

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielstellung.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Definition der Atherosklerose.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Bedeutung der Atherosklerose.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Risikofaktoren der Atherosklerose.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4</b>	<b>Hypothesen zur Atherogenese.....</b>	<b>8</b>
<b>2.5</b>	<b>Physiologischer Lipidstoffwechsel.....</b>	<b>9</b>
<b>2.6</b>	<b>Pathogenese / Atherogenese.....</b>	<b>11</b>
<b>2.7</b>	<b>Einteilung von Plaquestadien.....</b>	<b>14</b>
<b>2.8</b>	<b>Mechanismen der Plaqueprogression.....</b>	<b>16</b>
<b>2.9</b>	<b>Mechanismen der Plaqueruptur.....</b>	<b>17</b>
<b>2.10</b>	<b>Tiermodelle.....</b>	<b>19</b>
2.10.1	Kaninchen versus Mensch.....	20
2.11	Untersuchungsverfahren zur bildgebenden Darstellung der Atherosklerose.....	21
2.11.1	Röntgen Angiographie.....	21
2.11.2	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	22
2.11.3	Oberflächlicher und transoesophagealer Ultraschall.....	22
2.11.4	Angioskopie.....	22
2.11.5	Multislice Computer Tomographie (MSCT).....	23
2.11.6	Nukleare Szintigraphie (SPECT = single photon emission computed tomographie).....	23
2.11.7	Magnetresonanztomographie (MRT).....	23
2.11.7.1	Grundlagen.....	23
2.11.7.2	MRT zur Diagnostik von Atherosklerose.....	24
2.11.7.3	MRT-Kontrastmittel.....	25
2.11.7.4	Kontrastmittel-gestützte MRT zur Bildgebung atherosklerotischer Läsionen.....	28
<b>3</b>	<b>Eigene Untersuchungen.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Material.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2.</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>29</b>
3.2.1	Narkose und Tötung.....	29
3.2.2	Kontrastmittel.....	30
3.2.3	Versuchsablauf: Versuch 1.....	32
3.2.3.1	Gruppenbildung (Tabelle 5).....	32
3.2.3.2	Beschreibung der Versuchsdurchführung.....	33
3.2.3.2.1	Versuch 1.....	33
3.2.3.2.2	Versuch 2.....	34
3.2.4	Magnetresonanztomographische Untersuchungen.....	34
3.2.4.1	Magnetresonanztomographische Untersuchungstechnik.....	35

3.2.4.1.1	MRT-Sequenzen.....	35
3.2.4.1.2	Untersuchung der MRI-Bilddaten und Bildbearbeitung.....	37
3.2.4.1.3	Wertungspunkte für Signalintensität zur semiquantitativen Auswertung.....	37
3.2.5	Sektion / Gefrieren der Proben.....	38
3.2.5.1	Versuch 1: Sektion.....	38
3.2.5.2	Versuch 2: Sektion.....	38
3.2.5.3	Gefrieren der Proben.....	38
3.2.6	Histologische Untersuchungen.....	38
3.2.6.1	Schneiden der Proben.....	38
3.2.6.2	Histologische Schnittpräparate.....	39
3.2.6.3	Mikroskopie.....	39
3.2.6.3.1	Hellfeldmikroskopie.....	39
3.2.6.3.2	Fluoreszenzmikroskopie.....	39
3.2.6.3.3	Fluoreszenzmikroskopische Ausrüstung.....	39
3.2.6.3.4	Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungstechnik.....	40
3.2.6.3.5	Wertungssystem für Fluoreszenzintensität zur semiquantitativen Auswertung.....	40
3.2.7	Histologische Nachweismethoden.....	41
3.2.7.1	Versuch 1.....	41
3.2.7.2	Versuch 2.....	41
3.2.7.3	Eindecken.....	42
3.2.7.4	Immunhistochemische Nachweisverfahren.....	42
3.2.8	Histologische Auswertung Versuch 1.....	43
3.2.8.1	Bewertungspunkte für die morphologischen Veränderungen.....	43
3.2.8.2	Bewertungssystem für die Kontrastmittellokalisierung.....	45
3.2.8.3	Statistische Auswertung.....	46
3.2.9	Histologische Auswertung Versuch 2.....	46
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>48</b>
3.3.1	Zur histologischen Charakterisierung und Einteilung der Plaquestadien.....	48
3.3.1.1	Normbild der Aortenbogenwand.....	48
3.3.1.2	Charakterisierung und Einteilung der Plaques.....	50
3.3.1.3	Häufigkeit der Plaquestadien (Verteilung).....	56
3.3.2	Nachweis von Gadophrin-2 und Gadofluorine-M in Plaquetformationen nach In-vivo-Applikation (Versuch1).....	58
3.3.2.1	MRT.....	58
3.3.2.1.1	Ergebnisse der MRT Untersuchung nach Verabreichung von Gadophrin-2.....	58
3.3.2.1.2	Ergebnisse der MRT Untersuchung nach Verabreichung von Gadofluorine-M.....	61
3.3.2.1.3	G2 und GfM im Vergleich.....	63
3.3.2.1.4	GfM und G2 Kontrollen.....	63
3.3.2.2	Histologischer Nachweis.....	66
3.3.2.2.1	Fluoreszenz.....	66
3.3.2.2.2	Detektion und Intensität.....	66
3.3.2.2.3	Lokalisation.....	69
3.3.2.2.3.1	Gadophrin-2.....	69

