linie: [Yellow line]

Ausschluss!

LEL23-12 Name: [REDACTED]

Versión vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Line]

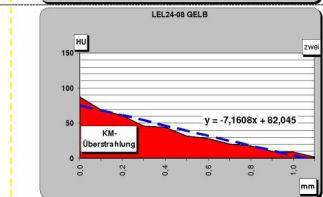
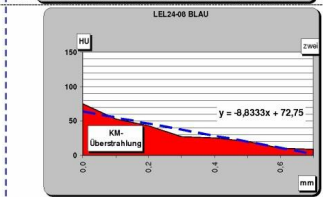
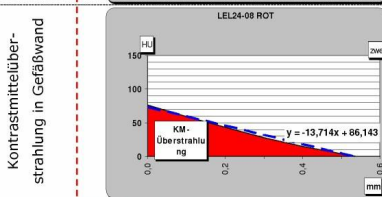
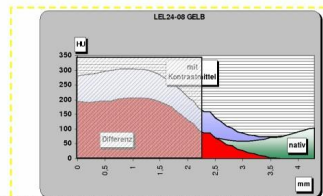
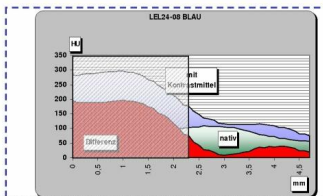
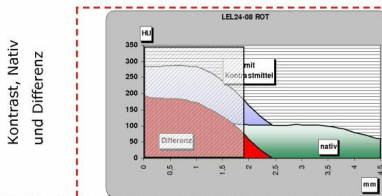
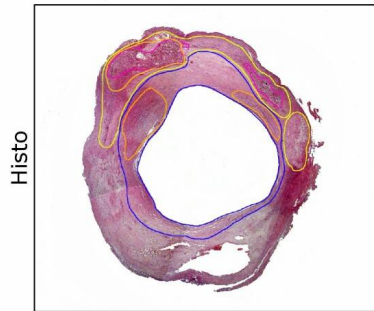
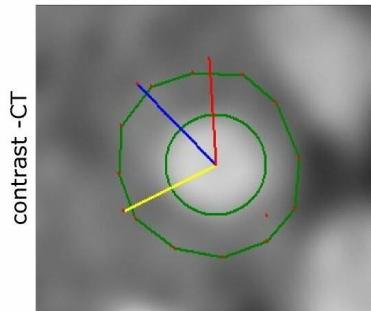
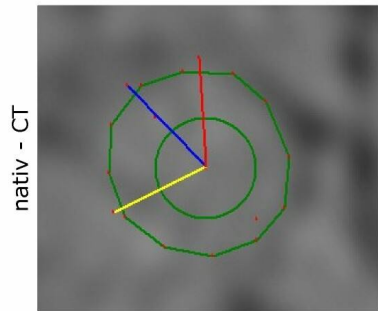
Linie: [Blue Line]

Linie: [Yellow Line]

LEL24-08 Name: [REDACTED]

Versión vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Line]

