

Aus der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Quantifizierung der atherosklerotischen koronararteriellen Plaquelast
mittels farbkodierter Computertomographie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lilian Krist

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. Knollmann
2. Prof. Dr. med. R. Erbel
3. Prof. Dr. med. M. Galanski

Datum der Promotion: 19.2.2009

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen.....S.6

Verzeichnis der Tabellen.....S.7

1. Einleitung.....S. 8

2. Grundlagen.....S. 9

2.1 Atherosklerose.....S. 9

2.1.1 Definition.....S. 9

2.1.2 Ätiologie.....S. 9

2.1.3 Pathophysiologie.....S. 10

2.2 Einteilung atherosklerotischer Plaques.....S. 13

2.3 Die vulnerable Plaque.....S. 15

2.3.1 Aufbau der vulnerablen Plaque.....S. 16

2.3.2 Fibröse Kappe.....S. 18

2.3.3 Entwicklung des Lipidkerns - Makrophagenfunktion.....S. 19

2.3.4 Lipidkern.....S. 19

2.3.5 Plaqueruptur.....S. 20

2.4 Therapie.....S. 21

2.5 Diagnostik.....S. 22

2.5.1 Invasive Diagnostik.....S. 22

2.5.1.1 Koronarangiographie.....S. 22

2.5.1.2 Intravaskularer Ultraschall (IVUS).....S. 23

2.5.1.3 Thermographie.....S. 24

2.5.1.4 Optical Coherent Tomographie (OCT).....S. 24

2.5.2 Nicht-invasive Diagnostik.....S. 25

2.5.2.1 Echokardiographie.....S. 25

2.5.2.2 Nuklearmedizinische Untersuchungen.....S. 25

2.5.2.3 MRT.....S. 26

2.5.2.4 Computertomographie (CT).....S. 28

3. Ziel der Arbeit.....S. 30

4. Material und Methoden.....	S. 31
4.1 Untersuchungsmaterial.....	S. 31
4.2 Computertomographie.....	S. 31
4.2.1 Präparation und Untersuchung.....	S. 31
4.2.2 Digitale Verarbeitung der CT-Daten.....	S. 33
4.2.3 Segmenteinteilung der Koronararterien.....	S. 34
4.2.4 Auswahl und Vermessung der Plaques.....	S. 35
4.2.5 Bildbearbeitung mit dem Programm „Color Coded Plaque“ (CCP).....	S. 36
4.3 Histopathologische Untersuchung der KoronargefäÙe.....	S. 39
4.3.1 Vergleich der CT-Aufnahmen mit den histopathologischen Schnitten..	S. 40
4.4 AusschluÙkriterien.....	S. 41
4.5 Interobservervariabilität.....	S. 42
4.6 Statistische Auswertung.....	S. 43
5. Ergebnisse.....	S. 45
5.1 Vergleich der CT-Aufnahmen mit den histologischen Schnitten.....	S. 45
5.1.1 GesamtplaquefläÙe.....	S. 46
5.1.2 FläÙe der nicht-kalzifizierten Plaques.....	S. 47
5.1.3 FläÙe der Kalkplaques.....	S. 48
5.1.4 FläÙe der Lipidplaques.....	S. 49
5.1.5 Gesamtplaquelast in der CT.....	S. 50
5.1.6 Sensitivität und Spezifität der CT-Untersuchung.....	S. 51
5.1.6.1 Kalkplaque-Erkennung.....	S. 51
5.1.6.2 Lipidplaque-Erkennung.....	S. 51
5.2 Auswertung der Color-Coded-Plaque-Untersuchung.....	S. 52
5.2.1 CT-CCP.....	S. 53
5.2.1.1 Gesamtplaquevolumen und Volumen nicht-kalzifizierte Plaques.....	S.53
5.2.1.2 Vergleich des Lipidplaque-Volumens.....	S. 53
5.2.1.3 Vergleich des Kalkvolumens.....	S. 54
5.2.2 Vergleich Histologie mit der CCP-Untersuchung.....	S. 55
5.2.2.1 Gesamtplaquevolumen und Volumen nicht-kalzifizierte Plaques.....	S. 55
5.2.2.2 Lipidplaques.....	S. 55
5.2.2.3 Kalkvolumen.....	S. 56
5.3 Dichtemessungen.....	S. 57

5.4 Untersuchung der Interobservervariabilität:	
Vergleich der Ergebnisse der Erst- und Zweitauswertung	S. 58
5.4.1 Vermessungen der CT-Aufnahmen.....	S. 58
5.4.1.1 Gesamtplaquefläche.....	S. 58
5.4.1.2 Fläche der nicht-kalzifizierten Plaques.....	S. 59
5.4.1.3 Fläche der Kalkplaques.....	S. 60
5.4.1.4 Fläche der Lipidplaques.....	S. 61
5.4.1.5 Gesamtplaquelast in der CT-Untersuchung.....	S. 62
5.4.2 Vermessung der Histologie-Schnitte.....	S. 63
5.4.2.1 Gesamtplaquefläche.....	S. 63
5.4.2.2 Fläche der nicht-kalzifizierten Plaques.....	S. 64
5.4.2.3 Fläche der Kalkplaques.....	S. 65
5.4.2.4 Fläche der Lipidplaques.....	S. 66
5.4.2.5 Gesamtplaquelast in der Histologie-Untersuchung.....	S. 67
6. Diskussion.....	S. 68
6.1 CT.....	S. 68
6.1.1 Methoden zur Plaqueerkennung.....	S. 68
6.1.2 Dichtegrenzen in der CT.....	S. 72
6.1.3 Limitationen der Computertomographie.....	S. 74
6.2 Limitationen der histologischen Aufarbeitung.....	S. 76
6.3 Colour Coded Plaque.....	S. 78
6.3.1 Anwendung der Colour Coded Plaque-Software.....	S. 78
6.3.2 Limitationen.....	S. 80
6.4 Interobservervariabilität - Limitationen.....	S. 83
7. Zusammenfassung.....	S. 85
8. Literaturverzeichnis.....	S. 87
Anhang	
Danksagung.....	S. 95
Eidesstattliche Erklärung.....	S. 96

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Cholesterinstoffwechsels in den Makrophagen	S.11
Abbildung 2: Phasen verschiedener Plaquezustände.....	S. 14
Abbildung 3: Aufbau einer vulnerablen Plaque.....	S. 16
Abbildung 4: Schematische Darstellung verschiedener Stadien der Lipidplaque.....	S. 17
Abbildung 5: Funktionsprinzip der Mehrzeilen-Computertomographie.....	S.29
Abbildung 6: 3-D-Darstellung eines menschlichen Herzens.....	S. 33
Abbildung 7: AHA-Einteilung der drei Koronararterien in Segmente.....	S. 34
Abbildung 8: Beispiel einer Koronararterie mit a) Lipidplaque und b) Kalkplaque in der CT.....	S. 35
Abbildung 9: Plaquevermessung im CT-Schnittbild.....	S. 36
Abbildung 10: Markierung des gesamten RIVA mit Color-Coded-Plaque.....	S. 37
Abbildung 11: Farbkodierung eines CT-Querschnittsbildes.....	S. 38
Abbildung 12: Histologische Darstellung einer Lipidplaque a) und einer Kalkplaque b).....	S. 39
Abbildung 13: Plaquevermessung im histologischen Schnitt.....	S. 40
Abbildung 14: Vergleich der Darstellbarkeit einer Lipidplaque (CT versus Histologie).....	S. 73
Abbildung 15: Blooming-Effekt.....	S. 75
Abbildung 16: Histologische Darstellung einer präparationsbedingten Gefäßverformung.....	S. 76
Abbildung 17: Einfluß der Fixierung von histologischen Schnitten auf Kalkplaques.....	S. 76
Abbildung 18: Falsch positive Darstellung von Lipid durch Color-Coded-Plaque.....	S. 79
Abbildung 19: Falsch positiver Nachweis einer fibrotischen Plaque durch Color-Coded-Plaque.....	S.80
Abbildung 20: Positionierung der Center-Line durch die Color-Coded-Plaque-Software.....	S. 81

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: AHA-Klassifikation atherosklerotischer Plaques nach ihrer Morphologie.....	S.13
Tabelle 2: MSCT-Protokoll.....	S. 32
Tabelle 3: AHA-Segmenteinteilung.....	S. 34
Tabelle 4: Manuell ermittelte Dichtewerte in Hounsfield-Units (HU).....	S. 38
Tabelle 5: Untersuchungsbefunde der Computertomographie (visuell ermittelt).....	S. 45
Tabelle 6: Gesamtplaquelast in der CT-Untersuchung und in der Histologie.....	S. 50
Tabelle 7: Vierfeldertafel für Kalkplaques (CT-Histologie).....	S. 51
Tabelle 8: Vierfeldertafel für Lipidplaques (CT-Histologie).....	S. 51
Tabelle 9: Vierfeldertafel für Kalkplaques (CCP-CT).....	S. 54
Tabelle 10: Vierfeldertafel Kalkplaques (CCP-Histologie).....	S. 56
Tabelle 11: Dichtewerte der einzelnen Plaquebestandteile.....	S. 57
Tabelle 12: Gesamtplaquelast in den CT-Untersuchungen der Erst- und Zweitmessung...	S. 62
Tabelle 13: Gesamtplaquelast in den Histologie-Untersuchungen der Erst- und Zweitmessung.....	S. 67
Tabelle 14: Vergleich ausgewählter Studienergebnisse.....	S. 72

1. Einleitung

In Deutschland sterben jährlich ca. 400.000 Menschen an den Folgen einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems. Dies entspricht fast der Hälfte aller Todesfälle in Deutschland pro Jahr. **(74)**

Es ist daher von großer medizinischer Bedeutung, neue und sensitivere Methoden zur Diagnostik von Atherosklerose zu entwickeln, um ihre Folgen wie die koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt etc. zu verhindern.

Seit einiger Zeit spielt in der Diagnostik auch die Computertomographie (CT) infolge der rasch voranschreitenden technischen Weiterentwicklung eine immer größere Rolle. Beispielsweise scheint das Kardio-CT zum Ausschluß einer hämodynamisch relevanten Stenose gut geeignet, da es hohe negativ prädiktive Werte ausgibt. Ziele der Forschung sind eine immer bessere Bildauflösung und eine kürzere Untersuchungsdauer, was die Zahl der Bewegungsartefakte durch den Herzschlag vermindert könnte.

Das Ziel dieser Arbeit war die Validierung der computertomographischen Untersuchung von Koronararterien auf atherosklerotische Plaques. Es sollte überprüft werden, inwieweit Plaques – vor allem Lipidplaques – mit einem hochauflösenden Spiral-CT dargestellt werden können. Die im Computer ausgewerteten Querschnittsbilder wurden mit histologischen Schnitten verglichen und die Korrelation der gemessenen Plaquegrößen sowie die Sensitivität und Spezifität der CT bestimmt.

Ein besonders großer Wert wurde der Variabilität der CT-Untersuchung beigemessen. So wurde der eben beschriebene Vorgang von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt, um die Interobservervariabilität (das Maß an subjektiver Ergebnisverfälschung) abzuschätzen. Der nächste Schritt in der CT-Bildgebung von Gefäßen wäre ein Programm, das selbständig Plaques erkennt und sie je nach Zusammensetzung farbig markiert. Die Software „Color Coded Plaque“ der Firma General Electrics (GE) ist ein solches Programm, welches im Rahmen dieser Arbeit auf seine Anwendbarkeit in der Klinik geprüft wurde.

2. Grundlagen

2.1 Atherosklerose

2.1.1 Definition

Bei der Atherosklerose handelt es sich nach der WHO um eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus fokalen Anhäufungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen, kombiniert mit Mediaveränderungen.

2.1.2 Ätiologie

Die Atherosklerose spielt eine große Rolle in der Entstehung von Herzinfarkten, Schlaganfällen, pAVK und anderen.

Es gibt beeinflussbare und unbeeinflussbare Risikofaktoren der Atherosklerose. Während eine positive Familienanamnese, das Lebensalter sowie das männliche Geschlecht unabhängig von der Lebensweise zur Atherosklerose prädisponieren, sind ein hoher Blutdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom mit Stammfettsucht, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sowie Nikotinabusus beeinfluss- und vermeidbare Risikofaktoren **(23)**.

Durch den hohen Blutdruck werden die Blutgefäße überbeansprucht, was gerade in höherem Lebensalter aufgrund der Elastizitätsabnahme der Gefäße zur Gefäßwandüberbelastung und schließlich –schädigung führen kann. **(10)**

Bei der Hypercholesterinämie sind ein hohes Low-Density-Lipoprotein (LDL) - Cholesterin und ein niedriges High-Density-Lipoprotein (HDL) - Cholesterin eine besonders schlechte Konstellation, da sich das LDL-Cholesterin als Lipidkern in der Gefäßwand ablagern kann, während der HDL-Cholesterin-Komplex wieder von der Leber aufgenommen und abgebaut werden kann. Ein Schwellenwert derjenigen Lipoproteinkonzentration, der zur Akkumulation und zu pathologischen Zellreaktionen wie dem Anstieg der Makrophagenzahl und der Entwicklung von Schaumzellen führt, ist noch nicht bekannt. **(71)**

Der Diabetes mellitus führt ebenfalls zu Gefäßwandschädigungen. Die sogenannten Advanced Glycosylation End Products (AGEs), die durch Folgereaktionen der nicht-enzymatischen

Glykosylierung entstehen, sind chemisch nicht mehr metabolisierbare Substanzen, die während einer lang andauernden Hyperglykämie gebildet werden und in langlebigen Proteinen akkumulieren. Sie werden für eine Gefäßwandschädigung beispielsweise durch die Blockierung von Reparaturmechanismen verantwortlich gemacht.

Auch durch Zigarettenrauchen wird die Gefäßwand geschädigt und die Bildung von atherosklerotischen Plaques verstärkt. **(22)**

Als weiterer Mechanismus der Gefäßschädigung kommen Infektionen in Betracht, wobei als auslösende Keime z.B. *C. pneumoniae*, das Zytomegalievirus und *H. pylori* vermutet werden. **(6, 56, 66)**

2.1.3. Pathophysiologie

Die heute gültige Theorie zur Entstehung der Atherosklerose ist die „**reaction to injury hypothesis**“. **(3)**

Zentraler Punkt dieser Hypothese ist das Auftreten von Endothelläsionen bzw. daraus bereits entstandenen Endotheldysfunktionen.

Zu den wichtigsten Endothelfunktionen zählen die Steuerung des Gefäßtonus (über Stickoxide (NO) und andere Faktoren), der Transport und Metabolismus von verschiedenen Substanzen zwischen Blut und Intima, die Synthese von pro- und antithrombogen wirkenden Komponenten, die Amplifikation von entzündlichen und immunmodulatorischen Signalen und die Synthese von Zelladhäsionsmolekülen für Leukozyten (z.B. E-Selektin; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1), die die Adhäsion und Immigration von Leukozyten und Monozyten in die Intima begünstigen können. **(3)**

Die Entstehung von Endothelläsionen wird begünstigt durch Bluthochdruck, Nikotinabusus, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und Hyperlipidämie. **(3, 16,19)**

Durch die Störung der Endothelfunktion kommt es im weiteren Verlauf zu einem Lipoproteinestrom in die Intima, insbesondere von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin). Dieses kann sich extrazellulär ablagern (fatty streaks) oder indirekt in der Gefäßwand akkumulieren, indem es von eingewanderten Makrophagen aufgenommen wird. **(3)**

Abb. 1 zeigt schematisch, wie Makrophagen LDL-gebundene Cholesterinester über den sog. Scavenger-Rezeptor aufnehmen können. Mit dem LDL gelangen die Cholesterinester in das lysosomale Kompartiment der Makrophagen, wo lysosomale Lipasen die Ester spalten. Bei einem Überangebot wird das in das Zytoplasma gelangte Cholesterin durch das ACAT-

System (Acyl-Koenzym-A-Cholesterin-Acyltransferase) reesterifiziert. Es kommt zur Ablagerung von Cholesterin in Vakuolen im Zytoplasma, den sogenannten Schaumzellen. Nekrotisieren diese, tritt das Cholesterin aus und lagert sich als Lipidkern in der Gefäßwand ab. Allerdings können mit Cholesterin beladene Makrophagen das Cholesterin über den reversen Cholesterintransport sezernieren, woraufhin dieses zusammen mit Apolipoprotein-E und Plasma-HDL (high density lipoprotein) den sogenannten HDLc-Komplex bildet. Dieses HDLc wird von Hepatozyten aufgenommen.

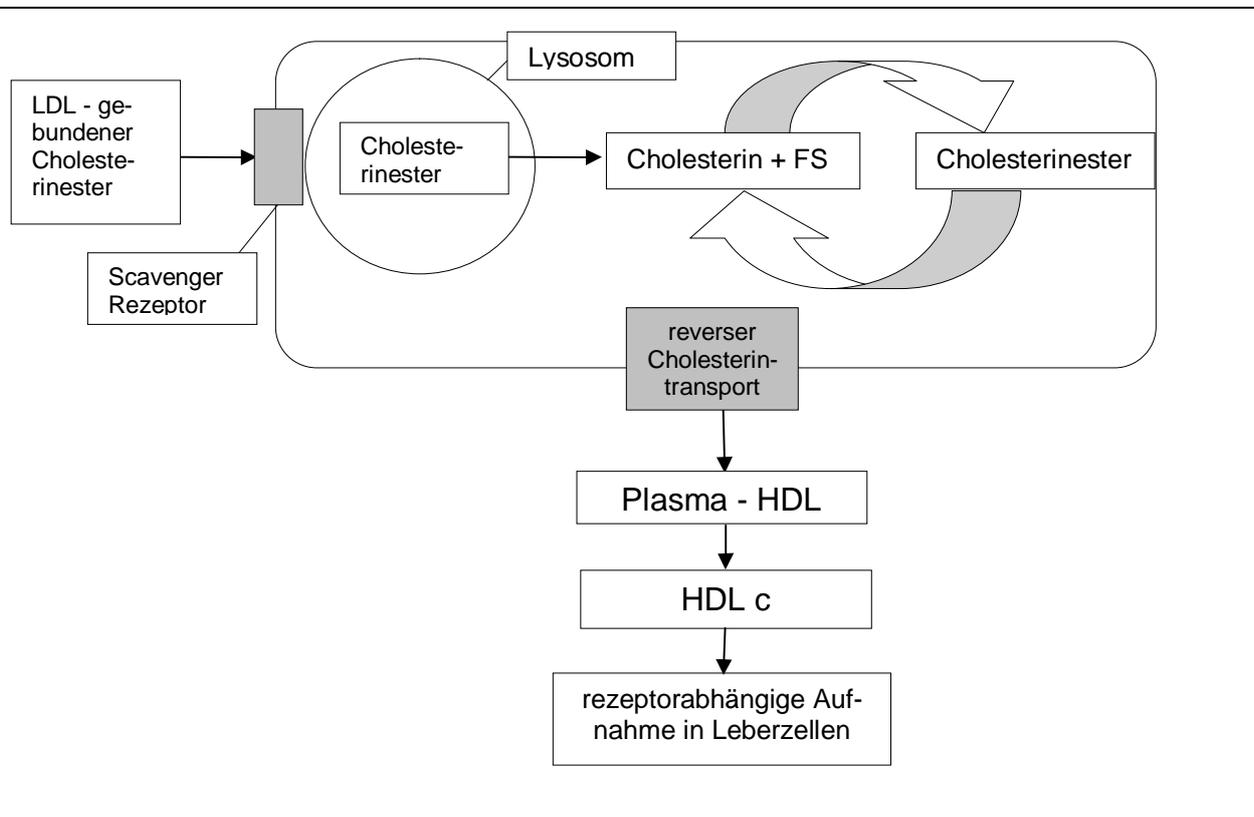


Abb. 1 Schematische Darstellung des Cholesterinstoffwechsels in den Makrophagen der Gefäß-Intima, (modifiziert nach (3))

Des Weiteren haben Makrophagen sekretorische Funktionen (z.B. Interleukine und Tumornekrosefaktor-alpha), durch die einerseits die Adhäsion von Leukozyten an den Endothelzellen vermittelt wird, als auch eine Aktivierung von Fibroblasten und glatten Muskelzellen. Außerdem sind Makrophagen in der Lage, sogenannte Matrix Metalloproteinasen (MMPs) zu sezernieren. (15) Die MMPs sind Kollagenasen, Gelatinasen und Stromelysine. Durch Proteolyse schädigen auch sie die Gefäßwand.

Induziert wird diese Sekretion unter anderem durch den Makrophagen-Migrations-Inhibierungs-Faktor (MIF). **(31, 32)** Die Größe der Plaque nimmt mit der Zahl der Schaumzellen zu. Ihr Wachstum trägt ihrerseits weiter zur Endothelschädigung bei, wodurch es als Konsequenz zur Adhäsion von Thrombozyten und zur Sekretion von PDGF (platelet derived growth factor) kommt. Die ortsständigen glatten Muskelzellen in der Intima können dahingehend aktiviert werden, sich von einer kontraktilen in eine sekretorische Zelle umzuwandeln und Kollagene und Proteoglykane zu synthetisieren. Auch dieser Mechanismus führt zu einer Größenzunahme der Plaque. Im weiteren Verlauf kann es neben dem Wachstum der Plaque und der Vermehrung von Schaumzellen zu einer Verkalkung derselben kommen.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung atherosklerotischer Plaques hat die Neovaskularisation der Intima, die mit einer vermehrten Infiltration inflammatorischer Zellen einhergeht. Durch Zunahme der Intimadicke ist ihre Versorgung mit Nährstoffen durch Diffusion nicht mehr gewährleistet, so daß es durch Hypoxie und der Entzündungsreaktion zu einer Angiogenese, gefördert durch Wachstumsfaktoren wie VEGF, platelet derived growth factor u.a. kommt. **(4)** Die Mikrogefäße sind oftmals geschlängelt und instabil, so daß sie durch eine Ruptur plaqueinterne Hämorrhagien verursachen können. **(43)**

Des Weiteren spielt ein Remodelling der Gefäße eine Rolle in der Plaqueentstehung; die Blutgefäße vergrößern sich, um das durch die Plaques eingeengte Lumen zu erweitern.

2.2 Einteilung atherosklerotischer Plaques

Für die Vergleichbarkeit von CT-Aufnahmen und histologischen Präparaten hat die American Heart Association (AHA) eine Einteilung der atherosklerotischen Plaques in verschiedene Typen festgelegt **(72)**:

Tabelle 1: AHA-Klassifikation atherosklerotischer Plaques nach ihrer Morphologie

Plaque-Typ	Morphologie
I	Intimaverdickung, isolierte Makrophagen, Schaumzellen
II	multiple Schaumzellschichten, glatte Muskelzellen (Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Lipidein- und ausstrom.)
III, „fatty streak“	Präatherom, isoliertes extrazelluläres Lipid
IV, „Atherom“	großer Lipidkern, Infiltration von Entzündungszellen einschließlich Makrophagen, Schaumzellen und T-Zellen
Va	Fibroatherom
Vb	Fibrokalzifizierte Plaque
Vc	Fibrotische Plaque mit minimalem oder fehlendem Lipidanteil
VI, „Komplizierte Läsion“	Rupturierte Typ IV- oder V-Läsion mit intramuraler Hämorrhagie und/oder Thrombose

Da sich die verschiedenen Stadien dynamisch entwickeln, wurde von mehreren Forschungsgruppen der Entwicklungsverlauf der Plaquetypen in Phasen dargestellt. **(14, 19)**

Phase 1 stellt die asymptotische Entwicklung der Läsionen des Typs I-III, also der frühen Läsion dar, deren Charakteristika die Endothelfunktionsstörung und die Infiltration von Makrophagen sind.

In der Phase 2 entsteht aus der frühen Läsion die Fibrolipid-Plaque (Typ IV oder Va). Diese Phase ist typischerweise asymptotisch, kann aber auch mit stabiler Angina pectoris assoziiert sein.

In Phase 3 rupturiert die Plaque (Typ VI-Läsion), was zur Entstehung eines nicht-okklusiven Thrombus führt und als Folge ein vermehrtes Wachstum der rupturierten (komplizierten) Pla-

que nach sich zieht. In dieser Phase können anginöse Beschwerden auftreten, meist ist jedoch auch sie asymptomatisch.

Das akute Koronarsyndrom (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod) tritt in Phase 4 auf, ebenfalls entstanden durch Plaqueruptur (Typ VI-Läsion) sowie durch die Entstehung eines großen und okklusiven Thrombus.

Es folgt die Phase 5, die chronische Umbauphase, in der die Plaque fibrosiert oder kalzifiziert, was zur stabilen Angina pectoris führen, aber auch asymptomatisch verlaufen kann. Stark stenosierende Plaques können ohne Ruptur durch einen myeloproliferativen Prozeß oder durch Stase und folgender Thrombenbildung zu einem Gefäßverschluß führen. Die Gefäßokklusion durch eine Phase 5 – Plaque verläuft häufig klinisch stumm, da durch den langsam fortschreitenden Prozeß genügend Zeit zur Kollateralenbildung bleibt.

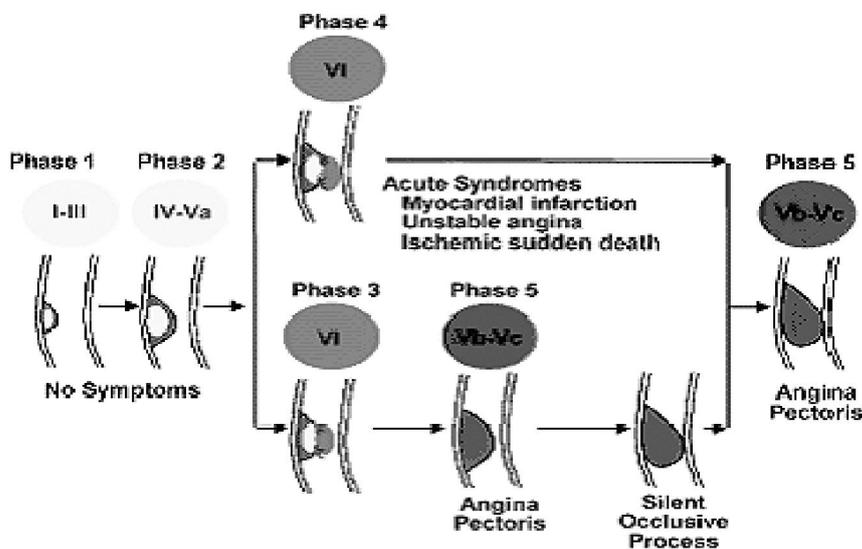


Abb. 2 Phasen verschiedener Plaquezustände (modifiziert nach (14))

2.3 Die vulnerable Plaque

Die gefährlichste Form der atherosklerotischen Plaque ist die sogenannte vulnerable Plaque. Sie wird durch die AHA als Plaque-Typ IV und Va eingeteilt.