3.3.2.2.3.2	Gadofluorine-M.....	75
3.3.2.2.3.3	Kontrollen.....	80
3.3.2.2.4	Korrelation von MRT-Signalstärke und Fluoreszenz in Abhängigkeit vom Plaquestadium.....	80
3.3.2.2.5	Korrelation der MRT-und Fluoreszenzsignalintensitäten.....	83
3.3.2.2.6	Vergleich der Kontrastmittellokalisierungen.....	85
3.3.3	Nachweis von Gadophrin-2, Gadofluorine-M und SHU 555C in Plaques nach In- vitro-Applikation (Versuch 2).....	86
3.3.3.1	Gadophrin-2.....	86
3.3.3.2	Gadofluorine-M-Mischmizellen.....	87
3.3.3.3	SHU 555 C.....	89
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>90</b>
<b>4.1</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>90</b>
<b>4.2</b>	<b>Die Eignung der Atherosklerose des WHHL-Kaninchens als Tiermodell.....</b>	<b>90</b>
4.2.1	Vergleich mit Plaquebildung beim Menschen.....	91
4.2.2	Charakterisierung und Einteilung der Plaques.....	91
<b>4.3.</b>	<b>Zu Ergebnissen der In-vivo-Applikation von Gadophrin-2 und Gadofluorine - M (Versuch 1).....</b>	<b>92</b>
4.3.1	MRT.....	92
4.3.2	Fluoreszenz.....	92
4.3.2.1	Intensität.....	93
4.3.2.2	Lokalisation.....	93
4.3.2.3	Phagozytose.....	95
4.3.2.4	Korrelation MRT-Fluoreszenz.....	96
<b>4.4</b>	<b>Zu Ergebnissen der In-vitro-Inkubation (Versuch 2).....</b>	<b>96</b>
<b>4.5</b>	<b>Diagnostische Möglichkeiten und humanmedizinische Bedeutung.....</b>	<b>97</b>
<b>4.6</b>	<b>Zusammenfassende Schlussfolgerungen.....</b>	<b>98</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>103</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>115</b>
<b>8.1</b>	<b>Verwendete Substanzen.....</b>	<b>114</b>
<b>8.2</b>	<b>Histologische Färbungen.....</b>	<b>116</b>
8.2.1	Färbearbeitungen.....	116
8.2.1.1	HE-Färbung.....	116
8.2.1.2	Weigert-Eastica-van-Gieson-Färbung.....	117
8.2.1.3	Ölrot- O Färbung.....	118
8.2.1.4	Nachweis für 2- und 3-wertiges Eisen (modifizierte Quincke Reaktion).....	119

8.2.1.5	Silberimprägnation nach Gomori.....	119
<b>8.3</b>	<b>Immunhistochemie.....</b>	<b>120</b>
8.3.1	Immunhistochemische Nachweisverfahren.....	121
<b>8.4</b>	<b>Rohdaten.....</b>	<b>123</b>
8.4.2	Bewertungssystem zur Auswertung der Fluoreszenz- und MRT-Signalintensität....	124
<b>8.5</b>	<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....</b>	<b>124</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>125</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>126</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>127</b>