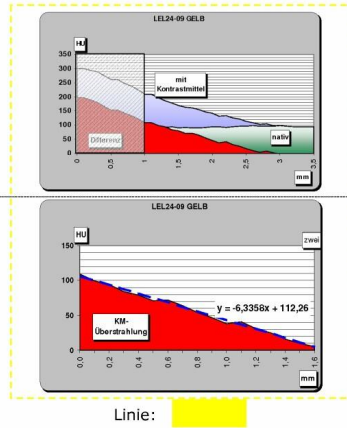
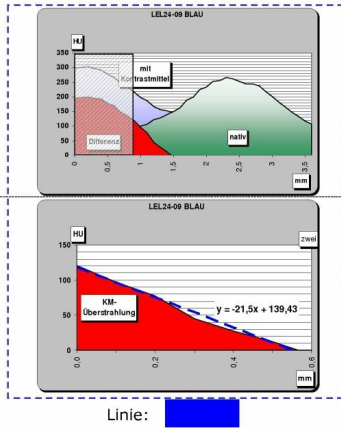
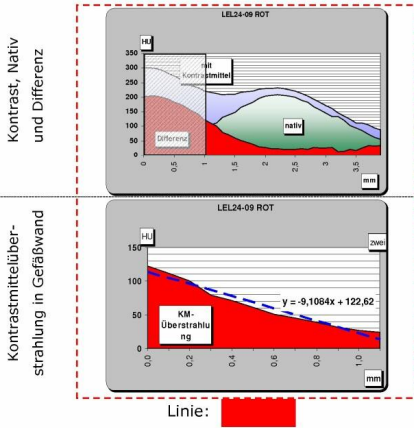
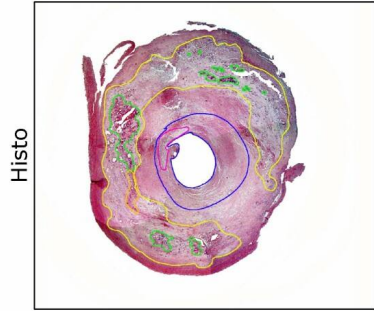
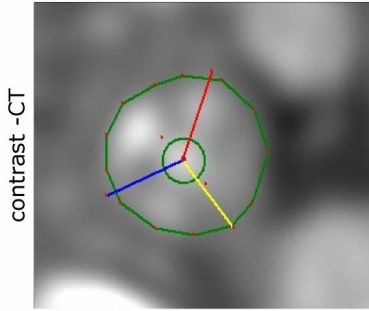
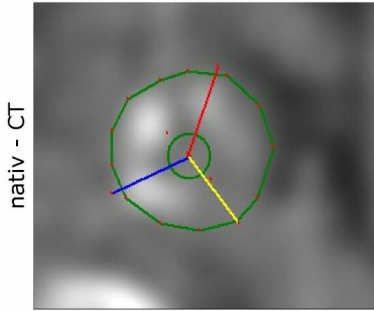
Linie: [Blue Line]

Linie: [Yellow Line]

LEL24-09 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

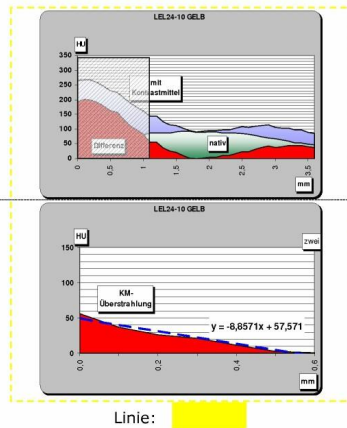
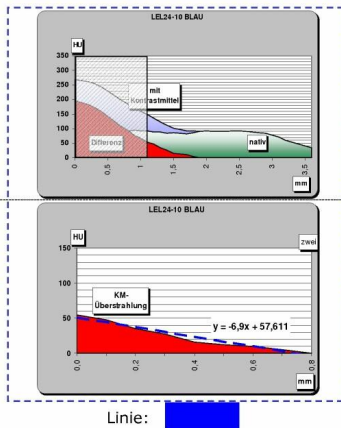
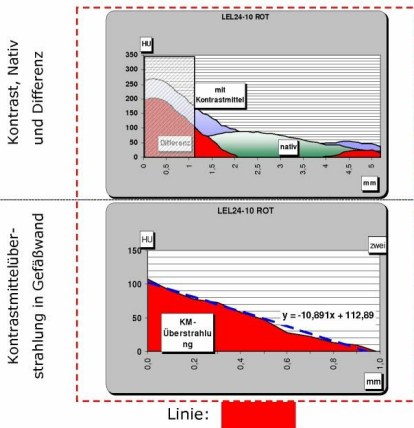
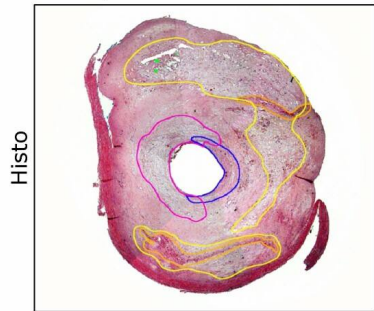
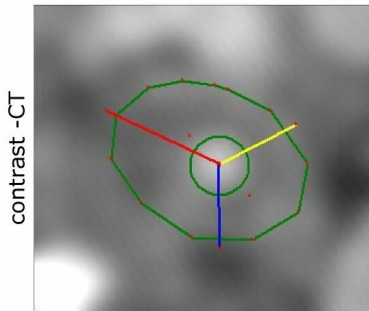
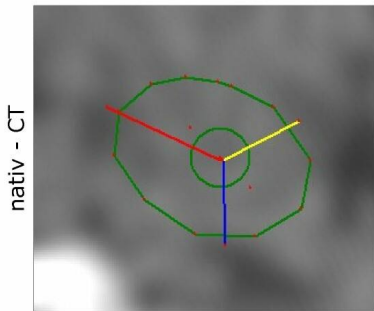
Comments:



LEL24-10 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

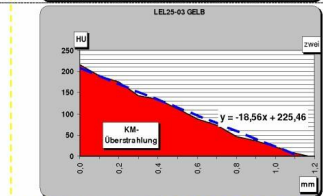
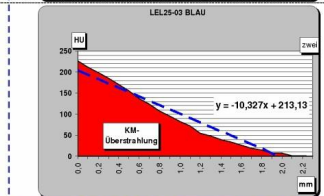
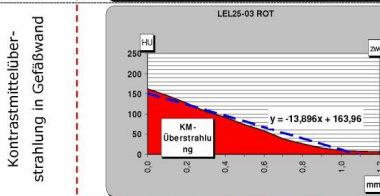
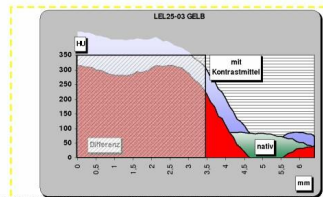
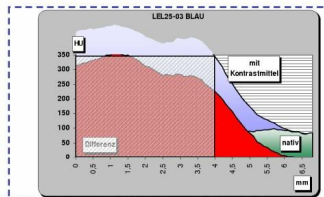
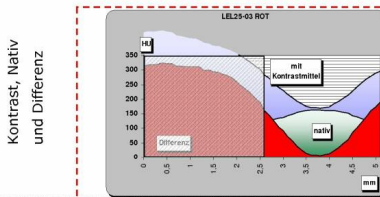
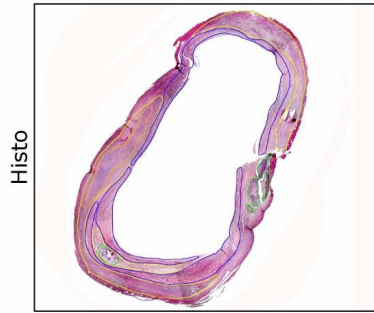
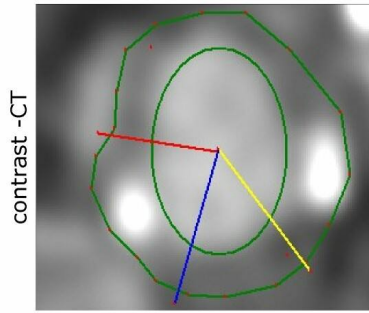
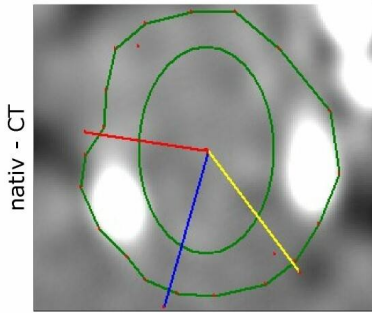
Comments:



LEL25-03 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Box]