Sie besteht aus einem großen Lipidkern, der mindestens die Hälfte des Plaquevolumens ausmacht und einer daraufliegenden dünnen fibrösen Kappe (65-150 µm dick), welche aus Endothel und einigen wenige glatten Muskelzellen besteht. **(7, 60)** Das Verhältnis von glatten Muskelzellen zu Makrophagen verändert sich mit der Größenzunahme des Lipidkerns zugunsten der infiltrierenden Makrophagen. **(7)** Die Bezeichnung vulnerabel bedeutet „verletzlich“, da durch unterschiedliche Mechanismen die fibröse Kappe reißen kann und es zu einem akuten koronaren Ereignis kommen kann. Für einen Patienten ist eine vulnerable Plaque insofern gefährlich, als sie keinen ausgeprägten Stenosegrad aufweist und sie so keine Frühsymptome wie Angina pectoris mit sich bringen. Der Stenosegrad ist im Gegensatz zu anderen Plaqueformen häufig eher gering ausgeprägt: Über 74% aller vulnerablen Plaques weisen im Querschnitt eine Gefäßeinengung von weniger als 75% auf. **(30)** Es werden 60-75% aller Myokardinfarkte und plötzlichen Herztode durch einen thrombotischen Gefäßverschluß verursacht, als dessen Ursache man die Ruptur einer vulnerablen Plaque mit nachfolgender Thrombeneinschwemmung annimmt. **(30, 46)** 25-40% werden einer Thrombenbildung auf einer Proteoglykan-Plaque, bestehend aus glatten Muskelzellen und Entzündungszellen zugeschrieben und nur 2-7% der akuten Koronarereignisse werden durch kalzifizierte Plaques verursacht. **(30)**

Bevorzugt entwickeln sich vulnerable Plaques im proximalen Teil des RIVA, gefolgt von dem proximalen Teil der RCA und des RCX – dort etwa halb so häufig. **(30)**

Naghavi et al. (46) sprechen nicht nur von der vulnerablen Plaque, sondern haben zusätzlich die Termini „Vulnerables Blut“ (Hyperkoagulabilität durch Faktoren wie erhöhte Thrombozytenaktivierung und –aggregation beispielsweise durch genetische Veränderungen des IIb/IIIa-Glykoproteinrezeptors oder erhöhte Konzentration an Gerinnungsfaktoren.) sowie „Vulnerables Myokardium“ (ischämische oder nicht ischämische Veränderungen des Myokards, die das Risiko für Arrhythmien erhöhen) entwickelt, um die verschiedenen Faktoren, die in der Artheroskleroseentwicklung zusammenwirken, zu beschreiben. **(47)**

2.3.1 Aufbau der vulnerablen Plaque

Die Intima (Tunica interna = innerste Gefäßwandschicht) besteht aus einschichtigem Endothel (einschichtige Zellohaut), das die innere Oberfläche des Gefäßes auskleidet, und dem Stratum subendotheliale. Das Stratum subendotheliale verfügt über ein feines lockeres Bindegewebe, das gelegentlich glatte Muskelzellen enthalten kann. Schließlich wird zur Intima noch die Membrana elastica interna gerechnet, die zur Gewährleistung des Stoffwechsels gefenstert ist und die Grenze zur Media bildet.

Die Media (Tunica media = mittlere Gefäßwandschicht) besteht aus meist ringförmig angeordneten glatten Muskelzellen, zwischen denen in unterschiedlicher Menge Elastin, Kollagen und Proteoglykane vorkommen. Wie bereits erwähnt, haben die Muskelzellen verschiedene Funktionen. Es lassen sich kontraktile (k-Myozyten) von metabolischen (m-Myozyten) Muskelzellen unterscheiden. Die metabolisch aktiven Zellen – mit sekretorischen Fähigkeiten – haben weniger Myofibrillen, aber mehr Zellorganellen als die kontraktilen Myozyten. Eine Umwandlung der beiden Myozytentypen ineinander ist möglich. Die Myozyten sind auch der bestimmende Faktor für die Höhe des Stoffwechsels in der Gefäßwand. Sie werden entweder vom Gefäßlumen oder durch Vasa vasorum (kleine Blutgefäße, die dem Nährstoffaustausch der großen Blutgefäße dienen) versorgt.

Die Adventitia (Tunica externa) ist die äußerste Gefäßwandschicht. Sie besteht aus Bindegewebe mit elastischen Fasern. Die Adventitia ist mit dem Bindegewebe des Organs verbunden, durch das der jeweilige Gefäßabschnitt läuft. **(25)**

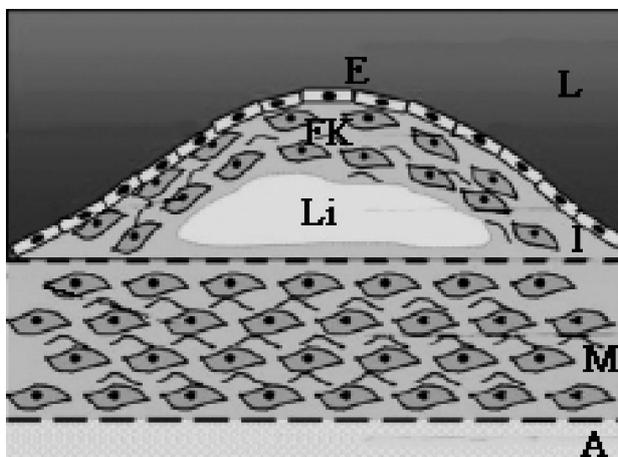
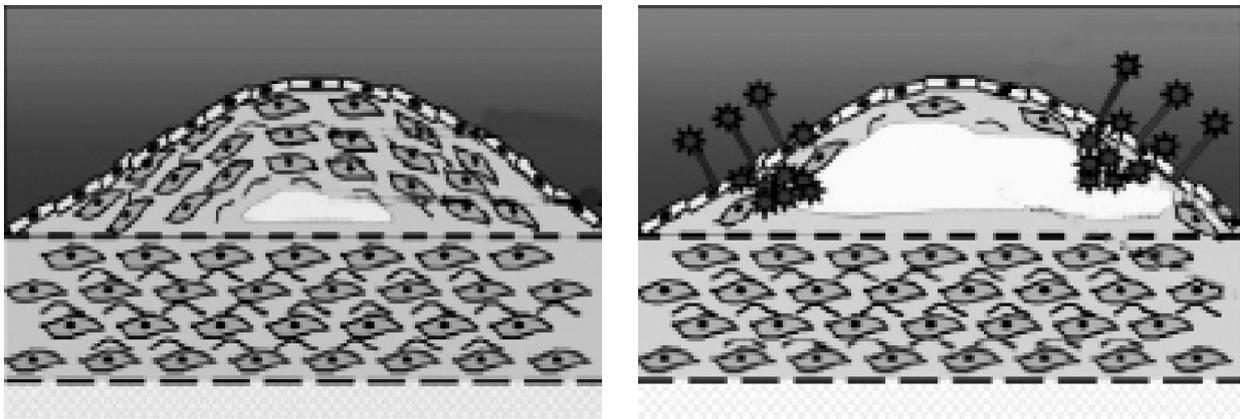


Abb. 3 Aufbau einer vulnerablen Plaque

A Adventitia, — — — Membrana elastica externa, M Media, — — — Membrana elastica interna, I Intima, FK fibröse Kappe (Teil der Intima), E Endothel, L Lumen, Li Lipidkern (innerhalb der Intima lokalisiert) (modifiziert nach (60))

Wie oben beschrieben, dringen die cholesterinbeladenen Makrophagen durch das Endothel in die Intima ein und akkumulieren dort als Schaumzellen. Das aus den nekrotisierten Schaumzellen ausgetretene Cholesterin bildet nun den Lipidkern. Die Intima wird nach innen in Richtung Gefäßlumen ausgebeult und beginnt, das Lumen einzuengen. Eine atherosklerotische Plaque ist entstanden.

Je kleiner der Lipidkern und je dicker die Schicht aus glatten Muskelzellen über ihm ist, desto stabiler ist die Plaque. Je mehr der Kern wächst und die Kappe über ihm dünner wird, desto instabiler und rupturgefährdeter wird die Plaque. Besonders gefährdet ist die Kappe am Übergang zum intakten Endothel, wo sie am stärksten den Scherkräften des Blutstromes ausgesetzt ist. Außerdem ist dies auch die Prädilektionsstelle für die Ablagerung der Schaumzellen.



4 a

4 b

Abb. 4 Schematische Darstellung verschiedener Stadien der Lipidplaque

4 a Stabile Plaque mit kleinem Lipidkern und dicker fibröser Kappe. (modifiziert nach (60))

4 b Instabile Plaque mit großem Lipidkern und dünner fibröser Kappe. Die Prädilektionsstelle der Kappenruptur ist mit Sternen markiert. (modifiziert nach (60))

2.3.2 Fibröse Kappe

Die fibröse Kappe der vulnerablen Plaque ist meist nicht dicker als ca. 65 - 150µm **(30, 44)** und besteht aus Gefäßendothel und glatten Muskelzellen.

Im Verlauf der Atheroskleroseentstehung kommt es zur Infiltration mit Makrophagen bzw. Schaumzellen, die durch Sekretion proteolytischer Substanzen die Struktur der Kappe schwächen. Man hat festgestellt, daß umso mehr Makrophagen in der fibrösen Kappe zu finden sind, je dünner sie ist. **(30)** Das Endothel ist durch Entzündungsmediatoren aktiviert und sezerniert Adhäsionsmoleküle, die zur Aggregation von Thrombozyten führen. Auch die glatten Muskelzellen können, wie bereits beschrieben, sekretorische Funktionen übernehmen.

Die schwächste Stelle der Kappe ist ihre Insertionsstelle am Übergang der Plaque zur angrenzenden gesunden Gefäßwand. Die fibröse Kappe ist vielen Faktoren ausgesetzt, die ihre Konsistenz angreifen und so eine folgende Ruptur begünstigen.

Die endogenen Faktoren sind Substanzen, die die Kappe auf biochemisch-metabolischer Ebene schädigen.

Auch T-Lymphozyten wurden in großer Zahl in atheromatösen Plaques gefunden. Ein weiterer Mechanismus der Gefäßschädigung könnten Infektionen sein, wobei als auslösende Keime z.B. *C. pneumoniae*, das Zytomegalievirus und *H. pylori* vermutet werden **(6, 56, 66)**. Die Entzündungsmediatoren scheinen Monozyten und Makrophagen zu aktivieren, welche Zytokine produzieren, die die Produktion von proteolytischen Enzymen stimulieren.

Eine wichtige Rolle spielen auch der oxidative Streß und die antioxidative Kapazität der Gefäßwand, da freie Radikale als verantwortlich für eine Gefäßwandschädigung gelten.

Die exogenen Faktoren sind Streß der Gefäßwand oder „cap fatigue“, Lokalisation, Größe und Konsistenz des Lipidkerns, die Scherkräfte und der Druck des Blutflusses, der auf die Plaque wirkt, ferner die Dicke und der Kollagengehalt der Kappe und der Grad der Entzündungsreaktion. **(16)**

Die sogenannte „cap fatigue“ beschreibt die Schwächung der Kappe durch kontinuierliche Belastung. Sie entsteht nicht durch die Stärke der Beanspruchung, sondern durch ihre immerwährende Wiederholung. Durch Senkung der Herzfrequenz und des Blutdruckes kann der „cap fatigue“ entgegengewirkt werden. **(10)**

2.3.3 Entwicklung des Lipidkerns - Makrophagenfunktion

Makrophagen gehören zu dem monozytären phagozytischen System (MPS). Ihre Vorläuferzellen sind die Monozyten, die sich im Knochenmark über Promonozyten (Monoblasten) aus Stammzellen entwickeln. **(3)**

Makrophagen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zur Pinozytose (Aufnahme von Substanzen über die Zellmembran durch Einschnürung dieser Substanz in Bläschen von $<1\mu\text{m}$) und Phagozytose (Aufnahme von Substanzen über die Zellmembran durch Bindung zwischen resorbierender Zelle und Oberflächenproteinen der zu resorbierenden Produkte und nachfolgendem Einschluß der Substanz in Bläschen von $>1\mu\text{m}$) aus. Phagozytierte Substanzen werden über das Lysosomensystem abgebaut. Dabei setzen Lysosomen, in jeder Zelle in unterschiedlicher Anzahl vorhandene Organellen, hydrolytische Enzyme frei, mit denen sie die Substanzen spalten. In der Atheroskleroseentwicklung spielt vor allem die Cholesterinaufnahme in die Makrophagen eine Rolle, da das Cholesterin mit Hilfe der in die Intima einwandernden Makrophagen in die Gefäßwand gelangt und dort akkumuliert. Außerdem beschäftigen sich viele Studien mit der Sekretion von Metalloproteinasen, die anscheinend bei der Endothelschädigung eine Rolle spielen.

2.3.4 Lipidkern

Mit Cholesterinestern gefüllte Makrophagen werden zu Schaumzellen und dringen durch das Endothel der Gefäße. Später kommt es zur Nekrose dieser Zellen, weshalb die Anhäufung der nun freiwerdenden Lipide statt Lipidkern auch „necrotic core“ genannt wird. **(10)**

Meist macht der Lipidkern mehr als die Hälfte des gesamten Plaquevolumens aus. **(7, 60)**

75% der vulnerablen Plaque zeigen eine Ausdehnung des nekrotischen Lipidkerns von $>120^\circ$ des Gefäßumfanges. **(30)**

Andere Autoren beschreiben eine Ausdehnung von 60° des Gefäßumfanges und eine Ausbreitung auf 10-25% der Plaquefläche. **(48)**

2.3.5 Plaqueruptur

Beim Rupturieren der fibrösen Kappe wird eine Vielzahl an thrombogenem Material ausgeschüttet. Thrombozyten akkumulieren über einer Fibrinschicht, die der rupturierten Plaque direkt aufliegt. Sie bilden den sogenannten „white clot“. Nachträglich entsteht durch die Blutstase ein fibrin- und erythrozytenhaltiger Thrombus, der „red clot“.

Um also die Thrombenbildung erfolgreich bekämpfen zu können, muß einerseits eine fibrinolytische Therapie als auch eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation zur Anwendung kommen. **(10)**

Die höchste thrombogene Aktivität weist der Lipidkern auf, was auf der Zellinfiltration der Plaque und möglicherweise auf der Aktivität glatter Muskelzellen beruht.

Auch Gewebefaktor (tissue factor; F3) ist im Lipidanteil der Plaque stärker vertreten, als in anderen Teilen. Der Gewebefaktor aktiviert die Gerinnungsfaktoren IX und X durch seinen Komplex mit Faktor VIIa und fördert so die Thrombinbildung.

Neben der Thrombenbildung trägt die Vasokonstriktion zur Aggravierung der klinischen Symptome bei. Ausgelöst wird sie sowohl durch Katecholaminausschüttung infolge des akuten Ereignisses, als auch durch Stimulation durch Thrombin. Zusätzlich scheinen durch die Plaque verändertes Endothel und hyperkontraktile glatte Muskelzellen eine Vasokonstriktion mit auszulösen. **(10)**

2.4 Therapie

In den Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) besteht die medikamentöse Therapie zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK) aus blutverdünnenden (z.B. *Acetylsalicylsäure*), blutdrucksenkenden (z.B. *Betablocker*, *Nitropräparate*, *Calciumantagonisten*, *ACE-Hemmer*) und lipidsenkenden Medikamenten. (72)

In Bezug auf die Behandlung und Prophylaxe der Entstehung einer vulnerablen Plaque sind nur die Lipidsenker, z.B. *Statine* wirkungsvoll.

In mehreren Studien wurde bewiesen, daß die Behandlung einer bestehenden Hypercholesterinämie mit Statinen zu einer Plaquestabilisierung und damit zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose des Patienten führt, so daß diese mittlerweile zur Standardmedikation der KHK zählen. (69)

Statine führen über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase zu einer verminderten Cholesterinbiosynthese. Kompensatorisch nimmt die Zahl der LDL-Rezeptoren zu, um den Cholesterinbedarf zu decken. Es kommt zu einer deutlichen Abnahme des Plasma-LDL.

Als weitere Lipidsenker kommen noch *Ionenaustauscherharze* welche durch Bindung von Gallensäuren zu einer vermehrten Gallensäurebildung aus körpereigenem Cholesterin führen, *Fibrate*, *Nikotinsäurederivate* und andere *Cholesterin- und Triglycerin-Senker* (Omega 3 Triglyceride) zur Anwendung. (26)

2.5 Diagnostik

2.5.1 Invasive Diagnostik

2.5.1.1 Koronarangiographie

In den letzten 60 Jahren war die Röntgen-Kontrast-Koronarangiographie der Goldstandard für die Untersuchung der Koronararterien. Durch sie können Stenosen und Verschlüsse der Gefäße dargestellt werden, die während der gleichen Untersuchung durch Ballonkatheterisierung aufgedehnt oder zusätzlich durch eine Stentimplantation stabilisiert werden können. Das Vorhandensein von Atherosklerose wird anhand der Lumeneinengung beurteilt.

Nichtsdestotrotz können nicht-kalzifizierte atherosklerotische Gefäßwandveränderungen, die noch keine Stenose erzeugt haben, mit dieser Methode nicht als solche charakterisiert werden. Dies ist eine nicht geringe Limitation, da nur etwa 30% - 40% aller Herzinfarkte durch eine den Blutfluß einschränkende Gefäßverengung verursacht werden.

Obwohl die Angiographie eine sehr präzise Darstellung von Koronarstenosen gewährleistet, ist sie doch eine invasive Methode, die mit einer Röntgenstrahlenexposition und dem Gebrauch von Kontrastmittel einhergeht und aus diesen Gründen nicht als Screening-Verfahren bei asymptomatischen Patienten angewendet werden kann.

2.5.1.2 Intravaskularer Ultraschall (IVUS)

Ultraschall basiert auf der Aussendung und dem Empfang des Echos von Hochfrequenzschallwellen. Die Zeit zwischen Aussendung und Empfang korreliert direkt mit der Distanz zwischen der Schallquelle und Empfänger und damit deren Abstand zum reflektierenden Medium.

Beim intrakoronaren Ultraschall ist der Sender eine ca. 1mm dicke Sonde, die wie ein Katheter in die Koronararterien vorgeschoben wird. Die räumliche Auflösung ist 100-250µm, abhängig von der Sondenfrequenz (z.B. 100µm bei 40MHz, 200µm bei 20MHz). Die Eindringtiefe ist umgekehrt proportional zur Frequenz und beträgt bei einem 30MHz-System ca. 10mm. **(57)**

Die etablierten IVUS-Kriterien sehen eine echogenitätsorientierte Einteilung der entdeckten Plaques vor:

„Soft plaques“ bestehen zu über 80% aus Gewebe, welches eine geringere Schalldichte als die Adventitia besitzt.

„Intermediate Plaques“ bestehen zu über 80% aus Gewebe, dessen Schalldichte genauso groß oder größer ist als die Adventitia.

„Calcified Plaques“ sind definiert als Plaques, die mehr als 90° des Gefäßumfanges ausmachen und zusätzlich sehr hohe Schalldichten aufweisen.

Das Plaquestadium wird eingeteilt in milde (<50%), moderate (<75%) und schwere (>75%) Stenose.

Der IVUS liefert 2-dimensionale Querschnittsbilder des untersuchten Gefäßes. Dabei ist der Vorteil die akkurate Darstellung der Lumenfläche, der Plaquefläche, der Gefäßwanddicke sowie – was der größte Vorteil gegenüber der Koronarangiographie ist – Gefäßwandveränderungen wie Kalzifizierung, Fibrosierung und entzündliche Geschehen. Allerdings ist die Sensitivität des IVUS bei dem Nachweis von Lipidplaques eher gering. Die Dicke der fibrösen Kappe kann auch nicht eindeutig abgeschätzt werden. Auch Gefäßwandthrombosen und –risse können mit der Angiographie besser dargestellt werden als mit dem IVUS. **(57)**

Dennoch ist der intrakoronare Ultraschall derzeit der Referenzstandard zur Entdeckung und Evaluierung atherosklerotischer Plaques. **(2)**

2.5.1.3 Thermographie

Die Thermographie ist eine neuere Methode zum Auffinden von atherosklerotischen Plaques, die auf dem Temperaturanstieg basiert, der von Entzündungszellen in den Plaques ausgeht. In einer Studie von **Casscells et al. (5)** wurde eine Kathetertechnik speziell zur Temperaturmessung entwickelt, die Temperaturdifferenzen von $0,05^{\circ}$ C messen konnte und eine räumliche Auflösung von $500\mu\text{m}$ aufwies. Das Ergebnis der Studie war, daß bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt der größte Temperaturanstieg zu verzeichnen war, während er bei Patienten mit instabiler Angina pectoris weniger und bei Patienten mit stabiler Angina am geringsten ausgeprägt war. **(5)**

Die Thermographie kann als Zusatzuntersuchung während der IVUS-Untersuchung Anwendung finden.

2.5.1.5 Optical Coherence Tomography (OCT)

Nach dem gleichen Prinzip wie der IVUS sendet ein Katheter Laserlicht mit geringer Kohärenz aus, das vom Gewebe reflektiert wird.

Auch diese Untersuchung ist mit dem IVUS zu kombinieren und hat den Vorteil einer hohen Auflösung und daraus resultierenden Potenz, Plaquebestandteile zu charakterisieren. Die Eindringtiefe mißt allerdings nur 1-2mm und ein nicht geringer Anteil des Laserlichts wird durch das Blut resorbiert. **(57)**

2.5.2 Nicht-invasive Diagnostik

2.5.2.1 Echographie

Oberflächenultraschall spielt zwar bei der Diagnostik von relevanten Stenosen oder Gefäßwandverdickungen von großen Arterien wie den Carotiden, der Aorta oder den Aa. Iliacae eine Rolle, ist jedoch zur Darstellung der Koronarien ungeeignet.

2.5.2.2 Nuklearmedizinische Untersuchungen

Die **Myokardszintigraphie** mit $^{201}\text{Thallium}$ wird zum Nachweis ischämischer Myokardbezirke verwendet. Bei diesen kommt es zu einer reversiblen Aktivitätsminderung, bei nekrotischen und narbigen Bezirken zu einem irreversiblen Aktivitätsverlust.

Bei der **SPECT** (Single Photon Emission Computed Tomography) werden zur Darstellung von atherosklerotischen Plaques Stoffe radioaktiv markiert, um nachverfolgen zu können, wo diese sich anreichern.

Als Beispiele seien Lipoproteine (LDL), Makrophagen, glatte Gefäßmuskelzellen und Antikörper des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf Thrombozyten genannt.

Die **PET** (Positronen-Emissions-Tomographie) benutzt im Gegensatz zur SPECT keine Gamma-Strahler, sondern Positronen-emittierende Substanzen. Bisher wurde für Untersuchungen atherosklerotischer Plaques mit der PET nur das Fluorin-18-markierte Glukose – Analogon Fluorodeoxyglucose (FDG) verwendet. Eine signifikante Anreicherung der FDG wurde für symptomatische Carotisatherosklerose beschrieben.

Die Limitationen dieser Methode sind allerdings, daß FDG auch von anderen metabolisch aktiven Geweben aufgenommen wird, z.B. auch vom Myokard. Daher ist mit dieser Methode aufgrund zu geringer Ortsauflösung keine Darstellung der Koronararterien möglich. Außer dieser Einschränkung geht die PET mit einer Strahlendosis einher, ist eine kostenintensive Untersuchung und nur an wenigen Zentren durchführbar.

2.5.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Der zentrale Kern einer MRT-Anlage ist ein supraleitender Elektromagnet, in dessen Innenwand Sende- und Empfangsantennen eingebaut sind. Damit die Untersuchung nicht durch andere Radiowellen gestört wird, ist der MR-Untersuchungsraum durch einen Faradayschen Käfig abgeschirmt.

Die im menschlichen Körper vorhandenen Wasserstoffprotonen verhalten sich wie winzige biologische Magneten. Dies macht man sich bei der Magnetresonanztomographie zunutze. Aufgrund der Drehung (Kernspin) dieser Wasserstoffprotonen entwickelt sich ein magnetisches Moment, und die Protonen verhalten sich wie kleine Magnetkreisel, die sich in einem extern angelegten starken Magnetfeld anhand seiner Feldlinien ausrichten.

Das Verfahren läuft im Wesentlichen in drei Schritten ab: Zunächst wird um den Körper ein starkes, stabiles, homogenes Magnetfeld von 1 - 3 Tesla erzeugt und damit eine stabile Ausrichtung der Protonen erreicht.

Als zweiter Schritt wird diese stabile Ausrichtung verändert, indem man elektromagnetisch Hochfrequenzenergie in Form eines Radiosignals in einem bestimmten Winkel zur Ausrichtung der Wasserstoffprotonen einstrahlt. Durch das Radiosignal werden die Wasserstoffprotonen in Schwingung versetzt.

Nachdem der Radioimpuls wieder abgeschaltet worden ist, kehren die Wasserstoffprotonen wieder in ihre Ausgangsstellung zurück und geben dabei die Energie, die sie durch den eingestrahnten Radioimpuls aufgenommen haben, wieder ab.

Durch eine genau bestimmte Anordnung der Empfangsspulen kann man in einem dreidimensionalen Koordinatensystem den Ort und den Zeitpunkt der Energieabgabe bestimmen. Die gemessenen Informationen werden dann im Computer in Bildinformationen umgerechnet.

