

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Charakterisierung atherosklerotischer Plaques in den
Koronararterien mittels 16-Zeilen-Mehrschicht-
Spiralcomputertomographie durch Analyse von Dichtemustern“**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Ulrich Galonska
aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. Knollmann
2. Prof. Dr. med. H.-J. Wagner
3. Priv.-Doz. Dr. E. Spüntrup

Datum der Promotion: 02.06.2006

Charakterisierung atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien mittels 16-Zeilen-Mehrschichtspiralcomputertomographie durch Analyse von Dichtemustern

Studienziel: Wir überprüfen, ob die 16-Zeilen-Mehrschicht-Spiralcomputertomographie (MSCT) eine Identifizierung und Unterscheidung verkalkter und nicht-verkalkter Plaques sowie eine genauere Differenzierung nicht-verkalkter Plaques zulässt.

Material und Methoden: Die Koronararterien von 30 Leichenherzen wurden mit einem bariumsulfathaltigen Kontrastmittel gefüllt und mit einem 16-Zeilen-MSCT Scanner (Light Speed 16 pro GEMS, Milwaukee) untersucht. Die Bilder wurden orthogonal zu den Längsachsen der Koronararterien rekonstruiert (AW 4.2 software, GEMS) und durch Erstellung von Dichteprofilen der Gefäßquerschnitte analysiert (software: NIH ImageJ 1,33n). Die Ergebnisse wurden mit den korrelierenden histologischen Schnitten der Koronararterien verglichen.

Ergebnisse: Die Analyse von 195 histologisch überprüften CT-Querschnittsbildern zeigte eine Sensitivität und Spezifität von 100% und 97,3% für die Erkennbarkeit verkalkter und von 80,8% und 95,1% für die Erkennbarkeit nicht-verkalkter Plaques. Dichtewerte für das epikardiale Fettgewebe lagen zwischen -119HU und 23HU (Median: -71HU) und für das Kontrastmittel im Lumen zwischen 93HU und 625HU (Median: 308HU). Verkalkte Plaques besaßen Dichtewerte zwischen 333HU und 1944HU (Median 1089HU), nicht-verkalkte Plaques zwischen 26HU und 124HU (Median: 52HU). Mithilfe von ROC-Analysen konnten definierte Grenzwerte für die untersuchten Bestandteile ermittelt werden. Für die Unterscheidung verkalkter und nicht-verkalkter Plaques zeigte die ROC-Kurve eine Fläche unter der Kurve von 1,0 und einen optimalen Grenzwert von 228,5HU. Alle 300 ermittelten Dichtewerte des epikardialen Fettgewebes lagen unterhalb von 24,5HU. Alle 56 ermittelten Dichtewerte der nicht- verkalkten Plaques lagen zwischen 24,5HU und 101,5HU. Von den 82 ermittelten Dichtewerten der verkalkten Plaques lagen 78 (95,1%) oberhalb von 494,5HU. Bei weiterer Differenzierung der nicht-verkalkten Plaques zeigten lipidreiche Plaques mit nekrotischem Kern Dichtewerte zwischen 26HU und 67HU (Median: 44HU) und faserreiche Plaques ohne nekrotischen Kern zwischen 37HU und 124HU (Median: 67HU). Die ROC-Kurve zeigte bei Analyse der Dichtewerte der beiden Gruppen nicht-verkalkter Plaques eine Fläche unter der Kurve von 0,867. Von den 33 ermittelten Dichtewerten der lipidreichen, nicht-verkalkten Plaques mit nekrotischem Kern lagen 30 (90,9%) unterhalb eines Grenzwerts von 59,1HU. Die restlichen 3 (9,1%) Dichtewerte überschritten diesen Grenzwert. Von den 21 ermittelten Dichtewerten der faserreichen, nicht-verkalkten Plaques ohne nekrotischen

Kern lagen 15 (71,4%) der Werte oberhalb und 6 (28,6) unterhalb des Grenzwertes von 59,1HU.

Schlussfolgerung: Atherosklerotische Plaques in Leichenherzen können mithilfe der 16-Zeilen-MSCT zuverlässig erkannt und als verkalkt oder nicht-verkalkt klassifiziert werden. Eine Differenzierung nicht-verkalkter Plaques in lipidreiche Plaques mit nekrotischem Kern und faserreiche Plaques ohne nekrotischen Kern ist aufgrund einer deutlichen Überlappung der Dichtewerte der beiden Plaquetypen nicht zuverlässig möglich.

Schlagwörter: 16-Zeilen-MSCT; Atherosklerose; vulnerable Plaque; Dichteprofil-Analyse

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	i
VERZEICHNIS DER TABELLEN	ii
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	iii
1 EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Die Atherosklerose	2
1.2.1 Pathogenese der Atherosklerose	2
1.2.2 Pathogenese des akuten Koronarsyndroms	3
1.2.3 Verkalkung und Plaqueinstabilität	5
1.2.4 Die vulnerable Plaque	6
1.3 Die Computertomographie	7
1.3.1 Einführung	7
1.3.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	8
1.3.3 Differenzierung unterschiedlicher Plaquebestandteile	8
2 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG	10
3 MATERIAL UND METHODEN	11
3.1 Das Untersuchungsmaterial	11
3.2 Die CT-Untersuchung der Herzen	12
3.2.1 Vorbereitung und Durchführung	12
3.2.2 Elektronische Aufarbeitung der CT-Daten	13
3.2.3 Die Koronararterien-Segmente	14
3.2.4 Auswahl der CT-Bilder für die weitere Analyse	15
3.3 Die Dichteprofilanalyse	16
3.3.1 Ermittlung der Dichteprofilkurven	16
3.3.2 Auswertung der Profilkurven	17

3.4 Histopathologischer Vergleich der CT-Ergebnisse	18
3.4.1 Präparation der Koronararterien	18
3.4.2 Zuordnung der histologischen Schnitte zu den entsprechenden CT-Bildern	19
3.4.3 Histopathologische Einteilung der Plaques	21
3.4.4 Lichtmikroskopie der Koronararterien	22
3.5 Die statistische Analyse	23
4 ERGEBNISSE	25
4.1 Die CT-Befunde	25
4.1.1 Allgemeines zur CT-Beurteilung	25
4.1.2 Die Koronararterie ohne pathologische Veränderung	26
4.1.3 Die verkalkte Plaque	27
4.1.4 Die nicht-verkalkte Plaque	28
4.1.5 Die absolute Stenose	29
4.2 Zahl der Beobachtungen in der Computertomographie	30
4.2.1 Anzahl der beurteilten CT-Bilder	30
4.2.2 Häufigkeiten der CT-Befunde	31
4.3 Ergebnisse der Dichteprofilanalyse	32
4.3.1 Die Profilkurve der Koronararterie ohne pathologische Veränderung	32
4.3.2 Die Profilkurve bei verkalkter Plaque	33
4.3.3 Die Profilkurve bei nicht-verkalkter Plaque	34
4.3.4 Die Dichtewerte der untersuchten Bestandteile	35
4.4 Die histologische Validierung	37
4.4.1 Allgemeines zur histologischen Beurteilung	37
4.4.2 Die Histologie der Koronararterie ohne pathologische Veränderung	38
4.4.3 Die Histologie der verkalkten Plaque	39
4.4.4 Die Histologie der nicht-verkalkten Plaque	40
4.5 Zahl der Beobachtungen in der Histologie	41

4.6 Pathologischer histologischer Befund bei unauffälligem CT-Befund	42
4.7 Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethode	43
4.8 Die Dichtewerte in den histologisch validierten Gefäßabschnitten	44
4.8.1 Die Werte aller untersuchten Bestandteile	44
4.8.2 Differenzierung der nicht verkalkten Plaque	45
4.9 Ermittlung von Grenzwerten zwischen den untersuchten Bestandteilen	46
5 DISKUSSION	50
5.1 Bildgebung vulnerabler Plaques zur Risikostratifizierung der KHK	50
5.2 Die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie als Mittel der KHK-Diagnostik	51
5.2.1 Computertomographie versus konventionelle Koronarangiographie	51
5.2.2 Erkennbarkeit verkalkter und nicht-verkalkter Plaques	53
5.2.3 Plaque-Charakterisierung mittels 16-Zeilen-MSCT	54
5.2.4 Einschränkungen der Computertomographie	58
5.2.5 Vorteile der Computertomographie	61
5.3 Kritische Einschätzung der Profilanalyse	62
5.4 Klinische Relevanz der CT-Ergebnisse	65
5.5 Einschränkungen der Untersuchung	67
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	69
LITERATURVERZEICHNIS	71
ANHANG	
DANKSAGUNG	A-1

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1	Darstellungen von Koronararterien	13
Abbildung 2	AHA-Segmente am Beispiel RIVA	14
Abbildung 3	CT-Querschnittsbilder	15
Abbildung 4	CT-Querschnittsbild mit Profilkurve	16
Abbildung 5	Profilkurve mit korrelierenden Gewebebestandteilen	17
Abbildung 6	Präparation für die Histologie	18
Abbildung 7	Zuordnung der histologischen Schnitte	20
Abbildung 8	Charakteristische histologische Befunde	22
Abbildung 9	CT-Querschnittsbilder nicht pathologisch veränderter Gefäße	26
Abbildung 10	CT-Querschnittsbilder von Koronararterien mit Verkalkung	27
Abbildung 11	CT-Querschnittsbilder von Koronararterien mit nicht-verkalkter Plaque	28
Abbildung 12	CT-Querschnittsbilder von Koronararterien mit absoluter Stenose	29
Abbildung 13	Profilkurven von Koronararterien ohne pathologische Veränderung	32
Abbildung 14	Profilkurven von Koronararterien mit verkalkter Plaque	33
Abbildung 15	Profilkurven von Koronararterien mit nicht-verkalkter Plaque	34
Abbildung 16	Kontrastmitteldichte in den einzelnen Koronararterien-Segmenten	36
Abbildung 17	Dichtewertebereiche der untersuchten Bestandteile als Boxplots	37
Abbildung 18	Histologie der Koronararterie ohne pathologische Veränderung	38
Abbildung 19	Histologie der verkalkten Plaque	39
Abbildung 20	Histologie der nicht-verkalkten Plaque	40
Abbildung 21	Histologisch validierte Dichtewerte als Boxplots	44
Abbildung 22	Dichtewerte der nicht verkalkten Plaques als Boxplots	46
Abbildung 23	ROC-Kurve (Trennbarkeit der beiden Typen nicht verkalkter Plaques)	47
Abbildung 24	ROC-Kurve (Trennbarkeit der verkalkten und nicht verkalkten Plaque)	47
Abbildung 25	Komplizierte Plaque mit verkalktem und nicht-verkalktem Anteil	60
Abbildung 26	Überschätzung des Gefäßdiameters durch Partialvolumeneffekte	63
Abbildung 27	Diskrepanz zwischen visueller Einschätzung und Verlauf des Dichteprofiles ..	64

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1	Daten zum Untersuchungsmaterial	11
Tabelle 2	MSCT-Protokoll	12
Tabelle 3	AHA-Segmenteinteilung	14
Tabelle 4	Histopathologische Einteilung der Plaques	21
Tabelle 5	Befunde der CT-Untersuchung	25
Tabelle 6	Anzahl der beurteilten CT-Bilder	30
Tabelle 7	Ursachen für den Ausschluss von Segmenten	31
Tabelle 8	Häufigkeiten der CT-Befunde	31
Tabelle 9	Verteilung der CT-Befunde in den einzelnen Herzen	31
Tabelle 10	Dichtewerte der untersuchten Bestandteile	36
Tabelle 11	Befunde der histologischen Untersuchung	38
Tabelle 12	Häufigkeiten der histologischen Befunde	41
Tabelle 13	Verteilung der histologischen Befunde in den einzelnen Herzen	42
Tabelle 14	Pathologischer histologischer Befund bei unauffälligem CT-Befund	42
Tabelle 15	Vierfeldertafel für verkalkte Plaques	43
Tabelle 16	Vierfeldertafel für nicht-verkalkte Plaques	43
Tabelle 17	Dichtewerte der untersuchten Bestandteile (Nur histologisch validierte Werte)	44
Tabelle 18	Dichtewerte der nicht-verkalkten Plaques	45
Tabelle 19	Ergebnisse der ROC-Analysen	48
Tabelle 20	Dichtebereiche mit Anzahl der Werte	49
Tabelle 21	Ergebnisse bisheriger Studien	55

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

3D	Dreidimensional
AHA	American Heart Association
AUC	Area Under Curve
Bit	Binary Digit
°C	Grad Celsius
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CL	Complex Lesion
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
EF	Epikardiales Fettgewebe
EKG	Elektrokardiogramm
EVG	Elastica-Van-Gieson
FCA	Fibrous Cap Atheroma
FCP	Fibrocalcific Plaque
g	Gramm
G	Gefäß
GEMS	General Electric Medical Systems
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HE	Hematoxylin-Eosin
HU	Hounsfield Units
IT	Intimal Thickening
IX	Intimal Xanthoma
K	Kalk
kB	Kilobyte
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt

L	Lumen
LCA	Left Coronary Artery
LDL	Low Density Lipoprotein
M	Myokard
mA	Milliampere
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MSCT	Mehrschicht-Spiralcomputertomographie
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickoxid
NVP	Nicht-verkalkte Plaque
O_2^-	Superoxid
$ONOO^-$	Peroxynitrit
P	Plaque
PIT	Pathological Intimal Thickening
Pixel	Picture Element
PROCAM (-Study)	Prospective Cardiovascular Munster (-Study)
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROC	Receiver Operating Characteristics
SD	Standard Deviation
TCFA	Thin-Cap Fibroatheroma
μm	Mikrometer
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VP	Verkalkte Plaque