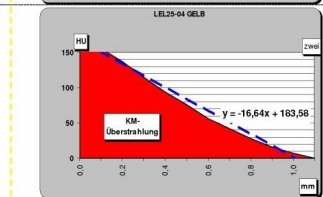
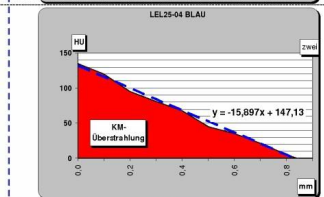
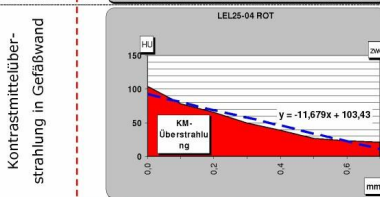
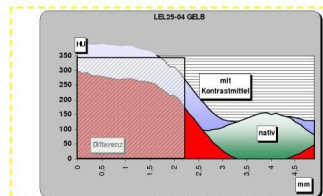
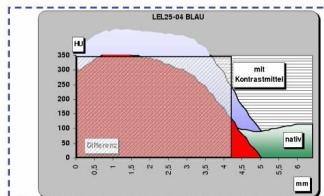
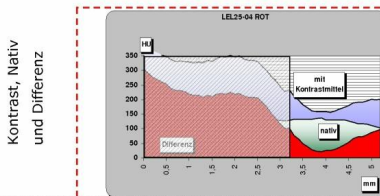
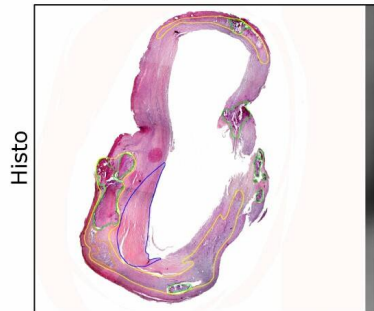
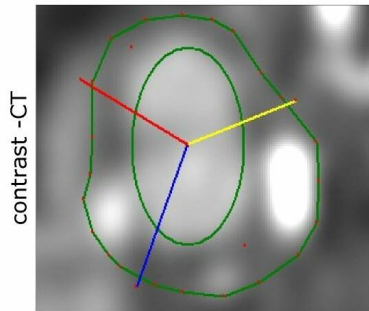
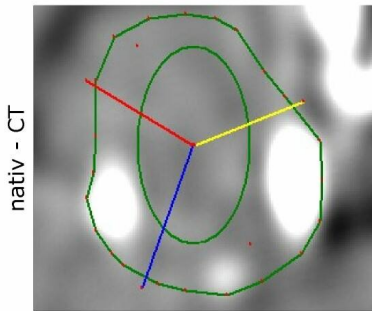
Linie: [Blue Box]

Linie: [Yellow Box]

LEL25-04 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Box]

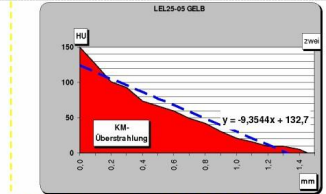
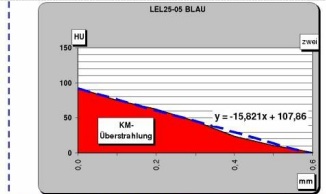
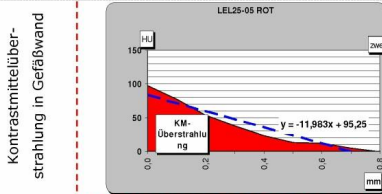
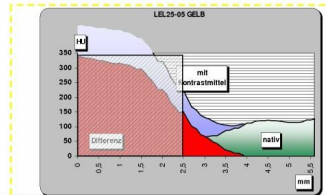
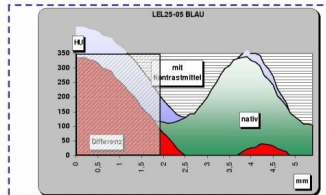
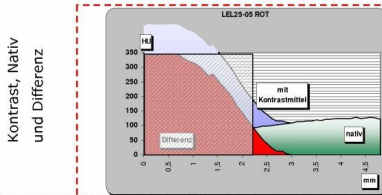
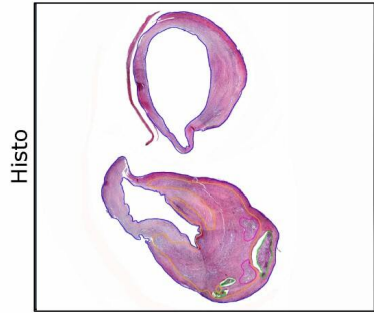
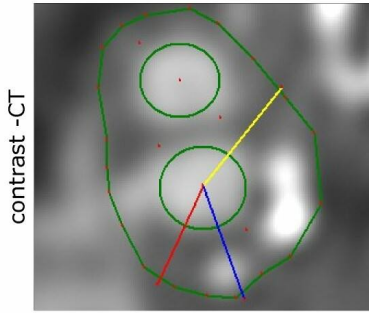
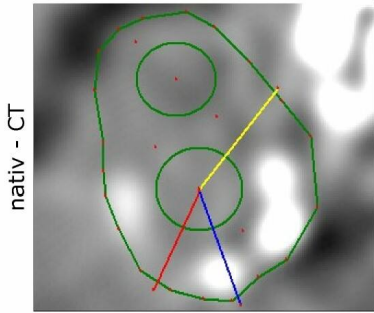
Linie: [Blue Box]