Die Anwendbarkeit der MRT auf die Darstellung atherosklerotischer Plaques wurde bereits in einigen Studien untersucht.

Bereits im Jahre 2001 beschrieben **Fayad et al. (12)** in einer Studie an Carotiden aus 22 Endarteriektomien eine gute Darstellbarkeit aller Plaquekomponenten in der MRT, verglichen mit der Histopathologie. Werte für die Korrelation gingen aus der Arbeit allerdings nicht hervor. **(12)**

2002 beschreiben **Fayad et al.** die Möglichkeit der MRT, verschiedene Plaquekomponenten in Koronararterien zu identifizieren, ebenfalls ohne Angaben zu Sensitivität. **(13)**

Nikolaou et al. fanden in einer Studie aus dem Jahre 2004 bei einem Vergleich von histologischen Schnitten mit der Magnetresonanztomographie für Läsionen vom Typ III und IV eine Sensitivität der MRT von ca. 80%, allerdings bei Fallzahlen unter zehn. **(51)**

Die Grenzen bei der in-vivo-Diagnostik werden vor allem durch Bewegungsartefakte gesetzt, die durch den Herzschlag und die Atmung entstehen. Eine weitere Limitation ist die Ortsauflösung, die, je kleiner das darzustellende Objekt ist, immer unpräziser wird.

Auch ist es nicht möglich, das Herz in einem Bild darzustellen, daher müssen Schnittbilder angefertigt werden, die erst später zu einem vollständigen dreidimensionalen Abbild zusammengefügt werden.

2.5.2.4 Computertomographie CT

Bei der Computertomographie handelt es sich um ein Transmissionsverfahren, das auf der Absorption von Röntgenstrahlen basiert.

Die Erfindung der CT 1972 war der erste Schritt zu einer überlagerungsfreien zweidimensionalen Darstellung von Körpergeweben. Aufgrund der hohen Aufnahmezeiten war diese Methode allerdings ungeeignet für die Darstellung von sich bewegenden Organen wie dem Herzen.

Anfang der 80er Jahre wurde die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) eingeführt, deren Vorteil die verkürzte Aufnahmezeit durch Verzicht auf sich bewegende Geräteteile war. Bei den heute verwendeten Mehrzeilen-Spiral-CT-Scannern sind eine Röntgenquelle und bis zu 64 Detektorzeilen auf der gegenüberliegenden Seite eines rotierenden Rings (Gantry) montiert. Durch Rotation der Gantry werden nacheinander Fächerprojektionen aus allen Richtungen ermittelt. Aus den Projektionsdaten läßt sich durch Rückprojektion eindeutig ein Schnittbild berechnen. 1998 wurde die Mehrzeilen-Spiral-CT (MSCT) mit zunächst 4 Detektorzeilen eingeführt. Mittlerweile sind die 2002 eingeführten 16-Zeilen-CTs der Standard, es werden aber auch bereits 64-Zeilen-CTs verwendet. Ihr Vorteil ist eine noch weiter verkürzte Untersuchungsdauer, die räumliche Auflösung von $(0,6\text{mm})^3$ Voxelgröße ist nicht deutlich besser als bei einem 16-Zeilen-CT und einer zeitlichen Auflösung von 330ms pro Rotation. **(52)** 256-Zeilen CTs sind in der Entwicklung. **(70)**

Die verkürzte Untersuchungsdauer ist für die Verringerung von Bewegungsartefakten wichtig. Meist werden die Aufnahmen EKG-getriggert durchgeführt, und zwar entweder prospektiv (die CT-Aufnahmen erfolgen automatisch zu einem bestimmten Zeitpunkt kurz nach der R-Zacke) oder retrospektiv (EKG- und CT-Aufnahmen erfolgen gleichzeitig aber unabhängig voneinander und werden nach der Untersuchung zusammengeführt.) **(27, 28)** Für die hier vorliegende Arbeit war ein EKG-Triggerung nicht nötig, da mit Herzen Verstorbener gearbeitet wurde.

Der Nachteil der CT-Untersuchung ist die geräteabhängige Strahlenexposition und die Applikation von Kontrastmittel. Es muß ein Mittelweg zwischen Strahlenexposition und Bildqualität gefunden werden.

Die „International Commission on Radiological Protection“ (IRCP) hat drei Basisprinzipien zum Strahlenschutz vorgeschlagen:

1. Justification (Rechtfertigung): Keine Untersuchung soll ohne erwiesenen Benefit durchgeführt werden.
2. Optimization (Optimierung) (ALARA = as low as reasonably achievable): Jede Strahlenbelastung soll so gering wie möglich gehalten werden.
3. Limitation (Begrenzung): Die Strahlenbelastung der einzelnen Patienten sollte nicht die von der Kommission vorgeschlagenen individuellen Bestrahlungsgrenzen überschreiten. **(18)**

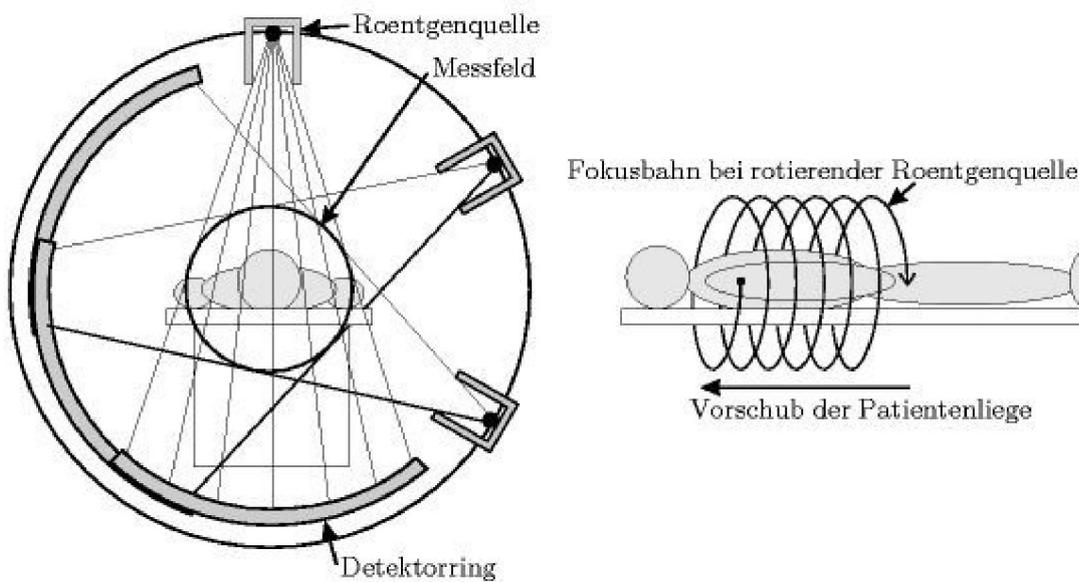


Abb. 5 Funktionsprinzip der Mehrzeilen-Computertomographie

Darstellung drei verschiedener Positionen der Gantry während der Rotation um den Patienten.

3. Ziel der Arbeit

In Anbetracht der weiten Verbreitung der Atherosklerose und der resultierenden Erkrankungen, liegt es im großen Interesse der medizinischen Forschung, nicht-invasive Untersuchungsmethoden zur Risikoabschätzung bei symptomatischen sowie nicht-symptomatischen Patienten zu entwickeln. Die Computertomographie ist in Bezug auf die Erkennung von kalzifizierten Plaques bereits sehr potent. **(1)** Auch die Möglichkeit der Darstellung nicht-kalzifizierter Plaques wurde in mehreren Studien untersucht. Aufgrund der derzeitigen Studienlage geht man davon aus, daß der größte Anteil an koronaren Ereignissen durch die sogenannten vulnerablen Plaques verursacht werden. Daher ist das Ziel dieser Arbeit die Ausdehnung der CT-Untersuchung auf diese Plaques. Es wurde überprüft, inwieweit auch fibröse und lipidhaltige Plaques mit der CT erkannt werden können. Würde es gelingen, die vulnerablen Plaques mit Hilfe der Computertomographie darzustellen, wäre unter Umständen eine frühzeitige Behandlung der gefährdeten Patienten und damit eine Verhinderung der Ruptur der Plaque möglich.

Als Erweiterung dieser Untersuchung wurde im Anschluß eine Software zur farbkodierten CT-Koronaruntersuchung mit automatischer Charakterisierung der Plaquebestandteile getestet.

Weiterhin wurde die Interobservervariabilität der computertomographischen Koronaruntersuchung überprüft, indem die ermittelten Daten mit Daten aus einer Erstmessung verglichen wurden.

4. Material und Methoden

4.1 Untersuchungsmaterial

Für die Arbeit wurden die Herzen von 30 verstorbenen Patienten verwendet, die in der Pathologie des Virchow-Klinikums Berlin obduziert wurden. Die Leichenherzen wurden unabhängig von der Todesursache der Patienten für die Studie ausgewählt. Die Ergebnisse, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden, sind daher repräsentativ ausschließlich für eine Gruppe von Patienten, die in einem Krankenhaus verstorben sind.

20 der Verstorbenen waren männlichen und 10 weiblichen Geschlechts.

Laut Sektionsprotokollen starben 8 Patienten an Tumorerkrankungen, 5 Patienten an koronarer Herzkrankheit bzw. Myokardinfarkt, 5 Patienten an Leberzirrhose und ihren Folgen, weiter 5 an akuten Blutungen und 3 Patienten an den Folgen eines chronischen Cor pulmonale. Bei vier Patienten ist die Todesursache unbekannt. Außer den 5 Patienten, die an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit verstarben, wurde bei 16 weiteren Patienten als Begleitkrankheit eine Artheroskleroseerkrankung festgestellt.

Das Alter der Patienten betrug zwischen 22 und 84 Jahre.

Das Durchschnittsalter war 62 Jahre.

4.2 Computertomographie

4.2.1 Präparation und Untersuchung

Nach Entnahme und Reinigung der Herzen wurden die Koronararterien unter einem Druck von 140-160 mmHg mit einem Kontrastmittel gefüllt, dessen Zusammensetzung aus 25g Bariumsulfat (Micropaque Colon, Guerbet, Sulzbach, Deutschland) auf 1l Wasser bestand und zusätzlich mit 100g Gelatine (Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland) angereichert war. Für die Kontrastmittelgabe wurde die Gelatine durch Erwärmen auf 45°C flüssig gehalten, für die anschließende CT-Untersuchung wurden die Herzen abgekühlt bis sich das Kontrastmittel in den Koronararterien verfestigt hatte.

Die anschließende Untersuchung wurde mit einem 16-Zeilen-Mehrschicht-Spiralcomputertomographen (Lightspeed 16 pro) der Firma General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA (GEMS) mit folgendem Protokoll durchgeführt:

Tabelle 2: MSCT-Protokoll

Röhrenspannung	120kV
Röhrenstrom	250mA
Rotationszeit	500ms
Scanzeit	260ms
Schichtdicke	0,625mm
Pitch	0,325
Matrix	512x512
Zeitliche Auflösung	330ms
Räumliche Auflösung	0,6 x 0,6 x 0,6 mm

Dieses Protokoll entspricht demjenigen, welches bei computertomographischen Untersuchungen an lebenden Patienten durchgeführt wird, wobei die Ortsauflösung derjenigen der 64-Zeilen-Computertomographen entspricht. Die Untersuchungsdauer konnte zwar bei dem 64-Zeilen-CT auf 320ms reduziert werden, allerdings handelte es sich in der vorliegenden Arbeit um leblose Herzen, so daß die Reduktion von Bewegungsartefakten nicht nötig war.

Nach der CT-Untersuchung wurden die Herzen bis zur histologischen Präparation in einer Formalinlösung konserviert.

4.2.3 Segmenteinteilung der Koronararterien

Gemäß der American Heart Association wird die Arteria coronaria dextra (RCA) in die Segmente 1-4 eingeteilt, der Ramus interventricularis anterior (RIVA) in die Segmente 5-8 und der Ramus circumflexus (RCX) in die Segmente 11-15. Orientierend an Gefäßbeginn und Abgängen von Arterienästen konnten die Koronararterien in die zwei Hauptstämme RCA und LCA mit ihren Ästen RCX und RIVA in 15 Segmente eingeteilt werden.

Tabelle 3: AHA-Segmenteinteilung

Segment	Abschnitt der Koronararterie
1	proximale RCA
2	mittlere RCA
3	distale RCA
4	R. descendens posterior
6	proximaler RIVA
7	mittlerer RIVA
8	distaler RIVA
11	proximaler RCX
13	distaler RCX
15	RCX descendens

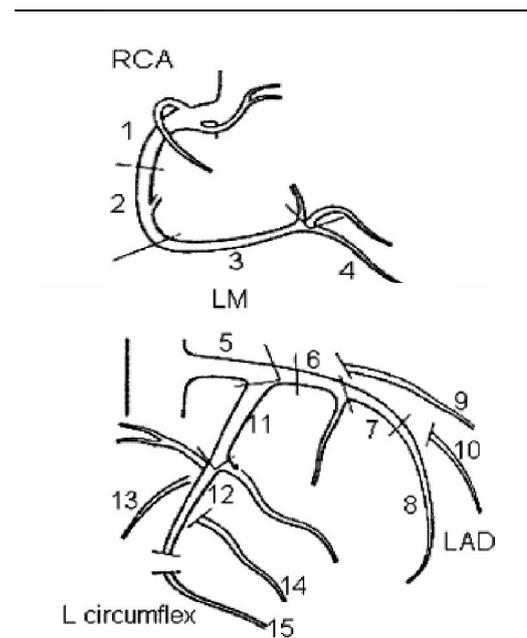


Abb. 7 AHA-Einteilung der drei Koronararterien in Segmente. (34)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Segmente 9, 10, 12 und 14 ausgeschlossen, da es sich bei diesen um kleine Arterienäste handelt und nur die Hauptäste untersucht werden sollten. Das Segment 5 wurde ausgeschlossen, da die Kontrastmittelanreicherung in 30 % der Fälle unzureichend war und so eine Untersuchung bezüglich atherosklerotischer Plaques nicht erfolgen konnte.

4.2.4 Auswahl und Vermessung der Plaques

Aus jedem der zehn verwendeten Segmente wurde die größte Plaque bestimmt, indem die virtuell ausgestreckte Arterie von proximal nach distal durchgesehen wurde. Die Querschnittsbilder dieser Plaques wurden im „Digital Imaging and Communication in Medicine“-Format (DICOM) mit dem Bildverarbeitungsprogramm Centricity DICOM Viewer 2.1, GEMS, visuell ausgewählt. Soweit vorhanden, wurde möglichst eine verkalkte sowie eine unverkalkte Plaque ausgewählt.

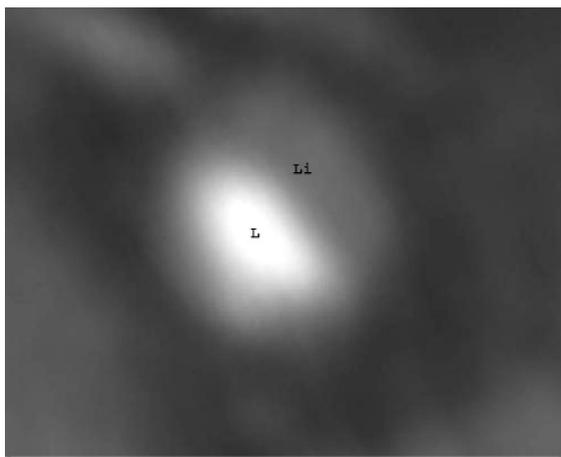


Abb. 8a (Herz 42, RCA, Seg 3)

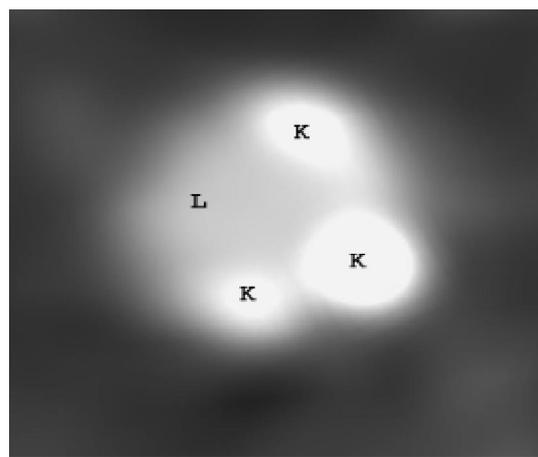
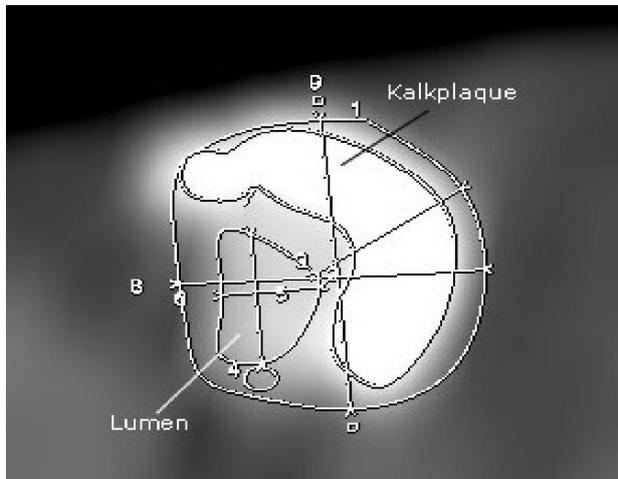


Abb. 8b (Herz 19, RCA, Seg 2)

Abb. 8 Beispiel einer (a) Lipidplaque und einer (b) Kalkplaque in der CT.

(*Li* = Lipidkern, *L* = Lumen, *K* = Kalk)

Im Anschluß wurde jeweils ein Querschnittsbild der Plaque angefertigt und manuell vermessen. **Abb. 9** zeigt das Querschnittsbild einer Arterie mit Kalkplaque und die angefertigten



Vermessungen. Es wurden die Fläche und der Durchmesser des gesamten Gefäßquerschnitts vermessen, die Fläche und Dichte der Kalkplaque (bzw. in anderen Fällen der fibrotischen oder Lipidplaque), weiterhin die Fläche, Dichte und der Durchmesser des Lumens sowie die Dichte der Gefäßwand.

Abb. 9 *Plaqu vermessung im CT-Schnittbild (Herz 19, RCA, Seg. 3)*

4.2.5 Bildbearbeitung mit dem Programm „Color Coded Plaque“ (CCP)

Die ausgestreckten Gefäße wurden nach der manuellen Vermessung zusätzlich mit der GE-Software „Color Coded Plaque“ ausgewertet. Dabei wurden nicht, wie zuvor, Querschnittsbilder vermessen, sondern jeweils ein ganzes AHA-Segment. Dementsprechend waren die Ergebnisse der Color-Coded-Plaque-Messungen Volumenwerte.

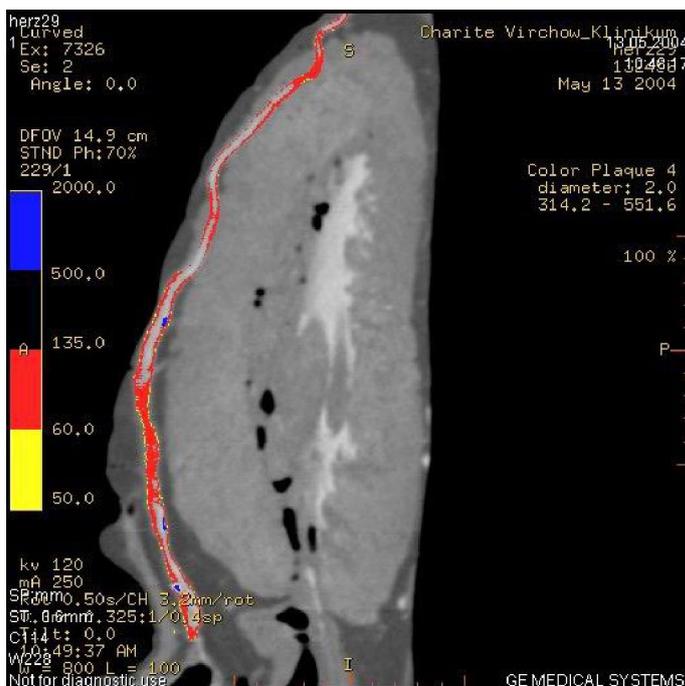


Abb. 10 Markierung des gesamten RIVA mit Color-Coded-Plaque (Herz 29)

Zunächst wurden empirisch Dichtegrenzen für Kalk, Kontrastmittel, fibröse Anteile und Lipid festgelegt, indem in den Querschnittsbildern an visuell ausgewählten Bereichen die Dichte vermessen wurde. Nachdem für jedes Gewebe (fibrotische Plaqueanteile) bzw. Material (Cholesterinablagerungen, Kalk, Kontrastmittel) jeweils 30 Dichtewerte vorlagen, wurde aus ihnen ein Mittelwert berechnet, und es wurden aus diesen empirischen Werten die in der Arbeit verwendeten Dichtegrenzen für die vier Plaquebestandteile festgelegt.

Die Dichtewerte für Lipid lagen zwischen 50 und 60 HU, diejenigen für fibrotische Anteile zwischen 60 und 135 HU, diejenigen für das Kontrastmittel zwischen 135 und 500 und die Grenzen für kalzifizierte Plaques lagen zwischen 500 und 2000 HU.

Diese Dichtegrenzen wurden im Programm gespeichert und wurden für alle 30 Herzen verwendet.

Jedem Dichteintervall wurde eine Farbe zugeordnet und so eine farbige Darstellung des Gefäßsegmentes und seiner Plaqueanteile gewährleistet: Fettanteile wurden gelb markiert, fibrotische Anteile rot, das Lumen blieb farblos, Kalk wurde blau dargestellt.

Tabelle 4: Manuell ermittelte Dichtewerte in Hounsfield-Units (HU)

Lipid	Yellow	50-60 HU
fibrotisches Material	Red	60-136 HU
Kontrastmittel im Gefäßlumen	White	135-500 HU
Kalk	Blue	500-2000 HU

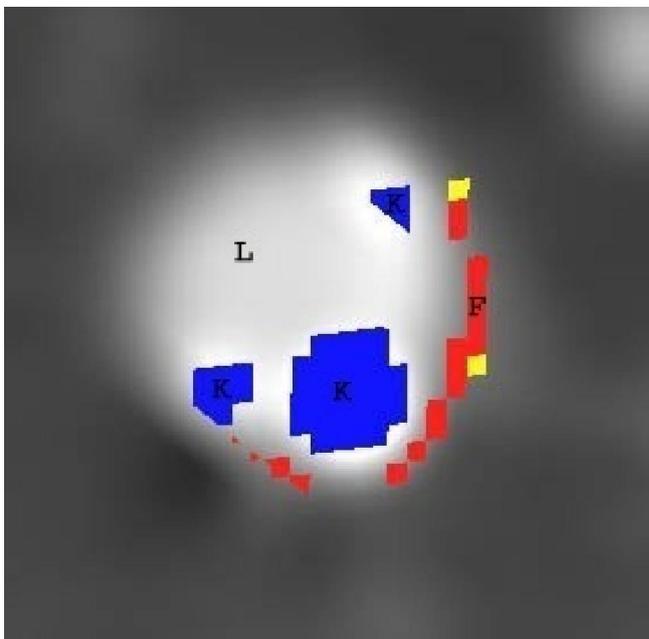


Abb. 11 Farbkodierung eines CT-Querschnittsbildes (Herz 19, RCA, Seg. 2)

Koronararterienquerschnitt mit einer dreiteiligen Kalkplaque (L Lumen, K Kalk, F fibrotisches Material)

4.3 Histopathologische Untersuchung der Koronargefäße

Nach Durchführung der computertomographischen Untersuchung folgte als nächster Arbeitsschritt die Abtrennung der Koronararterien. Die rechte und linke Koronararterie (RCA und LCA) wurden jeweils am Ostium abgetrennt, der Ramus interventricularis anterior (RIVA) verblieb am Hauptstamm der LCA, der Ramus circumflexus (RCX) wurde an seinem Abgang aus dem Hauptstamm der LCA abgetrennt. Danach wurde jede Arterie in 5mm lange Blöcke geteilt, die zur Orientierung für die nachfolgende Untersuchung farbig markiert wurden. Der erste Block wurde schwarz markiert, der zweite rot, der dritte gelb, der vierte grün und der fünfte blau. Danach wiederholte sich die Farbreihe. Die Gefäßstücke wurden nach Entwässerung und Entkalkung in Paraffin eingebracht und der Paraffinblock danach am Mikrotom geschnitten. Pro 5mm-Block wurden nach jeweils 1 mm zwei Schnitte angefertigt, von denen einer eine Eliastica-van-Gieson-Färbung (EVG), der andere eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) erhielt. Insgesamt erhielt man so pro 5mm-Block 10 Schnitte. Diese wurden auf Objektträgern fixiert und für die nachfolgende Untersuchung und den Vergleich mit den CT-Aufnahmen beschriftet. Zur Auswertung wurden die Elastica-gefärbten Schnitte verwendet, die HE-gefärbten Schnitte dienten als Referenz bei qualitativen Fragestellungen.

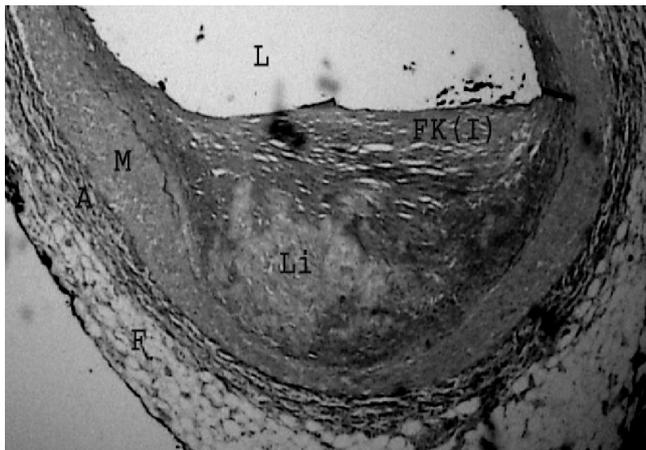


Abb 12 a

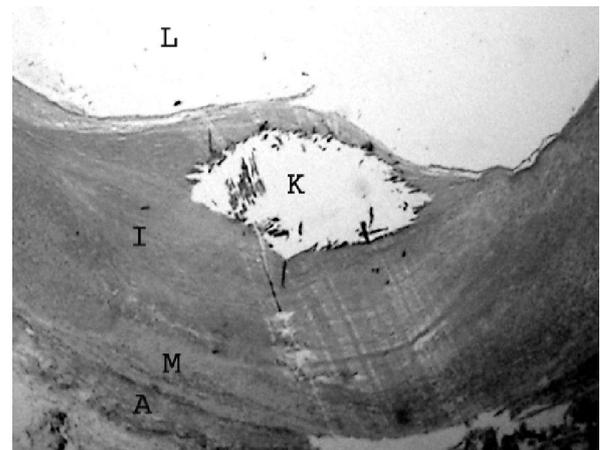


Abb 12 b

Abb. 12 Histologische Darstellung einer (a) Lipidplaque (Herz 19, RCA, Seg. 4) und einer (b) Kalkplaque (Herz 19, RIVA, Seg.6); **F** epikardiales Fettgewebe, **A** Adventitia, **M** Media, **I** Intima, **L** Lumen, **Li** Lipid, **FK** Fibröse Kappe, **K** Kalk

4.3.1 Vergleich der CT-Aufnahmen mit den histopathologischen Schnitten

Für die Vermessung der Arterienschnitte wurde das Mikroskop „Axiostar Plus“ der Firma Zeiss verwendet. Die Bilder wurden mit dem Programm „JQ Easy Measure 1.3.1“ von INTEQ Informationstechnik ausgewertet.

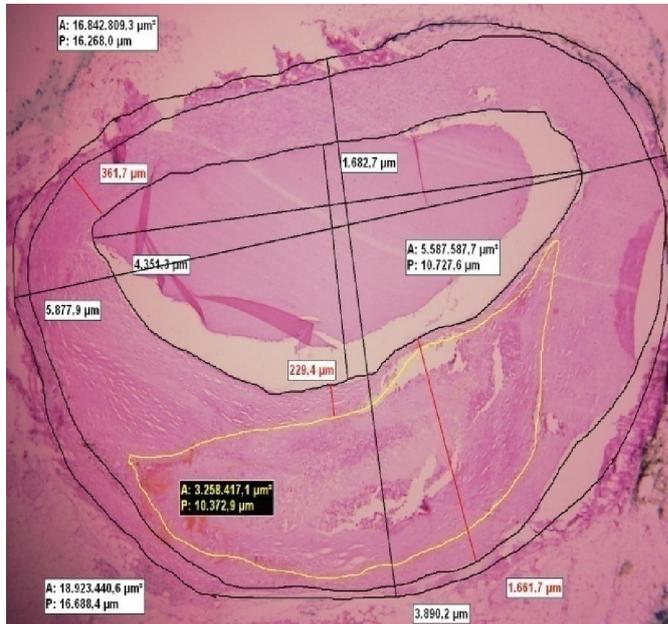


Abb. 13 *Plaquermessung im histologischen Schnitt.*

Bei diesem Vorgang wurde aus den eben erwähnten Schnitten jeweils der mit dem CT-Bild korrelierende ausgewählt und manuell vermessen.

Da bei der CT-Untersuchung vom Ostium ab gemessen wurde und die Gefäße in natura auch direkt an ihren Ostien abgetrennt worden waren, stimmte das jeweils erste CT-Querschnittsbild der Bildserie mit dem ersten histologischen Schnittpräparat des proximalsten, also ersten, schwarzen Paraffinblock des passenden Gefäßes überein. Dabei entsprachen drei CT-Schnittbilder jeweils einem Millimeter Gefäßlänge.

4.4 Ausschlußkriterien

In der Arbeit wurde aufgrund von unbefriedigender Kontrastmittelanreicherung in 30% der Fälle das Segment V vollständig ausgeschlossen.

Wie bereits beschrieben wurden die Nebenäste 9, 10, 12 und 14 ausgeschlossen, da nur die Hauptarterienäste untersucht werden sollten. In die Auswertung aufgenommen wurden schließlich die Segmente 1-4, 6-8, 11, 13 und 15.

Wegen einer generellen Überschätzung der Kalkflächen im CT durch ihre hohe Dichte wurden Plaques mit einer Kalkfläche von über 25mm² ausgeschlossen, da die Überschattung aller übrigen Strukturen der Plaque zu ausgeprägt war.

Weiterhin wurden Plaques ausgeschlossen, die in der Histologie gleichzeitig Kalk- und Lipidanteile aufwiesen, da durch die hohen Dichtewerte von Kalkplaques im CT und der daraus resultierenden Überschattung ihrer Umgebung kein anderer Plaquebestandteil mehr abgegrenzt werden konnte und es somit unmöglich war, im CT die Lipidanteile zu erkennen, die gleichzeitig mit Kalkanteilen vorlagen.

Insgesamt wurden 359 Plaques in der CT vermessen, von denen 265 (74%) den oben genannten Auswahlkriterien entsprachen und schließlich in die vergleichende Auswertung aufgenommen wurden.

4.5 Interobservervariabilität

Ziel dieser Untersuchung war, die Übereinstimmung des Ergebnisses sowohl für die Erkennung und Größenbestimmung einzelner Plaques als auch in Bezug auf die Gesamtplaquelast herauszufinden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden im Ergebnisteil mit bereits durchgeführten Erstmessungen verglichen.

Die Messungen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Sie wurden unter den gleichen Bedingungen erstellt, die Auswahl der Segmente erfolgte ausgehend von den AHA-Kriterien manuell anhand der visuellen Einschätzung des jeweiligen Untersuchers.

Alle Vermessungen und Vergleiche der CT-Bilder und histologischen Schnitte erfolgten unabhängig voneinander, die Ergebnisse wurden erst nach Abschluß beider Untersuchungen bekanntgegeben.

Hatte ein Untersucher in einem AHA-Segment mehr Plaques vermessen als der andere Untersucher, wurden die beiden Plaques verglichen, die in ihrer Lokalisation in der Arterie am besten miteinander übereinstimmten. Die andere Plaque wurde ausgeschlossen.

In die Auswertung konnten von den 265 Plaques 159 Plaques mit den Daten der anderen Messung verglichen werden. Davon waren 57 Kalkplaques, 31 Lipidplaques und die restlichen 71 fibrotische Plaques.

(Auch in der anderen Arbeit konnten nur 229 von ursprünglich 349 Plaques tatsächlich ausgewertet werden.)

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software „SPSS 12.0“ für Windows. Es wurden Korrelationsanalysen angefertigt, um die CT- und die CCP-Meßwerte mit den histopathologischen Daten zu vergleichen. Die Güte der Korrelation wird mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Bravais und Pearson dargestellt. Die Ergebnisse waren ohne Ausnahme signifikant mit $p < 0,01$.

Die graphische Darstellung erfolgte durch Scatter-Plots und Bland-Altman-Plots.

Der **Scatter-Plot** stellt die lineare Korrelation zweier Parameter dar (angegeben werden der Korrelationskoeffizient, die Formel der Geradengleichung ($y = bx + a$) sowie der Standardfehler (SEE = standard error of the estimate)), während die graphische Darstellung in Form eines **Bland-Altman-Plots** den Vergleich zweier Methoden ermöglicht (in dieser Arbeit die Computertomographie, die Histologie und die Software „Color-Coded-Plaque“), die denselben Parameter (hier die Plaquefläche bzw. das Plaquevolumen) messen. Auf der y-Achse wird die Differenz des betrachteten Parameters beider Methoden, auf der x-Achse das arithmetische Mittel des Parameters der zu vergleichenden Methoden aufgetragen. Eine Über- oder Unterschätzung des betrachteten Parameters wird durch eine negative bzw. positive Differenz zwischen den Methoden angezeigt.

Des Weiteren wurde der **relative Fehler** berechnet, der sich in der computertomographischen Untersuchung, verglichen mit dem Goldstandard Histologie, ergab.

Der relative Fehler berechnet sich als Quotient der Differenz beider Meßgrößen (Minuend ist der gemessene Wert, Subtrahend der richtige Wert, in der vorliegenden Arbeit also der histologische Wert) und dem Subtrahend dieser Differenz.

$$f = \frac{\mathbf{x}_a - \mathbf{x}_r}{\mathbf{x}_r}$$

f ist der relative Fehler. **x_a** ist hier der gemessene CT-Wert, **x_r** der Histologie-Wert.

Hier muß beachtet werden, daß es sich um den mittleren relativen Fehler handelt. Die Größe der histologisch bestimmten Plaques ist jedoch sehr ausschlaggebend dafür, wie groß dieser Fehler wird. Er ist bei sehr kleinen **x_r** – Werten viel höher, bei großen **x_r** – Werten kleiner. Das bedeutet, daß die Erkennung großer Plaques in der CT bessere Übereinstimmung mit den tatsächlich vermessenen histologischen Schnitten als die kleiner Plaques. Die „Limits of

agreement“ sind definiert als die 1,96-fache Standardabweichung der mittleren Differenz beider miteinander verglichenen Meßmethoden. Lag der relative Fehler außerhalb der „Limits of agreement“ des mittleren relativen Fehlers der untersuchten Plaqueart, galt die korrelierende histologische Plaque als zu klein, um sicher in der CT erkannt zu werden. Von dem Punkt, der am weitesten vom 0-Punkt entfernt und über der parallel zur x-Achse verlaufenden Kennlinie zur Markierung der zweifachen Standardabweichung lag, wurde ein Lot auf die x-Achse gefällt. Dieser Wert galt somit als Grenzwert der Erkennbarkeit von Plaques durch die computertomographische Untersuchung.

Schließlich wurden die **Sensitivität** und die **Spezifität** der CT- und der CCP-Untersuchung berechnet und in Vierfeldertafeln dargestellt.

5. Ergebnisse

5.1 Vergleich der CT-Aufnahmen mit den histopathologischen Schnitten

Von 359 CT-Gefäßquerschnitten entsprachen 265 den Auswahlkriterien.

In der CT wurden 37 Lipidplaques, 78 Kalkplaques und 91 fibröse Plaques gefunden und anschließend mit den korrelierenden histologischen Schnitten verglichen. Die übrigen 59 Gefäßquerschnitte waren plaquefrei.

Die Befunde der CT-Untersuchung konnten wie folgt eingeteilt werden:

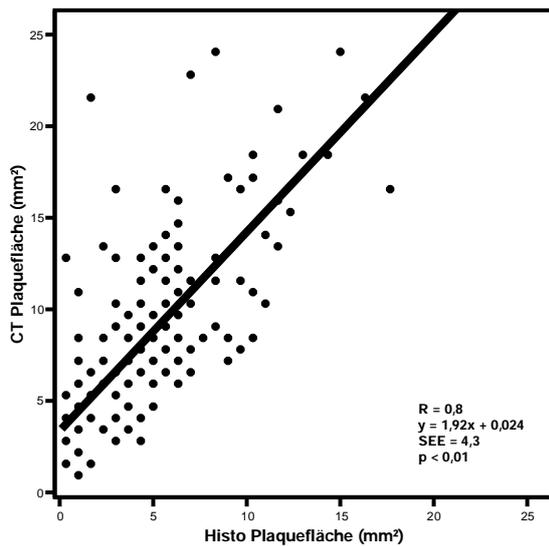
Tabelle 5: Untersuchungsbefunde der Computertomographie (visuell ermittelt)

Befund	Anzahl	Prozent
Keine atherosklerotische Plaque vorhanden	59	22
Fibrotische Plaque	91	34
Lipidplaque	37	14
Kalkplaque	78	29
Summe	265	100

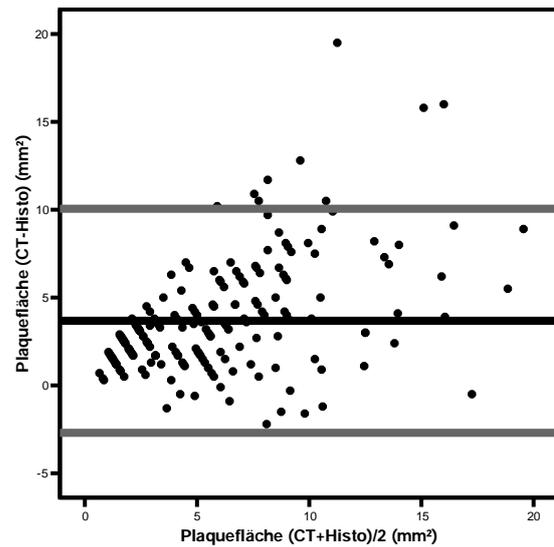
5.1.1 Gesamtplaquefläche

In der **Grafik 1 a** wurde die CT-Plauefläche gegen die Histologie-Plauefläche aufgetragen. Zu sehen ist eine signifikante und gute Korrelation zwischen CT-Plauefläche und Histologie-Plauefläche ($p < 0,01$, $r = 0,8$).

Der in der **Grafik 1 b** dargestellte Bland-Altman-Plot zeigt die systematische Überschätzung der CT-Werte. Die mittlere Abweichung der CT-Werte von den histologischen Werten beträgt $3,7 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $6,2 \text{ mm}^2$.

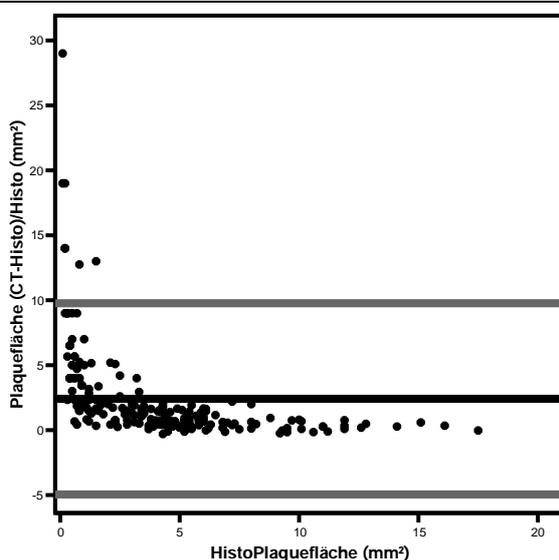


1 a



1 b

Grafik 1 Korrelation (a) und mittlere Abweichung (b) der CT- und Histologie-Werte beim Vergleich der Gesamtplaueflächen



In der **Grafik 1 c** ist der mittlere relative Meßfehler der CT-Untersuchung dargestellt. Er beträgt $f = 2,4$.

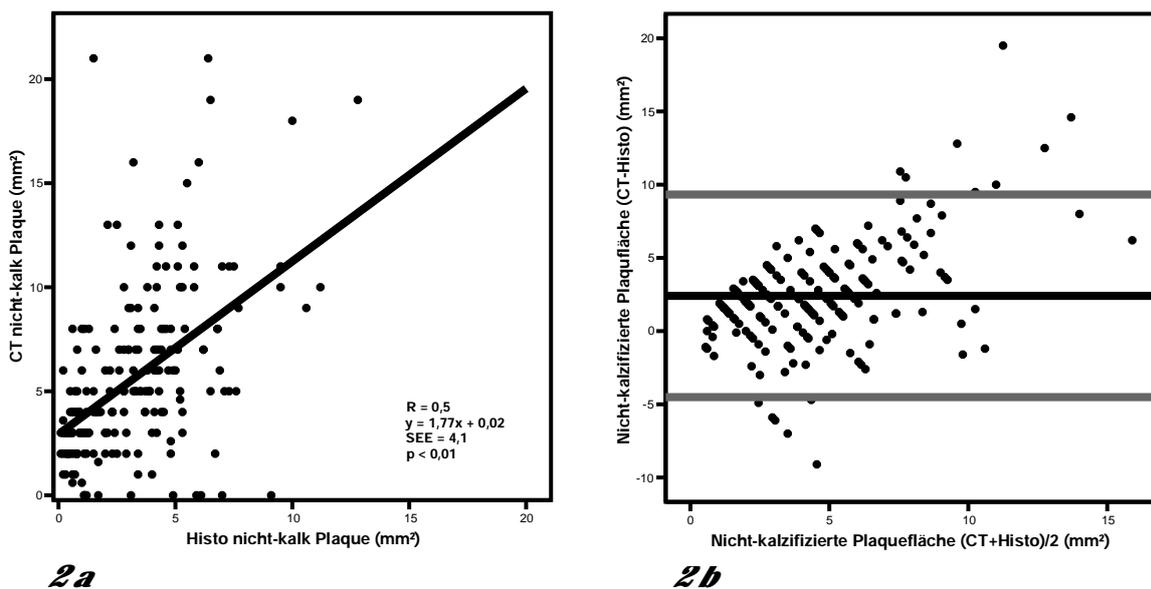
Der Grenzwert zur sicheren Erkennbarkeit der Plaues durch die CT-Untersuchung liegt bei einer histologischen Plauefläche von $1,5 \text{ mm}^2$.

Grafik 1 c Mittlerer relativer Meßfehler

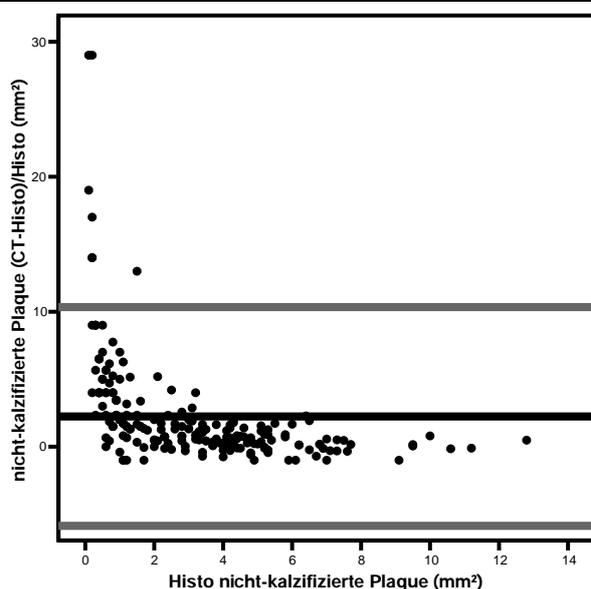
5.1.2 Fläche der nicht-kalzifizierten Plaques

In der **Grafik 2 a** wurde die nicht-kalzifizierte Plaquefläche in der CT gegen die histologische aufgetragen. Sie zeigt eine signifikante, aber nur mäßige Korrelation zwischen CT- und Histologie-Werten. ($p < 0,01$, $r = 0,5$).

Der in der **Grafik 2 b** dargestellte Bland-Altman-Plot zeigt die systematische Überschätzung der CT-Werte. Die mittlere Abweichung der CT-Werte von den histologischen Werten beträgt $2,4 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $6,8 \text{ mm}^2$.



Grafik 2 Korrelation (a) und mittlere Abweichung (b) der CT- und Histologie-Werte beim Vergleich der nicht-kalzifizierten Plaqueflächen



In der **Grafik 2 c** ist der mittlere relative Meßfehler der CT-Untersuchung dargestellt. Er beträgt $f = 2,2$.

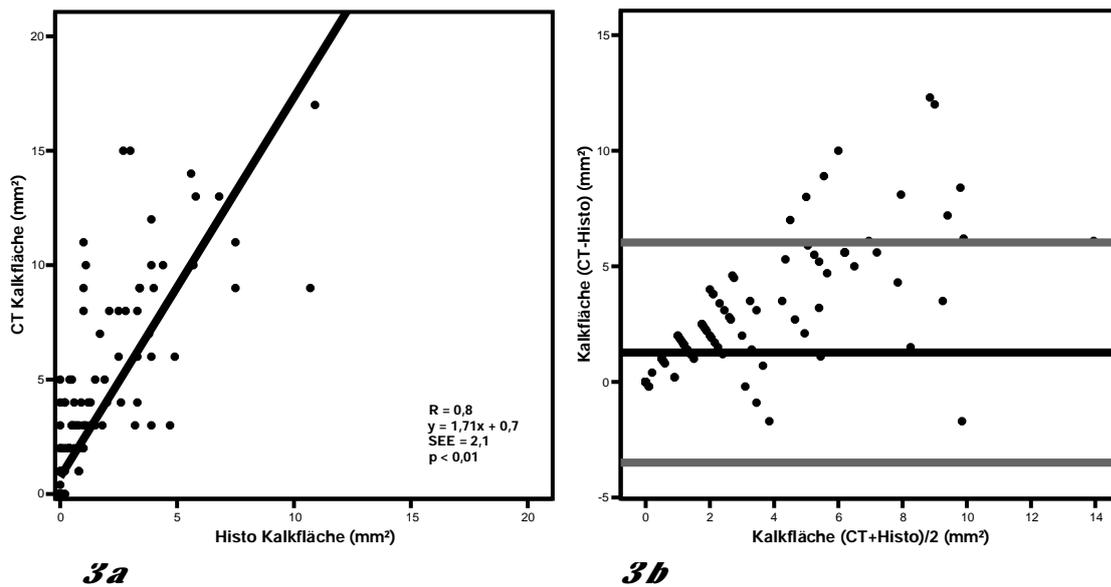
Der Grenzwert zur sicheren Erkennbarkeit der Plaques durch die CT-Untersuchung liegt bei einer histologischen Plaquefläche von $1,5 \text{ mm}^2$.

Grafik 2 c Mittlerer relativer Meßfehler

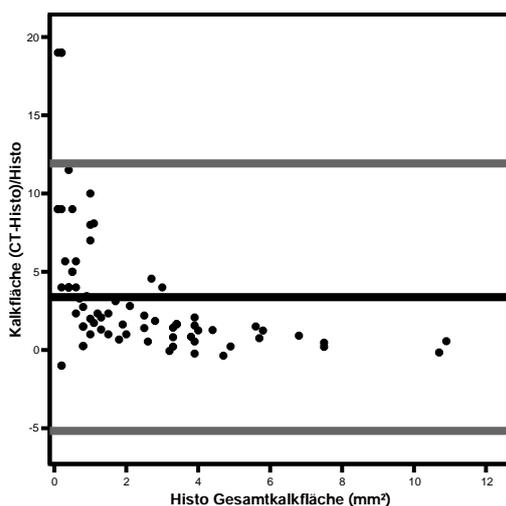
5.1.3 Fläche der Kalkplaques

In der **Grafik 3 a** wurde die kalzifizierte CT-Plauefläche gegen die kalzifizierte Histo-Plauefläche aufgetragen. Sie zeigt eine signifikante und gute Korrelation zwischen CT- und Histologie-Werten ($p < 0,01$, $r = 0,8$).

Der in der **Grafik 3 b** dargestellte Bland-Altman-Plot zeigt die systematische Überschätzung der CT-Werte. Die mittlere Abweichung der CT-Werte von den histologischen Werten beträgt $1,3 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $4,7 \text{ mm}^2$. Eine in der CT dargestellte Kalkplaue war durchschnittlich $2,1 \text{ mm}^2$ groß, in der Histologie $0,8 \text{ mm}^2$.



Grafik 3 Korrelation (a) und mittlere Abweichung (b) der CT- und Histologie-Werte beim Vergleich der Kalk-Plaueflächen



In der **Grafik 3 c** ist der mittlere relative Meßfehler der CT-Untersuchung dargestellt. Er beträgt $f = 3,4$.

Der Grenzwert zur sicheren Erkennbarkeit der Plaues durch die CT-Untersuchung liegt bei einer histologischen Plauefläche von $0,2 \text{ mm}^2$.

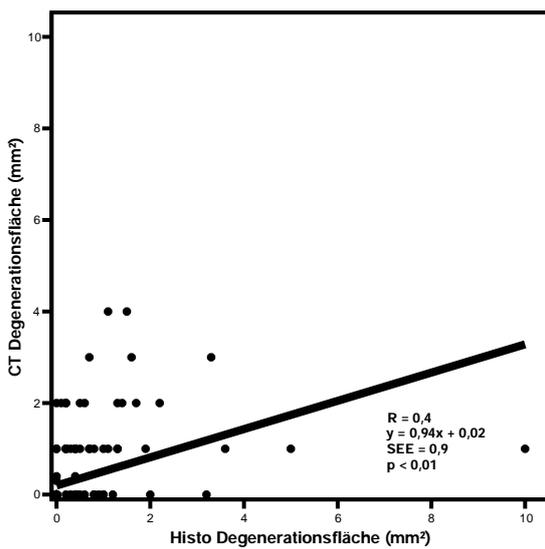
Grafik 3 c

Mittlerer relativer Meßfehler

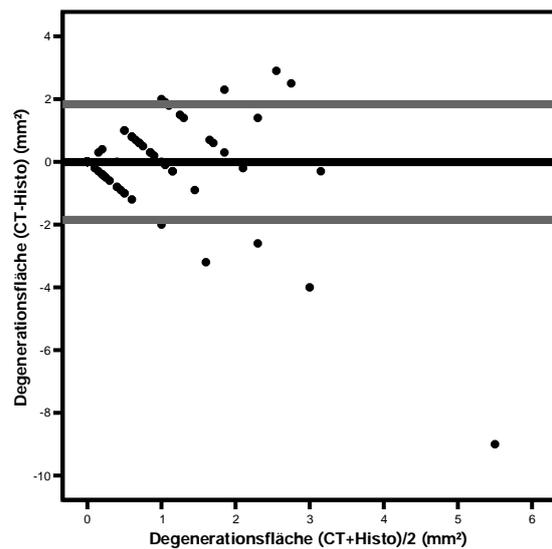
5.1.4 Fläche der Lipidplaques

In der **Grafik 4 a** wurde die CT-Lipidplaquefläche gegen die Histo-Lipidplaquefläche aufgetragen. Sie zeigt eine signifikante, aber nur mäßige Korrelation zwischen CT- und Histologie-Werten ($p < 0,01$, $r = 0,5$).

Der in der **Grafik 4 b** dargestellte Bland-Altman-Plot zeigt die systematische Überschätzung der CT-Werte. Die mittlere Abweichung der CT-Werte von den histologischen Werten beträgt $-0,007 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $1,8 \text{ mm}^2$. Eine in der CT dargestellte Lipidplaque war durchschnittlich $0,29 \text{ mm}^2$ groß, in der Histologie $0,30 \text{ mm}^2$.