Linie: [Yellow Box]

LEL25-05 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Line]

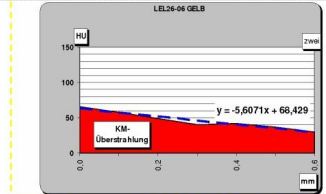
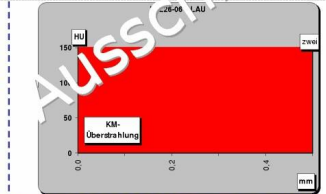
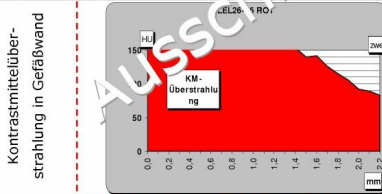
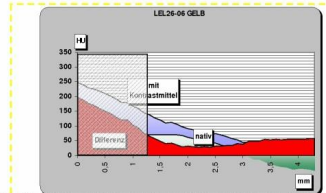
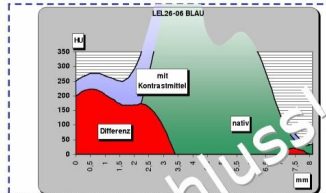
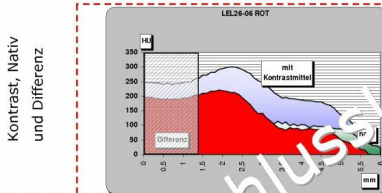
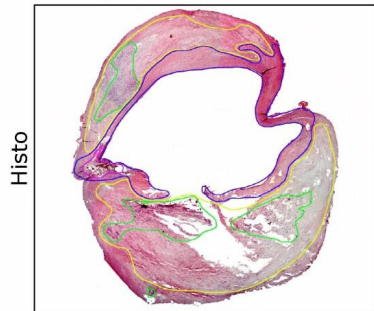
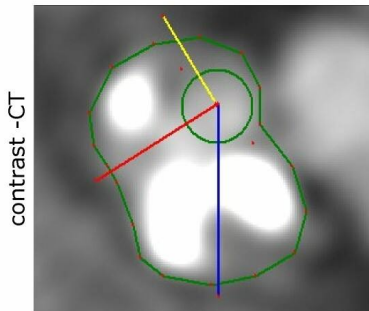
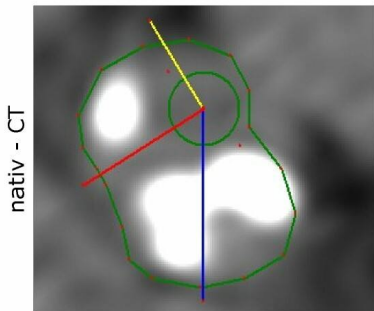
Linie: [Blue Line]

Linie: [Yellow Line]

LEL26-06 Name: [REDACTED]

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: [Red Line]

Linie: [Blue Line]

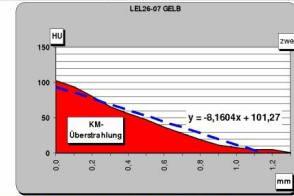
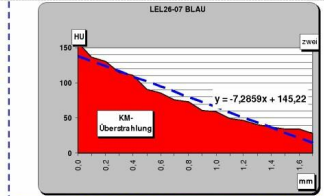
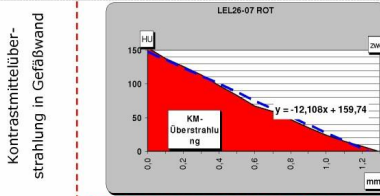
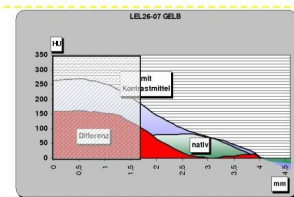
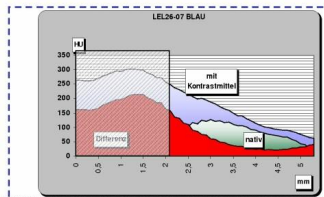
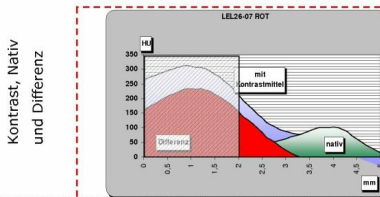
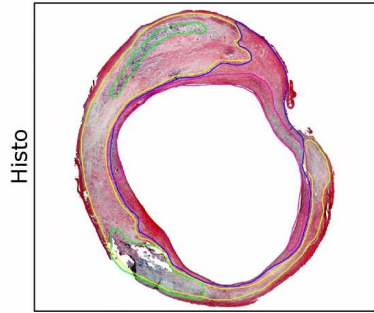
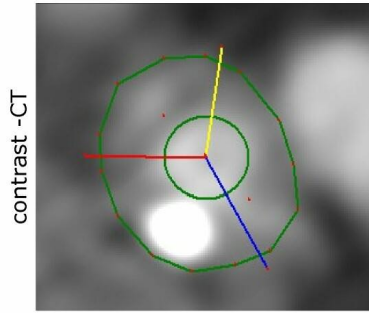
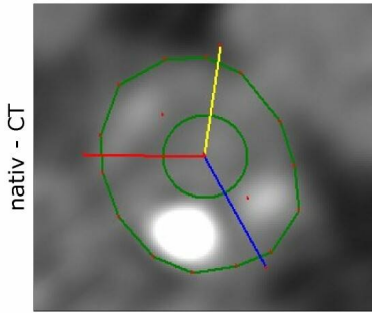
Linie: [Yellow Line]

Ausschluss!

LEL26-07 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: █

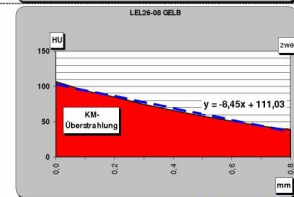
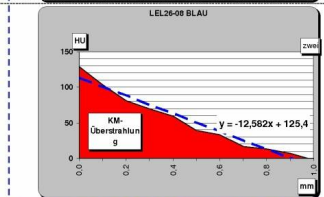
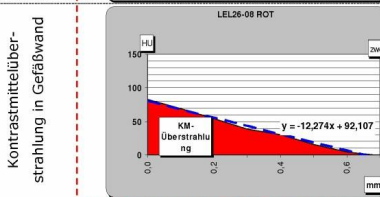
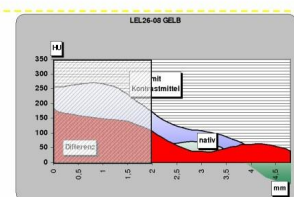
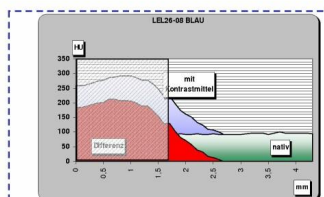
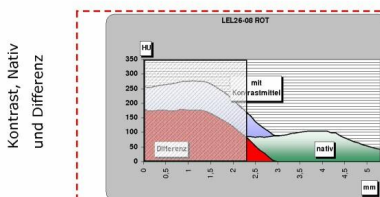
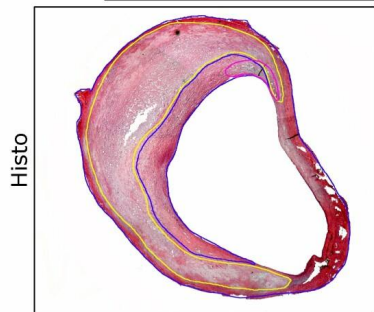
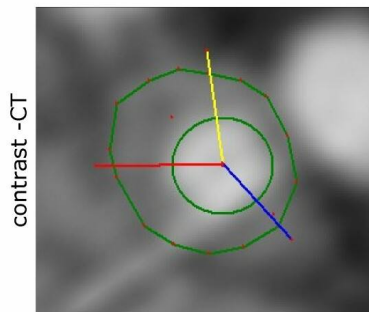
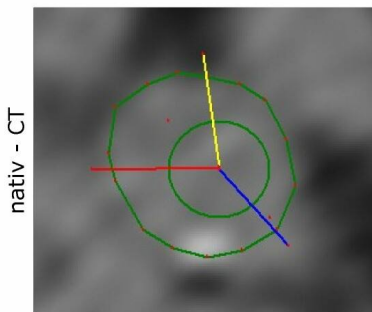
Linie: █

Linie: █

LEL26-08 Name: XXXXXXXXXX

Version vom Montag, 15. Oktober 2007

Comments:



Linie: █

Linie: █

Linie: █