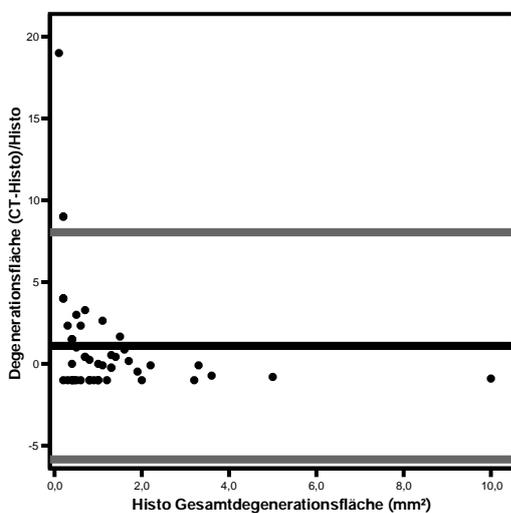


4a



4b

Grafik 4 Korrelation (a) und mittlere Abweichung (b) der CT- und Histologie-Werte beim Vergleich der Lipid-Plaueflächen



Grafik 4 c Mittlerer relativer Meßfehler

In der **Grafik 4 c** ist der mittlere relative Meßfehler der CT-Untersuchung dargestellt.

Er beträgt $f = 1,1$.

Ein Grenzwert zur sicheren Erkennbarkeit ist aufgrund der schlechten Sensitivität der CT-Untersuchung für die Lipidplaueerkennung nicht durch diesen Graphen darstellbar.

5.1.5 Gesamtplaquelast in der CT

Zur Detektion von vulnerablen Plaques ist nicht nur die Untersuchung der Plaquemorphologie wichtig, sondern auch die Bestimmung der Gesamtplaquelast, die mit dem Vorkommen von vulnerablen Plaques korreliert. Es wurde daher die histologisch ermittelte Gesamtplaquelast mit der in der CT-Untersuchung erhaltenen Gesamtplaquelast verglichen. Im Rahmen der Variabilitätsprüfung wurde die Gesamtplaquelast aller Untersuchungsmethoden mit denen der ersten Arbeit verglichen.

Tabelle 6: Gesamtplaquelast in der CT-Untersuchung und in der Histologie

Untersuchungs- methode Plaquetart	CT in mm²	Histologie in mm²	Faktor CT- Überschätzung
Kalkplaquefläche	433	173	2,50
Nicht-Kalk-Fläche	1136	642	1,77
Lipidplaquefläche	59	61	0,97
Summe	1628	876	1,86

Durchschnittlicher Überschätzungsfaktor ist 1,75

Mithilfe der Gesamtplaqueberechnung konnte der Faktor berechnet werden, um den die CT-Untersuchung die jeweils ermittelten Plaquetarten in ihrer Größe überschätzt hat. Dabei fällt der Überschätzungsfaktor für die Kalkplaques aufgrund des Blooming-Effektes mit einem Wert von 2,5 deutlich größer aus als für die anderen Werte. Je geringer die Dichte der Plaque ist, desto genauer ist die korrelierende Größe in der CT-Untersuchung.

5.1.6 Sensitivität und Spezifität der CT-Untersuchung

5.1.6.1 Kalkplaque-Erkennung

Für die Darstellung der Sensitivität und der Spezifität der CT-Untersuchung wurden die Ergebnisse der Computertomographie und der Histologie in einer Vierfeldertafel verglichen.

Von den 74 in der Histologie erkannten Kalkplaques wurden 72 in der CT-Untersuchung als solche erkannt. Von den 131 nicht-kalzifizierten Plaques, die in der Histologie gefunden wurden, erkannte die Computertomographie 124.

Tabelle 7: Vierfeldertafel für Kalkplaques (CT-Histologie)

CT \ Histologie		Histologie		Summe
		Kalk	Kalk	
CT Kalk	-	124	2	126
CT Kalk	+	7	72	79
Summe		131	74	205

Dies entspricht einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 95%.

5.1.5.2 Lipidplaque-Erkennung

Von den 49 in der Histologie erkannten Lipid-Plaques wurden 34 in der CT-Untersuchung ebenfalls erkannt. Von den 156 nicht-lipidhaltigen Plaques, die in der Histologie gefunden wurden, wurden 151 in der Computertomographie als nicht lipidhaltig erkannt.

Tabelle 8: Vierfeldertafel für Lipidplaques (CT-Histologie)

CT \ Histologie		Histologie		Summe
		Lipid	Lipid	
CT Lipid	-	151	15	166
CT Lipid	+	5	34	39
Summe		156	49	205

Dies entspricht einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 97%.

5.2 Auswertung der Color-Coded-Plaque-Untersuchung

Das Ziel des Programms „Color Coded Plaque“ ist, die koronare Plaquelast sowohl quantitativ durch Volumenmessung der Plaques als auch qualitativ durch differenzierte Darstellung der einzelnen Plaquebestandteile automatisch zu ermitteln.

Um die Möglichkeiten dieses Programmes zu evaluieren, wurden die CCP-Meßwerte sowohl mit den manuell vermessenen CT-Werten als auch mit den Histologieschnittbildern verglichen. Der Vergleich mit den CT-Bildern diente der direkten Überprüfung der Programmfunktion, da jeweils die gleichen Bilder im einen Fall manuell, im anderen farbkodiert automatisch ausgewertet wurden. Fehlende Übereinstimmung der erkannten Plaques kann hier nur durch eine falsche Farbkodierung, nicht aber durch falsche Zuordnung entstehen.

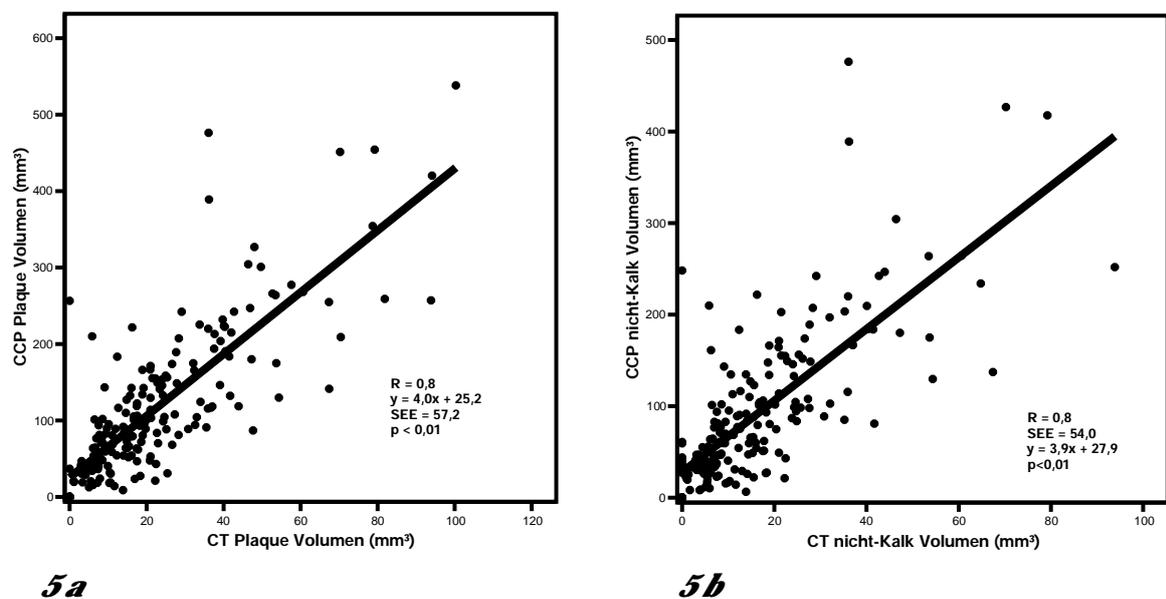
Um auch die histologischen Schnitte einheitsgleich mit den CCP-Volumenwerten vergleichen zu können, wurde ein Faktor eingeführt, der aus den Plaqueflächen mit Hilfe der Querschnittsfläche der Plaque und der Segmentlänge, in welchem die Plaque gefunden wurde, einen Plaquevolumenwert ermittelte.

5.2.1 CT-CCP

5.2.1.1 Gesamtplaquvolumen und Volumen nicht-kalzifizierte Plaques

Die Korrelation von CCP-Volumenwerten und manuell vermessenen CT-Werten wurde in die Arbeit mit aufgenommen, um die Abweichungen der automatischen Vermessung der CCP-Software zu erklären.

Da die Ausdehnung der Plaque in die Höhe nur eine wenige Millimeter beträgt, überschätzt ein Volumenwert, der sich auf ein ganzes Gefäßsegment bezieht, dessen Länge einige Zentimeter betragen kann, den wirklichen Plaquevolumenwert systematisch. Die Korrelationen waren signifikant und sowohl für das Gesamt-Plaque-Volumen wie auch für das Volumen der nicht-kalzifizierten Plaques gut ($p < 0,01$, $r = 0,8$).



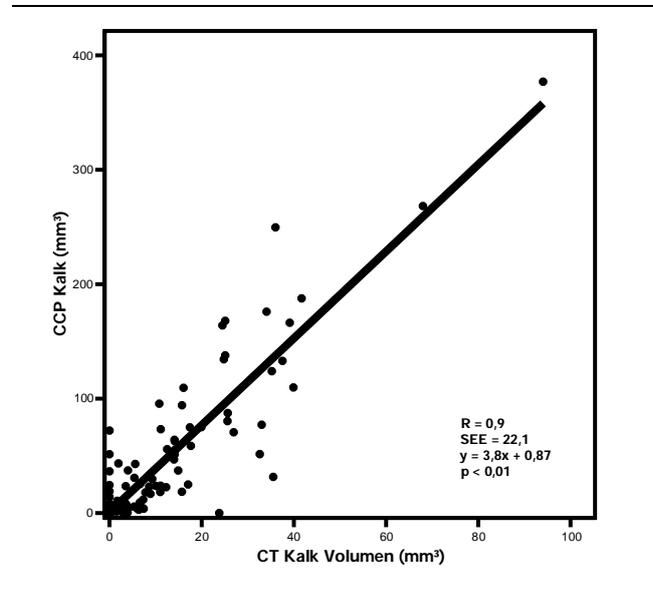
Grafik 5 Korrelation der manuell vermessenen CT-Werte mit den automatisch berechneten CCP-Werten. Verglichen wurden (a) das **Gesamt-Plaque-Volumen** und (b) das **Volumen der nicht-kalzifizierten Plaques**

5.2.1.2 Vergleich des Lipidplaque-Volumens

Wegen verschiedener Gründe konnte mithilfe der CCP das Volumen von lipidhaltigen Plaques nicht dargestellt werden. Diese Gründe werden im Diskussionsteil eingehender besprochen.

5.2.1.3 Vergleich des Kalkvolumens

Die Korrelation der manuell vermessenen und durch CCP berechneten Kalkvolumina war signifikant und sehr gut ($p < 0,01$, $r = 0,9$).



Grafik 5 c

Korrelation der manuell vermessenen CT-Werte mit den automatisch berechneten CCP-Werten.

Beispiel: Kalkplaques

Wie auch für die CT-Untersuchung können nun anhand der Ergebnisse der CCP-Untersuchung die Sensitivität und die Spezifität dieser Untersuchung in einer Vierfeldertafel dargestellt werden. Von den 71 Kalkplaques, die in den CT-Aufnahmen gefunden wurden, erkannte die CCP 70. Von den 116 in der CT als nicht-kalzifiziert erkannten Plaques fand die CCP 94 Plaques.

Tabelle 9: Vierfeldertafel für Kalkplaques (CCP-CT)

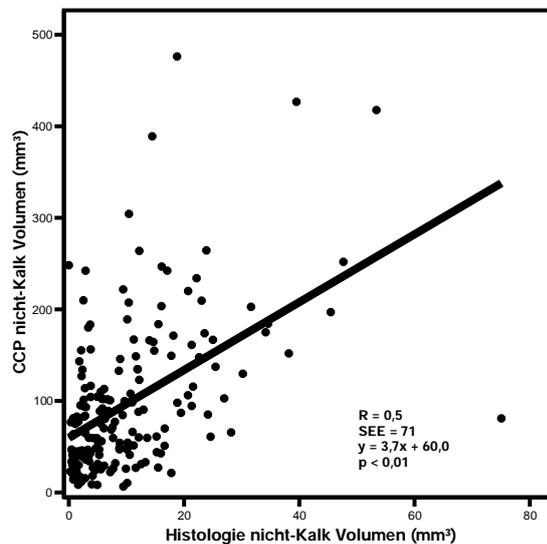
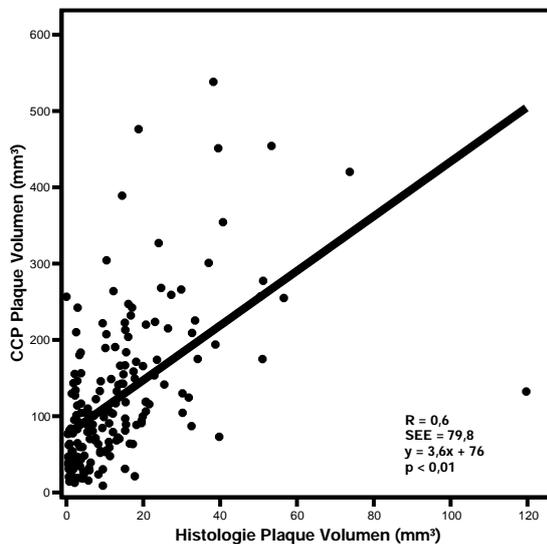
CCP \ CT	CT	CT Kalk -	CT Kalk +	Summe
CCP Kalk -	-	94	1	95
CCP Kalk +	+	22	70	92
Summe		116	71	187

Dies entspricht einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 81%.

5.2.2 Vergleich Histologie mit der CCP-Untersuchung

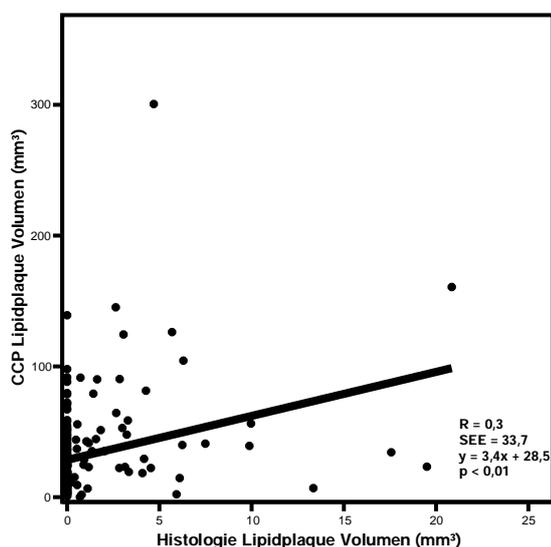
5.2.2.1 Gesamtplaquevolumen und Volumen nicht-kalzifizierte Plaques

Die Korrelation der manuell vermessenen Histologie-Schnitte und der durch die CCP-Software berechneten Plaquegrößen war signifikant, jedoch nur mäßig. ($p < 0,01$, $r = 0,6$ (Gesamtplaquevolumen), $r = 0,5$ (nicht-kalzifizierte Plaques)).



Grafik 6 Korrelation der manuell vermessenen Größen der Histologie-Schnitte mit den automatisch berechneten CCP-Werten. Verglichen wurden (a) das **Gesamt-Plaque-Volumen** und (b) das **Volumen der nicht-kalzifizierten Plaques**

5.2.2.2 Lipidplaques

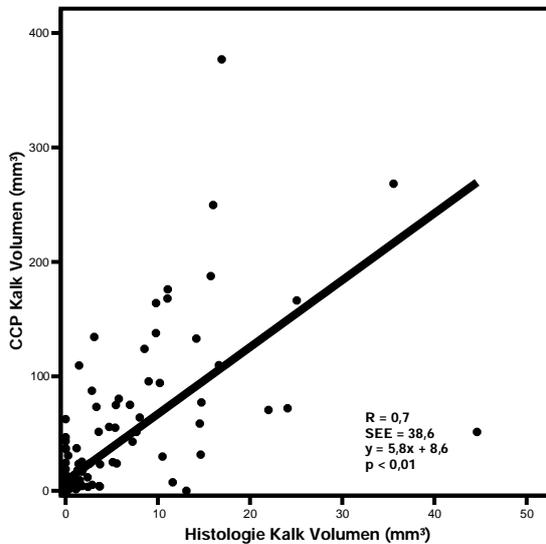


Lipidplaques konnten mit den verwendeten Dichtewerten von Colour Coded Plaque nicht eindeutig bestimmt werden. Es konnten daher keine Werte für die Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Die Korrelation Histologie – CCP ist signifikant, aber nicht gut ($p > 0,01$, $r = 0,3$).

Grafik 6c Vergleich der Lipidplaques
Histologie - CCP

5.2.2.3 Kalkvolumen

Die Korrelation der manuell vermessenen Histologie-Schnitte und der durch die CCP-Software berechneten Kalkvolumina war signifikant und gut. ($p < 0,01$, $r = 0,7$).



***Grafik 6 d** Korrelation der manuell vermessenen Histologie-Werte mit den automatisch berechneten CCP-Werten für Kalkplaques.*

Die Sensitivität und die Spezifität der CCP-Untersuchung bezüglich der korrekten Erkennung der in der Histologie eindeutig dargestellten Plaques werden wiederum in einer Vierfeldertafel dargestellt. Von den 71 Kalkplaques, die in den Histologie-Schnitten gefunden wurden, erkannte die CCP 69. Von den 115 in den Schnitten als nicht-kalzifiziert erkannten Plaques fand die CCP 92 Plaques.

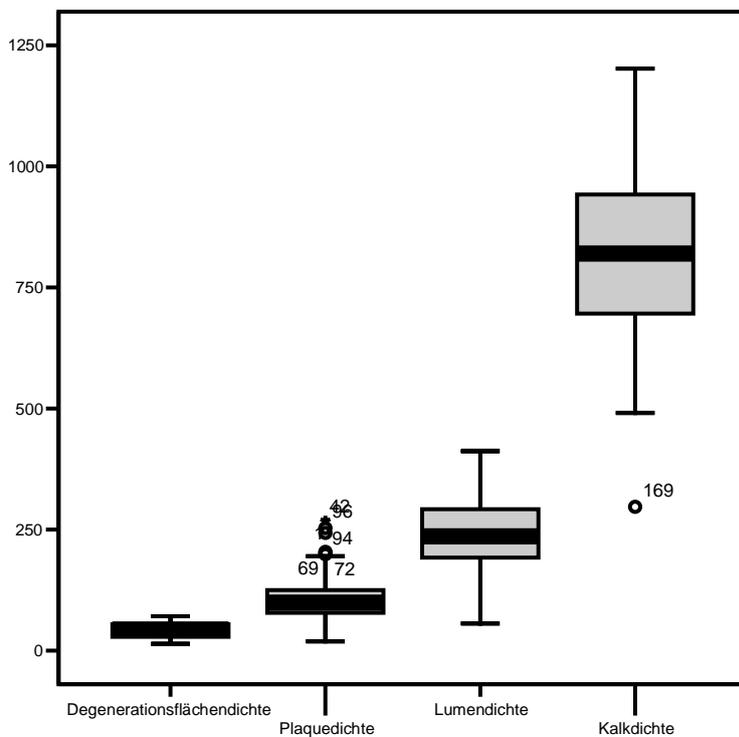
Tabelle 10: Vierfeldertafel Kalkplaques (CCP-Histologie)

		Histologie		Summe
		Kalk -	Kalk +	
CCP	Kalk -	92	2	94
	Kalk +	23	69	92
Summe		115	71	186

Dies entspricht einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 80%.

5.3 Dichtemessungen

Die folgenden Dichtemessungen wurden manuell an den in den CT-Aufnahmen gefundenen und in der Histologie bestätigten Strukturen vorgenommen. Die Grafik zeigt vier Boxplots, die jeweils einer Plaque-Struktur entsprechen. In jeder sind alle gemessenen Dichtewerte enthalten, die für jede Plaque-Struktur manuell vermessen wurden.



Grafik 7

Tabelle 11: Dichtewerte der einzelnen Plaquebestandteile

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Lipidplaque	32	14	71	42,31	14,75
Plaquedichte	162	19	268	104,54	44,64
Lumendichte	170	56	412	238,01	73,68
Kalkdichte	70	297	1202	819,57	180,98

Die Dichtewerte sind in Hounsfield Units (HU) angegeben.

5.4 Untersuchung der Interobservervariabilität: Vergleich der Ergebnisse der Erst- und Zweitauswertung

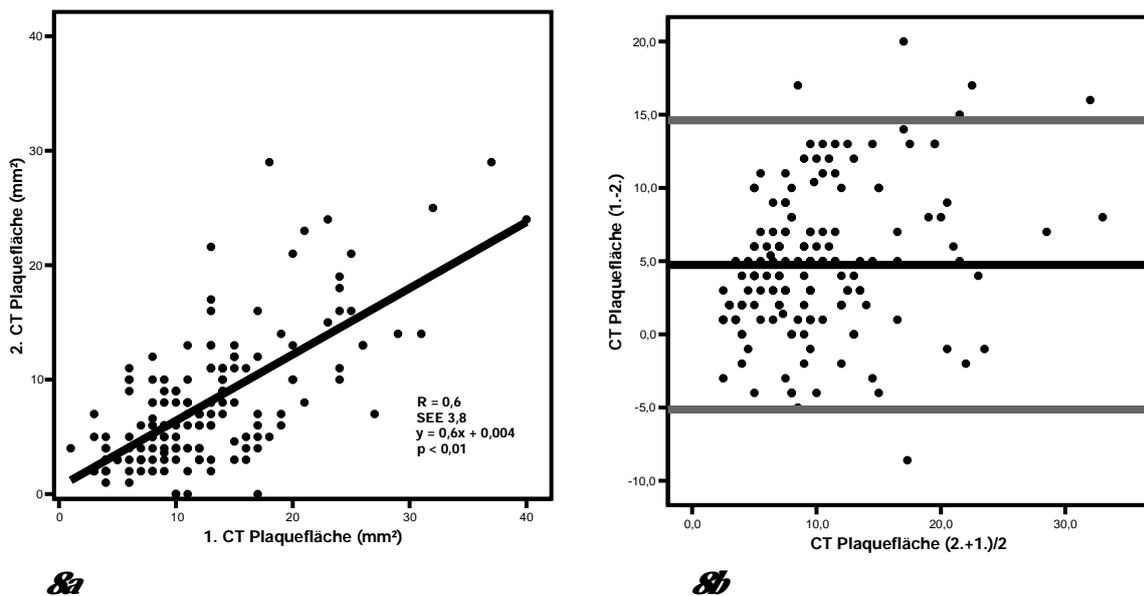
Die Achsenbeschriftung zeigt den Vergleich der Erst- und Zweitmessung durch die Abkürzungen „1.“ für die Erstmessung und „2.“ für die Zweitmessung.

Die Erstmessung wurde auf die x-Achse aufgetragen, die Zweitmessung auf die y-Achse.

5.4.1 Vermessungen der CT-Aufnahmen

5.4.1.1 Gesamtplaquefläche

In der **Grafik 7** wurden die CT-Gesamtplaqueflächen der Erst- und der Zweitmessung miteinander verglichen. Die Korrelation war signifikant und gut ($p < 0,01$, $r = 0,7$). Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot erkennt man eine systematische Überschätzung der Werte der Zweitmessung durch die der Erstmessung. Die mittlere Abweichung betrug $4,7 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $9,7 \text{ mm}^2$.

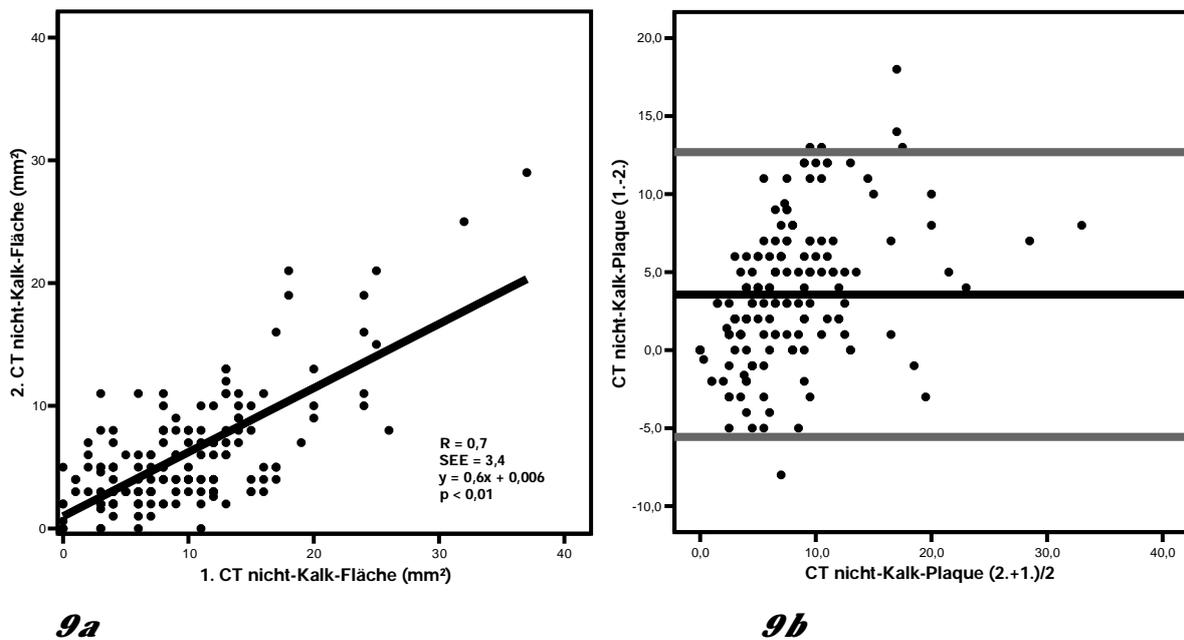


Grafik 8 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Gesamtplaqueflächen** in den CT-Aufnahmen

5.4.1.2 Fläche der nicht-kalzifizierten Plaques

In der **Grafik 9** wurde die nicht-kalzifizierte CT-Plauefläche der Zweitmessung auf die nicht-kalzifizierte CT-Plauefläche der Erstmessung aufgetragen. Es ergab sich eine signifikante gute Korrelation ($p < 0,01$, $r = 0,7$).

Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot erkennt man eine systematische Überschätzung der Werte der Erstmessung durch die der Zweitmessung. Die mittlere Abweichung der Zweitmessungswerte betrug $3,6 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $8,9 \text{ mm}^2$.

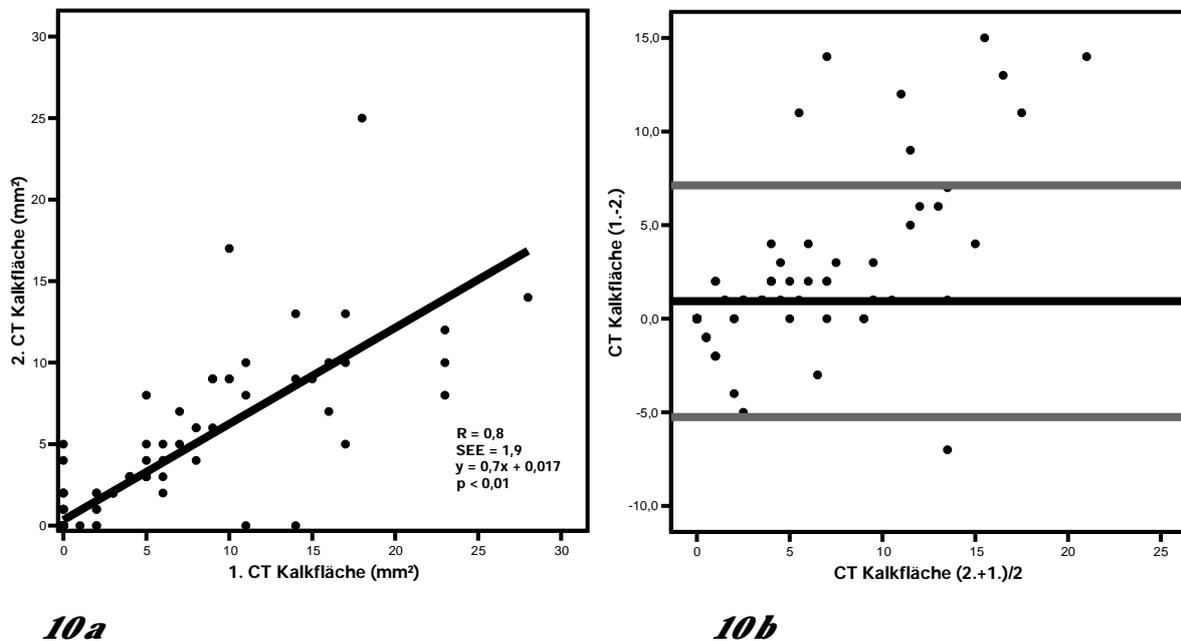


Grafik 9 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der nicht-kalzifizierten Plaques in den CT-Aufnahmen

5.4.1.3 Fläche der Kalkplaques

In der **Grafik 10** wurde die kalzifizierte CT-Plauefläche der Zweitmessung auf die kalzifizierte CT-Plauefläche der Erstmessung aufgetragen. Die Korrelation war signifikant und gut ($p < 0,01$, $r = 0,8$).

Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot sieht man eine gute Übereinstimmung der Werte der Erstmessung und der Zweitmessung. Die mittlere Abweichung der Zweitmessungswerte betrug $0,9 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $6,1 \text{ mm}^2$.

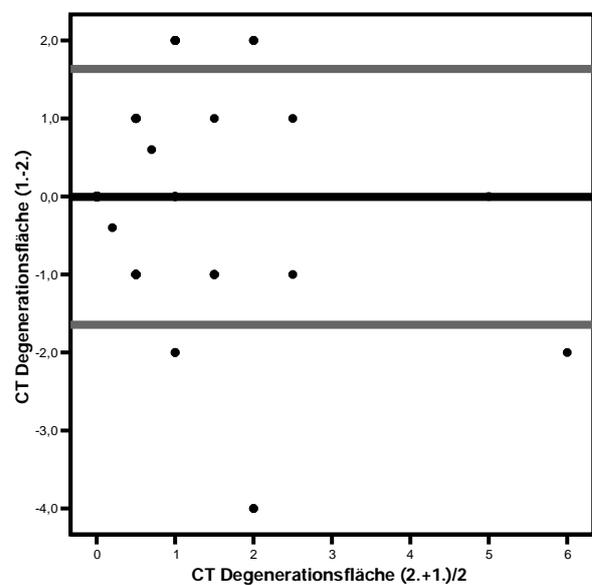
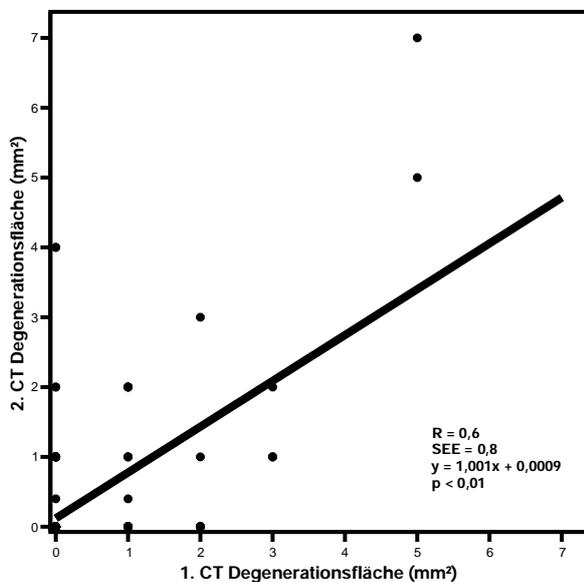


Grafik 10 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Kalkplaques** in den CT-Aufnahmen

5.4.1.4 Fläche der Lipidplaques

In der **Grafik 11** wurde die CT-Lipidplaquefläche der Zweitmessung auf die CT-Lipidplaquefläche der Erstmessung aufgetragen. Der Korrelation war signifikant, aber nur mäßig gut ($p < 0,01$, $r = 0,6$).

Der nebenstehende Bland-Altman-Plot zeigt eine fast hundertprozentige Übereinstimmung der gemittelten Werte der Erstmessung und der Zweitmessung. Die mittlere Abweichung der Zweitmessungswerte betrug $-0,005 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $1,6 \text{ mm}^2$.



Grafik 11 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Lipidplaques** in den CT-Aufnahmen

5.4.1.5 Gesamtplaquelast in der CT-Untersuchung

Die Variabilität der Untersuchung wurde zum einen durch den Vergleich der einzelnen Plaques als auch der Gesamtplaquelast bestimmt. In **Tabelle 12** sind die Ergebnisse des Vergleichs der CT-Gesamtplaquelasten dargestellt.

Tabelle 12: Gesamtplaquelast in den CT-Untersuchungen der Erst- und Zweitmessung

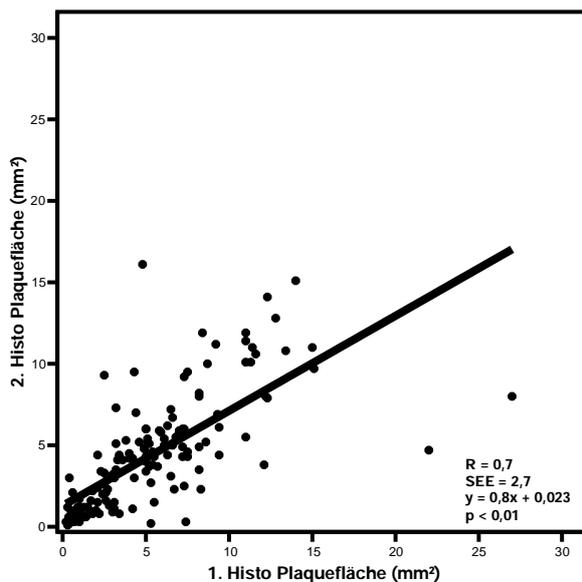
Untersuchungs- methode Plaquetart	CT Erstmessung in mm²	CT Zweitmessung in mm²	Faktor Über- schätzung der Erstmessung
Kalkplaquefläche	460	312	1,47
Nicht-Kalk-Fläche	1507	944	1,60
Lipidplaquefläche	54	55	0,98
Summe	3988	2567	1,55

In der Erstmessung wurden durchgehend größere Werte gemessen als in der Zweitmessung. Der durchschnittliche Faktor, um den die Erstwerte sich von den Zweitwerten unterscheiden, beträgt **1,35**.

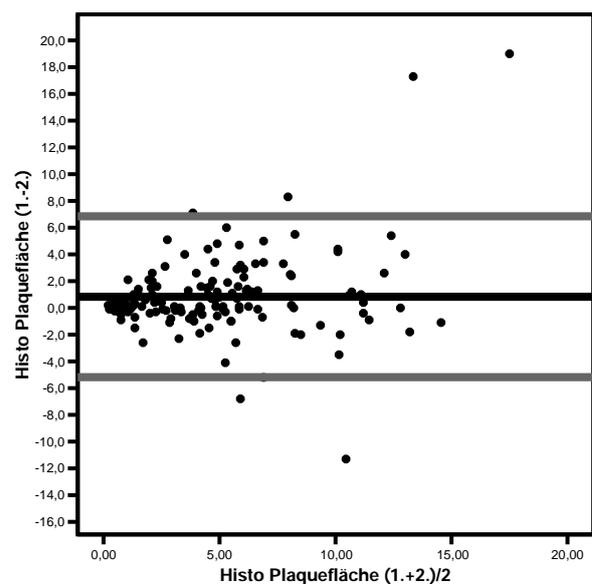
5.4.2 Vermessung der Histologie-Schnitte

5.4.2.1 Gesamtplaquefläche

In der **Grafik 12** wurde die histologische Gesamtplaquefläche der Zweitmessung auf diejenige der Erstmessung aufgetragen. Die Korrelation war signifikant und gut ($p < 0,01$, $r = 0,7$). Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot sieht man eine gute Übereinstimmung der Werte. Die mittlere Abweichung des Zweitwertes vom Erstwert betrug $0,8 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $5,9 \text{ mm}^2$.



12 a



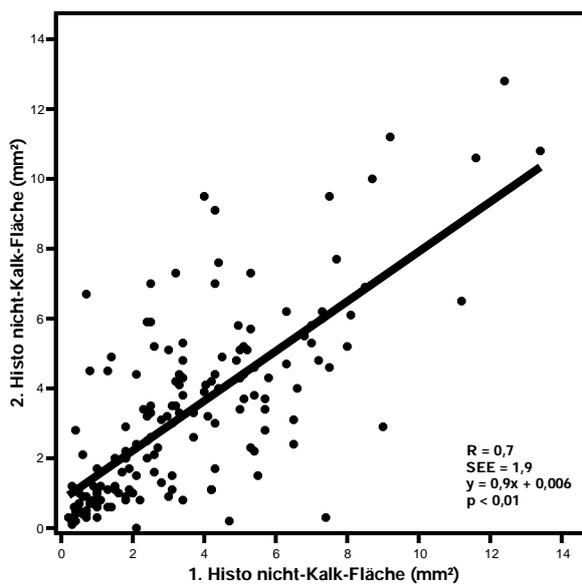
12 b

Grafik 12 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Gesamtplaueflächen** in den Histologieschnitten

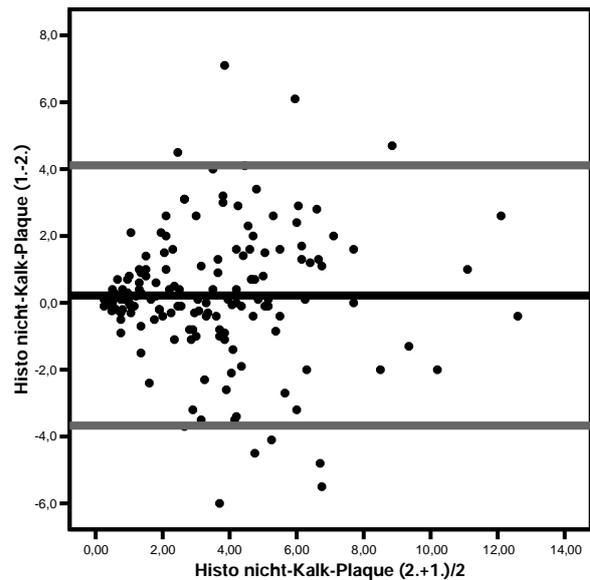
5.4.2.2 Fläche der nicht-kalzifizierten Plaques

In der **Grafik 13** wurde die nicht-kalzifizierte histologische Plaquefläche der Zweitmessung auf diejenige der Erstmessung aufgetragen. Die Korrelation war signifikant und gut ($p < 0,01$, $r = 0,7$).

Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot sieht man eine gute Übereinstimmung der Werte. Die mittlere Abweichung des Zweitwertes vom Erstwert betrug $0,2 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $3,8 \text{ mm}^2$.



13a



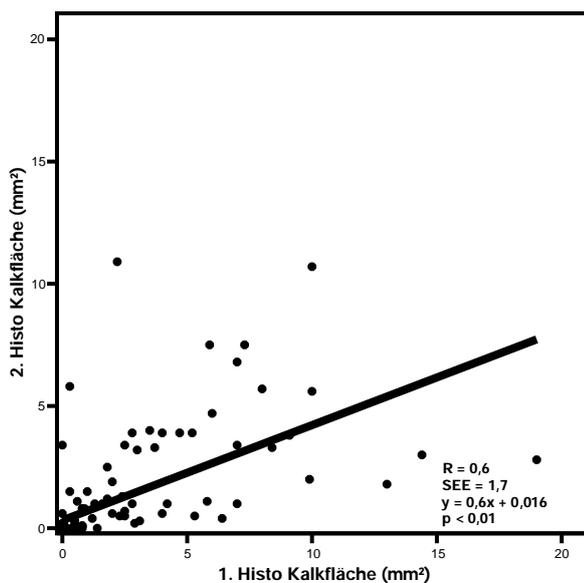
13b

Grafik 13 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der *nicht-kalzifizierten Plaques* in den Histologieschnitten

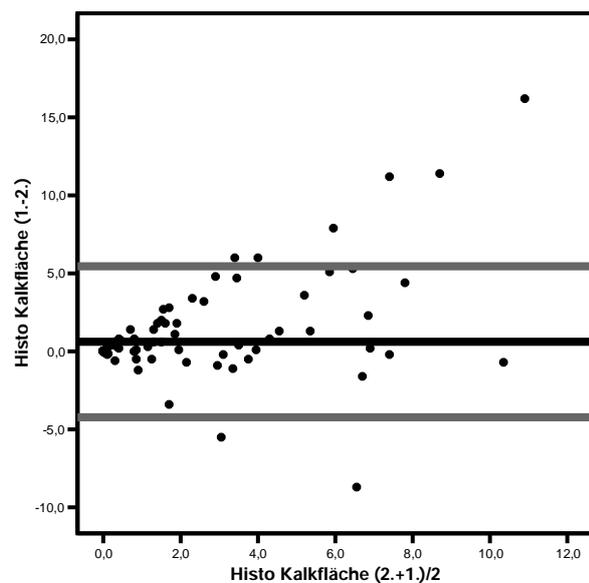
5.4.2.3 Fläche der Kalkplaques

In der **Grafik 14** wurde die kalzifizierte histologische Plaqueläche der Zweitmessung auf diejenige der Erstmessung aufgetragen. Die Korrelation war signifikant, aber nur mäßig gut ($p < 0,01$, $r = 0,6$).

Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot sieht man eine gute Übereinstimmung der Werte. Die mittlere Abweichung des Zweitwertes vom Erstwert betrug $0,6 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $4,7 \text{ mm}^2$.



14a



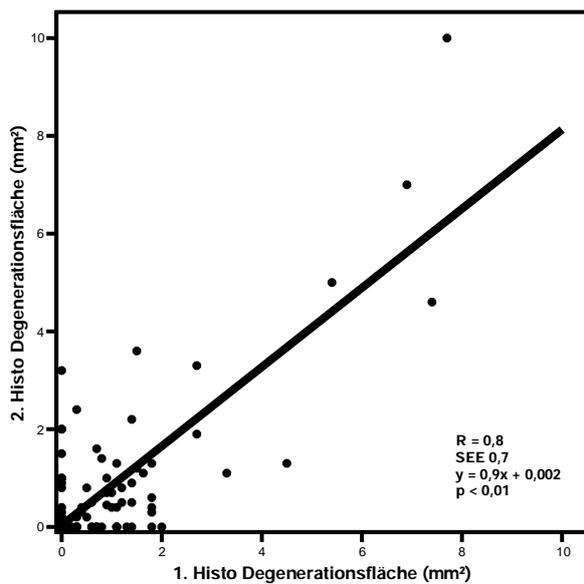
14b

Grafik 14 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Kalkplaques** in den Histologie-schnitten

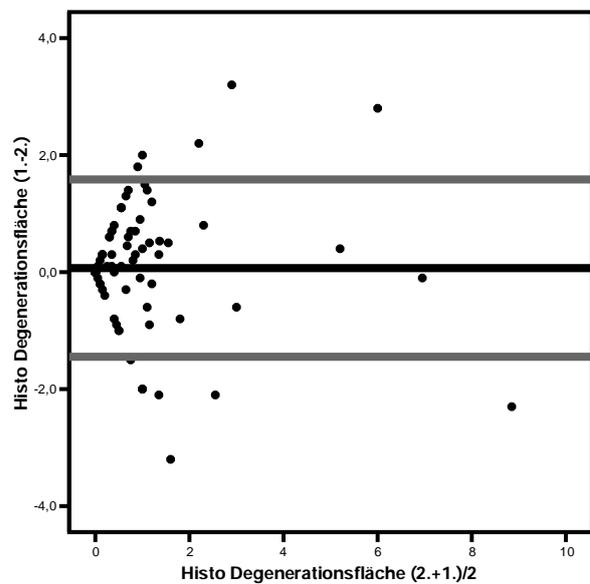
5.4.2.4 Fläche der Lipidplaques

In der **Grafik 15** wurde die histologische Lipidplaquefläche der Zweitmessung auf diejenige der Erstmessung aufgetragen. Die Korrelation war signifikant und gut ($p < 0,01$, $r = 0,8$).

Im nebenstehenden Bland-Altman-Plot sieht man eine gute Übereinstimmung der Werte. Die mittlere Abweichung des Zweitwertes vom Erstwert betrug $0,1 \text{ mm}^2$. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt $1,5 \text{ mm}^2$.



15a



15b

Grafik 15 Vergleich der Erst- und Zweitauswertung: Größe der **Lipidplaques** in den Histologieschnitten

5.4.2.5 Gesamtplaquelast in der Histologie-Untersuchung

Auch bei der histologischen Plauebestimmung wurden nicht nur die Methode des direkten Plaue-Vergleiches gewählt, sondern es wurde ebenfalls die Gesamtplauelast berechnet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 13** dargestellt.

Tabelle 13: Gesamtplauelast in den Histologie-Untersuchungen der Erst- und Zweitmessung

Untersuchungs- methode Plaueart	Histo Erstmessung in mm²	Histo Zweitmessung in mm²	Faktor über- schätzung der Erstmessung
Kalkplaueflache	242	144	1,68
Nicht-Kalk-Fläche	556	521	1,07
Lipidplaueflache	85	74	1,15
Summe	883	739	1,19

Bei der Auswertung der histologischen Schnitte waren die Werte der Erstmessung ebenfalls durchgehend größer als in der Zweitmessung (der vorliegenden Arbeit). Der durchschnittliche Abweichungsfaktor, um den die Werte der Erstmessung von denjenigen der Zweitmessung abwichen, betrug **1,3**.

6. Diskussion

6.1 CT

Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,8$ korrelierten die CT-Messungen der Plaquetflächen gut mit den histologischen Messungen sowohl der Fläche von kalzifizierten Plaques als auch der Gesamtplaquetfläche (da hier die Kalkplaques enthalten waren), während die Meßwerte für nicht-kalzifizierte und Lipidplaques mit einem Wert von $r = 0,5$ keine gute Korrelation zeigten. So wurden in der Histologie in 26 Herzen mindestens eine Lipidplaquet gefunden, in der CT konnten nur in 18 Herzen Lipidplaques entdeckt werden.

Beim Vergleich der CT-Bilder mit den histologischen Schnitten wurden für Kalkplaques eine Sensitivität von 97% ($n=74$), für Lipidplaques von 69% ($n=37$) ermittelt.

Es wurden von den 74 Kalkplaques, die in den histologischen Schnitten nachgewiesen wurden, 72 Plaques in der CT gefunden. Von den 37 Lipidplaques konnten 26 in der CT identifiziert werden.

Die Bestimmung der Gesamtplaquetlast diente als weitere Überprüfung der Anwendbarkeit der CT-Untersuchung sowie der Variabilität. Dabei wurde die generelle Überschätzung der Plaquetflächen durch die Computertomographie mit einem Faktor dargestellt, der bei dem Vergleich der CT-Untersuchung mit der histologischen Auswertung 1,75 betrug. Durch die hohe Fallzahl, die diese Arbeit aufweist, sind die Sensitivitätswerte repräsentativ, ebenso wie die Korrelationen.

6.1.1 Methoden zur Plaqueerkennung

Die Methode in der vorliegenden Arbeit wurde bereits in einigen Studien mit einem ähnlichen Studiendesign verwendet. Schroeder et al. untersuchten zwölf Leichenherzen im Spiral-CT und fanden 17 Plaques, die am Herzen selbst markiert und darauffolgend mit der Histopathologie verglichen wurden. **(64)** In der Arbeit wurden Dichtewerte für die verschiedenen Plaqueanteile festgelegt und als Ergebnis die Einschätzung dargestellt, daß mit Hilfe der Dichtemessung ihre Differenzierung möglich sein könnte. Aufgrund der geringen Fallzahl ergab die Arbeit jedoch keine Sensitivitätswerte der CT-Untersuchung. Da außerdem die im CT gesehenen Plaques histologisch bestätigt und nicht unabhängig voneinander bestimmt wurden, konnten auch keine Spezifitätsdaten angegeben werden. Die in der Arbeit ermittelten Dichtewerte für die Definition von Gewebearten sind in **Tabelle 14** aufgeführt und mit den Werten aus dieser Arbeit verglichen worden. Die Reproduzierbarkeit wurde nicht untersucht.

Nikolaou et al. führten eine Studie an 13 ex-vivo-Herzen durch, indem sie CT- und MRT-Bilder der Herzen anfertigten und die gefundenen atherosklerotischen Plaques – wie in dieser Arbeit retrospektiv - mit der Histologie verglichen. Es wurde nur jeweils der RIVA ausgewertet und insgesamt 28 Läsionen gefunden. Die Sensitivität für Lipidplaques betrug bei einer Fallzahl von n=9 56%, die für Kalkplaques (n=10) 90%. Durch die geringe Fallzahl sind die Werte für die Sensitivität der CT nur eingeschränkt repräsentativ, außerdem wurde auch hier die Variabilität nicht überprüft. **(46)**

In einer anderen Arbeit untersuchten Nikolaou et al. 17 Leichenherzen in der 4-Zeilen CT und fanden 77 Plaques. Die Sensitivität für Lipidplaques betrug bei einer Fallzahl von n=31 48%, für Kalkplaques (n=26) 92%.

Auch bei dieser Arbeit ist die Reproduzierbarkeit unbekannt. **(49)**

Im Gegensatz zu den erwähnten Arbeiten wurden in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten der CT-Untersuchung bezüglich der Bestimmung der **Gesamtplaquelast** überprüft. Die Korrelation zwischen CT und Histologie der pro Patient bzw. pro Herz ermittelten Lipidplaques ist deutlich besser als die der einzelnen Läsionen, da durch die Mehrfachmessung die Auswirkung von unsystematischen Meßfehlern reduziert wird.

Laut histopathologischen Untersuchungen gilt eine Lipidplaque, die einen nekrotischen Kern mit einer Größe von 3,8mm² aufweist, als rupturgefährdet, während die Lipidkerngröße von Vorformen wie Präatheromen mit fibröser oder dünner Kappe 1,2 bis 1,7mm² beträgt. Da die

Limits of Agreement für die Lipidplaqueerkennung durch die CT in dieser Arbeit $1,8\text{mm}^2$ betragen, können solche Vorformen nicht zuverlässig erkannt werden.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene ***Mindestplaquegröße***, ab welcher eine Lipidplaque überhaupt in der CT erkannt werden kann, beträgt $3,3\text{ mm}^2$. Fünf Lipidplaques waren größer als $3,2\text{ mm}^2$, was 12% aller in der Histologie und CT gefundenen Plaques entspricht.

Die Interobservervariabilität, die in dieser Arbeit untersucht wurde, ist bei den oben erwähnten Arbeiten nicht bekannt. Auch sind die Fallzahlen deutlich kleiner als in dieser Arbeit, was die Aussagekraft der Sensitivitäts- und, soweit untersucht, auch die Spezifitätswerte einschränkt.

In der Arbeit von Dewey et al. wird die Korrelation von Quantitativer Koronarangiographie (QCA), die in dieser Arbeit als der Goldstandard dargestellt wird, und der CT-Untersuchung (16-Zeilen-Spiral-CT) bezüglich der Erkennung von Stenosen ermittelt. Es ergibt sich dort ab einem Gefäßdurchmesser von $3,5\text{mm}^2$ eine gute Korrelation ($p < 0,01$, $r = 0,8$), die Interobservervariabilität wurde ebenfalls überprüft. **(8)**

Neben Untersuchungen an Leichenherzen haben Arbeiten mit **intrakoronarem Ultraschall** einen hohen Anteil an Forschungsarbeiten bezüglich der Plaquedarstellung. Die Vorteil der Untersuchung ist die fehlende Verformung der Arterien durch histopathologische Aufarbeitung. Allerdings sind Bewegungsartefakte einschränkend.

Eine Untersuchung an Koronararterien mit der Spiral-CT und intrakoronarem Ultraschall (ICUS) von Leber et al. an 19 Patienten und insgesamt 36 Gefäßen ergab Sensitivitätswerte der CT – verglichen mit dem ICUS, der als Goldstandard diente – für die Erkennung von nicht-kalzifizierten Plaques von 83%, für Kalkplaques von 95% und für Lipidplaques von 70%. Die Gefäßabschnitte wurde hier nicht anhand der AHA-Gefäßeinteilung verglichen, sondern es wurden selbst gewählte Anhaltspunkte wie z.B. Gefäßgabelungen zur Orientierung benutzt. **(42)**

In einer anderen Arbeit über den Vergleich von ICUS und Spiral-CT untersuchten Pohle et al. 32 Patienten in der CT und mit ICUS und fanden 252 Plaques, von denen 176 im Ultraschall als hypodens und 76 als hyperdens charakterisiert wurden. Die Dichtegrenzen für fibröse Plaques lagen in dieser Arbeit zwischen 60 und 201HU (Mittelwert 135HU), die für Lipidplaques zwischen -39 und 167HU (Mittelwert 53HU). Aufgrund von Überstrahlungen wurden alle kalzifizierten Plaques ausgeschlossen und die Untersuchung danach wiederholt. Der Dichtemittelwert für fibröse Plaques lag jetzt bei 134HU, der von Lipidplaques wiederum bei 53HU. **(58)** Das Resultat der Untersuchung ist die Bestätigung, daß mit der CT anhand der Erkennung unterschiedlicher Dichten Plaques charakterisiert und somit in fibrös oder lipidhal-

tig eingeteilt werden können, daß jedoch keine Aussage über die Vulnerabilität dieser Plaques getroffen werden kann, da nicht bekannt ist, ab welchem Verhältnis von Lipidkerngröße und Ausdünnung der fibrösen Kappe es zu einer Ruptur der Plaque kommt.

Eine andere Herangehensweise an den Nachweis von vulnerablen Plaques stellten Tomohiti Ohtani et al. vor, indem sie in der Angioskopie nachgewiesene Plaques anhand ihrer gelben Farbe in wenig bis hochgradig vulnerabel einteilten sowie ihre Anzahl festhielten. Dabei waren die Anzahl der gelben Plaques (NYP) und der Farbintensitätsgrad 1-3 (maxYP) die Beobachtungsgrößen. In der Angiographie suspekten Gefäße wurden nochmals in der Angioskopie untersucht. Die Farbintensität war dabei der Vulnerabilitätsmarker, die Anzahl der gelben Plaques der Faktor für die Risikoeinschätzung eines koronaren Ereignisses. Ohtani et al. fanden in ihrer Untersuchung an 552 Patienten heraus, daß ein Patient mit zwei oder mehr gelben Plaques ein 2,2-fach höheres Risiko, mit fünf oder mehr Plaques bereits ein 3,8-fach höheres Risiko für ein Koronareignis hatte. In dem Beobachtungszeitraum, der 57,3 ± 22,1 Monaten dauerte, erlitten 39 Patienten ein koronares Ereignis. Der Farbintensitätsgrad maxYP spielte für die Risikoeinschätzung keine Rolle. **(55)**

6.1.2 Dichtegrenzen in der CT

Die Computertomographie ist in der Lage, Strukturen wie Koronararterien und sogar bestimmte Veränderungen in der Arterienwand darzustellen. Verschiedene Gewebearten werden durch ihre unterschiedlichen Dichten differenziert. Dabei kann Kalk besser dargestellt werden, da der Kontrast zu umgebenden Strukturen höher ist, als nicht-kalzifiziertes Gewebe oder Lipidplaques.

Die Dichtewerte aus dieser Arbeit sind mit den Ergebnissen von Nikolaou et al. und Schroeder et al. vergleichbar. Die Zahl der in der CT aufgefundenen Plaques bei beiden Arbeitsgruppen ist allerdings deutlich kleiner als in der vorliegenden Arbeit. Außerdem gibt es Abweichungen aufgrund anderer Plaqueeinteilungen durch die Arbeitsgruppe um Nikolaou, die das Fibroatherom und die rein fibrotische Plaque nicht zusammenfaßten.

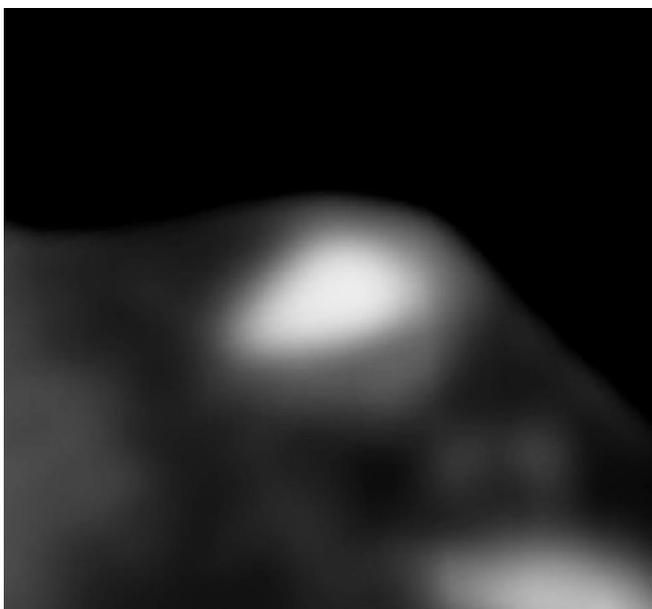
Tabelle 14: Vergleich ausgewählter Studienergebnisse

AHA-Plaque-Typ	Nikolaou et al. (49) (n=56)	Schroeder et al. (60) (n=17)	Rasouli et al. (59) (n=59)	In dieser Arbeit manuell vermessene Dichtewerte (n=194)
III-IV <i>(Präatherom/ Atherom)</i>	45 ± 16	42 ± 22 (46 ± 17 / 40 ± 24)	23 ± 71	42 ± 15
Va <i>(Fibroatherom)</i>	54 ± 16	70 ± 21	108 ± 79	105 ± 45
Vc <i>(fibrot. Plaque)</i>	97 ± 31			
Lumen	242 ± 28	182 ± 34	-	238 ± 74
VII <i>(Kalkplaque)</i>	387 ± 125	715 ± 328	404 ± 264	820 ± 181

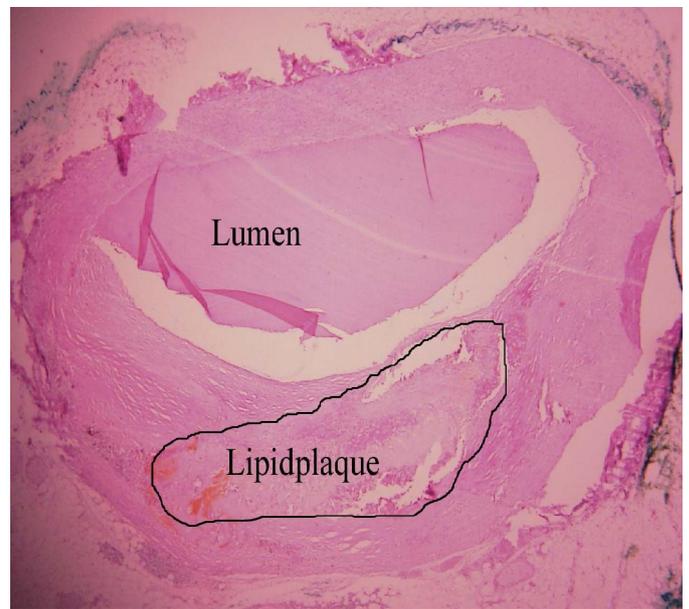
Alle in der Tabelle aufgeführten Zahlenwerte sind Dichtewerte und werden in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben.

Die Messung der Plaquedichte wird durch die sehr hohe Dichte von Kalk deutlich erschwert, da sie dazu führt, daß umgebende Strukturen „überstrahlt“ werden (*Blooming-Effekt siehe unten*) Die Folge ist eine Überschätzung der Kalkfläche und daraus resultierend eine Unterschätzung der umgebenden Strukturen. In dieser Arbeit wurden daher diejenigen Plaques mit einer Kalkfläche größer als 25mm² ausgeschlossen.

Es ist beispielsweise unmöglich, auf einer CT-Aufnahme einen Lipidkern in einer gleichzeitig kalzifizierten Plaque zu erkennen. Aber auch eine ungleichmäßige Kontrastmittelanreicherung kann zu falsch hohen Dichtewerten führen und wie in **Abbildung 14** in der durch die hohe Dichte des Lumens die Lipidplaque nicht erkannt wurde. (Die in der Histologie eindeutig erkannte Lipidplaque hatte eine Größe von 3,1mm².) Dennoch ist es nötig, Kontrastmittel zu verwenden, da Blut eine zu ähnliche Dichte wie nicht-kalzifiziertes Gewebe hat (50-70HU).



14a



14b

Abb. 14 Vergleich der Darstellbarkeit einer Lipidplaque (CT vs. Histologie am Bsp. Herz 29, RCA, Seg. 1)

14a In der Computertomographie wurde der Lipidkern nicht erkannt.

14b In der Histologie ist die Lipidplaque eindeutig bestimmt worden.

Bei der Verwendung von Kontrastmittel muß darauf geachtet werden, daß eine homogene Dichte resultiert, die möglichst zwischen 250 und 350 HU liegen sollte. Höhere Werte können Dichteüberschneidungen nach sich ziehen.

6.1.3 Limitationen der Computertomographie

Bei CT-Untersuchungen am Patienten stellen **Bewegungsartefakte**, die durch den Herzschlag, die Atmung oder durch Muskelbewegungen des Patienten entstehen, einen qualitäts-einschränkenden Faktor dar. Dies kann durch die Verkürzung der Untersuchungszeit verbessert werden, was durch eine erhöhte Gantryrotationszeit erreicht wird. Die beste zeitliche Auflösung, die derzeit von den neuesten Geräten erreicht wird, beträgt 90 ms. In der vorliegenden Arbeit waren Bewegungsartefakte durch den Untersuchungsmodus an Leichenherzen nicht vorhanden.

Stattdessen waren in der vorliegenden Arbeit andere – bewegungsunabhängige - Artefakte von größerer Bedeutung. Ist eine Struktur kleiner als die Pixel- bzw. Voxelgröße, überlagern sich die Dichtewerte aller Strukturen, die sich in diesem befinden. Im CT erscheint dann dieser Pixel in der aus allen vorhandenen Dichten gemittelten Dichte. Dieser Effekt wird als **„Partialvolumeneffekt“** bezeichnet. Aufgrund dieses Effekts konnten Lipidplaques in mehreren Fällen nicht erkannt werden, die fibröse Kappe, die eine Dicke von ca. 65µm besitzt, in keinem Fall.

Im Zusammenhang mit dem Partialvolumeneffekt muß als weitere Einschränkung der CT-Untersuchung die **räumliche Auflösung** erwähnt werden. Zwar liegen dieser Arbeit Ergebnisse einer 16-Zeilen-Spiral-CT-Untersuchung zugrunde, jedoch kann mit einem 64-Zeilen-Spiral-CT die Auflösung nicht deutlich verbessert werden. Dies geht aus mehreren Studien hervor.

Daß es trotz der eingeschränkten Darstellbarkeit von Lipid zu einigen falsch positiven Lipidplaquesbefunden in den CT-Aufnahmen kam, ist die Folge des sogenannten **„Halo-Effektes“**. Dem menschlichen Auge erscheint ein Areal, das neben einem besonders hellen Areal liegt, dunkler, als es tatsächlich ist.

Bei Aufnahmen, die Kalkplaques enthalten, kann es zu einem anderen Effekt kommen. Durch Überlagerung der sehr hohen Dichte von Kalk mit den umgebenden Strukturen erscheint die kalzifizierte Plaque größer, als sie tatsächlich ist.



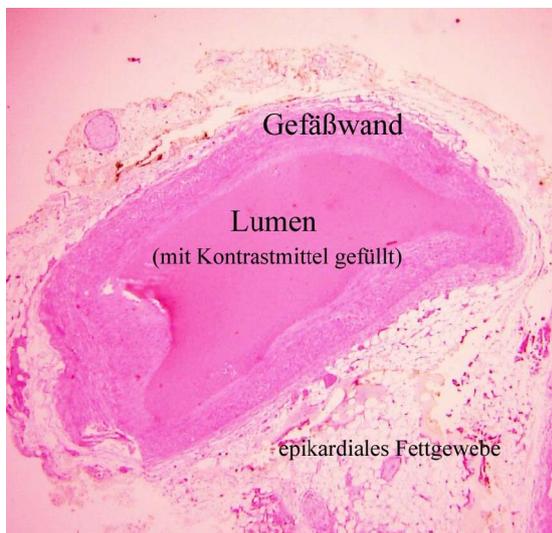
Man nennt diesen Effekt „**Blooming-Effekt**“. Auch ihm liegt ein Partialvolumeneffekt zugrunde. In **Abb 15** ist die Begrenzung des Gefäßes eindeutig zu erkennen. Die Kalkplaque dagegen ragt scheinbar über den Gefäßrand hinaus.

Abb. 15 Blooming-Effekt

Eine weitere Einschränkung der CT-Untersuchung ist die **Strahlenexposition**, die bei jeder Anwendung entsteht. Sie ist bei der MSCT-Angiographie höher als bei einer konventionellen Koronarangiographie mit dem Herzkatheter.

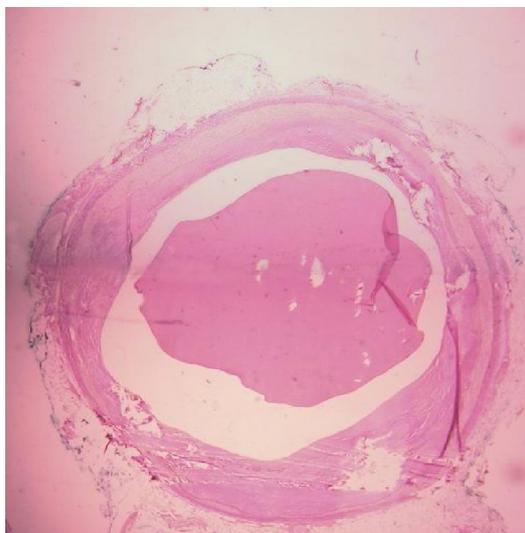
6.2 Limitationen der histologischen Aufarbeitung

Das Kontrastmittel, dessen Konsistenz die Verformung der Arterien beim Schneiden reduzieren sollte, wurde nicht in allen Gefäßabschnitten so hart, daß eine Deformierung der Arterien vermieden werden konnte. Besonders die Segmente IV, VIII, XIII und XV waren durch ihren ohnehin geringen Durchmesser oft so verformt, daß das Lumen nicht mehr rund war.

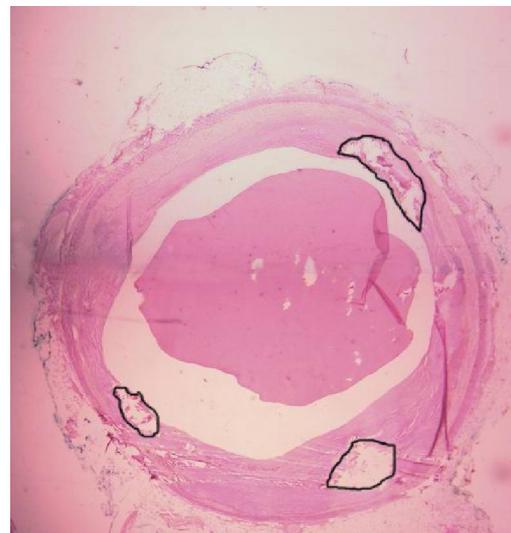


Sowohl kalzifizierte als auch nicht-kalzifizierte Plaques dagegen büßten aufgrund ihrer Konsistenz nicht an Größe ein und konnten immer vermessen werden. Die Tatsache, daß der Kalk durch die Fixierung der Schnitte herausgelöst wurde, verursachte keine Erschwerung seiner Vermessung. Auch hatte das Herauslösen des Kalks keinen Einfluß auf die Verformbarkeit, da die Fixierung nach dem Schneiden erfolgte.

Abb. 16 *Histologische Darstellung einer präparationsbedingten Gefäßverformung*



17a



17b

Abb. 17 *Einfluß der Fixierung von histologischen Schnitten auf Kalkplaques*

17a native Aufnahme **17b** Markierung der Kalkplaques

Für den Vergleich zwischen Histologie und CT kann es von Vorteil sein, bereits vor der histologischen Aufarbeitung die CT-Auswertung vorzunehmen, dann die Koronarien eindeutig zu beschriften und anschließend nur sorgfältig ausgewählte Abschnitte zu präparieren und zu vermessen. Man hätte dann eine hundertprozentige Übereinstimmung und der Vergleich würde „Plaque-zu-Plaque“ erfolgen, wie es Schröder et. al **(64)** in ihrer Arbeit beschreiben.

Der Vorteil der in der vorliegenden Arbeit gewählten Untersuchungsmethode ist, daß nicht nur die Sensitivität (richtig-positiver Befund), sondern auch die Spezifität (richtig-negativer Befund) der CT-Untersuchung berechnet werden kann.

6.3 Colour Coded Plaque

Die neue Software „Color Coded Plaque“ von GE wurde entwickelt, um eine automatische Volumenquantifizierung der verschiedenen Plaqueanteile in atherosklerotisch veränderten Gefäßen vorzunehmen. In naher Zukunft soll so eine automatisierte Abschätzung der koronaren Plaquelast möglich werden.

Ziel der Software ist es, die gesamte Plaquelast der Koronararterie quantitativ und qualitativ zu ermitteln. Die Ergebnisse werden als Volumenwerte der unterschiedlichen Gewebearten (Fettgewebe, fibrotisches Material, Kalk) in einem vorher ausgewählten Gefäßabschnitt ausgegeben, welches in dieser Arbeit den AHA-Segmenten entsprach.

6.3.1 Anwendung der CCP-Software

Beim Vergleich der farbkodierten CT-Auswertung mit den histologischen Schnitten wurde ein Volumenfaktor eingeführt. Dieser wandelte die Flächenwerte der Schnitte proportional in Volumenwerte um, indem von einer Schichtdicke von 0,4 mm ausgegangen und anhand der Segmentlänge und der Kreisflächenformel der Wert für das Zylindervolumen des Segments berechnet wurde. Da das Ergebnis, welches man erhielt, den CCP-Wert nun erheblich überschätzte, wurde es noch mit dem Faktor 1/100 multipliziert. Die Werte hatten so die gleiche Dimension und entsprachen sich in ihrer Größenordnung.

Der Vergleich der Plaquevolumina zwischen Histologie und CCP-Untersuchung zeigten gute Korrelationen. Der Korrelationskoeffizient betrug für Kalkplaques $r=0,9$, für nicht-kalzifizierte Plaques $r = 0,7$ und für die Gesamtplaquefläche $r = 0,8$ ($p<0,01$).

Die CCP-Software hatte für die Erkennung von Kalkplaques eine Sensitivität von 97%.

Lipidplaques konnten mit der Colour Coded Plaque-Software nicht dargestellt werden, da diese eine durchschnittliche Größe von $0,6 \text{ mm}^2$ aufwiesen und die Ortsauflösung der verwendeten CT von $(0,6 \text{ mm})^2$ für eine farbkodierte Darstellung nicht ausreichend war.

Kalkplaques wurden in ihrer Größe wie in der nativen CT-Aufnahme durch den Blooming-Effekt auch in der CCT-Messung überschätzt.

Momentan wäre eine mögliche Nutzung der Software dahingehend denkbar, sich ausschließlich auf die Vermessung kalzifizierter und nicht-kalzifizierter Plaques zu konzentrieren.

Es wäre beispielsweise möglich, den Gefäßumfang so groß zu wählen, daß das ganze Gefäß in die Auswahl eingeschlossen und anschließend ausschließlich fibrotisches Material sowie Kalkplaques vermessen wird, jegliches gemessenes Fettgewebe jedoch aus der Auswertung ausgeschlossen wird. Als Ergebnis erhielte man das komplette Volumen der Kalk- sowie der nicht-kalzifizierten Plaques, was möglicherweise als Risikoabschätzung für ein koronares Ereignis verwendet werden kann. Dabei können allerdings die als vulnerabel bezeichneten Lipidplaques nicht in die Risikoabschätzung miteinbezogen werden.

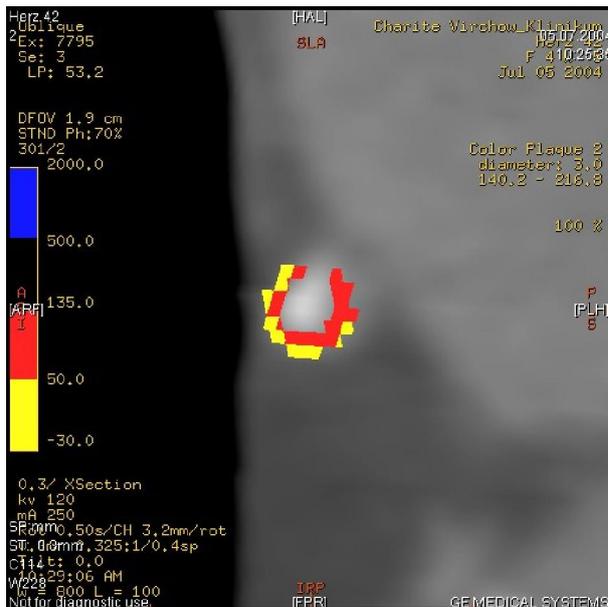
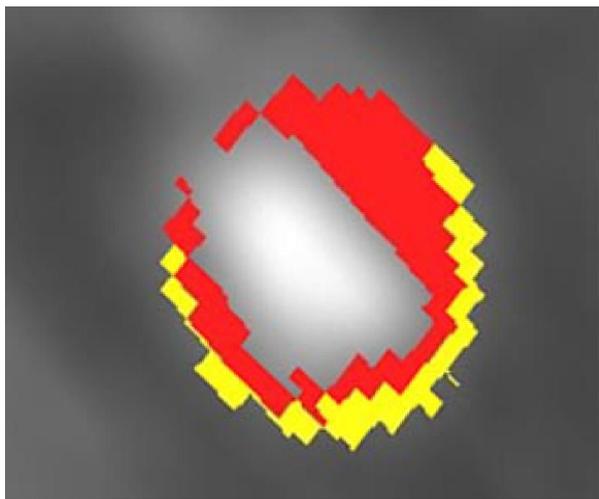


Abb. 18 Falsch positive Darstellung von Lipid durch Color-Coded-Plaque

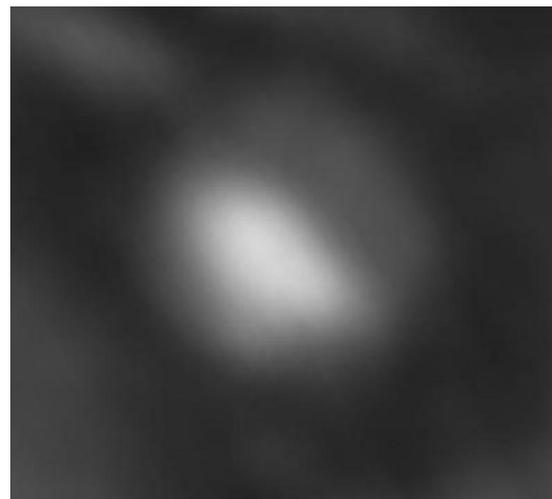
Durch Eingabe eines zu großen Durchmessers wurde epikardiales, also um das Herz und die Koronararterien liegendes, Fettgewebe in die Messung mit einbezogen.

6.3.2 Limitationen

Die Einschränkungen, die in Bezug auf die CT-Untersuchung erwähnt wurden, gelten auch für die Anwendung der CCP-Software. Der qualitätsbestimmende Faktor der CCP-Auswertung ist ebenfalls der Partialvolumeneffekt, da das Programm auf den CT-Bildern basiert. Aufgrund der pixelweise erfolgenden Farbkodierung wurden Lipidplaques wegen ihrer geringen Größe in keinem der untersuchten Gefäßabschnitte dargestellt.



19a



19b

Abb. 19 Falsch positiver Nachweis einer fibrotischen Plaque durch Color-Coded-Plaque
In der CCP (a) fälschlicher Weise als fibrotische Plaque erkannt. In der nativen CT-Aufnahme (b) ist die Lipidplaque erkannt worden.

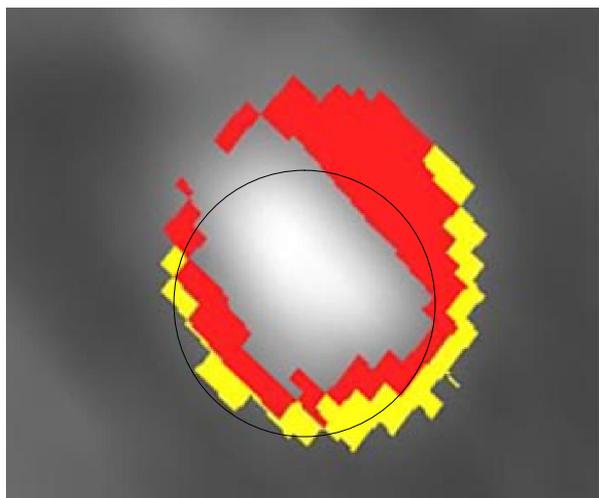
Weitere Einschränkungen der CCP-Untersuchung beruhen auf noch unvollständiger Funktionalität.

Es wurde schon erwähnt, daß Lipidplaques mit der CCP nicht bestimmt werden konnten.

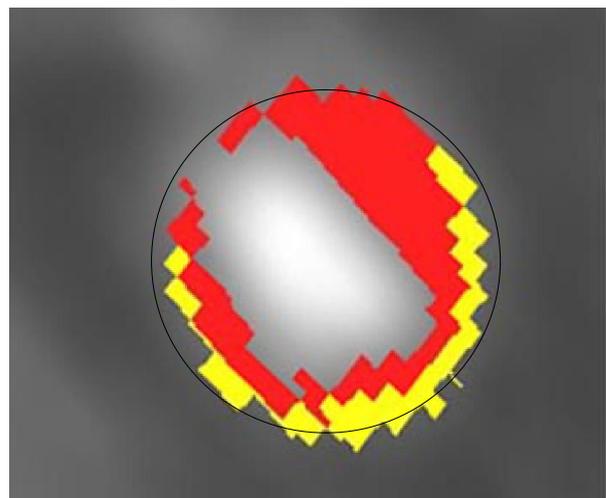
Dennoch wurde der Fettanteil durch die CCP-Software extrem überschätzt.

Der Grund dafür liegt in der Positionierung der sogenannten „Center Line“. Anhand eines automatisch ermittelten Gefäßdurchmessers stellt das Programm den Gefäßdurchmesser am Ostium dar und legt einen Gefäßmittelpunkt fest, der den Anfangspunkt der „Center Line“ bildet. Diese Linie verläuft durch den ganzen ausgewählten Gefäßabschnitt.

Der häufigste Fehler, der bei dieser automatischen Vermessung auftritt, ist die falsche Abschätzung des Gefäßdurchmessers. Beispielsweise wird in manchen Fällen das Gefäß nicht als ganzes erkannt, sondern die Umfangsmarkierung nur um das Lumen gelegt. In diesem Fall ist die „Center-Line“ in den Randbereich des Gefäßes verlagert. Da an die Koronararterien aber das epikardiale Fettgewebe angrenzt, vermißt das Programm, falls der Umfangkreis im Randbereich liegt, auch dieses als Teil der Arterie. So kommt ein hochgradig überschätzter Lipidwert zustande. Bei der Weiterentwicklung der Software muß gewährleistet sein, daß die Software nicht Gefäßumfang mit Lumenumfang verwechselt und die „Center-Line“ tatsächlich zentral verläuft. In der Abbildung 6 wird schematisch die fehlerhafte Positionierung der Center-Line verdeutlicht. Die möglichen Meßfehler können entweder eine Überschätzung des epikardialen Fettgewebes oder eine Unterschätzung der übrigen Plaquebestandteile sein. Durch manuelle Korrektur kann das Problem behoben werden. Jedoch ist es genau die automatische Vermessung, die die Untersuchung mit CCP von der manuellen Vermessung von CT-Aufnahmen qualitativ abheben soll.



20 a



20 b

Abb. 20 Positionierung der Center-Line durch die Color-Coded-Plaque-Software

20 a Anstelle des Gefäßumfangs umrandet die Software nur das Lumen

20 b Korrekte Erkennung des gesamten Gefäßumfangs

Eine weitere Limitation der verwendeten Software war das Fehlen von Dezimalstellen bei der Vermessung von Flächen. Der für die Volumenquantifizierung automatisch berechnete Durchmesser des ausgewählten Gefäßsegmentes kann Dezimalstellen enthalten, bei der manuellen Korrektur desselben können aber nur ganze Zahlen eingegeben werden.

Es ist zwar möglich, segmentweise die Durchmesser berechnen zu lassen, was der Verengung des Gefäßes nach distal entspricht, jedoch kommt es durch diese Einschränkung der manuellen Vermessung zu Ungenauigkeiten.

Der Vergleich der CCP-Darstellung mit den histologischen Schnitten wurde dadurch erschwert, daß mit der CCP-Software keine Flächenwerte, sondern nur die Volumenwerte eines vorher genau festgelegten Segmentes gemessen werden können.

Die Korrelation konnte zwar durch oben erwähnten Volumenfaktor deutlich verbessert werden, jedoch wäre eine Programmerweiterung, die die Möglichkeit der Flächendarstellung gewährleistet, für Flächenvergleiche von histologischen Schnitten von Vorteil.

6.4 Interobservervariabilität - Limitationen

Die Erkennung von Kalkplaques in der CT ergab die beste Korrelation ($r = 0,8$, $p < 0,01$), da sich Kalk in der CT sehr gut darstellen läßt und folglich auch gut erkannt werden kann. Der Grund für Abweichungen liegt in der Auswahl der Plaque im CT-Bild, welche aufgrund subjektiver Einschätzung der größten Plaque erfolgte und daher aufgrund von unterschiedlichen Perspektiven auf das ausgestreckte Gefäß, welches virtuell um die eigene Achse gedreht werden konnte, in einigen Fällen nicht identisch mit der vom anderen Untersucher ausgewählten Plaque war. Die Korrelation für die nicht-kalzifizierten Plaques betrug $r = 0,7$ ($p < 0,01$), für die Gesamtplaquefläche $r = 0,8$ ($p < 0,01$). Die Korrelation für die Lipidplaques in der CT war zusätzlich zur oben genannten Einschränkung beeinflusst durch die bereits erwähnte deutlich schwierigere Erkennbarkeit auf den CT-Bildern und ergab daher nur befriedigende Ergebnisse ($p < 0,01$, $r = 0,6$).

In den histopathologischen Schnitten konnten Lipidplaques verlässlicher bestimmt werden. Die Korrelation zwischen Erst- mit der Zweitmessung der Lipidplaques ergab hier eine gute Korrelation ($r = 0,8$, $p < 0,01$). Für nicht-kalzifizierte Plaques sowie für die Gesamtplaquefläche ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,7$, für die Kalkplaques $r = 0,6$ ($p < 0,01$). Die Messungen wurden von beiden Untersuchern unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Es wurden dieselben Herzen untersucht und dasselbe Programm mit identischen Einstellungen verwendet.

Die Koronararterien wurden jeweils nach der AHA-Vorgabe eingeteilt. Diese Einteilung ist nicht absolut, d.h. durch anatomische Differenzen konnten in einigen Fällen die Segmente nicht eindeutig bestimmt werden.

Durch noch exaktere Vorgaben bezüglich der Länge der zu untersuchenden Koronarabschnitte könnte eine Präzisierung der Ergebnisse erreicht werden. Alternativ könnten die Koronararterien nicht nach AHA-Vorgaben in Segmente, sondern in Zentimeter eingeteilt werden.

Das Ziel der Variabilitätsbestimmung war es, die ermittelten Werte für die Plaquelast zu vergleichen. Der „Plaque-für-Plaque“-Vergleich ergab gute bis sehr gute Korrelationen der vermessenen Plaueflächen, eine Ausnahme machten dabei die Vergleiche der Lipidplaueflächen auf den CT-Bildern und die Kalkplaueflächen in den histopathologischen Schnitten, die jeweils nur einen Korrelationsfaktor von $r = 0,6$ hatten. Ersteres kann mit der generellen schlechten Erkennbarkeit der Lipidplaques erklärt werden. Da sowohl in der Erstmessung als auch in der Zweitmessung die Korrelationen zwischen CT-Messungen und Histologie-Messungen ungenügend waren ($r = 0,6$ bzw $0,5$), konnte mit keinem repräsentativen Ergebnis

bei einem Vergleich der beiden Meßwertreihen gerechnet werden. Die unbefriedigende Korrelation der Erst- und Zweitmessung zwischen den Kalkplaqueflächen in den histologischen Schnitten ist allein durch eine augenscheinlich stark voneinander abweichende subjektive Einschätzung der Kalkplaques zu erklären. Bei den anderen Plaquetypen war dies nicht der Fall.

Die zweite Plaquelastbestimmung erfolgte durch eine Summierung aller gemessenen Plaquelastflächen innerhalb einer Plaquetypenart, die anschließend mit der Erstmessung verglichen wurde. Dabei wurden die Flächen durch den Erstuntersucher systematisch größer vermessen als durch den Untersucher der vorliegenden Arbeit. Einen solchen systematischen Fehler hätte man eventuell durch eine intensivere Einweisung der Untersucher in die CT-Bildauswertung verringern können.

Der durchschnittliche Abweichungsfaktor der Erstmessung zur Zweitmessung betrug beim CT-Vergleich 1,35, dabei stimmte die Gesamtplaquelast für die Lipidplaques sehr gut überein (Abweichungsfaktor 0,98), die Gesamtfläche der Kalkplaques sowie die nicht-kalzifizierten Plaques wurden in der ersten Untersuchung als deutlich größer eingeschätzt (Faktoren 1,47 bzw. 1,6). Die Bland-Altman-Diagramme zeigen, daß bei dem Vergleich der Gesamtplaquelastfläche durch beide Untersucher 2,7% (CT) bzw. 2,5% der vermessenen Plaques (Histologie) außerhalb der Limits of Agreement liegen.

Das Konzept wurde in Hinblick auf eine mögliche zukünftige Anwendung der CT für diagnostische Zwecke geplant, da auch in der praktischen Anwendung unterschiedliche Untersucher die gleiche Untersuchung durchführen werden und es dabei nicht um absolute Vergleichbarkeit einzelner Plaquetypen, sondern um ein repräsentatives und vergleichbares Endergebnis geht. So sollte das Augenmerk auch in folgenden Untersuchungen auf die Gesamtplaquelast gelegt werden.

7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Potenz der CT in der Darstellung atherosklerotischer Plaques in Koronararterien zu untersuchen. Besonderer Wert wurde dabei auf Lipidplaques gelegt. Es wurden 30 Herzen computertomographisch und anschließend histologisch quantitativ und qualitativ auf atherosklerotische Plaques untersucht.

Dabei wurden mit Hilfe von CT-Querschnitts-Bildern 265 Plaques vermessen und jeweils das histologische Korrelat gesucht. Bei dem Vergleich der gefundenen Strukturen ergaben sich für die Kalkplaqueflächen gute Korrelationen ($r = 0,8$ bei $p < 0,01$), die CT wies eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 95% auf.

Die Korrelation derjenigen Lipidplaqueflächen, die in der CT gefunden wurden, mit denen, die im histologischen Schnitt zu sehen waren, war nicht gut ($r = 0,5$ bei $p < 0,01$). Die Sensitivität der CT betrug 69%, die Spezifität 97%.

Die Entwicklung von CT-Geräten mit mehr Detektorzeilen wird zwar die Untersuchungsdauer verkürzen und somit Bewegungsartefakte als Fehlerquelle verringern, jedoch muß der Verbesserung der räumlichen Auflösung genauso viel wissenschaftliches Interesse gezollt werden. Denn eine zuverlässigere Darstellung von Lipidplaques kann erst möglich werden, sobald die Auflösung so weit verbessert worden ist, daß eine Dichtevermischung durch Partialvolumeneffekte deutlich eingeschränkt werden kann. Dies ist, wie im Diskussionsteil beschrieben, auch beim 64-Zeilen-Spiral-CT noch nicht gewährleistet.

Im Anschluß an diese Auswertung wurden die CT-Bilder mit der Software „Color Coded Plaque“ der Firma General Electrics bearbeitet. Das Programm errechnete Volumenwerte für Lipid, fibrotisches Material und Kalk. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Flächenwerte der histologischen Schnitte mit Hilfe eines Volumenfaktors in Volumenwerten umgerechnet.

Die Korrelation der Kalkvolumina war gut ($r = 0,7$ bei $p < 0,01$). Die Sensitivität war 97%, die Spezifität 80%.

Die Colour Coded Plaque-Software erlaubt es, zuverlässig Kalkplaques farbkodiert darzustellen, während die Darstellung nicht-kalzifizierter sowie ausschließlicher Lipidplaques durch die ungenügende höchste zu erreichende Auflösung derzeit noch nicht erreicht werden kann.

Programme wie „Color Coded Plaque“, die atherosklerotische Plaques farbig markieren, finden mittlerweile eine immer größer werdende Bedeutung bei der automatischen Plaquelastabschätzung.

Um die Interobservervariabilität der Untersuchung zu bewerten, wurden die Anzahl und Art der gefundenen Plaques sowohl in der CT als auch in den histologischen Bildern mit denen einer vorher unter den gleichen Bedingungen durchgeführten Untersuchung verglichen, und zwar sowohl der Plaque-für Plaque-Vergleich als auch der Vergleich der Gesamtplaquelast.

Dabei ergaben sich für die CT-Untersuchung gute Korrelationen für Kalkplaqueflächen ($r=0,8$, $p < 0,01$) und nicht-kalzifizierten Plaques ($r = 0,7$, $p < 0,01$) sowie mäßig gute für Lipidplaqueflächen ($r = 0,6$, $p < 0,01$), die Gesamtplaquelast stimmte für die Lipidplaques sehr gut überein (Abweichungsfaktor 0,98), die Gesamtfläche der Kalkplaques sowie die nicht-kalzifizierten Plaques wurden in der ersten Untersuchung als deutlich größer eingeschätzt (Faktoren 1,47 bzw. 1,6).

Die nicht unerheblichen interindividuellen Unterschiede der Plaquelasteinschaetzung lassen eine automatisierte Auswertung durch Programme wie Colour Coded Plaque besonders attraktiv erscheinen.

8. Literaturverzeichnis

1. **Arad Y, Goodman K J, Roth M et al:**
Coronary Calcification, Coronary Disease Risk Factors, C-Reactive Protein and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events.
Journal of the American College of Cardiology 2005. Vol.46, No.1
2. **Becker C R, Nikolaou K, Muders M et al:**
Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT.
Eur Radiology 2003; 13: 2094-2098
3. **Böcker, Denk, Heitz:**
Pathologie.
2. Auflage, Urban & Fischer, 2001
4. **Carter A, Murphy M O, Turner N J et al:**
Intimal Neovascularisation is a Prominent Feature of Atherosclerotic Plaques in Diabetic Patients with Critical Limb Ischaemia
Eur. J Vasc Endovasc Surg 2007; 33: 319-324
5. **Casscells W, Hathorn B, David M et al:**
Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis.
Lancet 1996; 347: 1447-1449
6. **Davidson M, Kuo C C, Middaugh J P et al:**
Confirmed Previous Infection With Chlamydia pneumoniae (TWAR) and Its Presence in Early Coronary Atherosclerosis
Circulation 1998; 98: 628-633
7. **Davies M J, Richardson P D, Woolf N et al:**
Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content.
Br. Heart J. 1993; 69 (5): 377-81
8. **Dewey M, Rutsch W, Schnapauff D et al:**
Coronary Artery Stenosis Quantification Using Multislice Computed Tomography
Invest. Radiol 2007; 42: 78-84
9. **Dietz R, Rauch B**
Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung (DGK)
Zeitschrift für Kardiologie 2003; 92: 501-521

10. **Falk E, Shah P K, Fuster V:**
Coronary Plaque Disruption.
Circulation 1995; 92: 657-671
11. **Fayad Z A, Fuster V, Fallon J T et al.:**
Noninvasive In Vivo Human Coronary Artery Lumen and Wall Imaging Using Black-Blood Magnetic Resonance Imaging
Circulation. 2000; 102: 506-510
12. **Fayad Z A, Fuster V:**
Clinical Imaging of the High-Risk or Vulnerable Atherosclerotic Plaque.
Circ. Res. 2001; 89:305-316
13. **Fayad Z A, Fuster V, Nikolaou K et al.:**
Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Coronary Angiography and Plaque Imaging. Current and Potential Future Concepts.
Circulation.2002; 106:2026-2034
14. **Fuster V:**
Lewis A. Conner Memorial Lecture
Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology
Circulation 1994; 90: 2126-2146
15. **Fuster V:**
Understanding the Coronary Disease Process and the Potential for Prevention: A Summary.
Preventive Medicine 1999; 29 S9-S10
16. **Fuster V, Fayad Z A, Badimon J J:**
Acute coronary syndromes: biology.
Lancet 1999; 353 (suppl II): 5-9
17. **Gaspar T, Dvir D, Peled N:**
The role of 16-slice computed tomography angiography in the diagnosis of coronary artery disease: large sample analysis
Isr Med Assoc J. 2005; 7 (7): 464-6
18. **Gerber T C, Kuzo R S, Morin R L:**
Techniques and parameters for estimating radiation exposure and dose in cardiac computed tomography.
The international Journal of Cardiovascular Imaging 2005; 21: 165-176
19. **Gutstein D E, Fuster V:**
Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture.
Cardiovascular Research 1999; 41:323-333

20. **Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F:**
Comparison of Spiral Multidetector CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in the Noninvasive Detection of Functionally Relevant Coronary Artery Lesions: First Clinical Experiences.
The Journal of Nuclear Medicine. Vol 8. No. 8. 2005
21. **Hartmann M, von Birgelen C, Mintz G S et al.:**
Relation between baseline plaque burden and subsequent remodelling of atherosclerotic left main coronary arteries: a serial intravascular ultrasound study with long-term (12 months) follow-up
European Heart Journal 2006; 27: 1778-1784
22. **Heeschen C, Jang J J, Weis M et al.:**
Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis
Nat Med 2001; 7:833-837
23. **Herold:**
Innere Medizin.
Gerd Herold. 2003
24. **Inoue F, Sato Y, Matsumoto N et al.:**
Evaluation of Plaque Texture by means of Multislice Computed Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome and Stable Angina.
Circ J 2004; 68: 840-844
25. **Junqueira, Carneiro, Schiebler:**
Histologie
4. Auflage, Springer, 1996
26. **Karow/Lang:**
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2001
27. **Klingenberg-Regn K, Schaller S, Flohr T et al.:**
Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications.
European Journal of Radiology 1999; 31: 110-124
28. **Klingenberg-Regn K, Flohr T, Ohnesorge B et al.:**
Strategies for cardiac CT imaging.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2002; 18:143-151
29. **Klootwijk P, Hamm C:**
Acute coronary syndromes: diagnosis.
Lancet 1999; 353 (suppl II): 10-15

30. **Kolodgie F D:**
Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque.
Heart 2004; 90: 1385-1391
31. **Kong Y-Z, Yu X, Tang J J et al:**
Macrophage migration inhibitory factor induces MMP-9 expression: implications for destabilization of human atherosclerotic plaques.
Atherosclerosis 2005; 178: 207-215
32. **Kong Y-Z; Huang X R, Ouyang X et al:**
Evidence for macrophage migration inhibitory factor in destabilization of human atherosclerotic plaques.
Cardiovascular Research 2005; 65: 272-282
33. **Kopp A, Schroeder S, Baumbach A et al:**
Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound.
Eur. Radiology 2001; 11: 1607-1611
34. **Kopp A, Schroeder S, Kuettner A et al:**
Coronary Arteries: Retrospectively ECG-gated Multi-Detector Row CT Angiography with Selective Optimization of the Image Reconstruction Window.
Radiology 2001;221:683-688
35. **Kuettner A, Kopp A F, Schroeder S et al:**
Diagnostic Accuracy of Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With Angiographically Proven Coronary Artery Disease.
J Am Coll Cardio 2004; 43:831-9
36. **Kuettner A, Trabold T, Schroeder S et al:**
Noninvasive Detection of Coronary Lesions Using 16-Detector Multislice Spiral Computed Tomography Technology. Initial Clinical Results.
J Am Coll Cardiol 2004; 44:1230-7
37. **Kuettner A, Burgstahler C, Beck T et al:**
Coronary vessel visualization using true 16-row multi-slice computed tomography technology.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2005; 21:331-337
38. **Kuettner A, Beck T, Drosch T et al:**
Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Imaging Using 16-Detector Slice Spiral Computed Tomography With 188 ms Temporal Resolution.
J Am Coll Cardiol 2005; 45:123-7

39. **Kulama E:**
Scanning protocols for multislice CT scanners.
The British Journal of Radiology 2004; 77: S2-S9
40. **Lawler L P, Pannu H K, Fishman E K:**
MDCT Evaluation of the Coronary Arteries, 2004: How We Do It – Data Acquisition, Postprocessing, Display and Interpretation.
American Roentgen Ray Society 2005; 184: 1402-1412
41. **Leber A W, Knez A, Becker A et al:**
Visualising noncalcified coronary plaques by CT.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2004; 21: 55-61
42. **Leber A W, Becher A, Knez A et al:**
Accuracy of 64-Slice Computed Tomography to Classify and Quantify Plaque Volumes in the Proximal Coronary System.
A Comparative Study Using Intravascular Ultrasound
Journal of American College of Cardiology 2006; 47:672-677
43. **Li C, Mollahan P, Baguneid M S et al:**
Comparative Study of Neovascularisation in Atherosclerotic Plaques Using CD31, CD105 and TGF β 1
Pathobiology 2006; 192-197
44. **Madjid M, Zarrabi A, Litovsky S et al:**
Finding Vulnerable Atherosclerotic Plaques. Is it Worth the Effort?
Artheroscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24:1775-1782
45. **Mollet N R, Cademartiri F, de Feyter P J:**
Non-invasive Multislice CT Coronary Imaging.
Heart 2005; 91: 401-407
46. **Naghavi M, Libby P, Falk E et al:**
From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I.
Circulation 2003; 108: 1664-1672.
47. **Naghavi M, Libby P, Falk E et al:**
From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II.
Circulation 2003; 108: 1772-1778.

48. **Narula J, Willersen J T**
Prologue: Detection of Vulnerable Plaque
Journal of American College of Cardiology 2006; 47 Suppl C
49. **Nikolaou K, Becker C R, Wintersperger B J et al:**
Evaluierung der Mehrzeilendetektorcomputertomographie zur Darstellung der koronaren Atherosklerose.
Radiologie 2004; 44: 130-139
50. **Nikolaou K, Becker C R, Flohr T et al:**
Optimization of ex vivo CT- and MR- imaging of atherosclerotic vessel wall changes.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2004; 20: 327-334
51. **Nikolaou K, Becker C R, Muders M et al:**
Multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in human ex vivo coronary arteries.
Atherosclerosis 2004; 174: 243-252
52. **Nikolaou K, Flohr T, Knez A et al:**
Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2004; 20: 535-540
53. **Ohnesorge B, Flohr T, Becker C et al:**
Cardiac Imaging by Means of Electrocardiographically Gated Multisection Spiral CT: Initial Experience.
Radiology 2000; 217: 564-571
54. **Ohnesorge B, Hofmann L K, Flohr T G et al:**
CT for imaging coronary artery disease: defining the paradigm for its application.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2005; 21: 85-104
55. **Ohtani T, Ueda Y, Mizote I et al:**
Number of Yellow Plaques Detected in a Coronary Artery Is Associated With Future Risk of Acute Coronary Syndrome
Detection of Vulnerable Patients by Angioscopy
Journal of the American College of Cardiology 2006, 47: 2194-2200
56. **Pasceri V, Cammarota G, Patti G et al:**
Association of Virulent Helicobacter pylori Strains With Ischemic Heart Disease
Circulation 1998; 97: 1675-1679

57. **Pasterkamp G, Falk E, Woutman H et al:**
Techniques Characterizing the Coronary Atherosclerotic Plaque: Influence on Clinical Decision Making?
J Am Coll Cardiol 2000; 36:13-21
58. **Pohle K, Achenbach S, Mac Neill B et al:**
Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaques by multi-detector row CT: Comparison to IVUS
Atherosclerosis 2006; 190: 174-180
59. **Rasouli M L, Shavelle D M, French W J et al:**
Assessment of coronary plaques morphology by contrast-enhanced computed tomographic angiography: comparison with intravascular ultrasound.
Coronary Artery Disease 2006; 17: 359-364
60. **Rudd J H F, Davies J R, Weissberg P L:**
Imaging of Atherosclerosis – Can We Predict Plaque Rupture?
Trends Cardiovasc Med 2005; 15: 17-24
61. **Schroeder S; Flohr T, Kopp AF:**
Accuracy of Density Measurements Within Plaques Located in Artificial coronary Arteries by X-Ray Multislice CT: Results of a Phantom Study.
Journal of Computer Assisted Tomography 2001; 25(6): 900-906
62. **Schroeder S, Kopp A F, Baumbach A et al:**
Noninvasive Detection and Evaluation of Atherosclerotic Coronary Plaques With Multislice Computed Tomography.
J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1430-5
63. **Schroeder S, Kuettner A, Kopp A F et al:**
Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study.
International Journal of Cardiology 2003; 92: 161-165
64. **Schroeder S, Kuettner A, Leiritz M et al:**
Reliability of Differentiating Human Coronary Plaque Morphology Using Contrast-Enhanced Multislice Spiral Computed Tomography. A Comparison With Histology.
J Comput Assist Tomogr 2004; 28:449-454
65. **Schroeder S, Kuettner A, Wojak T et al:**
Non-invasive evaluation of atherosclerosis with contrast enhanced 16 slice spiral computed tomography: results of ex vivo investigations.
Heart 2004; 90: 1471-1475

66. **Shen Y H, Utama B, Wang J et al:**
Human Cytomegalovirus Causes Endothelial Injury Through the Ataxia Teleangiectasia Mutant and p53 DNA Damage Signaling Pathways
Circ. Res. 2004; 94:1310-1317
67. **Shi H, Aschoff A J, Brambs H J et al:**
Multislice CT imaging of anomalous coronary arteries.
Eur Radiol 2004; 14:2172-2181
68. **Shinnar M, Fallon J T, Wehrli S et al:**
The Diagnostic Accuracy of Ex Vivo MRI for Human Atherosclerotic Plaque Characterization
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 2756-2761
69. **Shiomi M, Yamada S, Ito T:**
Atheroma stabilizing effects of simvastatin due to depression of macrophages or lipid accumulation in the atheromatous plaques of coronary plaque-prone WHHL rabbits.
Atherosclerosis 2005; 178: 287-294
70. **Stanford W:**
Advances in cardiovascular CT imaging: CT clinical imaging.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2005; 21: 29-37
71. **Stary H, Chandler A B, Glagov S et al:**
A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association
Circulation 1994
72. **Stary H, Chandler A B, Dinsmore R E et al:**
A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Arteriosclerosis, American Heart Association
Circulation 1995; 92: 1355-1374
73. **Stary H:**
The Development of Calcium Deposits in Atherosclerotic Lesions and Their Persistence After Lipid Regression.
Am J Cardiol 2001; 88 (suppl): 16E-19E
74. **Statistisches Bundesamt Deutschland** - www.destatis.de
75. **Westermann B:**
Advances in cardiovascular CT imaging: CT technology.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2005; 21: 5-11

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Friedrich Knollmann für die Überlassung des Themas, der mir während der gesamten Zeit auch über eine große räumliche Entfernung hinweg bei praktischen und fachlichen Fragen stets mit Motivation und großem Sachverstand geholfen hat.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Vater, der mir bei der Verwirklichung der Dissertation stets moralisch zur Seite stand.

Danken möchte ich außerdem Tereza Zborilova, die für die Präparation und CT-Untersuchung der Herzen verantwortlich war und somit die Voraussetzung für die Durchführung dieser Dissertation geschaffen hat.

Erklärung

Ich, Lilian Krist, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Quantifizierung der atherosklerotischen koronararteriellen Plaquelast mittels farbkodierter Computertomographie“ selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift