

Aus dem Institut für
Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. F. W. Schmahl

**Vergleich zwischen CT-gestützter und histologischer
Beurteilung von atheromatösen Plaques im
Kaninchenmodell**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anselm Schulz
aus Hannover

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. W. Schmahl

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. A. Beck

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Einleitung und Fragestellung | 1 |
| 2 | Material und Methoden | 4 |
| 2.1 | <i>Tiermodell</i> | 4 |
| 2.1.1 | Versuchstiere | 4 |
| 2.1.2 | Versuchsaufbau | 4 |
| 2.1.3 | CT-Untersuchung | 8 |
| 2.1.4 | Blutentnahme | 9 |
| 2.1.5 | Entnahme der Gefäße | 9 |
| 2.2 | <i>Untersuchungsmethoden</i> | 9 |
| 2.2.1 | Analyse der Plasmaparameter | 9 |
| 2.2.2 | Histologische Methoden | 11 |
| 2.2.3 | Immunhistochemie | 14 |
| 2.2.4 | Morphometrische Auswertung der Gefäßpräparate | 15 |
| 2.2.5 | Messung der Gefäßdurchmesser im MDCT | 17 |
| 2.3 | <i>Statistische Auswertung</i> | 17 |
| 3 | Ergebnisse | 19 |
| 3.1 | <i>Futter-, Cholesterinaufnahme und Körpergewicht</i> | 19 |
| 3.1.1 | Futteraufnahme | 19 |
| 3.1.2 | Cholesterinaufnahme | 20 |
| 3.1.3 | Körpergewicht | 23 |
| 3.2 | <i>Leberwerte</i> | 25 |
| 3.2.1 | GOT-Plasmakonzentration | 26 |
| 3.2.2 | GPT-Plasmakonzentration | 28 |
| 3.2.3 | Bilirubin | 30 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.3 | <i>Lipid- und Lipoproteinkonzentration</i> | 31 |
| 3.3.1 | Gesamt-Cholesterin | 32 |
| 3.3.2 | LDL-Cholesterin-Konzentration | 34 |
| 3.3.3 | HDL-Cholesterin-Konzentration | 36 |
| 3.4 | <i>Auswertung der histologischen Gefäßpräparate</i> | 39 |
| 3.4.1 | Lumendiameter im Verlauf der Aorta | 39 |
| 3.4.2 | Adventitiadiameter im Verlauf der Aorta | 41 |
| 3.4.3 | Plauefläche der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe | 43 |
| 3.4.4 | Errechnete Wandstärke im Verlauf der Aorta | 45 |
| 3.4.5 | Gemessener Plaueedurchmesser im Aortenbogen | 48 |
| 3.4.6 | Lipidanteil an der Plaue | 49 |
| 3.4.7 | Makrophagenanteil der Plaues | 50 |
| 3.4.8 | Kalkanteil der Plaues | 50 |
| 3.5 | <i>Auswertung der MDCT-Daten</i> | 54 |
| 3.6 | <i>Vergleich der CT-Daten mit den histologischen Daten</i> | 56 |
| 3.6.1 | Die 0,5%-Gruppe im Vergleich | 56 |
| 3.6.2 | Die 1%-Gruppe im Vergleich | 59 |
| 3.6.3 | Die Kontroll-Gruppe im Vergleich | 61 |
| 4 | Diskussion | 63 |
| 4.1 | <i>Literaturübersicht</i> | 63 |
| 4.1.1 | Atherosklerose | 63 |
| 4.1.1.1 | Pathogenese | 63 |
| 4.1.1.2 | Stadieneinteilung der Plaues | 65 |
| 4.1.1.3 | Plauestabilität und Rupturrisiko | 68 |
| 4.1.2 | Wahl des Tiermodells | 70 |
| 4.1.3 | Techniken zur Plaueedarstellung | 71 |
| 4.1.3.1 | Konventionelle Angiographie (DSA) | 72 |
| 4.1.3.2 | Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) | 74 |
| 4.1.3.3 | Multidetektor-Computertomographie (MDCT) | 75 |
| 4.1.3.4 | Electron Beam Tomography (EBCT) | 78 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.1.3.5 | Magnetresonanztomographie (MRT) | 79 |
| 4.1.3.6 | Stand der Technik | 82 |
| 4.2 | <i>Diskussion der eigenen Ergebnisse</i> | 85 |
| 5 | Zusammenfassung | 96 |
| 6 | Anhang | 99 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 105 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| AKS | akutes koronares Syndrom |
| AoBo | Aortenbogen (Arcus aortae) |
| AP | Angina pectoris |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| EBCT | Electron Beam Tomography |
| GOT | Glutamat-Oxalat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transpeptidase |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HF | Herzfrequenz |
| HU | Hounsfield Units |
| IVUS | Intravaskulärer Ultraschall |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KM | Kontrastmittel |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| MDCT | Multidetektor Computertomographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Thor | Pars thoracica aortae (eingeteilt in 16 gleichgroße Segmente) |
| Thor dist | Aorta thoracalis distaler Anteil (Segmente 9-16) |
| Thor prox | Aorta thoracalis proximaler Anteil (Segmente 1-8) |
| PTKA | Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie |

1 Einleitung und Fragestellung

In den westlichen Industrieländern stellen die Herz-Kreislaufkrankungen sowohl in den Altersgruppen unter als auch über 65 Jahren die häufigste Todesursache dar. In vielen Fällen treten sie infolge atherosklerotisch bedingter Gefäßveränderungen auf. Sie verursachen annähernd die Hälfte aller Todesfälle¹²⁴, weltweit werden sie laut Prognosen bis zum Jahr 2020 die führende Todesursache sein.⁷²

Unter Atherosklerose wird eine lokale Verdickung und Verhärtung der Arterien verstanden. Bei diesen Veränderungen handelt es sich um einen strukturellen Umbau der Gefäßwand. Als Folge dieser Veränderungen der Gefäßwand entstehen verschiedene klinische Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit (KHK) mit ihren Folgeerkrankungen: Angina pectoris, chronische Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremitäten und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten atherosklerotisch bedingter Erkrankungen, wie z.B. Alter, Geschlecht sowie persönliche und familiäre Vorerkrankungen in Bezug auf KHK. Neben diesen unbeeinflussbaren Risikofaktoren spielen auch zahlreiche beeinflussbare Faktoren eine entscheidende Rolle. Zu ihnen zählen Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel und Nikotinabusus.⁸

Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass das Gesamtcholesterin bzw. die LDL-Cholesterin-Konzentration einer der wichtigsten Risikofaktoren der KHK ist.^{52,59} Aus vergleichenden Querschnittstudien ist bekannt, dass in Populationen mit niedriger Inzidenz an KHK die Mittelwerte des Gesamtcholesterins zwischen 160 und 180 mg/dl liegen. Ergänzend zum Gesamtcholesterin werden HDL-Cholesterin-Konzentration, LDL-Cholesterin-Konzentration und Triglyceridkonzentration sowie ihre Relationen zueinander zur Beurteilung des KHK-Risikos herangezogen.⁸ Die Senkung der Plasma-

Cholesterinkonzentration lässt sich in vielen Fällen bereits durch diätische Maßnahmen erreichen. Andernfalls ist eine Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten (z.B. Statine) notwendig.

Der Zusammenhang zwischen Lipidsenkung einerseits und Reduktion von KHK-Inzidenz und KHK-Mortalität andererseits geht aus vielen Studien hervor. Mit einer Reduktion der Plasma-Cholesterinkonzentration zwischen 9 und 28 % wurden beachtliche Abnahmen der KHK-Inzidenz bzw. KHK-Mortalität erreicht. In einer Untersuchung der WHO⁵¹ nahmen die KHK-Ereignisse um 20 %, in dem Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention (LRC-CPP)-Trial²³ um 50 %, in der 4S-Studie¹⁰⁸ um 42 % und in dem West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOP)-Trial¹¹⁷ sowie in der Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)-Studie¹²⁷ um 31 bzw. 24 % ab.

Nicht nur bei Hypercholesterinämie sondern auch bei im Normbereich liegenden Cholesterinwerten ergaben sich Schädigungen, wenn andere Risikofaktoren dazu kamen. So wurde die Rate schwerer koronarer Ereignisse bei einer Kombination von normwertigen Cholesterinspiegeln mit Faktoren wie z.B. Rauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus durch verschiedene Therapien, besonders mit Statinen (HMG-CoA Reduktasehemmern) deutlich gesenkt.⁵⁰

Die Früherkennung der Atherosklerose (in einer klinisch noch stummen Phase) unter Einsatz bildgebender Verfahren (z.B. Multidetektor Computer Tomographie, Magnet Resonanz Tomographie) ist von großer Relevanz, denn bei ca. 50 % der Herzinfarkte ist das Infarktereignis das Erstsymptom der koronaren Herzerkrankung. Die Patienten litten also bis zu diesem Ereignis unter keiner typischen Beschwerdesymptomatik.¹¹

Nicht-invasive bildgebende Verfahren ermöglichen die Messung der Plaquegröße und Darstellung der Plaque-Zusammensetzung. Dabei können cholesterinreiche, fibröse, kalzifizierte und gemischte Plaques unterschieden werden. Durch die Analyse der Plaque-Komponenten können Aussagen über die Stabilität einer Plaque gemacht werden, da eine lipidreiche und große Plaque eher zur Ruptur neigt. So lässt sich das Risiko für zukünftige arterielle

Verschlussereignisse frühzeitig erkennen.^{35,121} Es bedarf noch weiterer Untersuchungen, um die Genauigkeit dieser nicht-invasiven, bildgebenden Verfahren beurteilen zu können. Derzeit gibt es nur wenige systematische Untersuchungen über die Darstellung verschiedener Plaquekomponenten in der CT im Vergleich zur Histopathologie.¹⁶ Um solch eine Studie geht es in der vorliegenden Arbeit. Es stellen sich folgende relevante Fragen:

Können die durch histologische Färbungen dargestellten Plaques und Gefäßveränderungen auch im MDCT nachgewiesen werden?

Wie hoch ist die Sensitivität der MDCT für die Darstellung verschiedener Plaquetypen (z.B. lipidreich oder fibrotisch), in vivo?

Inwieweit eignet sich das CT prinzipiell zur Früherkennung oder als Screening-Methode anhand CT-morphologischer Kriterien, die Rückschlüsse über den atherosklerotischen Gefäßzustand erlauben bevor die eigentlichen Plaques bzw. Stenosen dargestellt werden können?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Untersuchungen am Weißen Neuseelandkaninchen durchgeführt. An diesem Tiermodell wurden durch eine nahrungsinduzierte Hypercholesterinämie atherosklerotische Veränderungen hervorgerufen und durch die Histologie bestätigt. Die atherosklerotischen Läsionen sollten mit dem MDCT dargestellt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell

2.1.1 Versuchstiere

Die Untersuchung wurde an männlichen Weißen Neuseelandkaninchen (Charles River, Kißlegg) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 3,5 kg durchgeführt. Die Kaninchen wurden in Einzelkäfigen bei künstlicher Beleuchtung im Tag-Nacht-Zyklus von 12 Stunden gehalten. Vor Versuchsbeginn fand eine dreiwöchige Eingewöhnungsphase statt, in der die Kaninchen ein Standardfutter (*Altromin, Lage*) bekamen. Während des gesamten Versuchs erhielten sie Futter und Wasser ad libitum. Das Gewicht der Tiere wurde wöchentlich festgestellt und das Futter wurde ebenfalls wöchentlich eingewogen. Der Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes wurde von der zuständigen Behörde unter der Nr. AU/02 genehmigt.

2.1.2 Versuchsaufbau

Die Tiere wurden für die Versuche randomisiert in drei Gruppen eingeteilt, eine 0,5%-Gruppe, eine 1%-Gruppe und eine Kontroll-Gruppe. Die Bezeichnung der Gruppen bezieht sich auf den Cholesteringehalt im Futter. Die Versuche wurden zeitlich gestaffelt durchgeführt, wobei mit der 0,5%-Gruppe (n=8 und einer aus 2 Tieren bestehenden Kontrollgruppe) begonnen wurde. Die 0,5%-Gruppe bekam in den ersten 16 Versuchswochen eine mit 0,5 % Cholesterin angereicherte Nahrung (Sniff, Soest), während die Kontroll-Gruppe (n=2) ein cholesterinfreies Futter erhielt. Nach 16 Wochen wurde die Cholesterinzufuhr eingestellt, d.h. die Tiere erhielten bis zum Versuchsende nach 24 Wochen eine cholesterinfreie Diät.

Direkt im Anschluss an diesen ersten Versuchsteil wurde der Versuch mit 12 weiteren Tieren fortgesetzt. Die zwei Tiere der Kontroll-Gruppe aus dem ersten Teil verblieben im Versuch. Bei diesem zweiten Versuchsteil wurde den Tieren

ein mit 1 % Cholesterin angereichertes Futter (Sniff, Soest) verabreicht. Diese 1%-Gruppe bestand aus 10 Tieren. Ein Tier fiel während der Eingewöhnungsphase krankheitsbedingt aus. Damit verblieben 9 Tiere für die 1%-Gruppe und 2 Tiere für die Kontroll-Gruppe. Zu dieser neuen Kontroll-Gruppe kamen die Tiere der Kontroll-Gruppe des ersten Versuchsteils dazu, sodass die Kontroll-Gruppe im zweiten Versuchsteil aus n=4 Tieren bestand. Die Gesamtversuchsdauer für zwei Kontrolltiere betrug damit 48 Wochen, für die anderen beiden 24 Wochen. Die Tiere der 1%-Gruppe bekamen in den ersten 16 Wochen eine mit 1 % Cholesterin angereicherte Nahrung. Ebenso wie bei der 0,5%-Gruppe wurde nach 16 Wochen wieder auf Standardfutter umgestellt und der Versuch nach 24 Wochen beendet. Dieser Zeitpunkt war auch für die Kontroll-Gruppe (n=4) das Versuchsende.

Die Tiere der Kontroll-Gruppe erhielten stets nur Standardfutter. Bei der Auswertung der histologischen Präparate und den Ergebnissen der MDCT-Untersuchung wurde sowohl die 1%-Gruppe als auch die 0,5%-Gruppe mit der kompletten Kontroll-Gruppe (n=4) verglichen.

Während des Versuchs wurden einige Tiere aufgrund einer Verschlechterung ihres Allgemeinzustands vor dem geplanten Versuchsende aus dem Versuch genommen:

| | |
|--------------|-------------------------|
| 0,5%-Gruppe: | nach 17 Wochen: 1 Tier |
| | nach 19 Wochen: 1 Tier |
| | nach 22 Wochen: 1 Tier |
| 1%-Gruppe: | nach 12 Wochen: 2 Tiere |
| | nach 14 Wochen: 1 Tier |
| | nach 18 Wochen: 1 Tier |

Somit erreichten sowohl bei der 0,5%-Gruppe als auch bei der 1%-Gruppe 5 Tiere das geplante Versuchsende. In der Regel konnten bei den Tieren bis zu ihrem jeweiligen Ausscheiden alle benötigten Parameter erhoben werden. Der Versuchsaufbau wird noch einmal in Abb. 1 verdeutlicht.

Kollektiv von 24 Tieren

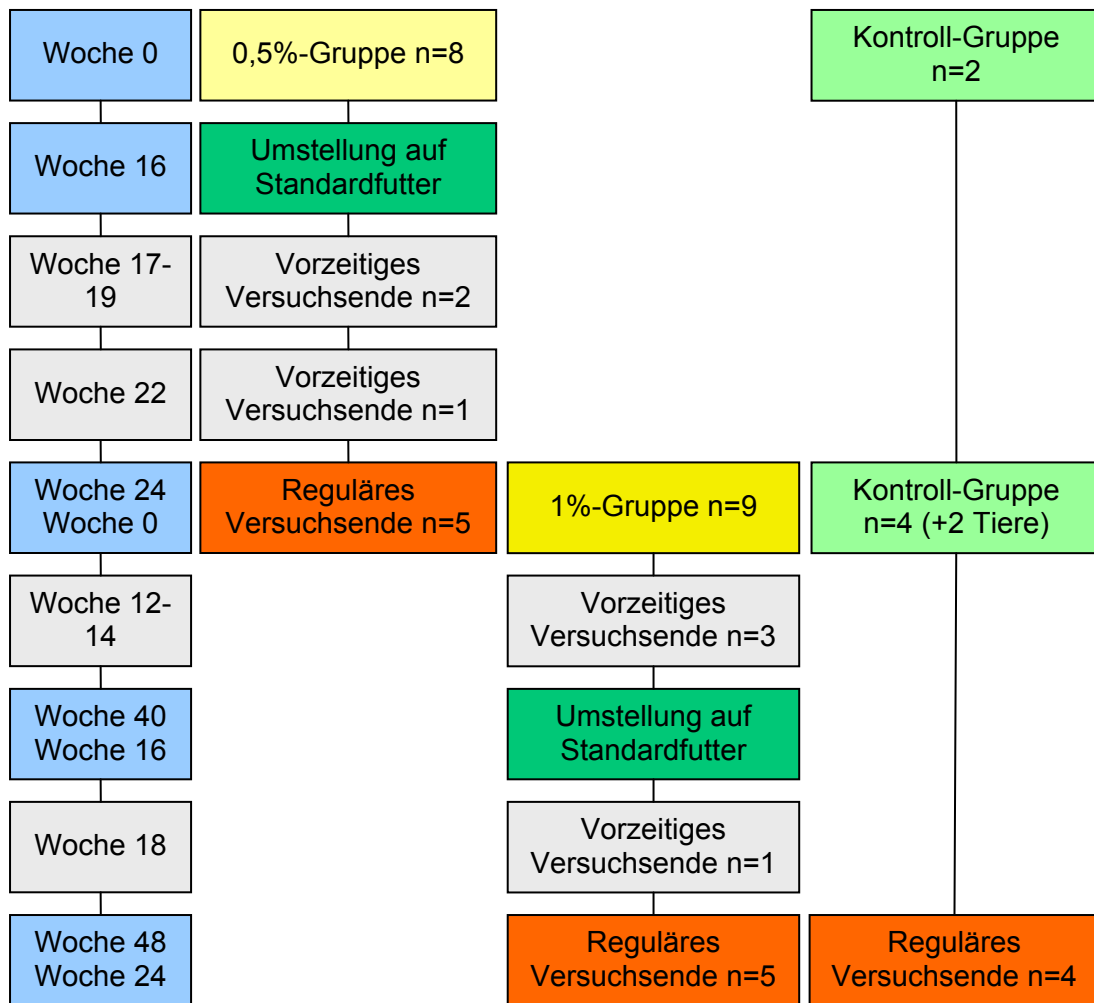


Abb. 1: Schematische Darstellung des geplanten und tatsächlichen Versuchverlaufs.

2.1.3 CT-Untersuchung

Die CT-Untersuchungen fanden zu Beginn der Versuchsreihe und dann im Abstand von vier Wochen statt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der jeweils letzten CT-Untersuchung der Tiere (nach 24 bzw. 48 Wochen). Bei Tieren, die früher aus dem Versuch ausschieden, wurde die jeweils letzte CT-Untersuchung verwendet. Die anderen Untersuchungen sind das Thema einer weiteren Dissertation.

Die Versuchstiere wurden für die CT-Untersuchung narkotisiert. Für die Narkose wurde ein Gemisch aus Esketaminhydrochlorid 25 mg/ml (PARKE-DAVIS GmbH, Karlsruhe) und Xylazin (Rompun) 2 % 20 mg/ml (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) im Verhältnis 0,25 ml Xylazidlösung und 0,7 ml Esketaminhydrochloridlösung pro kg/KG verwendet. Von diesem Gemisch wurden 2-4 ml i.m. appliziert, die Blutentnahme (s.u.) durchgeführt und die Tiere zum CT transportiert.

Zur Untersuchung wurde ein Mehrzeilen-Computertomograph (Sensation™16, Siemens, Forchheim) verwendet. Die Tiere wurden auf dem Rücken liegend fixiert und erhielten - wenn erforderlich - nochmals 2-3 ml des Narkosemittels.

Nach Umlagerung auf den CT-Tisch wurde in die Ohrvene ein venöser Zugang gelegt. Über diesen Zugang wurden mit einer Kontrastmittelpumpe (CT2, Medtron, Saarbrücken) 10 ml Kontrastmittel (KM) mit einem flow von 0,8 ml/sek. infundiert. Von jedem Tier wurde ein Nativscan ohne Kontrastmittelapplikation sowie ein KM-Scan erstellt. Das Scanprotokoll war identisch für beide Untersuchungen: Röhrenspannung 120 kV, Röhrenstrom effektiv, pitchkorrigiert 120 mAs, Tischvorschub 15 mm/Rotation. In dieser Arbeit wurde mit einer zeitlichen Auflösung von 420 ms gearbeitet. Die Rekonstruktionen erfolgten mit folgenden Parametern: Effektive Schichtdicke 1,0 mm, Rekonstruktionsinkrement 0,7 mm, Rekonstruktionskernel B30f. Die gewonnenen Daten wurden als proprietäre Rohdaten sowie als rekonstruierte Bilddaten auf CD gespeichert.

2.1.4 Blutentnahme

Die Blutentnahmen wurden 4-wöchentlich direkt vor der CT-Untersuchung am narkotisierten Kaninchen durchgeführt. Es wurden 6-8 ml Blut aus der Ohrarterie in EDTA- und Lithium-Röhrchen entnommen. Außerdem fand jeweils 14 Tage später eine weitere Blutentnahme ohne Narkose statt, bei der Blut ausschließlich in Lithium-Röhrchen entnommen wurde. Es wurde jeweils auf eine Nüchternphase verzichtet. Das Blut wurde auf Eis gekühlt und anschließend 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min (14900 g) in einer Kühlzentrifuge (ROTINA 35 R, Multimed Wicker GmbH, Kirchheim u. Teck) bei 10 °C zentrifugiert.

2.1.5 Entnahme der Gefäße

Bei Versuchsende wurde den Tieren in Narkose (5-7 ml Narkosegemisch, s.o.) durch direkte Herzpunktion Blut entnommen, bis es zum Tod durch Kreislaufversagen kam. Danach wurden die Karotiden entnommen und das Abdomen eröffnet; Aorta abdominalis und Iliacalgefäße wurden freipräpariert. In die Arteria femoralis wurde ein Venenverweilkatheter gelegt. Über diesen wurde eine 4%ige Formalinlösung (1 l) mit dem Druck von 1,5 m Wassersäule innerhalb von ca. 1 h in das Gefäßsystem injiziert. Nach der Fixierung wurde der Thorax eröffnet und die Aorta vom Herzaustritt bis zur Bifurkation freigelegt, die Abgänge wurden dargestellt. Zur Wiedererkennung nach der Entnahme wurden die Arteriae renalis sowie die A. mesenterica superior mit Fäden markiert. Dann wurde die Aorta am Stück entnommen und vom AoBo herznah ein Stück als Kryopräparat zurückbehalten. Die Aorta wurde danach in Formalinlösung gelegt.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Analyse der Plasmaparameter

Das Gesamtcholesterin wurde nach der CHOD-PAP-(Cholesterinoxidase-para-Aminoantipyrin-) Methode (Ecoline[®] 25, Boehringer, Mannheim) gemessen.

Die Triglyceride wurden mit der GPO-PAP- (Glycerinphosphatoxidase-para-Aminophenazon-) Methode (Duo-S, Biomed Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim) bestimmt. Die übrigen Analysen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Das Gesamtcholesterin und die Triglyceride wurden 2-wöchentlich gemessen, die anderen Parameter alle 4 Wochen. Das Bilirubin wurde nur von der 1%-Gruppe erfasst.

Zur Bestimmung der Lipoproteinfraktionen wurde EDTA-Plasma in einer Ultrazentrifuge (Beckman, Ti 50, 3 Rotor) bei 40 000 U/min und 10 °C für 18 h zentrifugiert. Zur Trennung von LDL- und HDL-Cholesterin, die sich im Unterstand befinden, wurde ein Fällungsreagenz (Nr. 543 004, Roche Diagnostics, Mannheim) verwendet. Die LDL-Cholesterin-Konzentration ergab sich aus der Differenz des Cholesteringehalts des Unterstandes und der HDL-Cholesterin-Konzentration. Durch Subtraktion des HDL- und des LDL-Cholesterins vom Gesamtcholesterin wurde die VLDL-Cholesterin-Konzentration berechnet.

Beurteilung der Leberwerte GOT und GPT

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ist ein zytoplasmatisches und mitochondriales Enzym, das v.a. in Herzmuskel, Leber und Hirn, in geringerem Ausmaß auch in Magen, Skelettmuskulatur, Erythrozyten und Nieren vorkommt. Es ist bei Lebererkrankungen, Herzinfarkt und Skelettmuskelerkrankungen erhöht. Der Normalwert (für Menschen) beträgt <18 U/L, wobei der Referenzbereich stark methodenabhängig ist.

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ist im Gegensatz zur GOT ein rein zytoplasmatisches Enzym der Leberzellen. Daher sind erhöhte Werte spezifisch für Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitis. Der Referenzbereich (für Menschen) ist <23 U/L und ebenfalls stark von der gewählten Methode abhängig.

2.2.2 Histologische Methoden

Histologische Färbungen

Im Folgenden werden die Herstellung der Paraffin- und Kryostat-Präparate sowie die histologischen Färbungen Hämalaun-Eosin (HE), Elastica-van-Gieson (EvG), von Kossa (für den Nachweis von Kalk) und Ölrot (für den Nachweis von Lipiden) beschrieben.

Für die HE-, EVG- und von Kossa-Färbung wurden die Präparate durch Xylol und eine absteigende Alkoholreihe (100-70 %) entparaffiniert. Für die Darstellung der Lipide in der Ölrotfärbung wurden Kryostatpräparate verwendet, da Lipide bei der Herstellung von Paraffinpräparaten herausgelöst werden.

Herstellung von Paraffinpräparaten

Die entnommenen Gefäße wurden für mindestens 24 Stunden in einer 4%igen Formalinlösung (pH 7,4) belassen. Danach wurden die Gefäßsegmente von umgebendem Bindegewebe freipräpariert. Nach der Durchführung einer Überführreihe, beginnend mit 9 h in einer aufsteigenden Alkoholreihe von 70-99 %, 35-40 h in Methylbenzoat (Merck, Darmstadt), 20 min in Rotihistol (Roth, Karlsruhe) und 30 h in Paraffin, wurden die Präparate zerteilt - der Aortenbogen in vier Teile (AoBo 1-4) und die Aorta Thoracalis (Thor prox 1-8 und Thor dis 9-16) in 16 Teile. Diese Segmente wurden in Paraffin (Paraplast®, Sherwood, St. Louis, USA) eingebettet. Die Gefäße wurden, wie in Abb. 2 dargestellt, standartisiert in 20 Segmente unterteilt. Mit einem Mikrotom (Jung RM 2045, Fa. Leica, Bensheim) wurden 4 µm dicke Semidünnschnitte angefertigt.

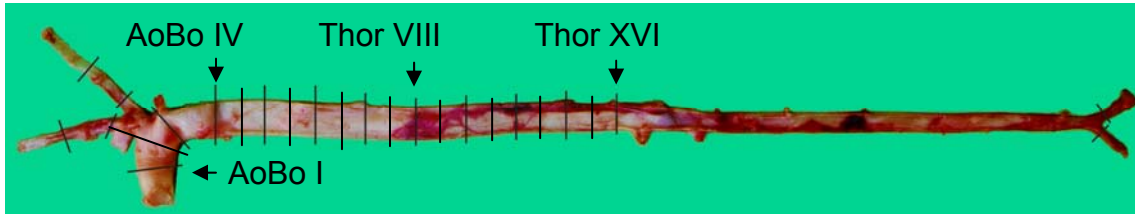


Abb. 2: Darstellung der Aorta und der Einteilung der Gefäßsegmente. In der vorliegenden Arbeit wurden die Schnitte AoBo I–IV und Thor I–XVI ausgewertet.

Herstellung von Kryostatpräparaten

Die formalinfixierten Präparate wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Sie wurden in Tissue-Tek® (10,24 % Polivinylalkohol, 4,26 % Polyethylenglycol, 85,50 % nichtreaktive Bestandteile; Sakura Finetek Europe B. V., Zoeterwoude, Niederlande) eingebettet und mit einem Gefriermikrotom (Mod. 2700-Frigocut, Reichert-Jung, Nussloch) in $10\text{ }\mu\text{m}$ dicke Schnitte geschnitten. Anschließend wurden die auf Superfrost/Plus-Objektträger (Langenbrück, Emmendingen) aufgebrachten Schnitte bis zur Durchführung der Ölrotfärbung wieder eingefroren.

HE-Färbung

Für die Beurteilung der morphologischen Veränderungen in einer Übersichtsfärbung wurde eine Standard-Färbung mit Hämalaun und Eosin durchgeführt. Zellkerne erscheinen blau, das Zytoplasma und die Interzellulärsubstanz rosa. Nach dem Entparaffinieren blieben die Schnitte 5 min zur Kernfärbung in Mayers Hämalaunlösung (Merck, Darmstadt). Danach wurden sie 10 min unter fließendem Leitungswasser gebläut und 5 min in Eosin (Sigma, Deisenhofen) gegengefärbt. Abschließend wurden sie in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, einige Minuten in Xylol belassen und in Eukitt (Langenbrinck, Emmendingen) eingebettet.

EvG-Färbung

Bei dieser Färbung, die zur morphometrischen Bestimmung der Plauegröße verwendet wurde, stellen sich die Zellkerne dunkelblau bis schwarz, Bindegewebe leuchtend rot und Muskulatur gelb dar. Die entparaffinierten Gefäßschnitte wurden 30 min mit Resorcinfuchsin (Chroma Gesellschaft, Köngen), anschließend nach Spülen mit 80%igem Alkohol und H₂O 6 min mit Eisenhämatoxylin nach Weigert (Chroma Gesellschaft, Köngen) gefärbt. Die Präparate wurden nach Differenzierung in HCl-Alkohol 10 min unter fließendem Leitungswasser gebläut und nach erneutem Spülen mit Wasser etwa 2 min in van-Gieson-Lösung (Chroma Gesellschaft, Köngen) belassen; in einer aufsteigenden Alkoholreihe wurden sie entwässert. Die gefärbten Schnitte wurden kurz in Xylol getaucht und in Vitro Clud (Langenbrinck, Emmendingen) eingebettet.

Silbernitratmethode nach von Kossa

Kalkhaltige Stellen werden mit dieser Färbung braunschwarz angefärbt. Nach dem Entparaffinieren blieben die Schnitte 10-20 min bei Tageslicht in einer 5%igen wässrigen Silbernitratlösung. Mit Aqua dest. wurden sie gespült und 2 min in 5%iger Natriumthiosulfatlösung fixiert. Nach wiederholtem Spülen mit Aqua dest. wurden die Zellkerne mit Kernechtrot-Aluminiumsulfat 3 min gegengefärbt, wiederum gespült, entwässert und in Vitro Clud (Langenbrinck, Emmendingen) eingebettet.

Ölrotfärbung

Bei dieser Färbung werden Zellkerne blau, Zytoplasma schwach bläulich, Neutralfette rot und Lipide rosa angefärbt. Dazu wurden die Kryostatschnitte 5 min in 50%iges Isopropanol gelegt. Anschließend wurden sie 10 min mit frisch filtrierter Ölrotlösung (100 ml 98 %iges Isopropanol + 0,5 g Ölrot + 65 ml H₂O; Certastain[®] Ölrot, Nr. 5230, Merck, Darmstadt) gefärbt. Nachdem sie nochmals kurz in 50%igem Isopropanol abgespült worden waren, wurden sie mit Aqua

dest. ausgewaschen. Die Schnitte verblieben zur Kernfärbung 7 min in Mayers Hämalaunlösung (Merck, Darmstadt). Anschließend wurden sie 10 min unter fließendem Leitungswasser gebläut und in Vitro Clud eingebettet.

2.2.3 Immunhistochemie

Durch einen spezifischen Antikörper (ram 11) wurden Makrophagen in den Plaques im AoBo dargestellt.

Der Nachweis der Makrophagen erfolgte mit der Avidin-Biotin-Methode. Dabei werden die Gefäßschnitte nach Blockierung der endogenen Peroxidase und dem Auftragen von Normalserum mit dem spezifischen Erstantikörper inkubiert. Anschließend wird ein Biotin-konjugierter Zweitantikörper zugegeben sowie ein Peroxidase-konjugierter Avidin-Biotin-Komplex. Bei der Zugabe des Avidin-Biotin-Komplexes kommt es zu einer Bindung der freien Stellen des Avidinkomplexes an die Biotinmoleküle des Sekundärkomplexes. Der Grund hierfür ist die hohe Affinität des Avidins für das Vitamin Biotin. Anschließend wird der AEC-Komplex (3-Amino-9-Ethyl-Carbachol) zugegeben, der als Substrat für die mit dem Avidin-Biotin-Komplex konjugierte Peroxidase dient. Bei der Reaktion der Peroxidase mit dem AEC-Komplex entsteht ein rosarotes Farbprodukt und H₂O.

Die Gefäßschnitte wurden in Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe (100-70 %) entparaffiniert und kurz in Aqua bidest. gespült. Danach wurden sie in Citratpuffer 15 min in der Mikrowelle bei 750 Watt erhitzt und anschließend in Eiswasser gekühlt. Die endogene Peroxidase wurde durch mit 30%igem Hydrogenperoxid versetzten PBS-Puffer^a blockiert, in dem die Schnitte für 30 min belassen wurden. Nach jedem dieser Schritte wurden die Gefäßpräparate 10 min mit PBS-Puffer (pH 7,4) gespült.

^a 1 Liter PBS-Puffer = 8 g NaCl + 0,2 g KCl + 1,44 g NaH₂PO₄ + 0,24 g KH₂PO₄ in 1 l Aqua bidest.

Die Präparate wurden vor dem Auftragen des Erstantikörpers (Monoclonal Mouse Anti-Rabbit Macrophage, Verdünnung 1 : 50, Dako Corp., Carpinteria, USA), der gegen ein zytoplasmatisches Antigen in Makrophagen von Kaninchen gerichtet ist, mit Normal Horse Serum (Vectastatin ABC-Kit, Mouse IgG, PK-4002, Camon Laborservice GmbH, Wiesbaden) 10 min bei 37 °C im Brutschrank inkubiert, um unspezifische Bindungen im Gewebe zu blockieren. Nach der Inkubation mit dem spezifischen Erstantikörper wurde ein mit Biotin konjugierter Sekundärantikörper (biotinylierte monoklonale Anti Mouse Total Ig Biotinylated Antibody, Verdünnung 1 : 100 DIANOVA, Unitect Mouse Immunhistochemistry System, Hamburg) zugegeben. Anschließend wurde der ABC- (Vectastatin ABC-Kit, Peroxidase Goat IgG, PK-4005; Camon Laborservice GmbH, Wiesbaden) und der AEC-Komplex (Vector Peroxidase Substrat Kit AEC, SK 4200; Camon Laborservice GmbH, Wiesbaden) aufgetragen. Zwischen den einzelnen Schritten wurden die Schnitte mit PBS-Puffer gespült. Die Farbintensität wurde regelmäßig unter dem Lichtmikroskop kontrolliert. Durch zweimaliges Spülen mit PBS-Puffer wurde die Färbung abgebrochen. Die Gegenfärbung wurde durch kurzes Eintauchen in Mayers Hämalaun durchgeführt. Die Gefäßschnitte wurden in Gelatine (Aquatex, Merck 8562) eingebettet.

2.2.4 Morphometrische Auswertung der Gefäßpräparate

Für diese Messungen wurde ein Mikroskop (Laborlux S., Fa. Leica, Bensheim), ein Digitalisierungstableau (SummaSketch III, Summagraphics, München) und die Software „BIOQUANT INTRO: BQANALYSIS BQ-IAD Analysis Software“ und „BQANALYSIS BQ-IAD Measurement Software“ (Bilany Consultants GmbH, Düsseldorf) verwendet.

Die Messungen an den Gefäßen erfolgten an EVG-gefärbten Präparaten und wurden jeweils zweimal durchgeführt. Aus den beiden ermittelten Werten wurde der arithmetische Mittelwert berechnet.

Der Gesamtgefäßdurchmesser (Adventitiadiameter), der Lumendiameter, die Plauefläche und die Wanddicke (s.a. Abb. 3) wurden folgendermaßen berechnet:

Zuerst wurden der Gesamtgefäßumfang (in mm) entlang der Adventitia (Lamina elastica externa), und der Umfang sowie die lumenwärts gelegene Fläche der Lamina elastica interna gemessen. Aus dem Gesamtgefäßumfang wurde mit Hilfe der Kreisformel^a der Adventitiadiameter berechnet.

Zur Berechnung der Plauefläche wurde von der lumenwärts der Lamina elastica interna gelegenen Fläche die gemessene Lumenfläche subtrahiert.

Bei der Berechnung des Lumendiameters wurde davon ausgegangen, dass die Plaues konzentrisch und gleichmäßig angeordnet waren, also einen annähernd gleichmäßigen Durchmesser hatten. Unter dieser Voraussetzung wurde aus dem Umfang der Lamin elastica interna die lumenwärts gelegene Fläche berechnet und von dieser die gemessene Plauefläche subtrahiert. Aus dieser errechneten Lumenfläche ergab sich der Lumendiameter.

Die Wanddicke wurde durch Subtraktion des Lumendiameters vom Adventitiadiameter geteilt durch zwei errechnet.

Die maximale Plauedicke wurde im Bereich der größten Plaues der 4 AoBo Segmente direkt gemessen. Es wurden pro Segment jeweils fünf Messungen durchgeführt und der insgesamt größte Wert eines Tieres übernommen.

^a $U = \pi d$ und $A = \pi d^2 / 4$ Mit U = Umfang; A = Kreisfläche; d = Durchmesser und π

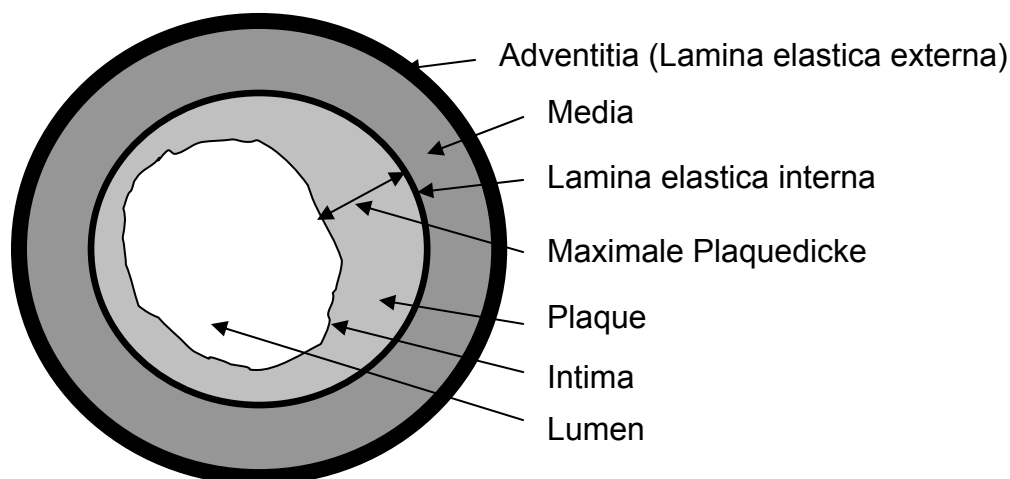


Abb. 3: Schematische Darstellung der Durchföhrung der morphometrischen Messungen.

2.2.5 Messung der Gefäßdurchmesser im MDCT

An dem durch die CT-Untersuchungen erhaltenen Bildmaterial wurden die Gefäßdurchmesser gemessen. Dies geschah mit dem Programm Vesselview. Die Messungen erfolgten nach der stadartisierten Einteilung der Arterien, die auch zum Zerschneiden der Gefäße verwendet wurde (s.a. Abb. 2). Dadurch war ein Vergleich zwischen CT-Daten und histologischen Daten möglich.

2.3 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm GraphPad InStat (Version 3.06, GraphPad Software Inc., USA). Im Text, in den Tabellen und Abbildungen werden in Kap. 3.1 - 3.3 jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes als $\bar{x} \pm SD$ angegeben.

Ab Kap. 3.4 wird für die Ergebnisse der morphometrischen Analysen der Median verwendet. Bei den Boxplotgrafiken (Kap. 3.2.3 und 0) ist jeweils der Median mit 25%- und 75%-Quartil sowie Maximum bzw. Minimum dargestellt.

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Cholesterinaufnahme, Adventitia- und Lumendurchmesser, Wandstärke,

Plaquetfläche und Vergleich der histologischen Daten mit den CT-Daten) erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test und als Anschlussstest mit dem Dunn's-Test auf einem α -Signifikanzniveau von 0,05.

Zur Prüfung auf vorhandene Korrelationen wurde der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Futter-, Cholesterinaufnahme und Körpergewicht

3.1.1 Futteraufnahme

Futteraufnahme der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Die wöchentliche Futteraufnahme der 0,5%-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe schwankte zwischen durchschnittlich 500 und 1200 g (Abb. 4). In der Kontroll-Gruppe war sie zu allen Zeitpunkten höher als in der 0,5%-Gruppe, bei der die Futteraufnahme im Durchschnitt der 16-wöchigen Phase mit Cholesterinsupplementation 630 g/Woche betrug. Auch nach Absetzen des Cholesterinfutters verbesserte sich die Futterzufuhr nicht wesentlich. Die Tiere der Kontroll-Gruppe nahmen im Durchschnitt der 24-wöchigen Versuchsdauer 875 g/Woche auf.

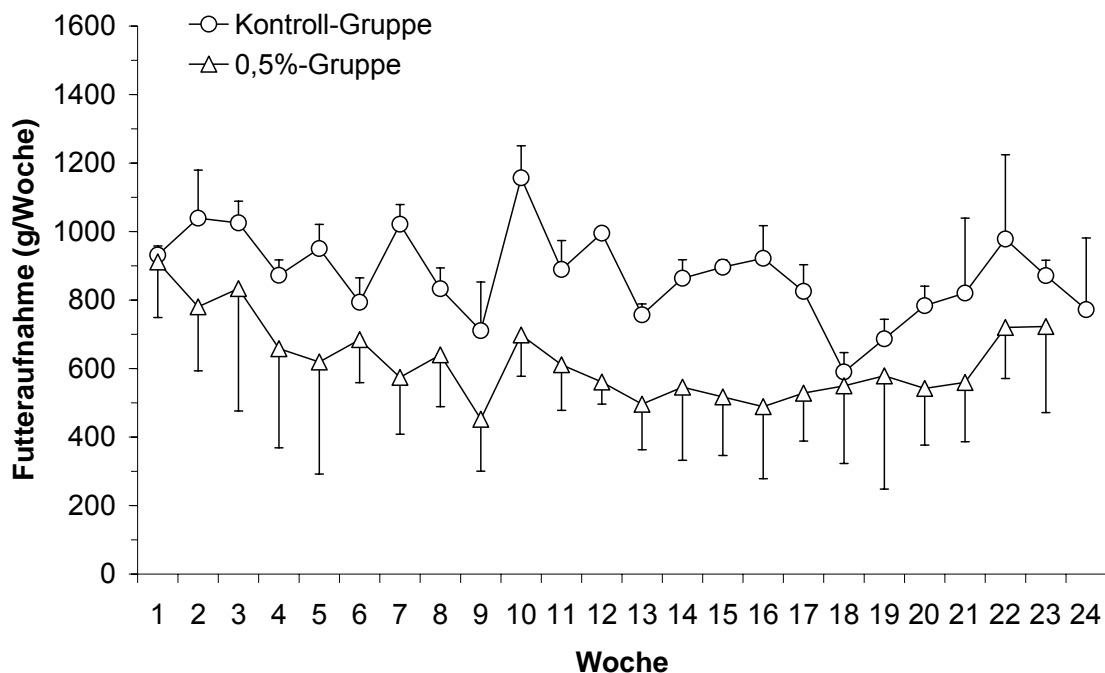


Abb. 4: Futteraufnahme (g/Woche) der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

Futteraufnahme der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Bei der 1%-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe schwankte die wöchentliche Futteraufnahme zwischen durchschnittlich 600 und 1200 g/Woche. Auch hier war die durchschnittliche Futteraufnahme in der Kontroll-Gruppe höher als bei der 1%-Gruppe, bei der die Futteraufnahme im Durchschnitt der 16-wöchigen Phase mit Cholesterinsupplementation 530 g/Woche betrug. Die Tiere der Kontroll-Gruppe nahmen während der 24-wöchigen Versuchsdauer durchschnittlich 870 g/Woche auf. Nach Absetzen des Cholesterinfutters verbesserte sich bei der 1%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe die Futteraufnahme (Abb. 5).

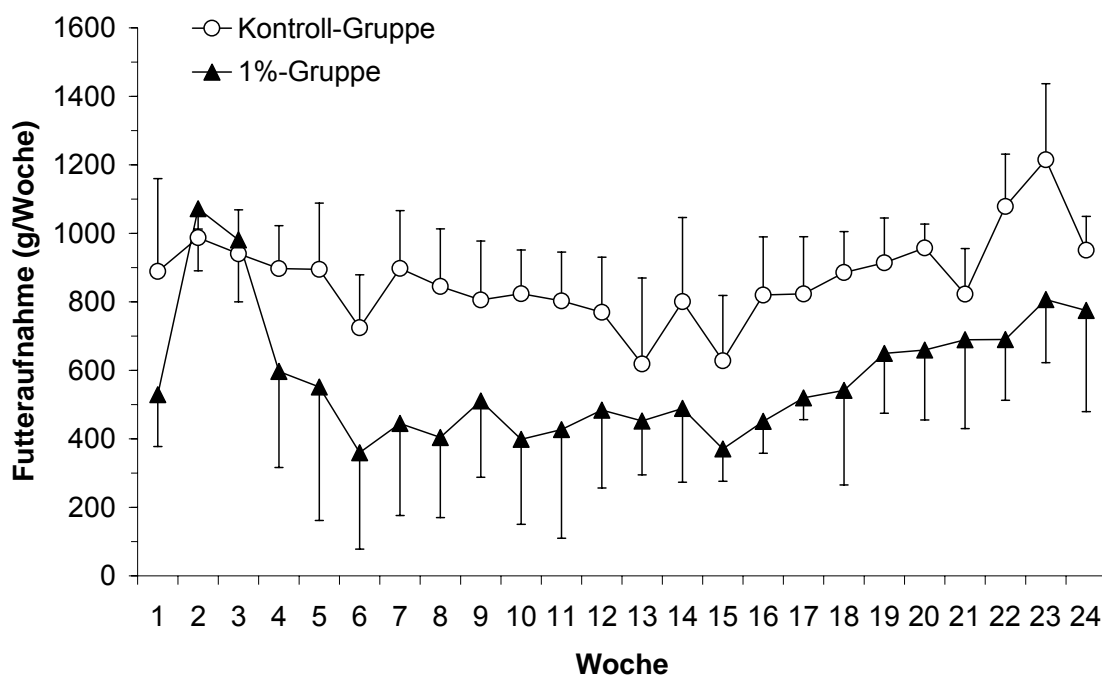


Abb. 5: Futteraufnahme (g/Woche) der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

3.1.2 Cholesterinaufnahme

Die Cholesterinaufnahme der 0,5%-Gruppe und der 1%-Gruppe wurde aus der aufgenommenen Futtermenge berechnet. In den ersten drei Wochen war die Aufnahme der 1%-Gruppe an cholesterinhaltigem Futter am höchsten. Im weiteren Versuchsverlauf nahm die aufgenommene Cholesterinmenge ab und

blieb bis zum Absetzen der Cholesterinsupplementation nahezu konstant (Abb. 6). Die Tiere der 1%-Gruppe nahmen erwartungsgemäß mehr Cholesterin auf als die der 0,5%-Gruppe.

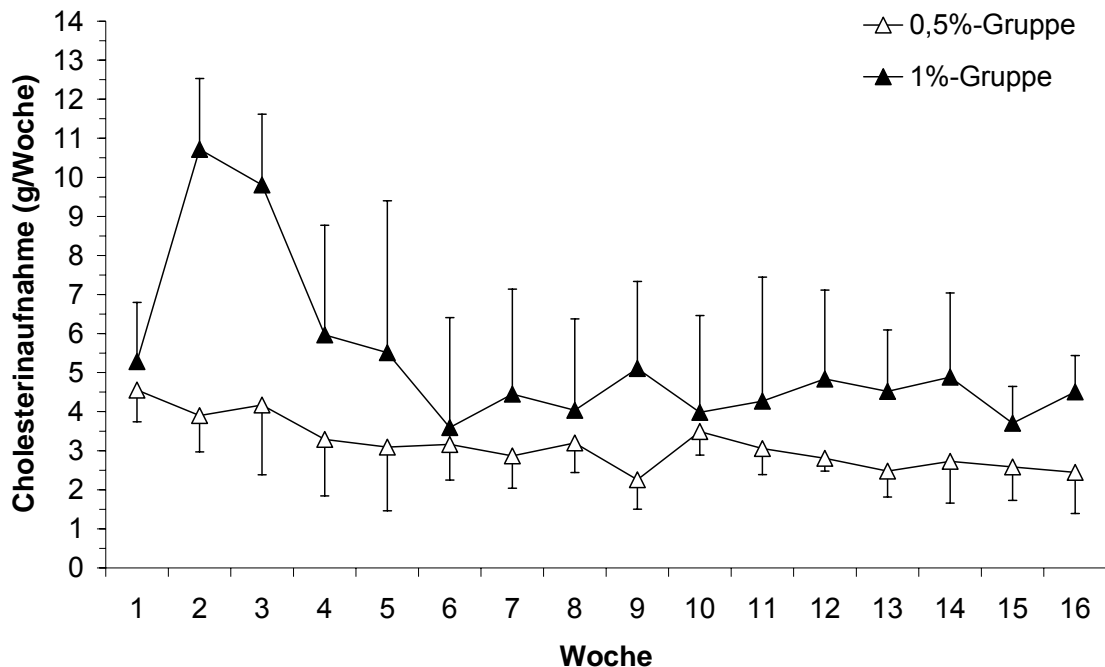


Abb. 6: Vergleich der Cholesterinaufnahme pro Tag der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe.

Kumulative Gesamtcholesterinaufnahme

In Abb. 7 ist die durchschnittliche kumulative Gesamtcholesterinaufnahme der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe während der 16-wöchigen Cholesterinfütterung dargestellt. Die Tiere der 1%-Gruppe, die bis zu diesem Zeitpunkt im Versuch waren, nahmen erwartungsgemäß mit $94,4 \pm 11,8$ g ($n=6$) annähernd doppelt so viel Cholesterin auf wie die Tiere ($n=8$) der 0,5%-Gruppe ($50,1 \pm 10,3$ g Cholesterin). Damit unterschieden sich die beiden Gruppen mit $p < 0,0001$ signifikant.

Der steilere Kurvenanstieg der 1%-Gruppe zum Zeitpunkt 12 Wochen kommt durch das Ausscheiden von zwei Tieren zustande, deren Futteraufnahme in den Wochen zuvor niedrig gewesen war. Zum 14-Wochen-Termin schied ein

weiteres Tier aus dem Versuch aus. Die Tiere der 0,5%-Gruppe überlebten alle die 16 Wochen unter Cholesterinfutter.

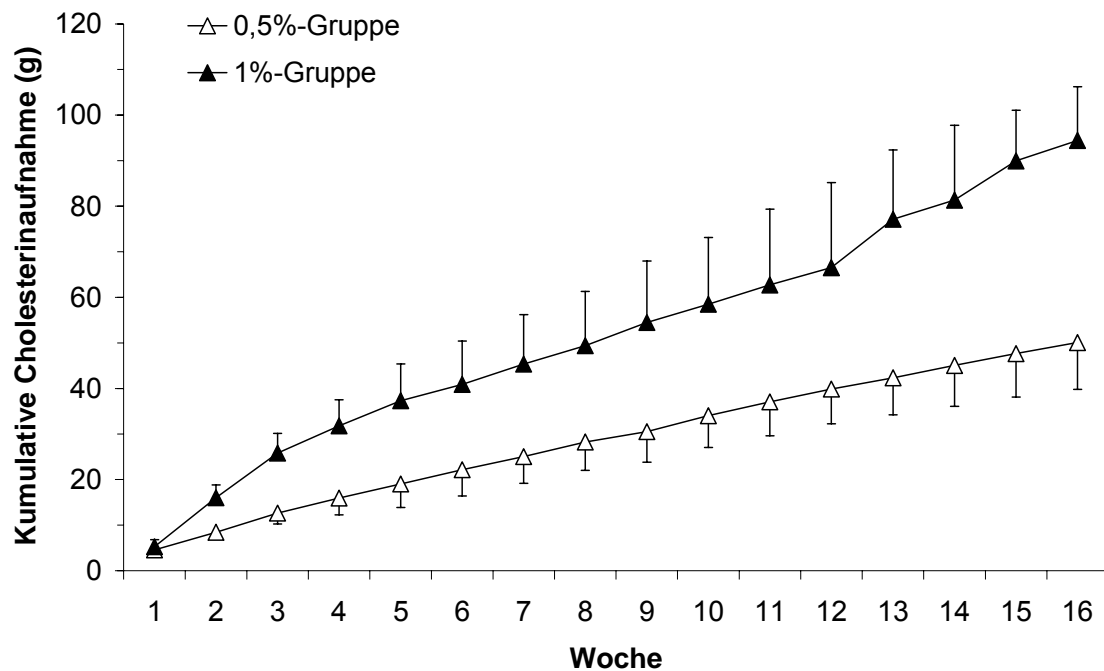


Abb. 7: Kumulative Gesamtcholesterinaufnahme der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe während der 16-wöchigen Cholesterinfütterung.

3.1.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht der 0,5%-Gruppe (3828 ± 325 g) und Kontroll-Gruppe (3590 ± 552 g) war zu Versuchsbeginn annähernd gleich (Abb. 8). Dies änderte sich im weiteren Verlauf, da die Tiere der Kontroll-Gruppe leicht an Gewicht zunahmen, die Tiere der 0,5%-Gruppe dagegen eine Gewichtsreduktion zeigten. Am Ende betrug das mittlere Körpergewicht der Kontroll-Gruppe 4250 ± 834 g und das der 0,5%-Gruppe 3353 ± 229 g. Die Abnahme des Körpergewichts der Tiere der 0,5%-Gruppe kommt durch ihre geringere Nahrungsaufnahme und die Verschlechterung des Allgemeinzustands zustande.

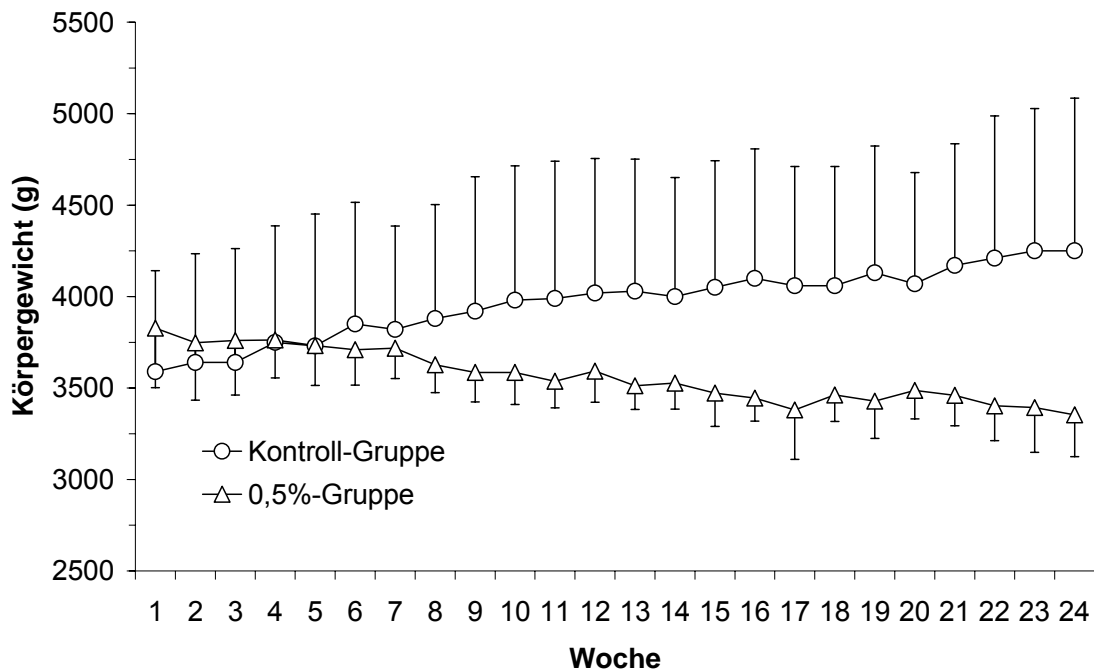


Abb. 8: Vergleich des Körpergewichts der 0,5%- zur Kontroll-Gruppe pro Woche.

Körpergewicht der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Das Körpergewicht der 1%-Gruppe (3573 ± 244 g) und der Kontroll-Gruppe (3700 ± 642 g) war zu Versuchsbeginn annähernd gleich (Abb. 9). Im weiteren Verlauf nahm die Kontroll-Gruppe an Gewicht zu. Bei Versuchsende betrug das

mittlere Körpergewicht der Kontroll-Gruppe 4330 ± 549 g und das der 1%-Gruppe 3680 ± 456 g. Die Reduzierung des Körpergewichts im Verlauf des Versuchs kam durch die geringere Futteraufnahme der 1%-Gruppe und durch die Auswirkungen der Cholesterindiät zustande (Verschlechterung des Allgemeinzustands). Zur Abnahme des mittleren Körpergewichts kam es um die Wochen 12 und 17, in denen sich der Zustand von vier Tieren so stark verschlechtert hatte, dass sie vorzeitig aus dem Versuch genommen werden mussten. Der Allgemeinzustand und das Körpergewicht der übrigen Tiere der 1%-Gruppe verbesserte sich nach dem Absetzen der Cholesterinsupplementation.

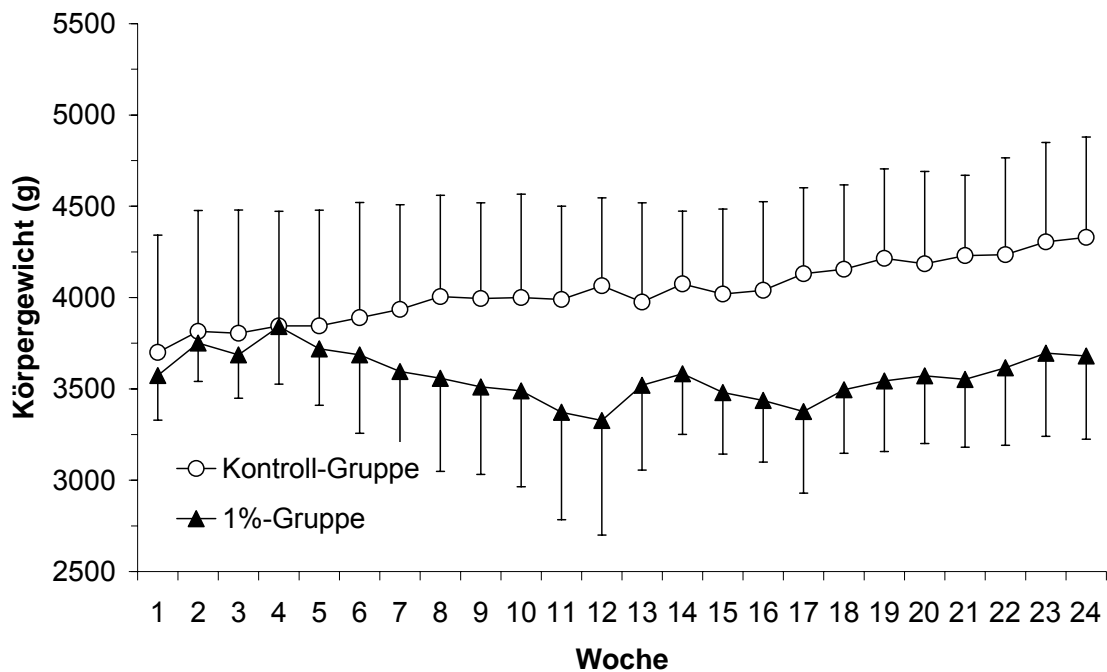


Abb. 9: Vergleich des Körpergewichts der 1%-Gruppe mit der Kontroll-Gruppe.

Körpergewicht der 0,5%- und 1%-Gruppe

Bei einem direkten Vergleich der beiden Gruppen unter der Cholesterindiät fällt auf, dass die Körpergewichtsentwicklung annähernd gleich verlief (Abb. 10). Allerdings war die Streuung in der 1%-Gruppe, in der deutlich mehr Cholesterin als in der 0,5%-Gruppe aufgenommen wurde (0), größer.

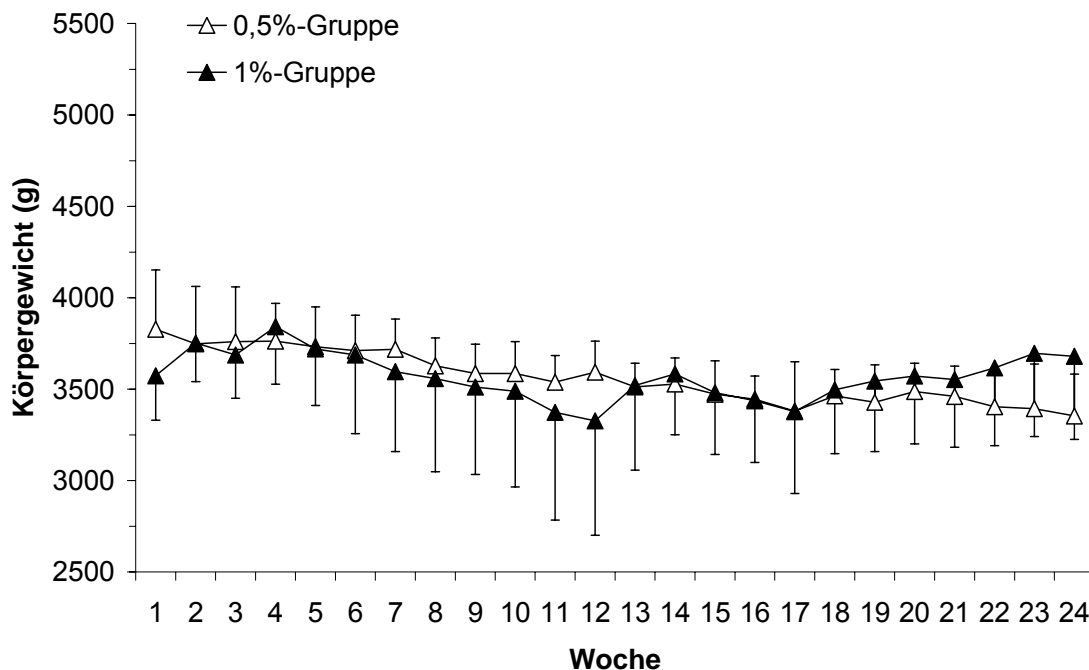


Abb. 10: Körpergewichte der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe im Vergleich.

3.2 Leberwerte

Im Folgenden sind die Plasma GOT- und GPT-Spiegel der drei Gruppen im Versuchsverlauf dargestellt. Für die 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe wird zusätzlich Bilirubin aufgeführt, das im zweiten Versuchsteil bestimmt wurde.

Die starke Erhöhung der GPT-Plasmakonzentration der 0,5%-Gruppe ($127 \pm 8,5$ U/L) und ihrer Kontroll-Gruppe ($127 \pm 4,2$ U/L), die zum 20-Wochen-Termin auftrat, sowie die generell höheren Werte für GOT und GPT im zweiten Versuchsteil bei der 1%-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe, sind wahrscheinlich laborbedingt. Dafür spricht auch die Normalisierung der Werte der 0,5%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe zum 24-Wochen-Termin.

Zur Beurteilung der gemessenen Plasmaparameter wurden als Referenzwerte die von der Züchterfirma (Charles River, Kißlegg) angegebenen Normalwerte der Leberparameter GOT und GPT mit $21,2 \pm 5,7$ U/L und $34,3 \pm 9,2$ U/L verwendet.

3.2.1 GOT-Plasmakonzentration

GOT-Plasmakonzentration der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Wie in Abb. 11 dargestellt, lag die GOT-Plasmakonzentration der 0,5%-Gruppe deutlich über der der Kontroll-Gruppe. Allerdings wurden erst gegen Versuchsende mit maximal $22,8 \pm 6,2$ U/L Werte oberhalb des Normbereichs beobachtet.

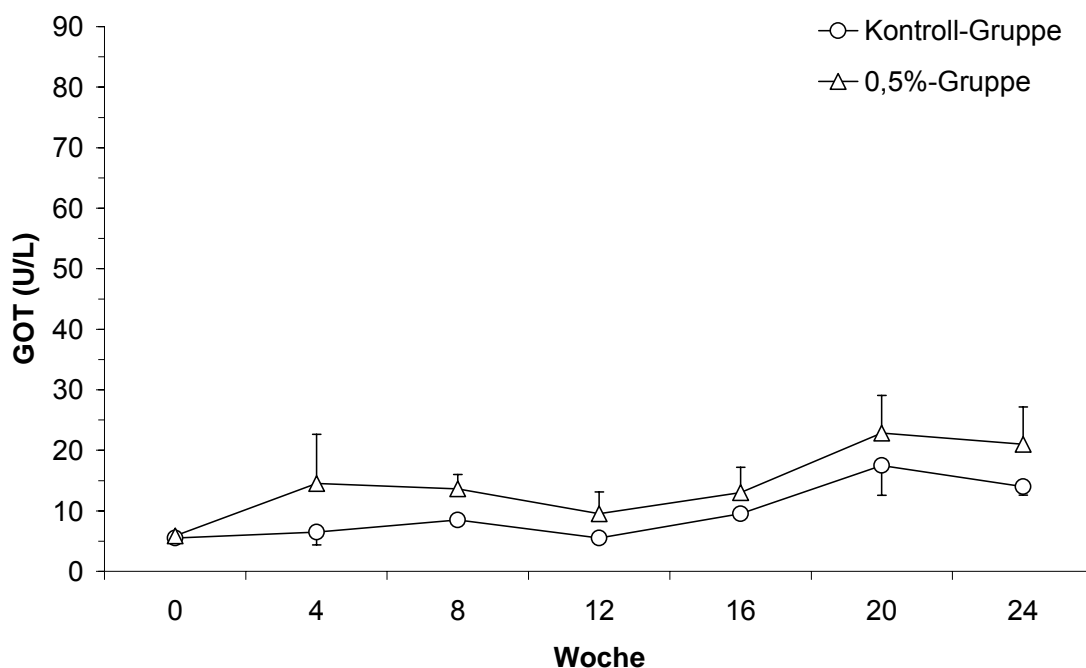


Abb. 11: GOT-Konzentration in der 0,5%- und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

GOT-Plasmakonzentration der 1%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe

Der GOT-Spiegel der 1%-Gruppe lag wie auch schon bei der 0,5%-Gruppe deutlich über dem der Kontroll-Gruppe (Abb. 12). Die Periode mit

Cholesterinsupplementation während der ersten 16 Wochen kann deutlich erkannt werden. In dieser Zeit stieg die GOT bei der 1%-Gruppe bis auf Werte von $57,9 \pm 31,3$ U/L an und fiel nach Absetzen des Cholesterinfutters wieder auf ein niedrigeres Niveau ($30,4 \pm 5,1$ U/L). Diese Werte stabilisierten sich wie am Endwert mit $29,8 \pm 12,4$ U/L zu erkennen ist. Im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe waren sie immer noch erhöht.

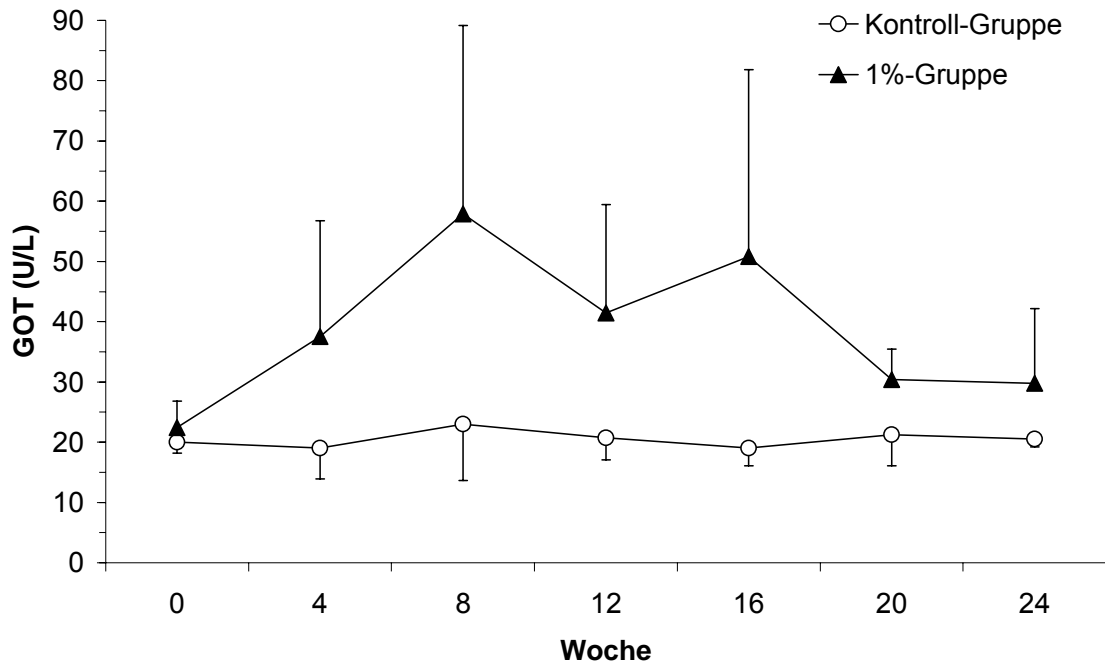


Abb. 12: GOT-Plasmakonzentration in der 1%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

3.2.2 GPT-Plasmakonzentration

GPT-Plasmakonzentration der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Wie aus Abb. 13 zu entnehmen ist, zeigten die Plasma-GPT-Werte keinen deutlichen Anstieg und auch zwischen der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe war kein Unterschied festzustellen.

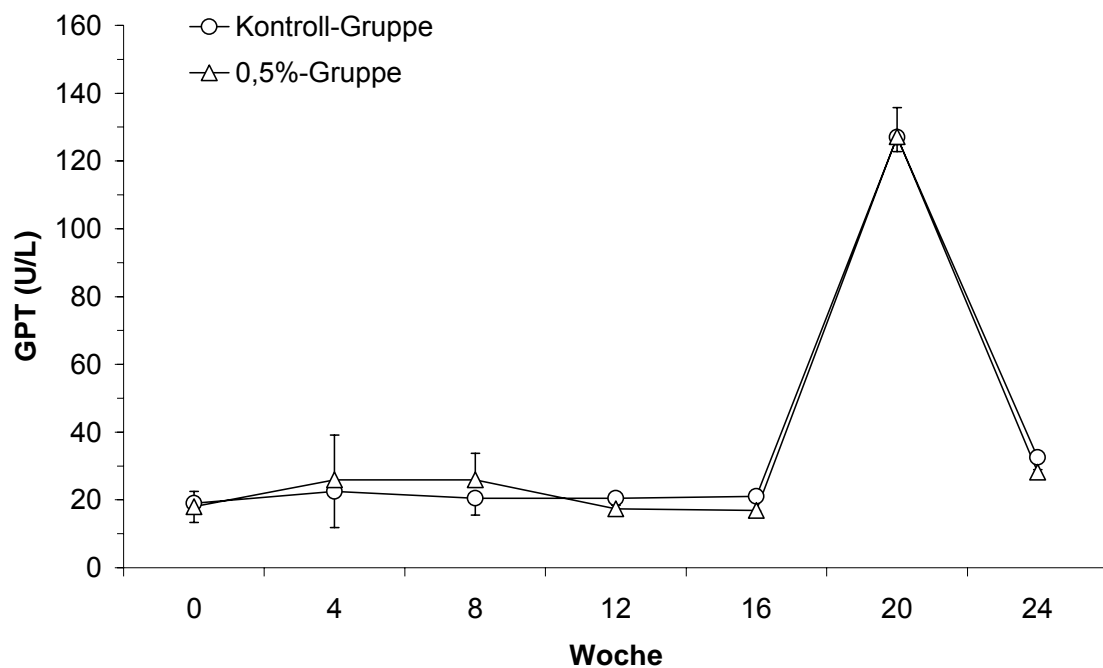


Abb. 13: GPT-Plasmakonzentration in der 0,5%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

GPT-Plasmakonzentration der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Die GPT-Plasmakonzentration der 1%-Gruppe zeigte bis zur Woche 8 einen steilen Anstieg auf bis zu $69,6 \pm 30,6$ U/L (Abb. 14). Wie auch bei der GOT-Konzentration normalisieren sich die Werte nach Absetzen des Cholesterinfutters wieder. Der GPT-Spiegel der Kontroll-Gruppe blieb die ganze Zeit annähernd konstant.

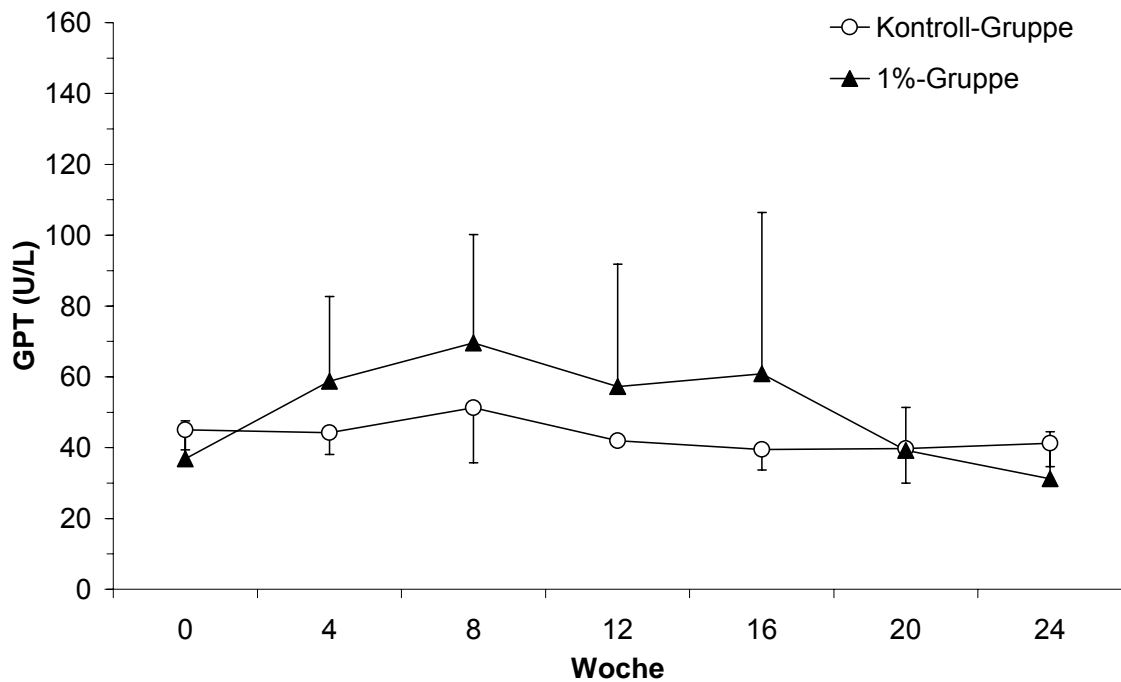


Abb. 14: GPT-Plasmakonzentration in der 1%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

3.2.3 Bilirubin

Während der Cholesterinfütterung stieg die Bilirubinkonzentration der 1%-Gruppe an und es traten starke Schwankungen innerhalb der Gruppe auf (Abb. 15). Dabei wurden Maximalwerte von bis zu 15,2 mg/dl beim 16-Wochen-Termin erreicht. Nach Absetzen des Cholesterinfutters begannen sich die Werte wieder zu normalisieren – erreichten aber bei keinem Tier das Ausgangsniveau. Die zum 12- und 16-Wochen-Termin beobachteten starken Schwankungen nach oben sind in der Regel auf Tiere zurückzuführen, die kurze Zeit später aus dem Versuch genommen wurden. In der Kontroll-Gruppe blieb die Bilirubinkonzentration mit Werten zwischen 0,1 mg/dl und 0,2 mg/dl über die Versuchsdauer relativ konstant. Die genauen Werte der beiden Gruppen können dem Anhang entnommen werden (Tab. 12).

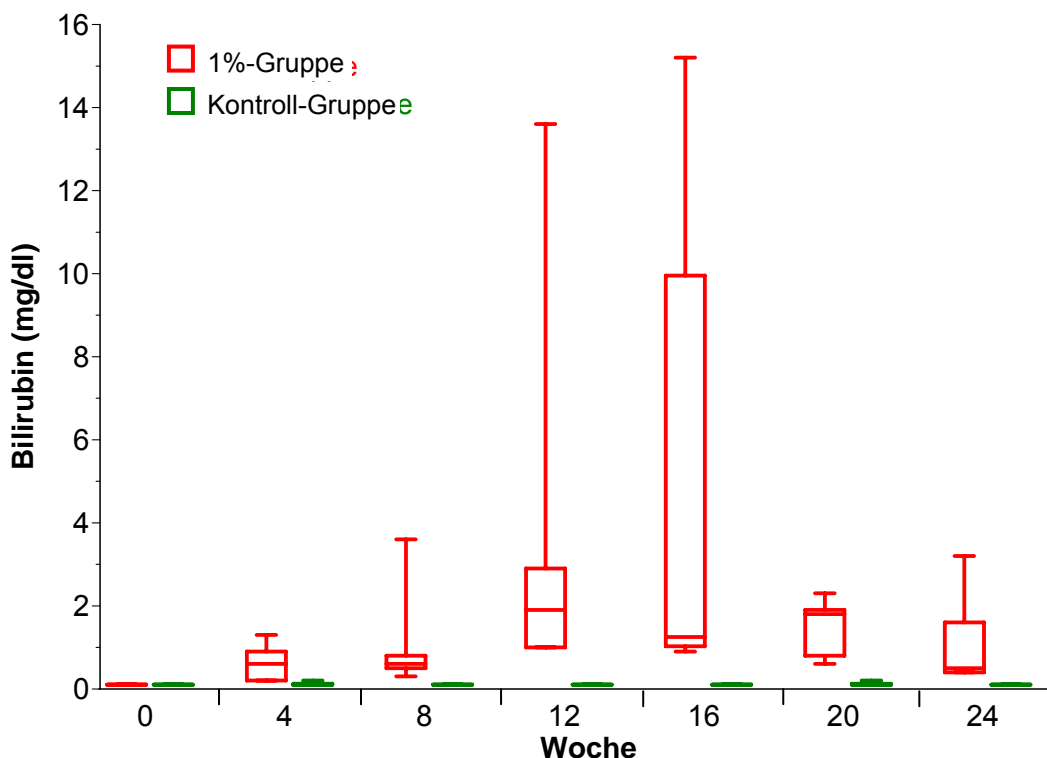


Abb. 15: Vergleich der Bilirubin-Konzentration der 1%-Gruppe zur Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen. Darstellung von Median als Boxplot für die 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

3.3 Lipid- und Lipoproteinkonzentration

Im vorliegenden Versuch an Weißen Neuseelandkaninchen wurden durch die Cholesterinfütterung stark erhöhte Plasmalipoproteinkonzentrationen induziert. Das Gesamt-Cholesterin erreichte eine maximale Plasmakonzentrationen von 1609 ± 537 mg/dl bei der 0,5%-Gruppe und 2056 ± 1060 mg/dl bei der 1%-Gruppe, die maximale LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration betrug 794 ± 425 mg/dl und 983 ± 423 mg/dl.

Der Gesamt-Cholesterinspiegel stieg zu Versuchsbeginn rasch an und fiel nach Absetzen der Cholesterindiät nach 16 Wochen langsam wieder ab. Dies konnte sowohl bei der 0,5%-Gruppe als auch bei der 1%-Gruppe beobachtet werden. Der Gesamt-Cholesterinspiegel der Kontroll-Gruppe - sowohl im ersten als auch im zweiten Versuchsteil - blieb stets konstant (11,0 bis 39,5 mg/dl) gering und war damit unauffällig (Anhang Abb. 43 und Abb. 44).

Der HDL-Cholesterin-Konzentrationspiegel der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe stieg zu Versuchsbeginn nicht so stark und stetig an wie das bei der Gesamt-Cholesterin-Konzentration und LDL-Cholesterin-Konzentration der Fall war. Auch konnte hier schon nach 12 Wochen bei der 0,5%-Gruppe bzw. 8 Wochen bei der 1%-Gruppe eine Normalisierung der Werte beobachtet werden.

3.3.1 Gesamt-Cholesterin

Gesamt-Cholesterin der 0,5%-Gruppe

Der Gesamt-Cholesterinspiegel der 0,5%-Gruppe stieg innerhalb der ersten 16 Wochen bis 1609 ± 537 mg/dl (Abb. 16). Nach der Futterumstellung fiel er innerhalb von 8 Wochen auf 536 ± 387 mg/dl.

Gesamt-Cholesterin der 1%-Gruppe

Bei der 1%-Gruppe wurde die maximale Cholesterin-Konzentration (2056 ± 1060 mg/dl) nach 14 Wochen erreicht (Abb. 16). Innerhalb von 10 Wochen fiel der Cholesterinspiegel wieder auf 667 ± 404 mg/dl ab. Die verminderte Cholesterinkonzentration zwischen Woche 14 und 16 kann durch eine verminderte Futteraufnahme (s.o.) erklärt werden.

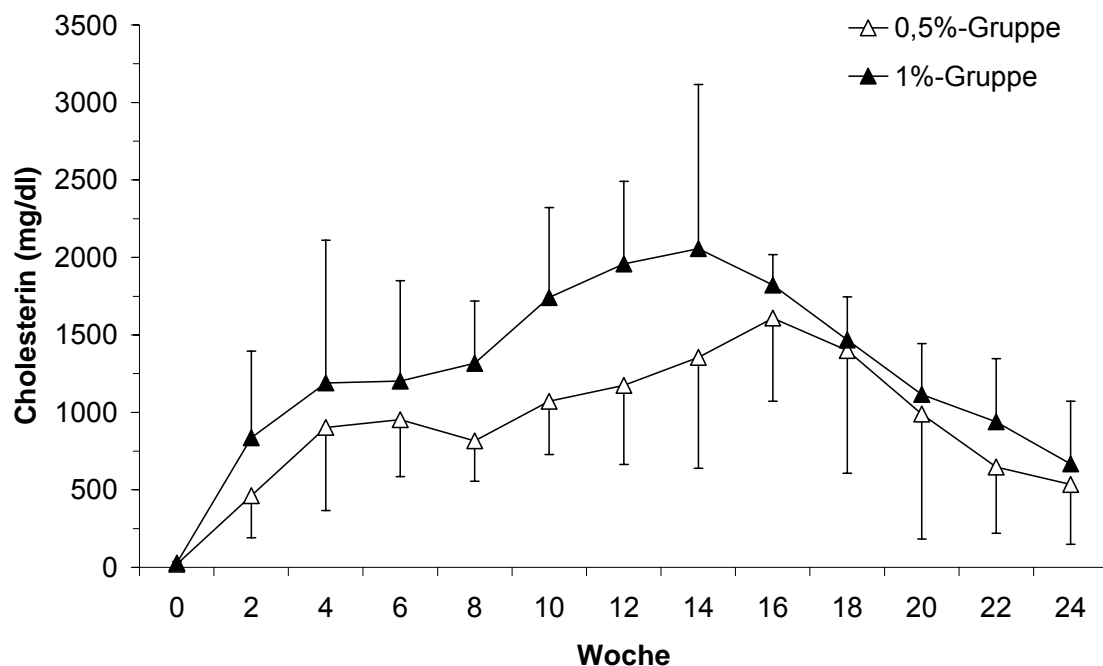


Abb. 16: Vergleich der Gesamt-Cholesterinkonzentration der 0,5%-Gruppe zur 1%-Gruppe im Versuchsverlauf.

Area under the curve des Gesamtcholesterins

Bei der graphischen Darstellung der Gesamtcholesterinbelastung der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe, die nach der Trapezregel^a für die "area under the curve" (AUC) berechnet wird (Abb. 18), fiel die Differenz während der Cholesterinfütterungsphase in den ersten 16 Wochen zwischen der 0,5%-Gruppe (15099 ± 3065 mg/dl*Woche) und der 1%-Gruppe (22178 ± 6767 mg/dl*Woche) auf. Sie entsprach einem prozentualen Unterschied von 31,9 % (p=0,0214). Nach dem Absetzen des Cholesterinfutters näherten sich die Werte im Zeitraum von Woche 17 bis 24 wieder an (6680 ± 4202 mg/dl*Woche bei der 0,5%-Gruppe und 9511 ± 2107 mg/dl*Woche bei der 1%-Gruppe). Hier betrug der prozentuale Unterschied 29,8% (p=0,2159). Bei der Betrachtung der AUC über den gesamten Versuchsverlauf ergaben sich für die 0,5%-Gruppe 21296 ± 3430 mg/dl*Woche und für die 1%-Gruppe 30954 ± 7448 mg/dl*Woche. Dies entsprach einem prozentualen Unterschied von 31,2% (p=0,03).

$$^a \text{AUC} = \left[\frac{\text{Chol}0 + \text{Chol}2}{2} * 2\text{Wo} \right] + \left[\frac{\text{Chol}2 + \text{Chol}4}{2} * 2\text{Wo} \right] + \left[\frac{\text{Chol}4 + \text{Chol}6}{2} * 2\text{Wo} \right] + \text{usw.}$$

Chol = Cholesterinkonzentration in mg/dl zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten
Wo = Woche

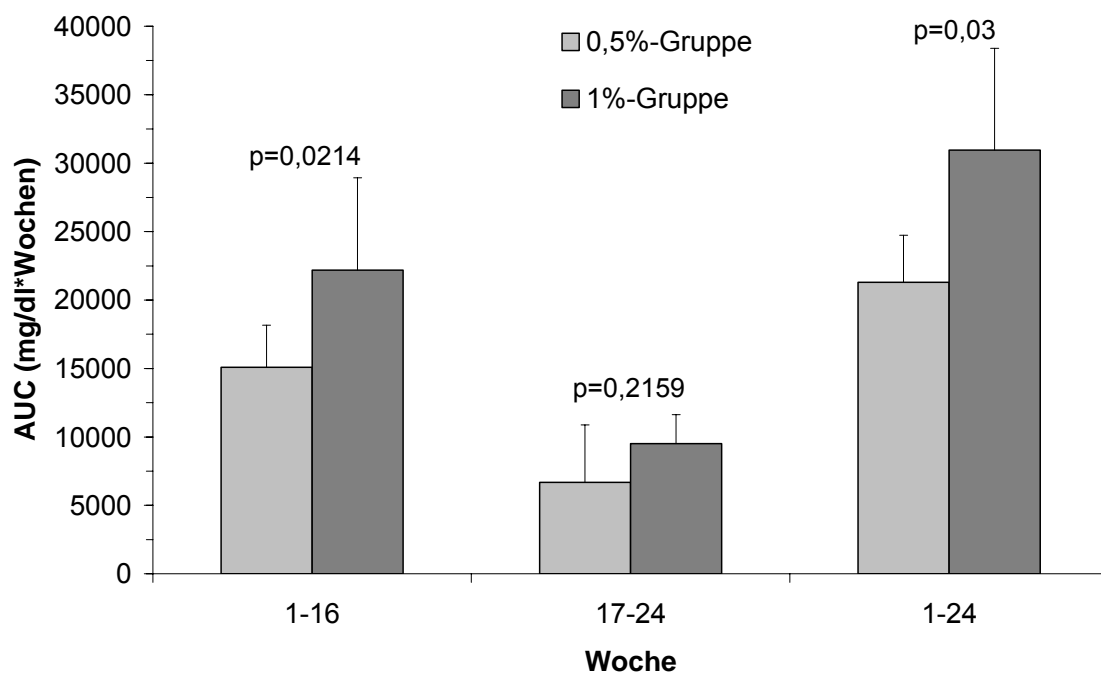


Abb. 17: Area under the curve (AUC) des Gesamt-Cholesterins in der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe getrennt nach Zeit unter Cholesterinfutter (1.-16. Woche) und Normalfutter (17.-24. Woche) sowie über die ganze Versuchsdauer.

3.3.2 LDL-Cholesterin-Konzentration

Die LDL-Cholesterin-Konzentration der Kontroll-Gruppe – sowohl im ersten als auch im zweiten Versuchsteil – lag zwischen 0,6 und 9,3 mg/dl.

LDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe

Die LDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe stieg analog zu den Gesamt-Cholesterinwerten zu Versuchsbeginn rasch an und erreichte nach 16 Wochen mit 794 ± 425 mg/dl ein Maximum (Abb. 18). Nach Absetzen des Cholesterinfutters begannen die Werte wieder zu sinken. Der Abfall der LDL-Cholesterin-Konzentration war zwischen Woche 16 und 20 gering bei Versuchsende betrug sie dann nur noch 385 ± 246 mg/dl.

LDL-Cholesterin-Konzentration der 1%-Gruppe

Die LDL-Cholesterin-Konzentration der 1%-Gruppe stieg zu Versuchsbeginn stark an, und erreichte nach 16 Wochen mit 983 ± 423 mg/dl seinen Höhepunkt (Abb. 18). In den verbleibenden 8 Wochen Versuchsdauer unter Standardfutter fiel die Konzentration wieder auf 410 ± 199 mg/dl ab.

LDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe

Beim direkten Vergleich der 0,5%-Gruppe mit der 1%-Gruppe (Abb. 18) zeigten sich erwartungsgemäß höhere LDL-Cholesterin-Konzentration-Werte für die 1%-Gruppe. Die AUC über 24 Wochen betrug für die 0,5%-Gruppe 10200 ± 4072 mg/dl und für die 1%-Gruppe 10974 ± 3619 mg/dl ($p=0,6836$).

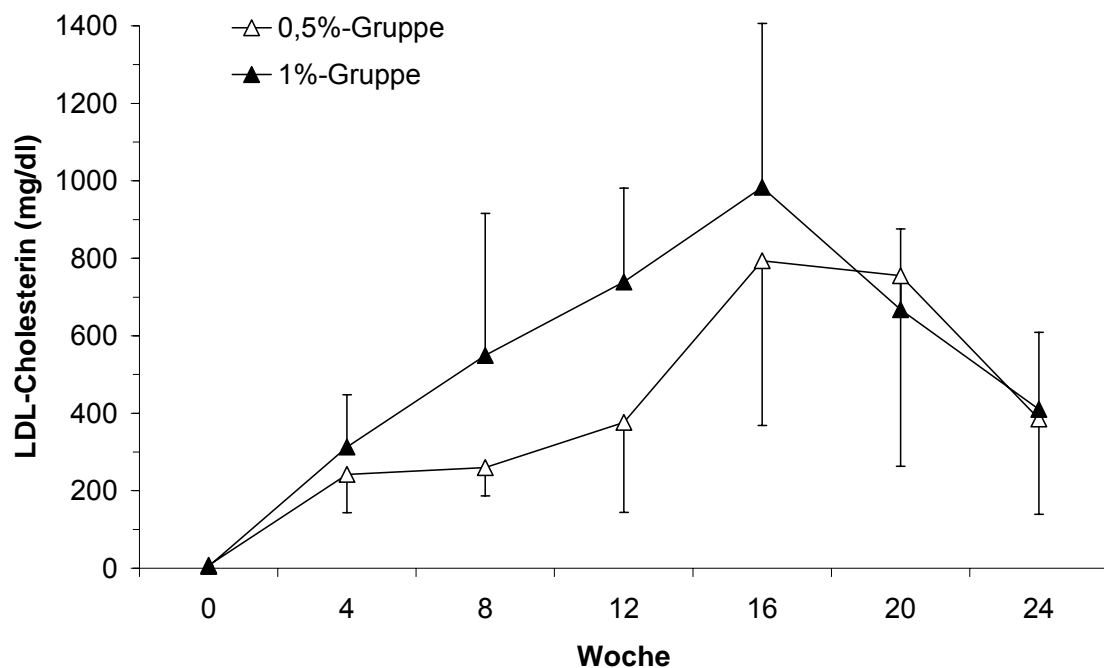


Abb. 18: Vergleich des LDL-Cholesterin-Konzentrations der 0,5%- zur 1%-Gruppe pro Woche.

3.3.3 HDL-Cholesterin-Konzentration

HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Auch die HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe zeigte unter der Cholesterindiät einen Anstieg von $7,9 \pm 3,5$ auf $21 \pm 6,4$ mg/dl innerhalb der ersten 12 Wochen (Abb. 19). Nach Umstellung auf Standardfutter erreichte die HDL-Cholesterin-Konzentration jedoch in Woche 20 das Niveau der Kontroll-Gruppe ($3,5 \pm 2,2$ mg/dl nach 20 Wochen).

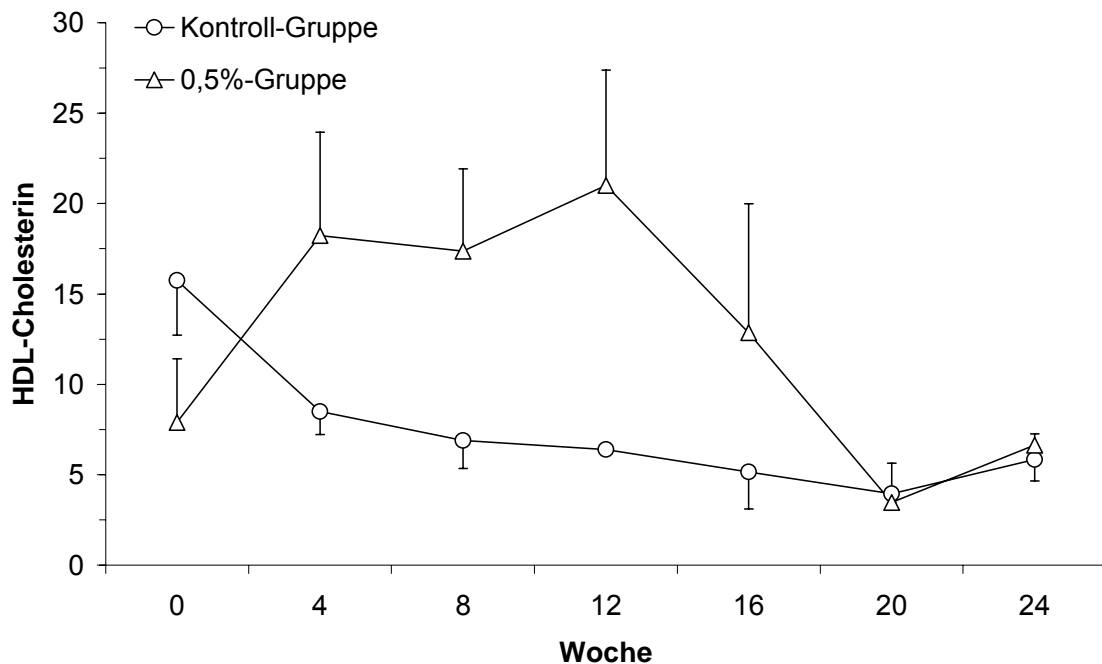


Abb. 19: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe zur Kontroll-Gruppe.

HDL-Cholesterin-Konzentration der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Die HDL-Cholesterin-Konzentrationen veränderten sich im Versuchsverlauf nur gering im Vergleich zu den LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Die HDL-Cholesterin-Konzentration der 1%-Gruppe war von Anfang an erhöht ($13,9 \pm 5,7$ mg/dl – Kontroll-Gruppe $9,81 \pm 6,8$ mg/dl) und zeigte zu Beginn der

Cholesterindiät einen leichten Anstieg auf $16,2 \pm 6,9$ mg/dl in Woche 8 (Abb. 20). Bei der 12-Wochen-Untersuchung war die HDL-Konzentration gesunken und blieb bis zum Versuchsende fast unverändert.

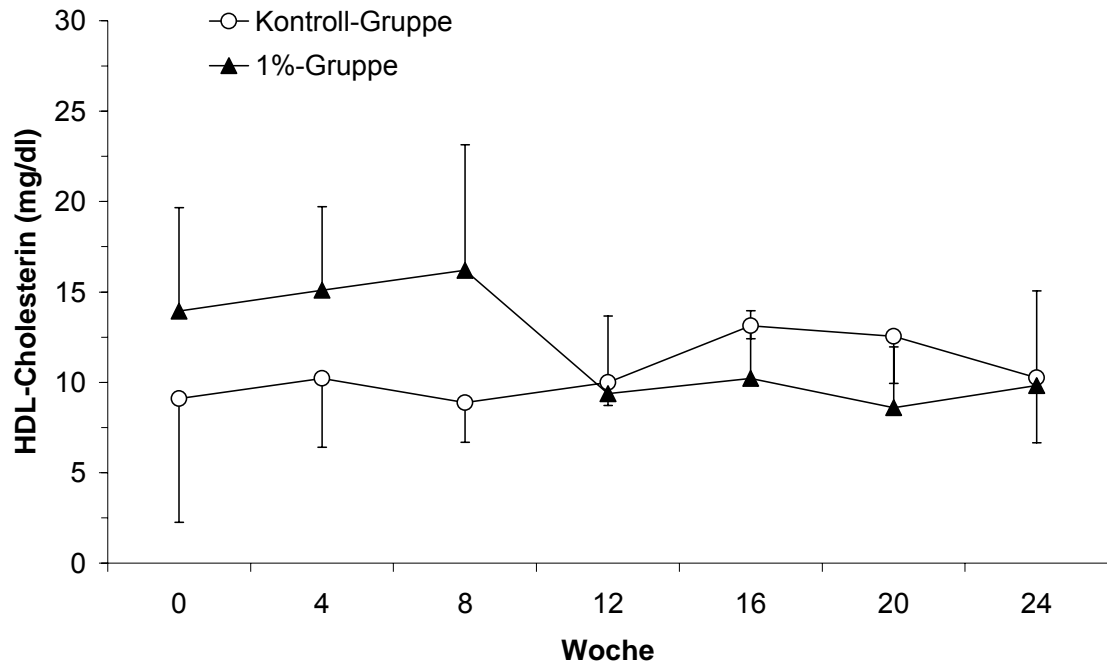


Abb. 20: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe

Beim Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe und der 1%-Gruppe stieg die HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe mit $18,2 \pm 5,7$ mg/dl innerhalb der ersten 4 Wochen über die der 1%-Gruppe mit $15,1 \pm 4,6$ mg/dl an (Abb. 21). Den Maximalwert von $21 \pm 6,4$ mg/dl erreichten die Tiere der 0,5%-Gruppe nach 12 Wochen. Nach Absetzen der Cholesterindiät fielen die Werte ab der 20. Woche wieder unter die der 1%-Gruppe ($3,5 \pm 2,1$ versus $8,6 \pm 3,4$ mg/dl). Die AUC betrug bei der 0,5%-Gruppe 347 ± 100 mg/dl und bei der 1%-Gruppe 248 ± 81 mg/dl ($p=0,1019$).

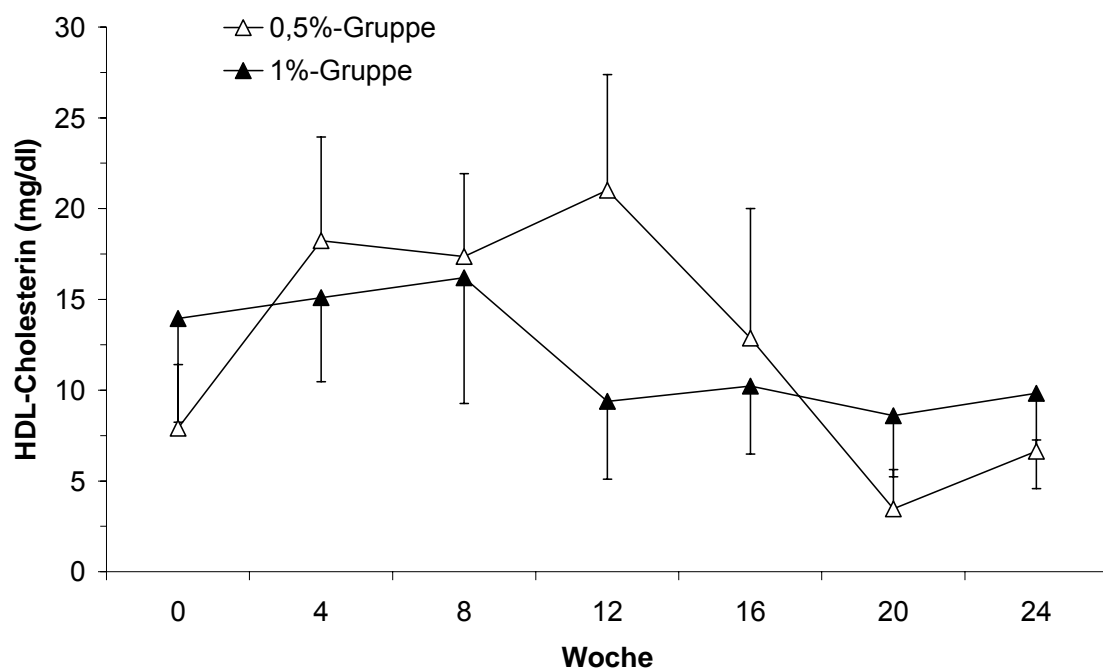


Abb. 21: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5%-Gruppe zur 1%-Gruppe.

3.4 Auswertung der histologischen Gefäßpräparate

Im Folgenden sind die Ergebnisse der morphometrischen Auswertung der histologischen Präparate dargestellt.

3.4.1 Lumendiameter im Verlauf der Aorta

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der 0,5%-Gruppe und der 1%-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Tab. 1). Ausschließlich im proximalen Teil der Aorta thoracalis (Thor prox bzw. Thor 1-8) unterschieden sich die 0,5%-Gruppe und die 1%-Gruppe. In den übrigen Abschnitten der Aorta – Aortenbogen (AoBo 1-4) und distaler Teil der Aorta thoracalis (Thor dist bzw. Thor 9-16) – waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar (Abb. 22). Die genauen Werte der einzelnen Gruppen können dem Anhang entnommen werden (Tab. 15, S. 103). Bei den einzelnen Tieren wurden große individuelle Unterschiede festgestellt, was zu Schwankungen der Werte innerhalb der Gruppen führte.

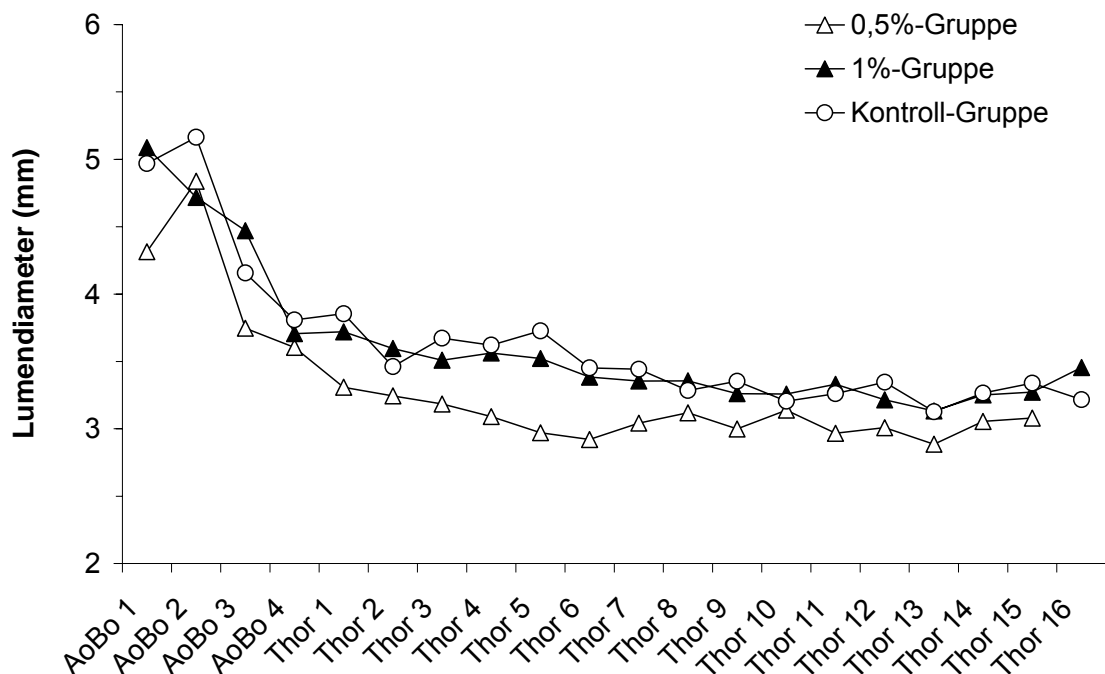


Abb. 22: Median der Lumendiameter aller Gruppen im Verlauf der Aorta – Aortenbogen (AoBo 1-4) und Aorta thoracalis (Thor prox mit Thor 1-8 und Thor dist mit Thor 9-16).

Tab. 1: Lumendiameter mit Median, Quartilen und Statistik.

| | | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| Kontroll-Gruppe | Median | 4,56 | 3,54 | 3,28 |
| | Quartil 25% | 4,42 | 3,44 | 3,19 |
| | Quartil 75% | 4,71 | 3,61 | 3,33 |
| 0,5%-Gruppe | Median | 4,05 | 3,13 | 3,01 |
| | Quartil 25% | 3,96 | 2,88 | 2,86 |
| | Quartil 75% | 4,18 | 3,42 | 3,08 |
| 1%-Gruppe | Median | 4,60 | 3,51 | 3,33 |
| | Quartil 25% | 4,34 | 3,36 | 3,07 |
| | Quartil 75% | 4,85 | 3,71 | 3,39 |
| Kruskal-Wallis mit Dunn's Test | | | | |
| 0,5%- vs. 1%-Gruppe | | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 0,5%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 1%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

3.4.2 Adventitiadiameter im Verlauf der Aorta

Für die Ermittlung der Gesamtgefäßgröße wurde der Adventitia Umfang gemessen und der Durchmesser daraus berechnet (Abb. 23). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der 0,5%-Gruppe, 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Tab. 2). Die genauen Werte der Gruppen für die einzelnen Segmente können dem Anhang entnommen werden (Tab. 14 S. 102).

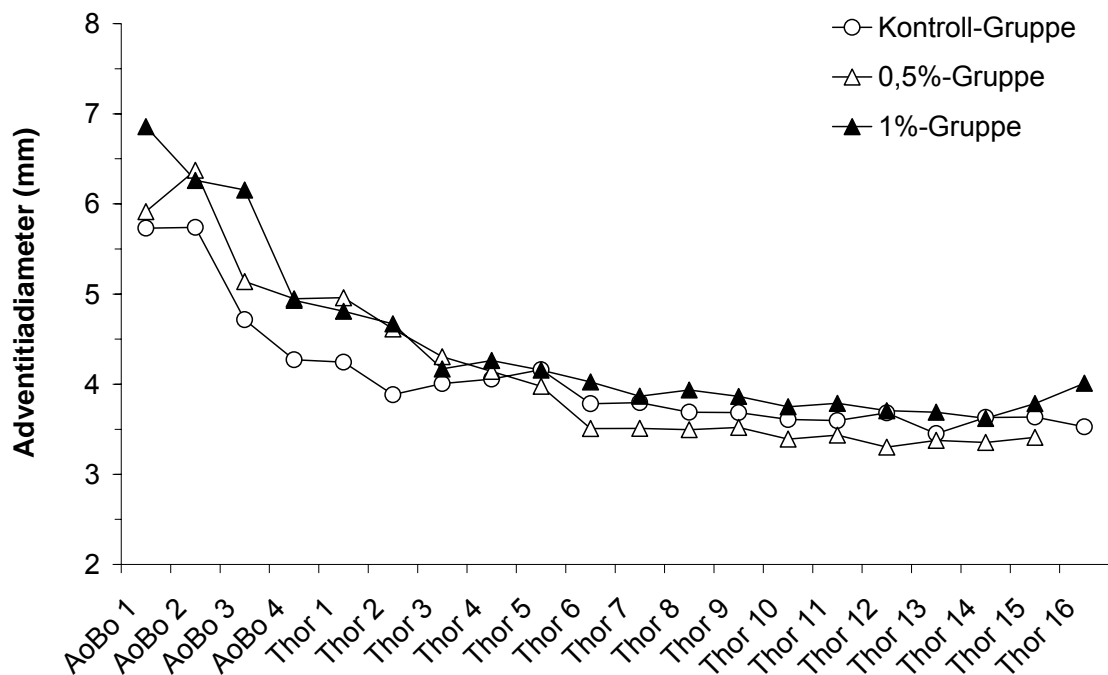


Abb. 23: Adventitiadiameter aller Gruppen im Verlauf der Aorta (Median).

Tab. 2: Adventitiadiameter (Median, Quartile und Statistik).

| | | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| Kontroll-Gruppe | Median | 5,11 | 3,94 | 3,62 |
| | Quartil 25% | 4,99 | 3,78 | 3,51 |
| | Quartil 75% | 5,28 | 4,05 | 3,67 |
| 0,5%-Gruppe | Median | 5,56 | 4,05 | 3,35 |
| | Quartil 25% | 5,31 | 3,57 | 3,32 |
| | Quartil 75% | 5,70 | 4,37 | 3,73 |
| 1%-Gruppe | Median | 6,05 | 4,18 | 3,73 |
| | Quartil 25% | 5,33 | 4,07 | 3,63 |
| | Quartil 75% | 6,31 | 4,44 | 3,88 |
| Kruskal-Wallis mit Dunn's Test | | | | |
| 0,5%- vs. 1%-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 0,5%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 1%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

3.4.3 Plaqueläche der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe

Die Plaqueläche (mm^2) wurde für die beiden cholesteringefütterten Gruppen durch direkte Messung erfasst und als Boxplot-Diagramm dargestellt (Abb. 24). Bei der Größe der Plaqueläche traten große individuelle Unterschiede sowohl in der 0,5%-Gruppe wie auch der 1%-Gruppe auf. Mit dem Mann-Whitney Test konnte keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (AoBo $p=0,606$, Thor prox $p=0,815$, Thor dist $p=0,81$). Die größten Plaques eines Tiers fanden sich im AoBo und nahmen im Verlauf der Thor an Größe ab. Das Segment Thor 16 konnte aufgrund des unzureichenden Zustands der histologischen Präparate, bei der 0,5%-Gruppe nicht ausgewertet werden. Die genauen Daten der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe sind im Anhang aufgeführt (Tab. 13 S. 101).

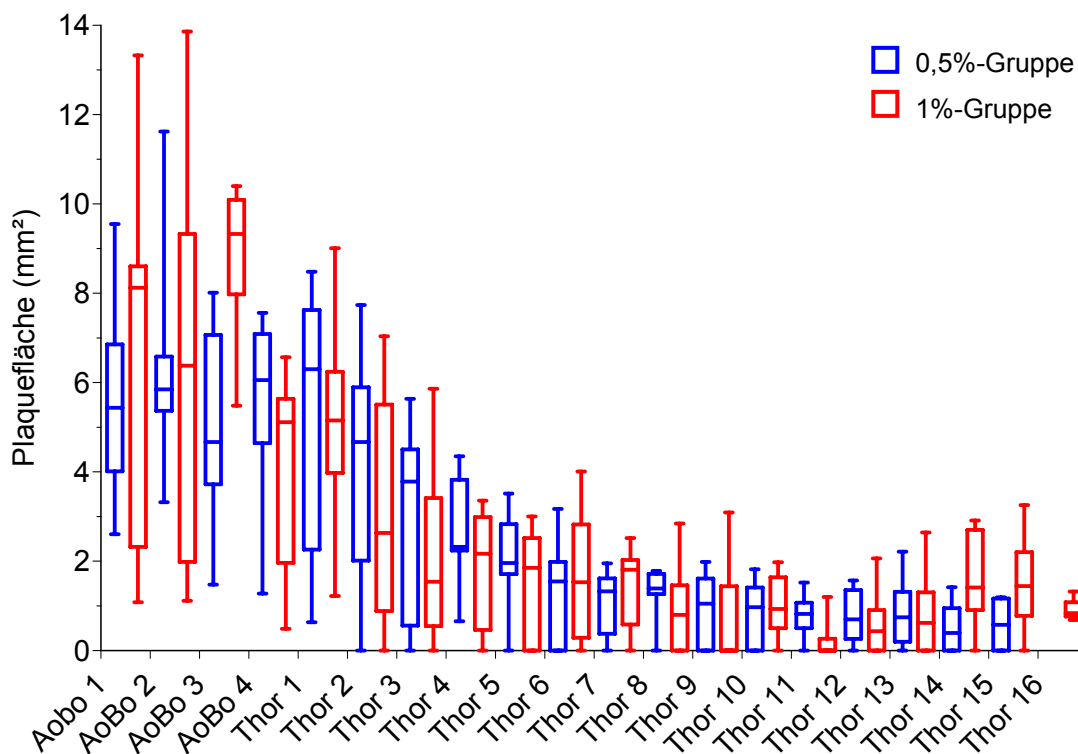
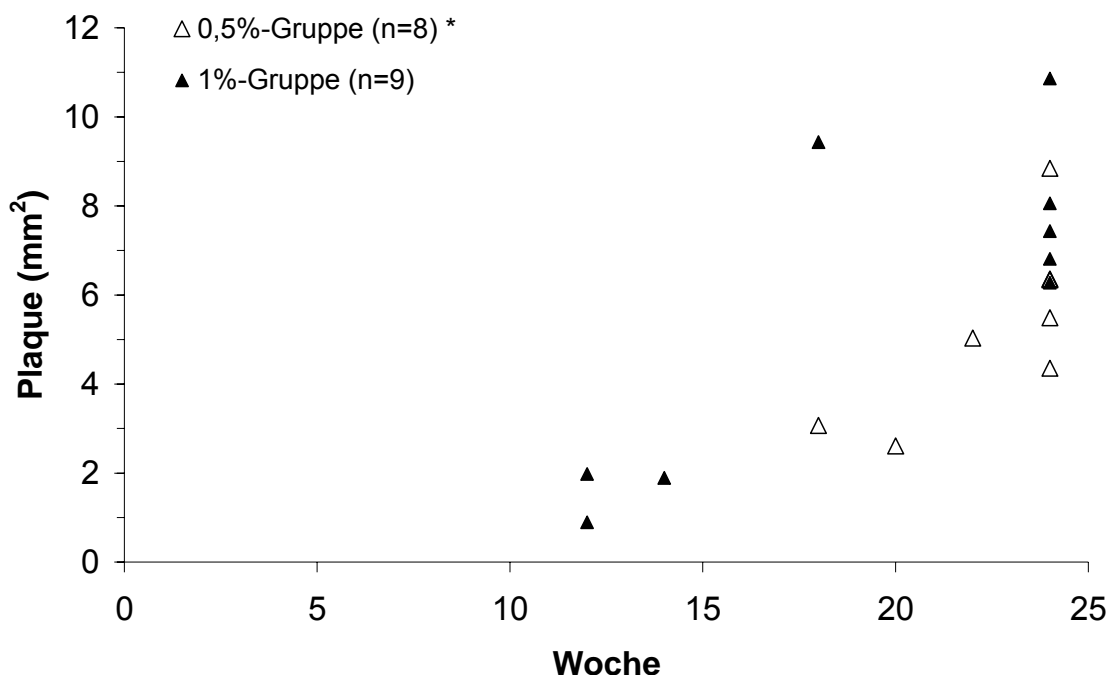


Abb. 24: Plaqueläche der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe im Verlauf der Aorta. Darstellung als Boxplot (das Segment Thor 16 war für die 0,5%-Gruppe nicht auswertbar).

Plaquesfläche des Aortenbogens in Abhängigkeit zur Versuchsdauer

Während der Versuchszeit verschlechterte sich der Allgemeinzustand einiger Tiere, sodass sie vorzeitig aus dem Versuch genommen werden mussten. Um dies bei der Entwicklung der Plaques zu berücksichtigen, wurde die durchschnittliche Plaquesgröße im AoBo der einzelnen Tiere in Abhängigkeit zum Versuchsende dargestellt (Abb. 25). Der Zeitpunkt des vorzeitigen Versuchsendes der Tiere ist Kap. 2.1.2 zu entnehmen. Tiere, die früh aus dem Versuch ausschieden, wiesen kleinere Plaquesflächen auf als Tiere, die das geplante Versuchsende erreichten. Dies gilt sowohl für die 0,5%-Gruppe als auch für die 1%-Gruppe. Für die 0,5%-Gruppe betrug die maximale Plaquesfläche in den vier Segmenten des AoBo $8,8 \text{ mm}^2$, die minimale $2,6 \text{ mm}^2$. Bei der 1%-Gruppe schwankten die Werte zwischen $0,9$ und $10,8 \text{ mm}^2$.



* die zwei nicht sichtbaren Punkte liegen in Woche 24 bei ca. 6 mm^2 (wurden von 1%-Gruppe überlagert)

Abb. 25: Plaquesfläche im Aorten-Bogen in Abhängigkeit zur Versuchsdauer der einzelnen Tiere.

Plauefläche im Zeitverlauf für die Aorta thoracalis

Auch bei der Aorta thoracalis (Abb. 26) wiesen Tiere, die frühzeitig ausschieden, kleinere Plaques auf als solche, die das reguläre Versuchsende erreichten (s.a. Abb. 25). Generell waren die Plaueflächen kleiner als im AoBo. Die Maximal- und Minimalwerte betragen 0,05 bzw. 3,13mm² für die 0,5%-Gruppe und 0,16 bzw. 2,93 mm² für die 1%-Gruppe.

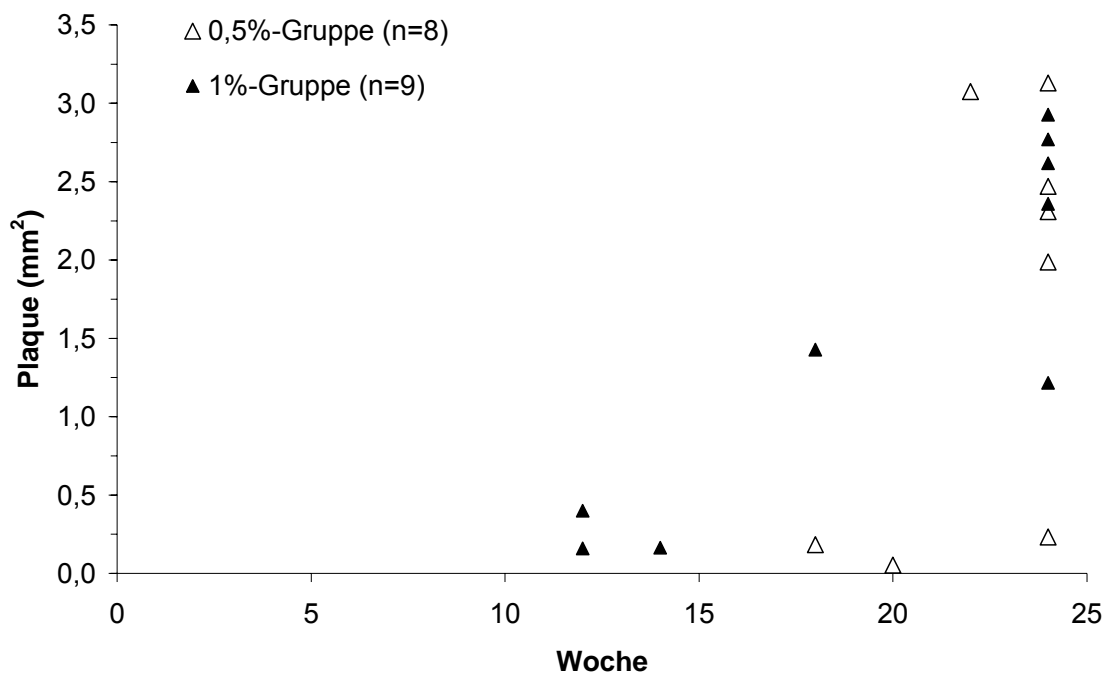


Abb. 26: Plauefläche (mm²) in der Aorta thoracalis in Abhängigkeit zur Versuchsdauer der einzelnen Tiere.

3.4.4 Errechnete Wandstärke im Verlauf der Aorta

Zur Darstellung des atherosklerotischen Wandumbaus bzw. von Remodellingprozessen wurde die Gefäßwanddicke (Adventitia, Media, Plaue und Intima) als Median dargestellt (Abb. 27). Dabei wurden ebenfalls alle Gruppen miteinander verglichen. Die Gefäße der Kontroll-Gruppe wiesen besonders im Aortenbogen (AoBo 1-4) und in der proximalen Aorta thoracalis (Thor prox 1-8) eine geringere Wandstärke auf als die der 0,5%-Gruppe und

1%-Gruppe. Zwischen den zwei cholesteringefütterten Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im AoBo waren die 0,5%-Gruppe und die 1%-Gruppe signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Tab. 3). In der Thor prox war der Unterschied nur zwischen der 0,5%-Gruppe und der Kontroll-Gruppe signifikant. In der Thor dist konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Werte der einzelnen Gruppen sind im Anhang aufgelistet (Tab. 16, S. 104).

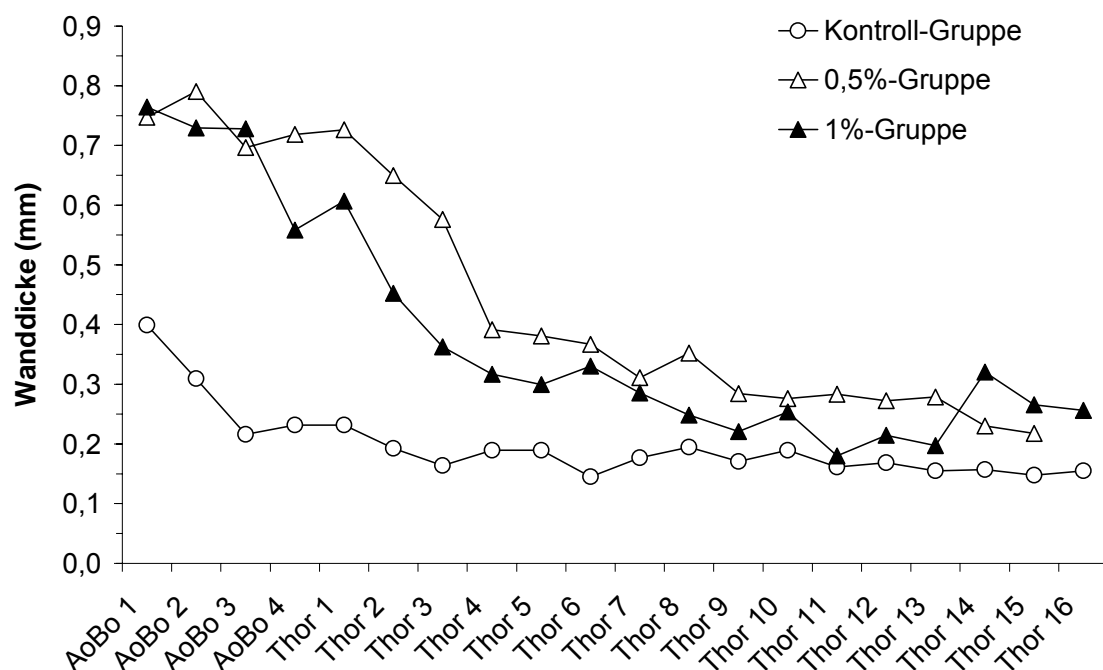


Abb. 27: Errechnete Gefäßwandstärke – Adventitia, Media, Intima + Plaque (wenn vorhanden) dargestellt wird der Median.

Tab. 3: Gefäßwandstärke (Median, Quartile und Statistik).

| | | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| Kontroll-Gruppe | Median | 0,28 | 0,18 | 0,16 |
| | Quartil 25% | 0,26 | 0,17 | 0,16 |
| | Quartil 75% | 0,32 | 0,19 | 0,17 |
| 0,5%-Gruppe | Median | 0,73 | 0,47 | 0,29 |
| | Quartil 25% | 0,56 | 0,23 | 0,18 |
| | Quartil 75% | 0,77 | 0,54 | 0,33 |
| 1%-Gruppe | Median | 0,69 | 0,35 | 0,25 |
| | Quartil 25% | 0,55 | 0,28 | 0,20 |
| | Quartil 75% | 0,72 | 0,47 | 0,27 |
| Kruskal-Wallis mit Dunn's Test | | | | |
| 0,5%- vs. 1%-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 0,5%- vs. Kontroll-Gruppe | | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 1%- vs. Kontroll-Gruppe | | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

3.4.5 Gemessener Plaquedurchmesser im Aortenbogen

Die größten Plaques befanden sich im AoBo. Dort wurde die maximale Plaquedicke bestimmt (Abb. 28). Dabei wiesen 11 Tiere Plaquestärken über 0,7 mm auf (Tier 16 aus der 1%-Gruppe hatte die größte Plaquestärke mit 1,247 mm).

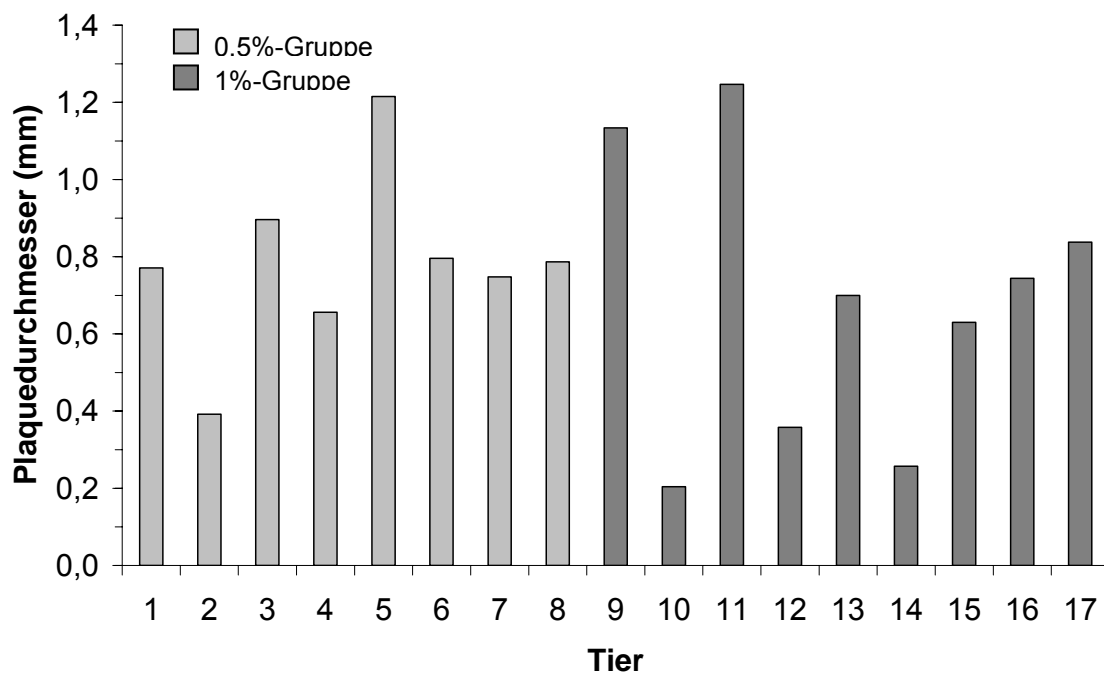


Abb. 28: Maximaler Plaquedurchmesser der einzelnen Tiere gemessen im Aortenbogen (AoBo 1 bis AoBo 4; ohne Kontroll-Gruppe).

3.4.6 Lipidanteil an der Plaque

Bei der Untersuchung der Plaques im AoBo wurde ein Lipidanteil von $63,2\% \pm 1,8\%$ bei der 0,5%-Gruppe und $63,4\% \pm 1,0\%$ bei der 1%-Gruppe gemessen (Abb. 29). In der Thor ergab sich für die 0,5%-Gruppe ein Lipidgehalt von $62,2\% \pm 2,1\%$ und $63,5\% \pm 2,0\%$ für die 1%-Gruppe. Die Gruppen unterschieden sich weder im AoBo noch in der Thor signifikant ($p > 0,05$). Beispiele für Präparate in Ölrot-Färbung sind in Abb. 32 dargestellt.

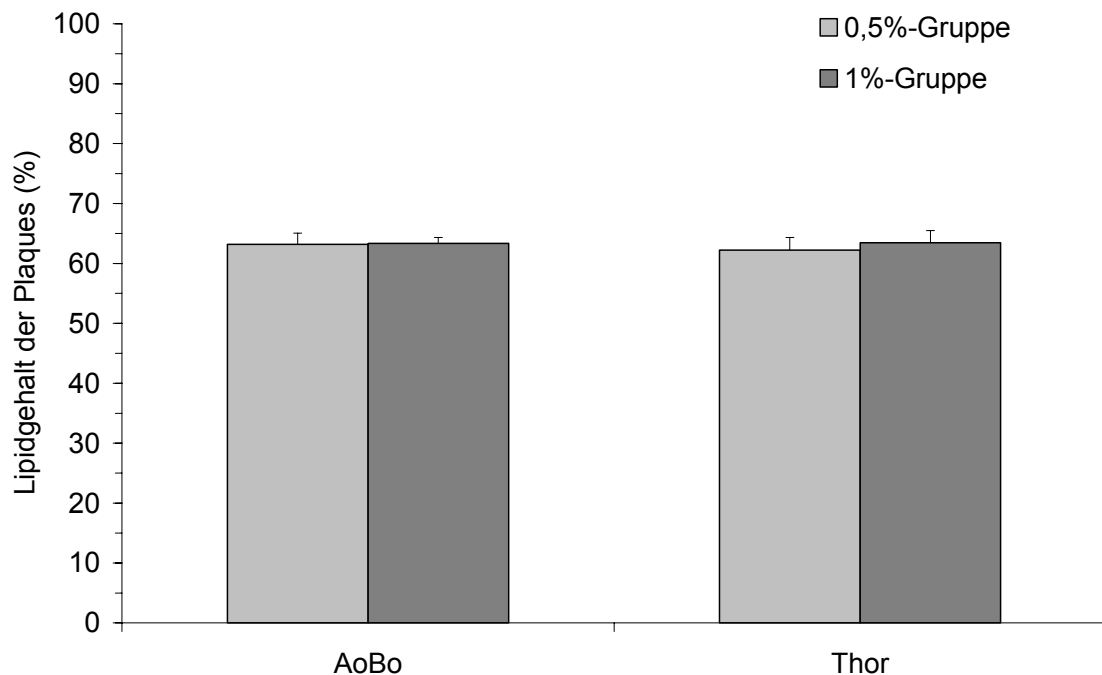


Abb. 29: Durchschnittlicher Lipidgehalt der Plaques der 0,5%-Gruppe und der 1%-Gruppe im Aortenbogen und der Aorta thoracalis in Prozent.

3.4.7 Makrophagenanteil der Plaques

Ähnlich wie schon beim Lipidgehalt ergaben sich auch für den Gehalt an Makrophagen in der Plaque sehr hohe Werte (Abb. 30). Dabei wurde für die 0,5%-Gruppe 62,1% \pm 1,5% im AoBo 1, 61,2% \pm 2,2% im AoBo 3 und 60,3% \pm 2,4% in der Thor 1 gemessen. Für die 1%-Gruppe wurde 61,5% \pm 3,0% im AoBo 1, 60,9% \pm 2,9% im AoBo 3 und 61,4% \pm 2,9% in der Thor 1 ermittelt. Auch hier konnte mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied zwischen der 0,5%- und der 1%-Gruppe festgestellt werden. Beispiele für Präparate in Ram-Färbung sind in Abb. 33 dargestellt.

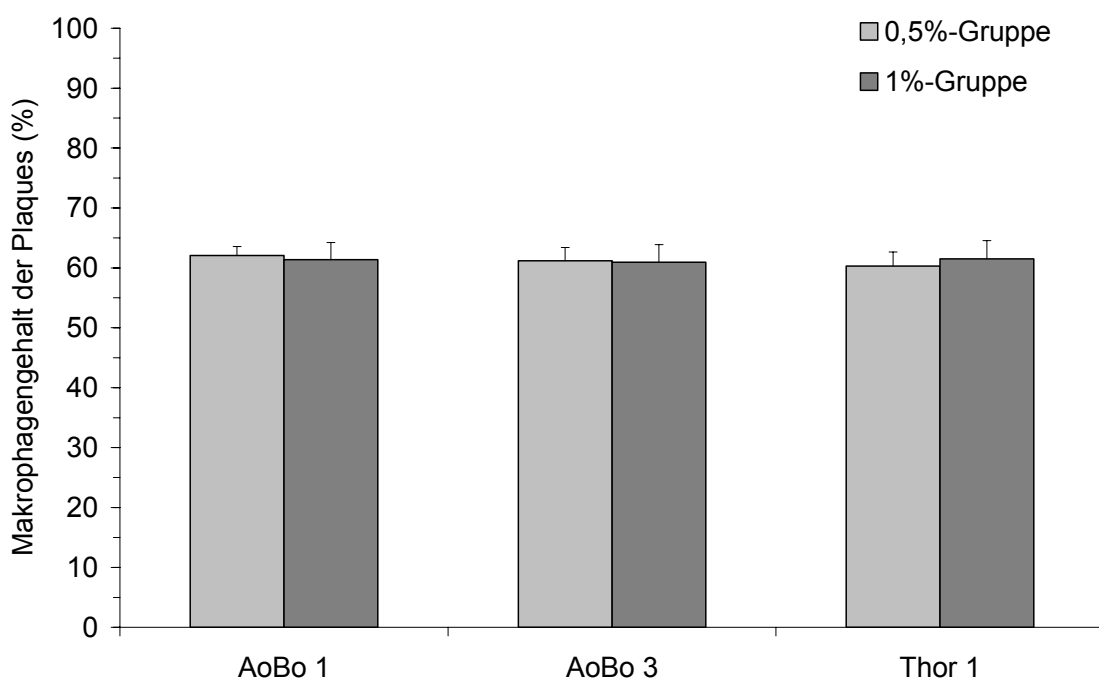


Abb. 30: Durchschnittlicher Makrophagengehalt der Plaques in Prozent.

3.4.8 Kalkanteil der Plaques

Bei der Auswertung der nach von Kossa gefärbten Präparate konnte keine relevante Verkalkung der atherosklerotischen Läsionen festgestellt werden. Beispiele für Präparate in Von-Kossa-Färbung sind in Abb. 33 dargestellt.

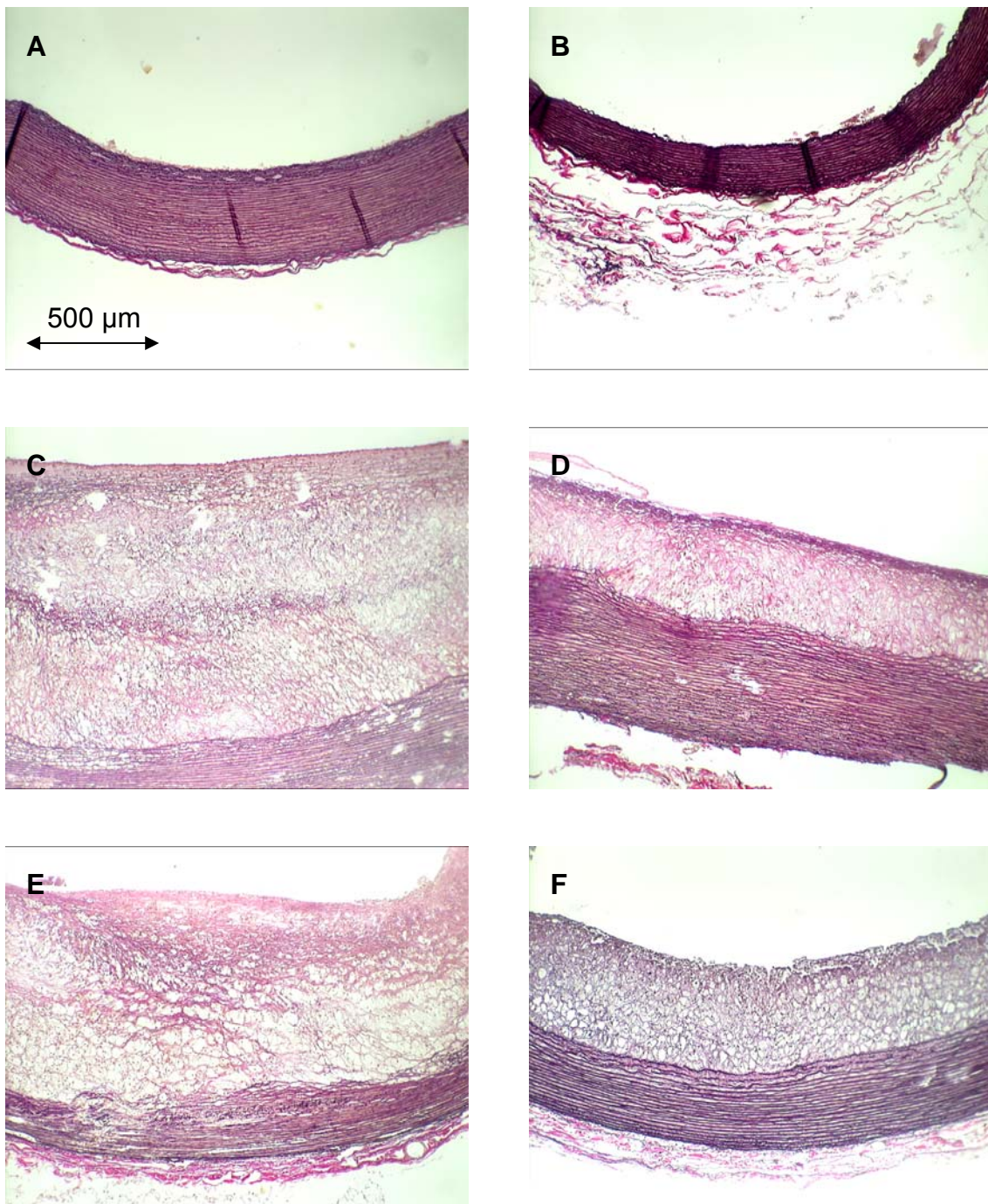


Abb. 31: Histologische Präparate in EVG-Färbung. Dargestellt werden die Kontroll-Gruppe in A (AoBo) und B (Thor), die 0,5%-Gruppe in C (AoBo) und D (Thor) und die 1%-Gruppe in E (AoBo) und F (Thor). Alle Bilder sind mit der gleichen Vergrößerung abgebildet. Das Gefäßlumen befindet sich jeweils oben.

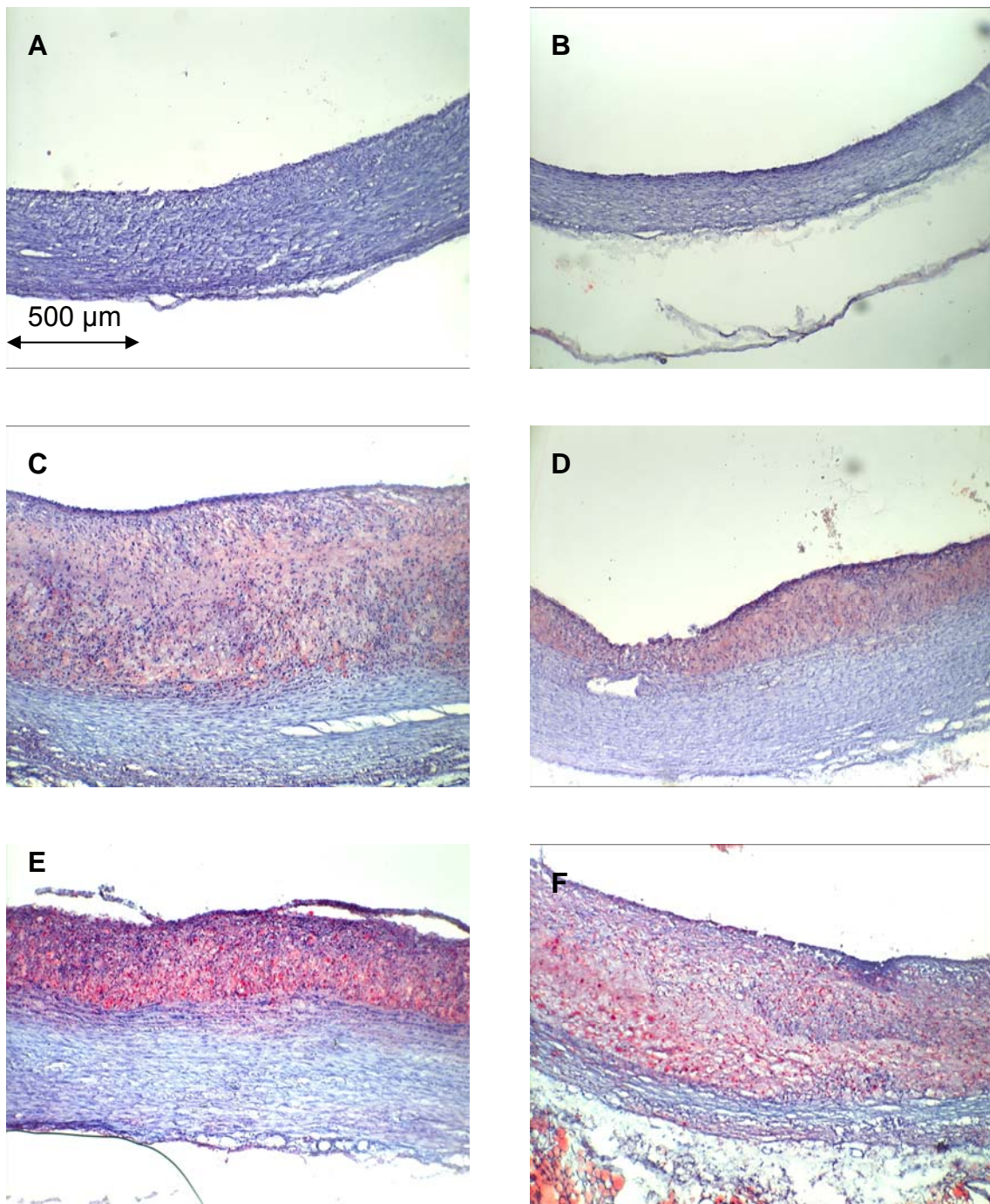


Abb. 32: Histologische Präparate in Ölrot-Färbung. Dargestellt werden die Kontroll-Gruppe in A (AoBo) und B (Thor), die 0,5%-Gruppe in C (AoBo) und D (Thor) und die 1%-Gruppe in E (AoB) und F (Thor). Alle Bilder sind mit der gleichen Vergrößerung abgebildet. Das Gefäßlumen befindet sich jeweils oben.

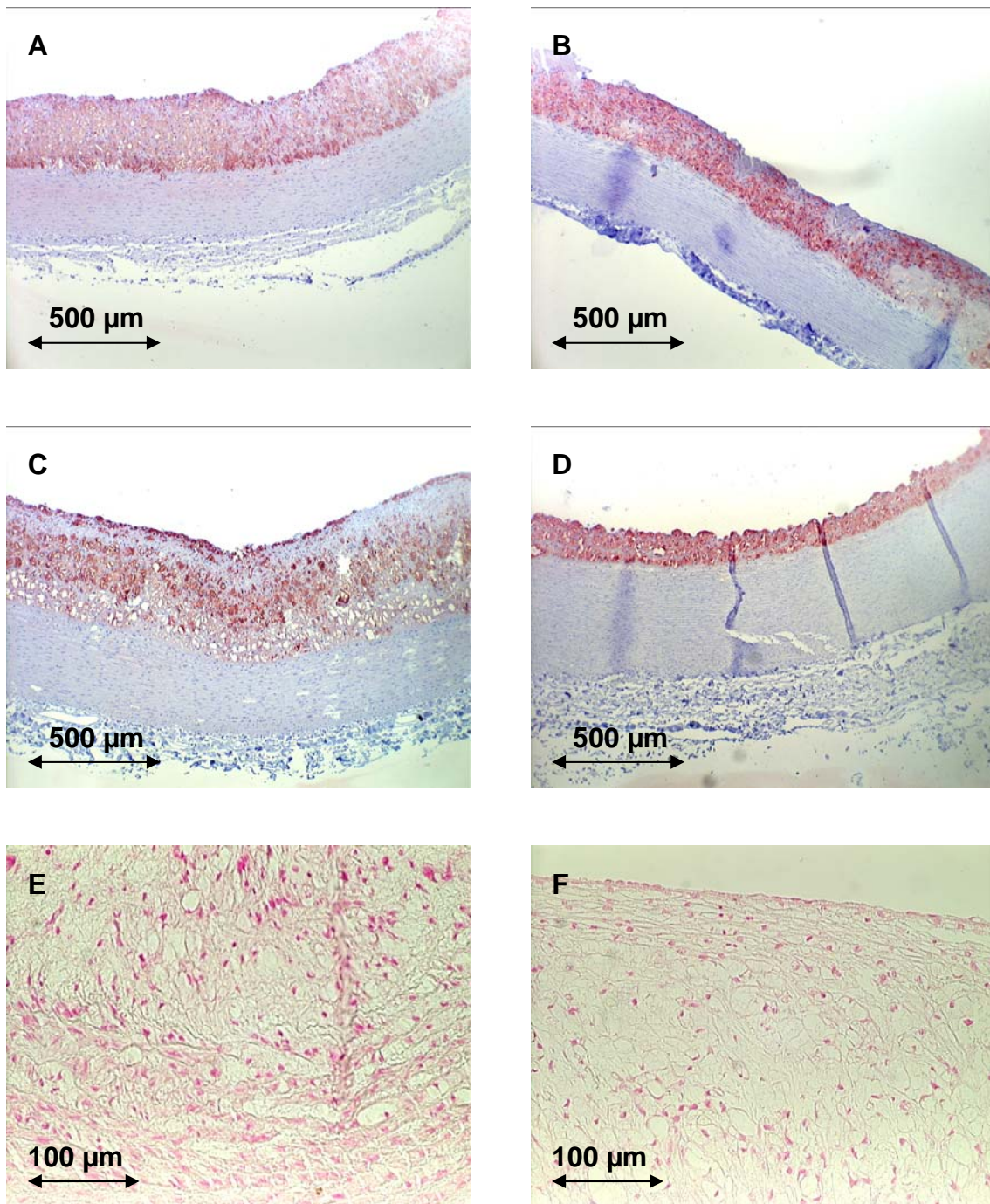


Abb. 33: Histologische Präparate der Ram-Färbung (A-D) zur Darstellung der Makrophagen (rot), die 0,5%-Gruppe ist in A (AoBo) und B (Thor), die 1%-Gruppe in C (AoBo) und D (Thor) abgebildet. Die letzten beiden Abbildungen zeigen Präparate der von Kossa-Färbung (E und F) zur Darstellung von Kalk, die 0,5%-Gruppe ist in E (AoB) und die 1%-Gruppe in F (Thor) abgebildet. Das Gefäßlumen befindet sich jeweils oben.

3.5 Auswertung der MDCT-Daten

Aus dem bei dem letzten (24 Wochen bzw. bei früher ausgeschiedenen Tieren der jeweils letzte) MDCT-Untersuchungstermin gewonnenen Datenmaterial (Bildmaterial s.a. Abb. 35) wurden die Gefäßlumendiameter ermittelt und der Median dargestellt (Abb. 34). Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen $p > 0,05$ (Tab. 4). Die Auswertung der CT-Scans war zum Teil schwierig, da die Scans große Unterschiede in ihrer Qualität, besonders beeinflusst durch die unterschiedlich starke Kontrastierung des Gefäßlumens, aufwiesen. Dies kann zu Fehlmessungen und einer mit dem histologischen Befund nicht korrelierenden Beurteilung der Gefäßwand geführt haben.

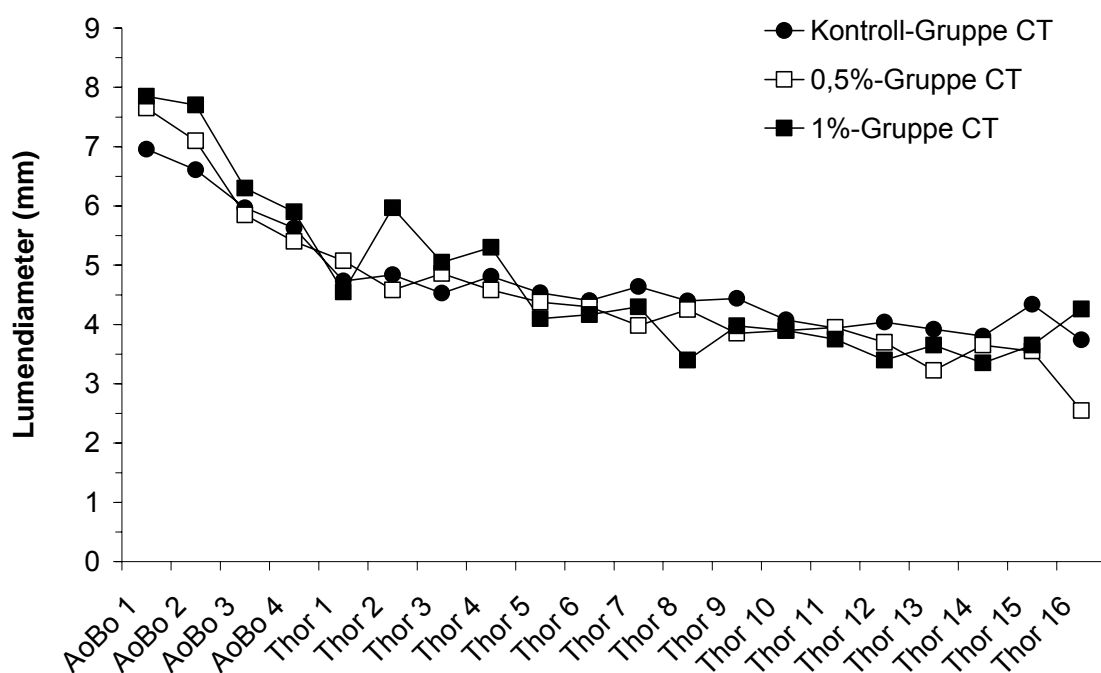


Abb. 34: Mit dem MDCT gemessene Lumendiameter im Verlauf des Aortenbogens (AoBo) und der Aorta thoracalis (Thor) aller Gruppen (Median).

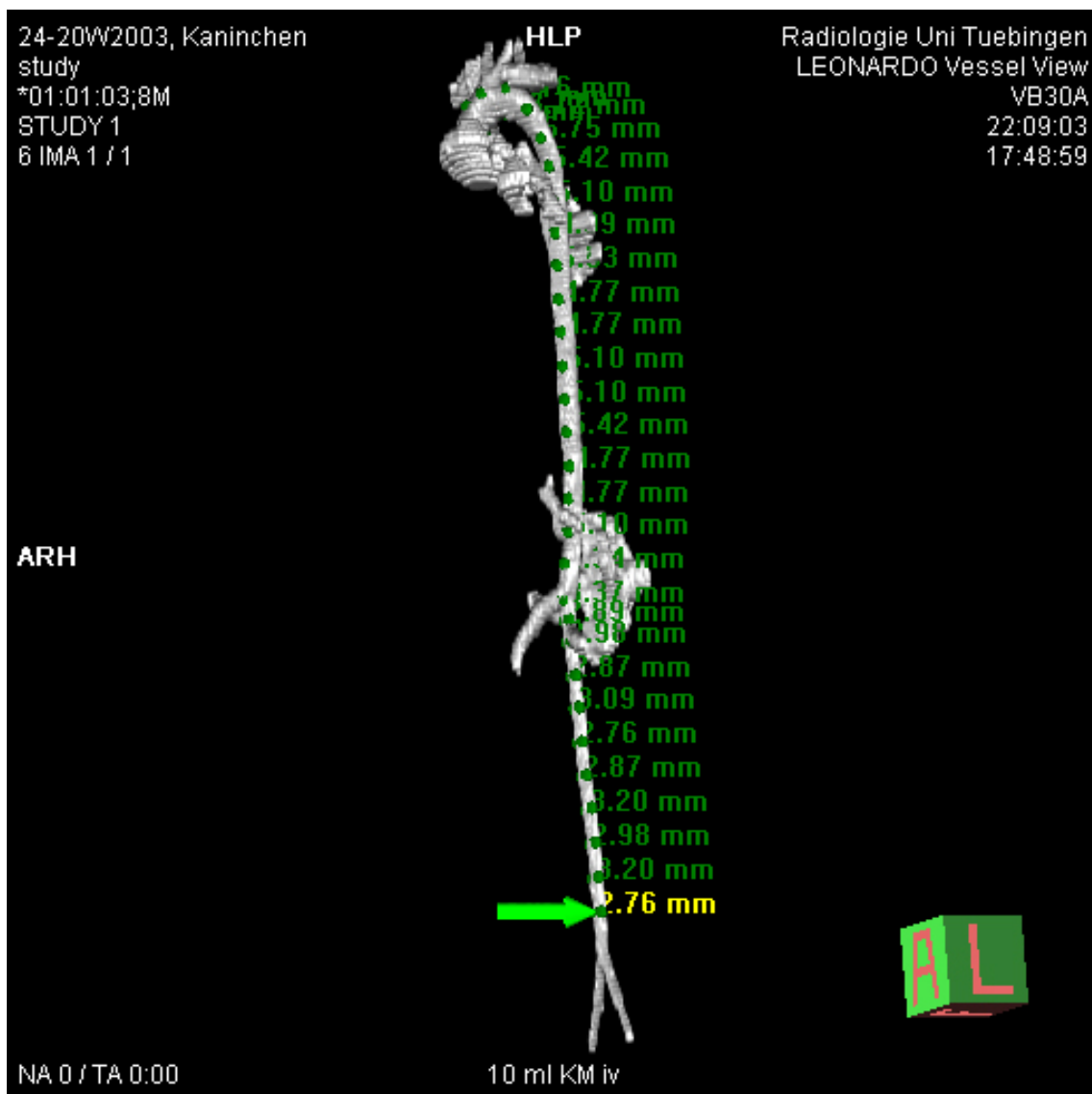


Abb. 35: MDCT-Darstellung der kontrastverstärkten Aorta mit den jeweiligen Messpunkten.

Tab. 4: MDCT Lumendiameter (Median, Quartile und Statistik).

| | | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| Kontroll-Gruppe | Median | 6,26 | 6,26 | 4,55 |
| | Quartil 25% | 6,06 | 6,06 | 4,47 |
| | Quartil 75% | 6,64 | 6,64 | 4,68 |
| 0,5%-Gruppe | Median | 6,57 | 6,57 | 4,54 |
| | Quartil 25% | 5,88 | 5,88 | 3,99 |
| | Quartil 75% | 7,12 | 7,12 | 4,69 |
| 1%-Gruppe | Median | 6,98 | 6,98 | 4,30 |
| | Quartil 25% | 5,89 | 5,89 | 3,71 |
| | Quartil 75% | 7,59 | 7,59 | 4,64 |
| Kruskal-Wallis mit Dunn's Test | | | | |
| 0,5%- vs. 1%-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 0,5%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 1%- vs. Kontroll-Gruppe | | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

3.6 Vergleich der CT-Daten mit den histologischen Daten

In diesem Kapitel soll der direkte Vergleich zwischen den aus dem MDCT und der Histologie gewonnenen Daten, wie schon oben angesprochen, dargestellt werden. Die Messung des Gesamtdurchmessers (Adventitia zu Adventitia) war im CT nicht möglich, da es nicht gelang die Gefäßwand vom umgebenden Gewebe abzugrenzen.

3.6.1 Die 0,5%-Gruppe im Vergleich

Beim Vergleich der 0,5%-Gruppen (CT und Histologie) fielen die Durchmesser in den CT-Daten durchschnittlich größer aus (um 35 % im AoBo, 23,3 % in der Thor prox und 8,7 % in der Thor dist) als sie in der Histologie gemessen wurden (Abb. 36). Dies kann auf präparationsbedingte Beschädigungen der Präparate bzw. Gefäßschrumpfungsprozesse und Unschärfe bzw. Überlagerungseffekte im CT zurückgeführt werden. Beim direkten Vergleich der einzelnen Messpunkte der gesamten Aorta (Abb. 37) konnte eine Korrelation nach

Spearman von $r = 0,66$ festgestellt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Gefäßabschnitte (AoBo, Thor prox und Thor dist) fiel die Korrelation deutlich geringer aus (Tab. 5).

Tab. 5: Korrelation des MDCT mit der Histologie nach Spearman für die gesamte Aorta sowie die einzelnen Abschnitte.

| | Gesamte Aorta | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|----------|---------------|----------|-----------|-----------|
| r | 0,6557 | 0,3087 | 0,3698 | 0,2281 |
| n | 89 | 27 | 34 | 28 |
| p | p<0,0001 | p=0,1172 | p=0,0313 | p=0,243 |

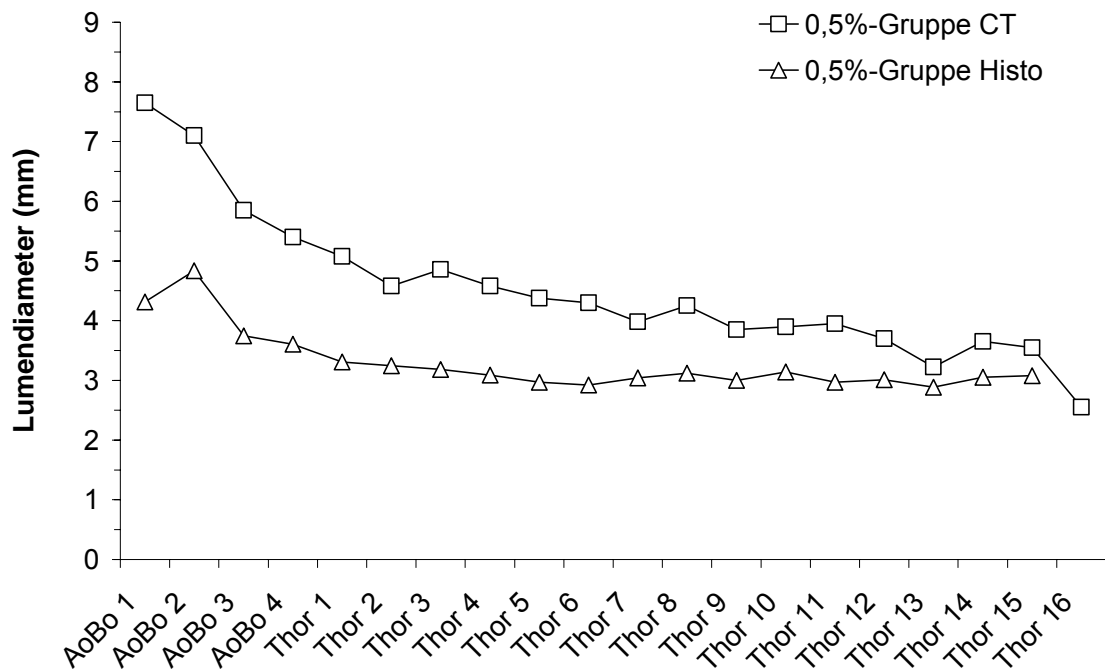


Abb. 36: Vergleich der 0,5%- CT mit der 0,5%-Gruppe Histologie für den Verlauf der Aorta. Dargestellt wird der Median.

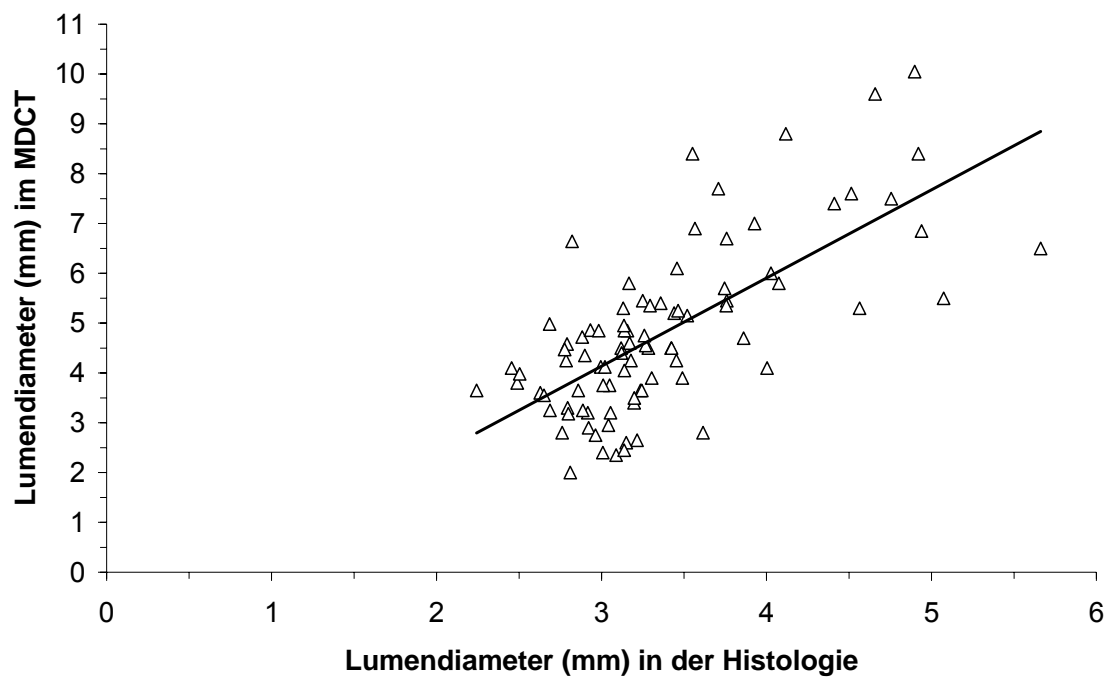


Abb. 37: Korrelation zwischen Histologie und MDCT für die gemessenen Lumendiameter in der gesamten Aorta der 0,5%-Gruppe ($r = 0,66$ nach Spearman, $n=89$ und $p<0,0001$).

3.6.2 Die 1%-Gruppe im Vergleich

Wie auch schon oben beschrieben fielen auch beim Vergleich der 1%-Gruppen die größeren Lumendiamter der CT-Gruppe auf (im AoBo um 29,9 %, 16,7 % in der Thor prox und 1,15 % in der Thor dist; siehe auch Abb. 38). Als Ursache hierfür können die gleichen Gründe wie auch oben angeführt werden (3.6.1). Der in Abb. 39 gezeigte Zusammenhang entspricht einer Korrelation nach Spearman von $r = 0,71$. Bei Betrachtung der einzelnen Abschnitte der Aorta konnten deutlich abweichende Korrelationen festgestellt werden (Tab. 6).

Tab. 6: Korrelation des MDCT mit der Histologie nach Spearman für die gesamte Aorta und die einzelnen Abschnitte.

| | Gesamt Aorta | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| r | 0,7112 | 0,7734 | 0,4009 | 0,3209 |
| n | 111 | 32 | 43 | 36 |
| p | $p < 0,0001$ | $p < 0,0001$ | $p = 0,0077$ | $p = 0,0563$ |

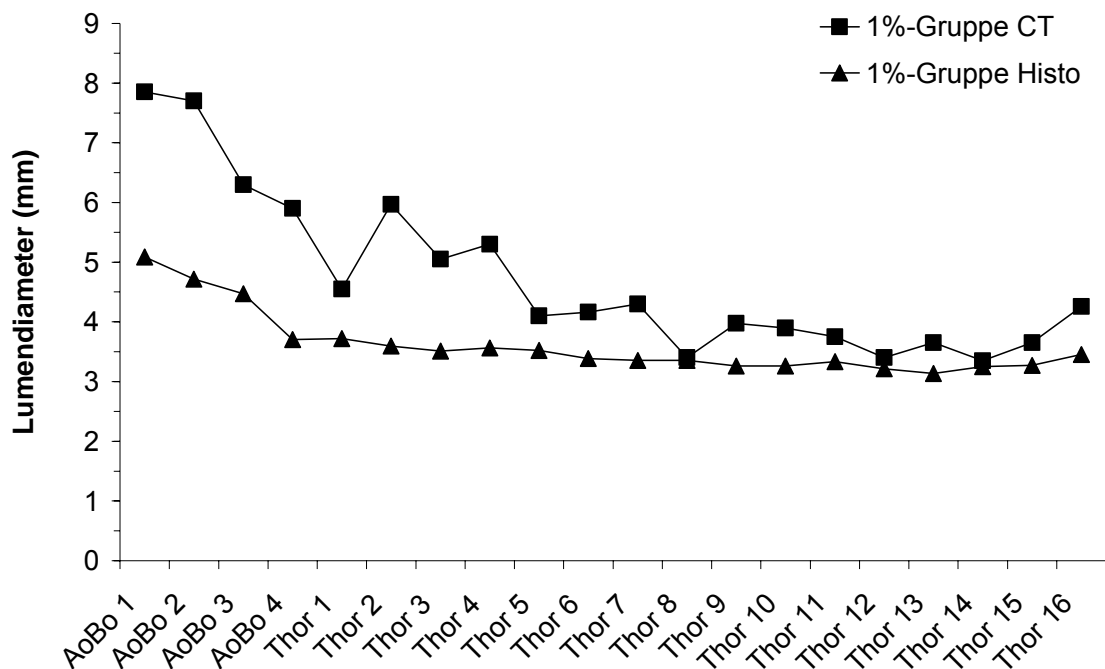


Abb. 38: Vergleich der 1%-Gruppe CT zur 1%-Gruppe Histologie für den Verlauf der Aorta.

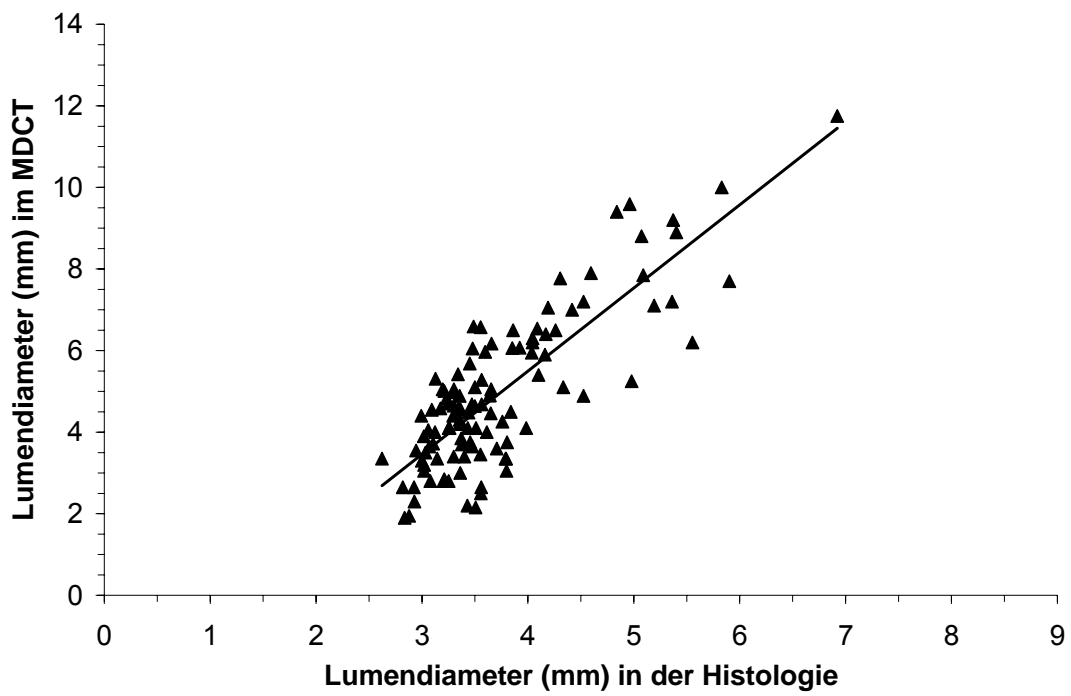


Abb. 39: Korrelation zwischen Histologie und MDCT für die gemessenen Lumendiameter der 1%-Gruppe ($r = 0,71$ nach Spearman, $n=111$ und $p<0,0001$).

3.6.3 Die Kontroll-Gruppe im Vergleich

Auch beim Vergleich der Kontroll-Gruppe (CT mit Histologie) zeigt sich das von oben (3.6.1) schon bekannte Muster der Größenverlagerung zu Gunsten des MDCTs (größer um 27,3 % im AoBo, 25,7 % in der Thor prox und 17,4 % in der Thor dist; siehe auch Abb. 40). Die hier gefundene Korrelation entspricht einem $r = 0,75$ nach Spearman (Abb. 42). Auch hier unterschied sich die Korrelation der einzelnen Abschnitte stark von der Gesamtkorrelation (Tab. 7).

Tab. 7: Korrelation des MDCT mit der Histologie nach Spearman für die gesamte Aorta und die einzelnen Abschnitte.

| | Gesamt Aorta | AoBo | Thor prox | Thor dist |
|---|--------------|----------|-----------|-----------|
| r | 0,7549 | 0,4418 | 0,3266 | 0,2417 |
| n | 66 | 14 | 27 | 25 |
| p | p<0,0001 | p=0,1138 | p=0,0964 | p=0,2444 |

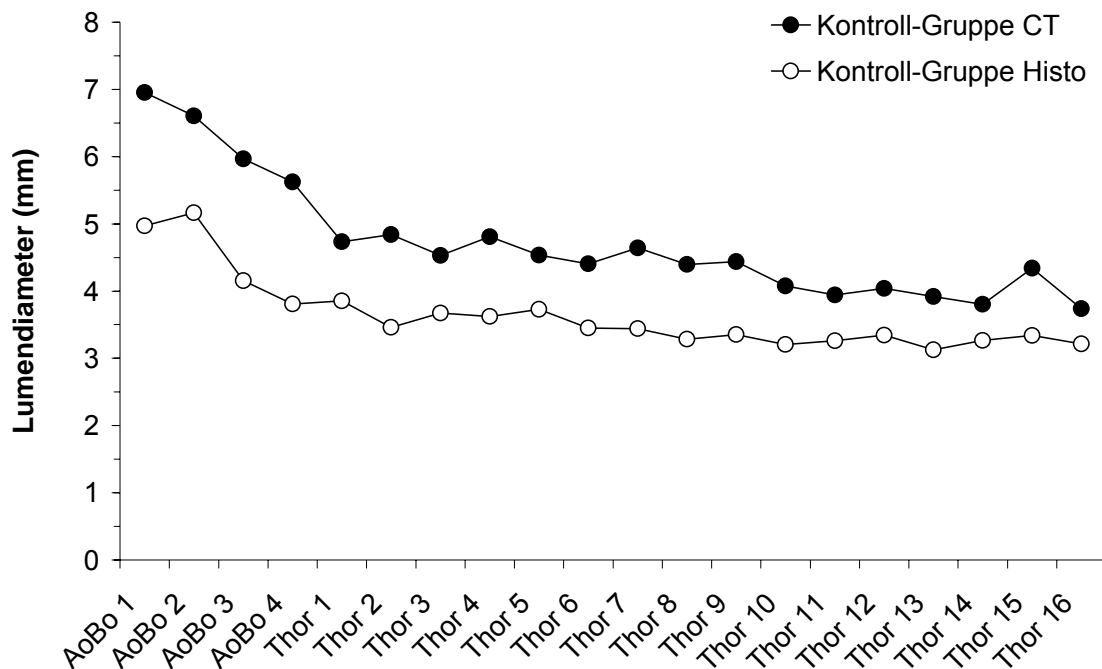


Abb. 40: Vergleich der Kontroll-Gruppe CT zur Kontroll-Gruppe Histologie für den Verlauf der Aorta.

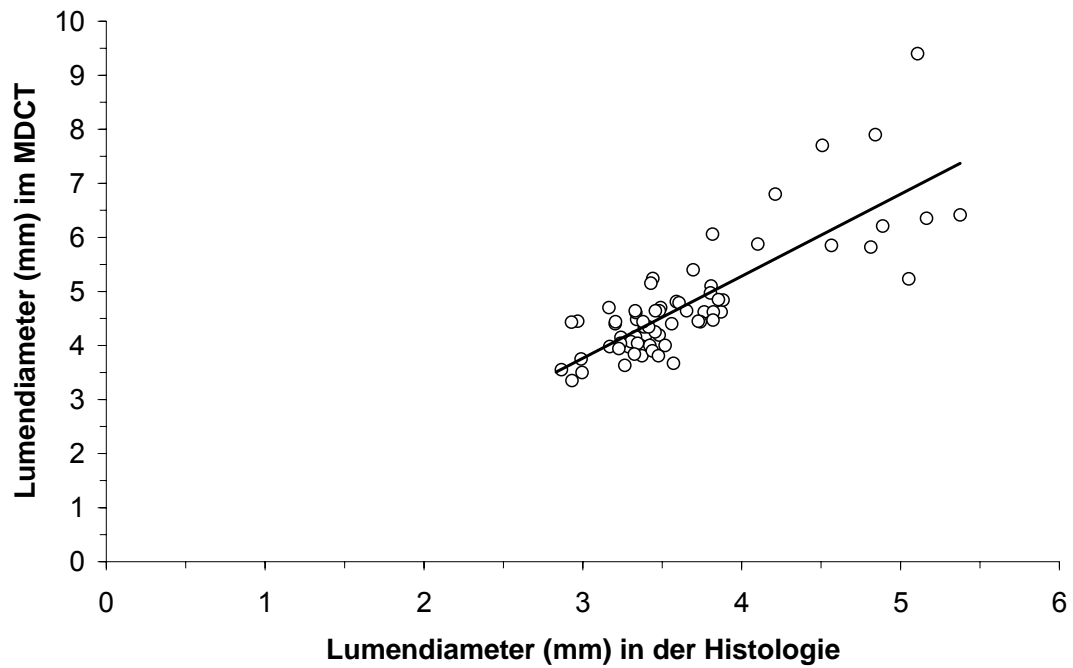


Abb. 41: Korrelation zwischen Histologie und MDCT für die gemessenen Lumendiameter der Kontroll-Gruppe ($r = 0,75$ nach Spearman, $n=66$ und $p<0,0001$).

4 Diskussion

4.1 Literaturübersicht

4.1.1 Atherosklerose

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Atherosklerose als „variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, die aus einer fokalen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen bestehen und mit Media-Veränderungen einhergehen“. Atheromatöse Plaques können in allen Abschnitten des Gefäßbaums mit unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen. Die Atherosklerose ist Ursache verschiedener klinischer Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremitäten und den zerebrovaskulären Erkrankungen. Die KHK ist die häufigste Manifestation der Atherosklerose.^{58,138}

4.1.1.1 Pathogenese

Ross¹⁰¹ beschreibt die Atherosklerose als einen aktiven Prozess mit einem multifaktoriellen Geschehen als Ursache und nicht als degenerativen Prozess. Laut der von ihm¹⁰⁰ 1986 formulierten „Response-to-Injury“-Hypothese ist eine Intimaschädigung der Auslöser für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Die proliferative Reaktion der Gefäßwand wird nach der initialen Verletzung des Endothels durch toxische, metabolische, immunologische oder mechanische Noxen als zentraler Mechanismus angesehen.¹⁰⁰ Durch verschiedene Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort wird das Endothel chronisch geschädigt und verliert dadurch schließlich seine physiologischen Funktionen.

Im gesunden Zustand produziert das Endothel verschiedene Faktoren, darunter den gefäßerweiternd wirkenden endothelium-derived relaxing factor (EDRF, synonym zu NO) und Prostacyclin (PGI₂) mit antiaggregatorischer Wirkung auf Thrombocyten. Endothelzellen erzeugen eine antikoagulatorische Oberfläche,

indem sie Heparansulfate, NO und PGI₂ produzieren, außerdem wirken sie fibrinolytisch.^{74,76,107} Durch das in seiner Funktion und Homogenität gestörte Endothel können Lipoproteine, z.B. LDL, eindringen und in den subendothelialen Raum gelangen. Bei diesem Vorgang wird LDL zum Teil von den Endothelzellen oxidiert und es entsteht das sogenannte oxidierte LDL (ox LDL).^{55,125} Die Anzahl der eingedrungenen LDL-Partikel hängt von der Höhe des Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentrationspiegels ab. Die Ablagerung des LDL-Cholesterins in der extrazellulären Matrix der Arterienwand wird dadurch erklärt, dass das Apolipoprotein der LDL (Apo B 100) eine hohe Affinität zu Proteoglykanen und Elastin aufweist. Dadurch wird LDL in der Arterienwand eingeschlossen.

Durch die LDL-Partikel in der Gefäßwand werden verschiedene Mechanismen, z.B. Oxidierung des LDL zu ox LDL, dann Aufnahme von Makrophagen, die zu Schaumzellen werden, in Gang gesetzt, die schließlich zur Plaquebildung führen. Vor allem in der Frühphase der Atherogenese spielt das ox LDL eine entscheidende Rolle: Anhaften von Adhäsionsmolekülen des Endothels, chemotaktische Wirkung auf im Blut zirkulierende Monocyten und Lymphozyten und Erleichterung deren Übertritts aus dem Gefäßlumen in die Arterienwand. Neben dem ox LDL wirken Moleküle wie MCP-1 (monocyte-chemotactic-protein-1) und CSF (colony-stimulating factor) chemotaktisch auf Monocyten. Als bedeutendster Entzündungsmediator ist die Einwanderung von Monocyten, die sich in der Intima zu Makrophagen differenzieren, zu sehen.¹⁰¹ Die Makrophagen stimulieren ihre eigene Proliferation durch Bildung und Sekretion des Mediators CSF. Außerdem aktivieren sie glatte Muskelzellen der Media durch Sekretion von Wachstumsfaktoren; dabei spielt besonders der platelet-derived growth factor (PDGF) eine Rolle. Diese aktivierten glatten Muskelzellen wandern in den subendothelialen Raum ein und beginnen dort zu proliferieren. Ebenso wie Endothelzellen sind auch Makrophagen in der Lage, LDL zu modifizieren.⁹⁸

Nachdem Makrophagen in den subendothelialen Raum gelangt sind, nehmen sie über den „scavenger receptor“ unkontrolliert große Mengen an ox LDL auf

und entwickeln sich allmählich zu Schaumzellen.^{48,87,119} Dieser „scavenger receptor“ unterliegt keinerlei negativen „feed-back“-Mechanismen, wie dies für die Aufnahme von nicht-modifiziertem LDL über den Apo B/E-Rezeptor der Fall ist.^{22,126} Die Akkumulation von Lipiden in Makrophagen (Schaumzellen) in der Intima sind die ersten nachweisbaren morphologischen Veränderungen, zu denen es in der Arterienwand kommt. Diese Veränderungen werden als fatty streaks bezeichnet.

Bei Anhalten der atherogenen Noxe führt die Proliferation und Migration medialer glatter Muskelzellen zur Entstehung fortgeschrittener Läsionen (fibrous plaque, Atherome). Dabei handelt es sich um „beetartige“ Herde, die in der Regel erstmals im dritten Lebensjahrzehnt auftreten und mit fortschreitendem Alter an Häufigkeit und Ausbreitung zunehmen. Beim Aufbrechen eines Atheromes kann es zur Thrombusbildung über der Läsion kommen. Dies kann zur weiteren Lumeneinengung bzw. zum kompletten Gefäßverschluss oder zu Atherothrombosen führen. In diesem Stadium treten in der Regel erstmals klinisch fassbare Symptome der Erkrankung auf.

4.1.1.2 Stadieneinteilung der Plaques

Bei den atherosklerotischen Gefäßerkrankungen werden verschiedene morphologisch charakteristische Läsionen unterschieden. Diese wurden von Stary et al.¹²² in verschiedene Stadien eingeteilt. Die für frühe Stadien typischen Typ I-Läsionen und Typ II-Läsionen (fatty streaks) führen zu keiner nennenswerten Intimaverdickung und folglich auch nicht zur Lumeneinengung. Bei der sogenannten Intermediärläsion (Typ III) sind vereinzelte kleine Ablagerungen extrazellulärer Lipide in der Intima zwischen der streifigen Intimaverfettung (fatty streaks) mikroskopisch sichtbar. Bestehen die schädigenden Noxen weiter fort, entwickelt sich ein Atherom (Typ IV-Läsion), das durch eine dichte Ansammlung extrazellulärer Lipide in einem scharf begrenzten Bereich der Intima, dem sogenannten Lipidkern, charakterisiert ist. Auch in diesem Stadium sind klinische Komplikationen wie das Aufbrechen der Läsion oder die Bildung von Thrombosen noch nicht zu befürchten. Kommt es innerhalb eines Atheroms mit der Zeit zur Bildung von neuem, fibrösem

Gewebe in Form einer Kappe über dem Lipidkern, so wird dieser morphologische Befund von Stary et al.¹²² als Fibroatherom oder Typ Va-Läsion bezeichnet. Sind außerdem innerhalb des Lipidkerns oder anderen Teilen Kalzifizierungen vorhanden, spricht man von einer Typ Vb-Läsion. Das Fibroatherom wird als die häufigste Ausgangsläsion für Komplikationen angesehen, so z.B. für die Typ VI-Läsion (thrombohämorrhagische Komplikation). Bei dieser Läsion kommt es meist durch das Einreißen der fibrösen Kappe zu einer weiteren Lumeneinengung oder zum vollständigen Verschluss des betroffenen Gefäßes (siehe auch Tab. 8 und Abb. 42).⁷³

Eine weit fortgeschrittene Ausprägung der atherosklerotischen Läsion ist die Typ VII Läsion (kalzifizierte Läsion). Sie ist durch extrem hohe Anteile an kollagengebundenen kalziumhaltigen Arealen gekennzeichnet. Lipide in der Plaque fehlen oft vollständig. Durch diese Läsionen wird eine langsame Stenosierung des Lumens verursacht. Kalzifizierte Läsionen sind weniger rupturgefährdet wie frühere Läsionen und können Ursache einer stabilen Angina pectoris sein.

Tab. 8: Übersicht über die verschiedenen Plaquetypen nach Definition der American Heart Association (AHA) bzw. Stary.^{120,123}

| Stadium | Bezeichnung | Zusammensetzung |
|---------|------------------------------|--|
| I | Initiale Läsion | Intimale Lipoproteine und vermehrte Makrophagen |
| II | „Fatty streak“ | Typ I + Makrophagenakkumulation / Intrazelluläre Lipide |
| III | Präatherom | Typ II + extrazelluläre Lipidpools |
| IV | Atherom | Typ III + konfluierende extrazelluläre Lipidpools (Atheromkern) + strukturelle Intimaschäden |
| V | Fibroatherom | Typ IV + fibröse Kappe + Nekrosen |
| VI | Thrombohämorrhagische Läsion | (TypV) + thrombotisches Material und/oder Einblutung und/oder Erosion oder Fissur |
| VII | Kalzifizierte Läsion | Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus kalzifizierten Arealen besteht |
| VIII | Fibrotische Läsion | Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus Kollagen besteht |

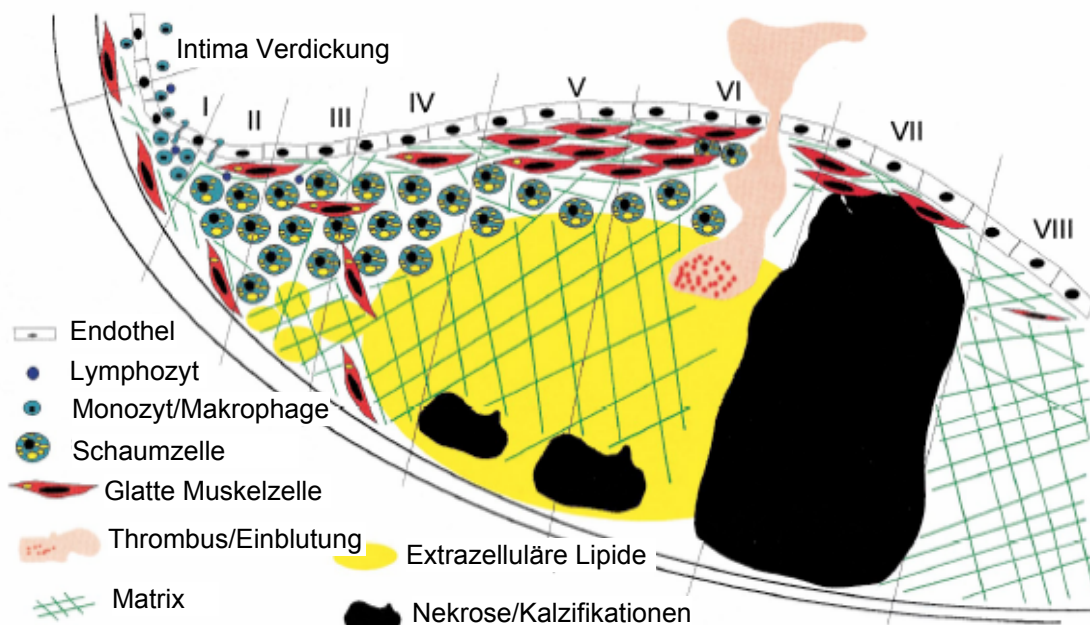


Abb. 42: Darstellung histologischer Charakteristika der unterschiedlichen Plaquetypen.²¹ Die römischen Zahlen beziehen sich auf die einzelnen Plaquetypen nach American Heart Association (AHA).

4.1.1.3 Plaquestabilität und Rupturrisiko

Atherosklerotische Läsionen weisen häufig einen Aufbau aus einem weichen, lipidreichen, sogenannten atheromatösen Kern sowie aus hartem, kollagenreichem, sklerotischem Gewebe auf. In dieser Konstellation wird Bindegewebe als stabilisierende Komponente angesehen, während der atheromatöse Kern der Läsion destabilisierend wirkt. Meist weisen Gefäße mit instabilen Plaques ein immer noch gut durchgängiges Lumen auf. Die Plaques haben einen lipidreichen Kern und eine dünne, leicht verletzbare, fibröse Kappe. Im Kern kommen hauptsächlich lipidreiche Makrophagen (Schaumzellen) vor, von denen neben Elastin und Kollagenase ein prokoagulierender Faktor, der sogenannte Tissue Factor (TF), exprimiert wird. Dieser Tissue Factor löst bei Kontakt mit Blut eine Thrombusbildung aus.¹³⁶ Daher ist die fibröse Kappe eines Fibroatheroms von entscheidender Bedeutung für dessen Stabilität, da sie verhindert, dass der Tissue factor und das Blut in Kontakt kommen und sich dabei ein Thrombus bildet, der zu Gefäßverschlüssen führen kann.⁷¹

Die fibröse Kappe ist aufgebaut aus einer dichten extrazellulären Matrix mit den Proteinbestandteilen Kollagen Typ I, Kollagen Typ III und Elastin, die von glatten Muskelzellen synthetisiert werden. Das Einreißen der fibrösen Kappe einer atherosklerotischen Läsion mit Thrombusbildung gilt als die häufigste Ursache eines akuten arteriellen teilweisen oder kompletten Gefäßverschlusses.^{21,134} Das Risiko des Einreißen eines Atheroms nimmt zu, abhängig von der abnehmenden Dicke der fibrösen Kappe und der zunehmenden Größe des Lipidkerns. Das größte Risiko einer Plaqueruptur besteht für lipidreiche Fibroatherome mit dünner Kappe und erhöhter Entzündungsaktivität, gekennzeichnet durch eine erhöhte Makrophageninfiltration.^{21,88} Durch Scherkräftwirkung auf die Typ IV- oder Typ V-Läsionen entstehen Fissuren in der Intima. Dies kann unter Umständen auch bei risikoarmen Fibroatheromen geschehen. Dadurch kommt es zu Hämatomen, Ablagerung von thrombotischem Material, einer schnellen Ausdehnung der Läsion und schließlich zu klinischen Symptomen.^{28,34}

Fissuren entstehen vorwiegend in Plaques mit hohem Rupturrisiko (s.o.). Insgesamt gehören nur 10-20 % aller Läsionen (dünne Kappe, großer Lipidkern) dieser Gruppe an, sind aber für 80-90 % der akuten klinischen Ereignisse verantwortlich.²⁸

Allerdings werden thrombotische Ablagerungen nicht nur durch Einrisse der Läsionsoberfläche verursacht, sondern auch durch einen Verlust von funktionstüchtigen Endothelzellen oder durch Veränderungen im Blutfluss. Durch ständiges Fortschreiten der Lipidablagerungen bzw. Ablagerungen thrombotischen Materials auf Intimafissuren kann sich das Gefäßlumen weiter verengen. Weiterhin wirkt eine erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration aktivierend auf die Plättchenfunktion, was die Thrombusbildung fördert.⁹

Als Folge der Koronarstenose kommt es zum chronischen koronaren Syndrom bzw. zur KHK. Eine Zunahme des Stenosegrades und ein allmählicher Gefäßverschluss müssen nicht zwangsläufig einen Infarkt nach sich ziehen, da bei langsamer Okklusion adaptive Mechanismen den drohenden Verschluss zu kompensieren versuchen. Zu diesen Mechanismen werden unter anderem die Bildung von Kollateralen, die ischämische Wiederversorgung sowie Remodelling-Effekte innerhalb der Gefäßwand gezählt.^{133,141} Aber auch kleinere Thromben können gefährlich werden, wenn sie sich zu einem großen intraluminalen Thrombus zusammenschließen, der den plötzlichen Verschluss eines Gefäßes verursacht. Dadurch kann z.B. eine un stabile Angina pectoris oder ein Myokardinfarkt (Herzinfarkt) ausgelöst werden.

Da in etwa der Hälfte aller Infarkte in gering stenosierten Gefäßen (bis maximal 50 %) und nur 15 % der Infarkte in hochgradig stenosierten Gefäßen (über 70 %) entstehen, muss der Beurteilung der Plaquemorphologie große Bedeutung zugesprochen werden.^{37,45,46,90} Dies wird auch durch die angiographischen Untersuchungen von Giroud et al.⁴⁶ belegt. Von den untersuchten Patienten wiesen 52 % einen Stenosegrad von <20 % auf. Bei keinem Patienten konnte ein Stenosegrad >90 % in dem Koronarsegment nachgewiesen werden, welches für den nachfolgenden Infarkt ausschlaggebend war.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Aufbrechen kleiner Plaques mit dünner fibröser Kappe, aktiver Entzündung und hohem Cholesteringehalt von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese des akuten Myokardinfarkts oder anderer akuter arterieller Verschlussereignisse (z.B. cerebrale Ereignisse) ist. Im Gegensatz dazu kommt es bei schon lang vorbestehenden hochgradigen Stenosen, die möglicherweise zum kompletten Verschluss des betroffenen Gefäßes führen, zu keinem oder einem stummen Infarkt, da sich gute Kollateralkreisläufe gebildet haben.^{39,44,138} Bei ca. 50 % der Herzinfarkte ist das Infarktereignis das Erstsymptom der koronaren Herzerkrankung, der Patient litt also bis zu diesem Ereignis unter keiner typischen Beschwerdesymptomatik.¹¹ Eine Früherkennung risikoreicher Läsionen durch verschiedene diagnostische Methoden (MRT, MDCT, EBCT, Angiographie und andere) ist - wie diese Zusammenhänge zeigen - von großer Bedeutung, um plötzlich auftretende Ereignisse frühzeitig zu erkennen und diese eventuell zu verhindern.

4.1.2 Wahl des Tiermodells

Beim Menschen entstehen atherosklerotische Gefäßläsionen langsam über Jahrzehnte und sind meist multifaktoriell bedingt. Daher erweist sich die Untersuchung der Pathogenese der Atherosklerose am Menschen als schwierig. Aus diesem Grund werden Tiermodelle verwendet, in denen atherosklerotische Plaques relativ schnell induziert werden können.¹³⁷ Das Kaninchenmodell ist in der Atheroskleroseforschung etabliert. Durch die Gabe eines cholesterinhaltigen Futters (0,1 bis 2 %) lässt sich eine Hypercholesterinämie erzeugen, bei der es abhängig von der Cholesterinsupplementation bereits während der ersten 6 Wochen zu atherosklerotischen Läsionen kommen kann.⁴⁰ Zur Plaquebildung kommt es vor allem im Aortenbogen und im proximalen Anteil der Aorta (Aorta thoracalis). Die induzierten Plaques sind denen des Menschen makroskopisch sehr ähnlich.
30,62,99

Nachteilig am Kaninchenmodell ist zu bewerten, dass der Cholesterinmetabolismus von Pflanzenfressern Unterschiede zum

Metabolismus des Menschen aufweist. So bildet die VLDL-Cholesterinkonzentration bei Kaninchen die größte Lipidproteinfraktion im Plasma, während die LDL-Cholesterinkonzentration beim Menschen die größte Fraktion ist.⁴⁰ Die physiologische Plasma-Gesamtcholesterinkonzentration beim Kaninchen beträgt <50 mg/dl. Durch die futterbedingte Hypercholesterinämie können Konzentrationen von bis zu 3000 mg/dl erreicht werden, was innerhalb kurzer Zeit zu Lipid- und Cholesterinablagerungen in der Gefäßwand führt.²⁹

4.1.3 Techniken zur Plaquedarstellung

Als Gold-Standard der Angiographie gilt momentan die invasive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Darstellung koronarer, karotischer und peripherer atherosklerotischer Gefäßläsionen. Jedoch können mit der DSA keine Aussagen über die Gefäßwand (z.B. Zustand oder Dicke) getroffen werden.¹¹³ Anhand einer anderen invasiven Technik, dem Intravaskulären Ultraschall (IVUS), ist es in letzter Zeit möglich geworden, auch die Arterienwand bzw. eventuell vorhandene Plaques und deren Zusammensetzung mit hoher Genauigkeit darzustellen. Der IVUS stellt damit eine wertvolle Ergänzung zur DSA dar.⁸³

Infolge der schnellen technischen Entwicklung der letzten Zeit wurden verschiedene nicht-invasive Techniken klinisch erprobt.^{1,3,20,36,116} Die Erforschung nicht-invasiver Bildgebungsmethoden, die als risikoarme Screeningverfahren bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren potenziell vulnerable Plaques identifizieren können, gewann in den letzten Jahren zunehmend an Interesse.⁸⁰ Die In-vivo-Identifizierung der verschiedenen Plaquekomponenten stellt für alle nicht-invasiven Verfahren aufgrund der geringen Größe der darzustellenden Strukturen und der schnellen Bewegung der Koronararterien durch Herzschlag und Atmung nach wie vor eine große Herausforderung dar.⁸²

In der Regel können diese Methoden allein genommen nur bestimmte Merkmale der atherosklerotischen Gefäßveränderungen, z.B. Grad der

Kalzifikation oder Lumeneinengungen darstellen (siehe auch Tab. 9). Daher ist es wichtig ein Verfahren zu finden, das einfach und zuverlässig atherosklerotische Veränderungen mit allen wichtigen Teilaspekten wie z.B. Stenosegrad, Plaquezusammensetzung und Beschaffenheit der fibrösen Kappe darstellen kann. Im Folgenden werden die momentan verwendeten Verfahren beschrieben. Die wichtigsten nicht-invasiven Bildgebungsmethoden sind die Mehrzeilendetektor-Computertomographie (MDCT), die Elektronenstrahl-Tomographie (EBCT) und die Magnetresonanz-Tomographie (MRT).³⁷

Tab. 9: Eignung verschiedener Techniken zur Darstellung von Hochrisiko-Plaques und vulnerablen Plaques in Koronararterien, Karotiden und Aorten.^{1,15,17,35,66,111,114}

| Technik | Stenosegrad (%) | Wandbeschaffenheit | Lipidgehalt | Fibrin | Thrombus | Kalzium |
|---------|-----------------|--------------------|-------------|--------|----------|---------|
| DSA | ●○■ | --- | --- | --- | ? | ? |
| IVUS | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ |
| MDCT | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ | ●○■ |
| EBCT | ?○■ | --- | --- | --- | --- | ●○■ |
| MRT | ?○■ | ?○■ | ?○■ | ?○■ | ?○■ | ?○■ |

● Koronararterien; ○ Karotiden; ■ Aorta; - nicht möglich; ? nicht sicher möglich
Digitale Subtraktionsangiographie (DSA); Intravaskulärer Ultraschall (IVUS); Mehrzeilendetektor-Computertomographie (MDCT); Elektronenstrahl-Tomographie (EBCT); Magnetresonanz-Tomographie (MRT);.

4.1.3.1 Konventionelle Angiographie (DSA)

Die digitalen Subtraktionsangiographie (DAS) basiert auf herkömmlicher Röntgentechnik unter Verwendung ionisierender Strahlung. Bei dieser Technik werden von einer Videokamera, die an den Ausgang einer Bildverstärkerröhre angeschlossen ist, durch Röntgenstrahlen erzeugte Bilder auf einem Monitor dargestellt. Diese Bilder können auf diversen Medien (z.B. Filme, Kassetten oder digital auf Festplatten) gespeichert werden, was die elektronische Nachbearbeitung und die Aufzeichnung von Bewegungs- bzw.

Untersuchungsabläufen ermöglicht. Bei der DSA wird vor der Kontrastmittelinjektion ein sogenanntes Leer- oder Maskenbild erstellt. Danach wird nach intravenöser oder intraarterieller Kontrastmittelgabe das darzustellende Gefäßsystem aufgenommen und davon das Leerbild computergestützt subtrahiert. Die Kontrastmittelgabe erfolgt über einen speziellen Katheter, wodurch geringere Mengen des Kontrastmittels erforderlich sind.¹⁰

Die Angiographie stellt ausschließlich die Lumendiameter dar und ermöglicht die Vermessung von Stenosen in hervorragender Auflösung. Von Lumenunregelmäßigkeiten wird auf vorhandene atherosklerotische Läsionen geschlossen. Allerdings liefert die Angiographie keine Informationen über die Beschaffenheit der Gefäßwand und die Zusammensetzung der Plaques.¹²⁸ Aufgrund einer Auflösung von 50 Linie pairs/cm, die momentan von keinem anderen klinisch etablierten Verfahren erreicht wird, hat sich diese Technik als Gold-Standard zur Diagnose von koronaren, karotischen und peripheren atherosklerotischen Gefäßläsionen etabliert.^{25,35} Allein in Deutschland stieg die Zahl der konventionellen Koronarangiographien seit 1995 um 45 % von 409.000 auf 594.000 jährlich durchgeführte Untersuchungen im Jahr 2000.⁶⁸ Anhand der Angiographie können fortgeschrittene Läsionen, Plaqueeinrisse, luminale Thrombosen und Kalzifikationen mit großer Genauigkeit diagnostiziert werden. Eine der größten Einschränkungen der Angiographie ist, dass auf Grund diffuser, großflächiger atherosklerotischer Gefäßerkrankungen das gesamte Lumen der Arterie eingeengt sein kann und damit der Grad der lokalen Stenose unterschätzt wird. Außerdem können fortgeschrittene Läsionen "auswärtsgerichtet" sein, sodass der Gefäßdiameter trotz fortgeschrittener Erkrankung normal erscheint.⁴⁷ Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen dieser Technik und des, wenn auch geringen Risikos (z.B. arterielle Punktion mit Blutungskomplikationen, Kontrastmittelunverträglichkeiten) für den Patienten, ist eine nicht-invasive Technik vorteilhaft, mit der auch die Gefäßwand und die Plaquezusammensetzung beurteilt werden kann.

4.1.3.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS) stellt eine wertvolle Ergänzung zur DSA dar. Während bei der konventionellen DSA nur eine 2D-Silhouette des Lumens dargestellt wird, ermöglicht der IVUS die tomographische Darstellung des Lumens, der Plaquegröße und der Plaquezusammensetzung. Auch die relativ gefahrlose Durchführbarkeit des IVUS ist gut dokumentiert.⁵⁴

Das für den IVUS benötigte Equipment besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten. Zum einen wird ein Katheter, der einen miniaturisierten Umwandler enthält, benötigt. Zum anderen braucht man eine Konsole, die in der Lage ist, elektronisch Bilder zu rekonstruieren. In der Regel werden Frequenzen zwischen 20 und 50 MHz verwendet, die eine exzellente theoretische Auflösung ermöglichen. So kann bei 30 MHz eine axiale Auflösung von ca. 150 µm erreicht werden. Die laterale Auflösung ist problematischer und hängt von der Bildtiefe ab, im Mittel beträgt sie 250 µm. Für den Katheter gibt es zwei verschiedene Arten des Aufbaus. Bei den mechanischen Sonden wird ein Antriebskabel verwendet, um einen einzigen piezoelektrischen Wandler mit 1800 rpm (was zu 30 Bildern pro s führt) rotieren zu lassen. In elektronischen Systemen werden viele Umwandler, momentan bis zu 64 verwendet. Sie sind ringförmig angeordnet und werden sequenziell nacheinander aktiviert, um die Bilder zu erzeugen. Mechanische Systeme sind etwas schwieriger zu handhaben, liefern aber meist die besseren Bilder. Die gesamte Untersuchung wird digital oder auf Video festgehalten.

Im IVUS erscheinen lipidreiche Läsionen echoarm, fibromuskuläre Läsionen ergeben Echos von niedriger Intensität, fibrotische oder kalzifizierte Läsionen erzeugen echoreiche Signale. Durch Kalzium wird die darunter liegende Gefäßwand maskiert (akustischer Schatten). Das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung werden durch IVUS und DSA häufig unterschiedlich eingeschätzt. Der IVUS analysiert Gewebe anhand einer Echoreflektion, die aber bei verschiedenen Gewebearten durchaus ähnlich sein können. Durch den IVUS werden oft okkulte Läsionen erkannt, die in der DSA als "normale" Areale interpretiert worden waren. Dies ist darin begründet, dass der IVUS direkt die

Arterienwand darstellt, wohingegen die DSA nur das Lumen in 2D darstellt und zur Diagnose atherosklerotischer Areale benachbarte gesunde Areale benötigt. Da Atherosklerose sich aber oft als ein diffuser Befall des gesamten Gefäßes manifestiert, können gesunde Vergleichsareale fehlen. Dadurch kann es zu Fehleinschätzungen der Gefäßsituation kommen. Eine der wichtigsten Möglichkeiten des IVUS ist die Darstellung rupturgefährdeter Atherome. Trotz der Möglichkeiten des IVUS sollte diese Technik ergänzend zur DSA und nicht als alternativer Ersatz gesehen werden (praktische Anwendung zeitaufwändig, untersucherabhängig und nur in größeren Gefäßen anwendbar).⁵⁴

4.1.3.3 Multidetektor-Computertomographie (MDCT)

Die Darstellung des Herzens mit Hilfe von mechanischen CT-Systemen begann mit Ein-Zeilen-CTs. Grundlegende Ansätze zur EKG-gesteuerten Aufnahme mit Hilfe von Spiral-CTs wurden 1998 entwickelt.⁵⁷ Die momentan verwendeten MDCT-Systeme sind in der Lage 4, 8, 16, 32 oder 64 Bildzeilen pro Rotation gleichzeitig aufzunehmen. Die MDCT unterscheidet sich von Ein-Schicht Spiral-CTs prinzipiell durch die Anordnung der Detektorreihen und den Aufbau des Datenerfassungs-Systems. Bei diesem System ist es möglich die Detektorreihen elektronisch einzustellen, um mehrere Ebenen variabler Schichtdicke gleichzeitig aufzunehmen. So können in den modernen 16-Zeilen-MDCTs 16 Schichten mit normalerweise 0,75 mm Schichtdicke (für Herz-CT) gleichzeitig aufgenommen werden (die Spanne liegt zwischen 0,75 und 3 mm). Momentan überwiegen im klinischen Gebrauch zahlenmäßig noch die 4-Zeilen-MDCTs gegenüber den 16-Zeilen-MDCTs.¹⁰²

Bei den MDCT-Systemen wie auch bei den Ein-Schicht Spiral-CTs ist die Strahlenquelle auf einem um den Patienten rotierenden Schlitten montiert. Die Detektoren sind der Strahlenquelle gegenüber angebracht, sodass sich der Patient in der Mitte des Strahlengangs befindet.

Durch Verändern der Stromstärke (mA) innerhalb der Strahlenquelle kann die Menge der emittierten Photonen pro Bild eingestellt werden. In diesem Punkt unterscheiden sich MDCTs von EBCT-Systemen, die eine festgelegte Stromstärke verwenden.¹⁰²

MDCT-Systeme haben prinzipiell zwei Möglichkeiten zu scannen. Diese sind davon abhängig, ob der CT-Tisch mit dem Patient stationär (axial mode) ist oder mit gleichmäßiger Geschwindigkeit durch die CT-Spirale gefahren wird (helical mode).

Mit modernen MDCT-Systemen kann das gesamte Herz innerhalb einer Atemanhalte-Periode aufgenommen werden, wodurch die Dauer des Scanvorgangs deutlich reduziert wird.⁶⁶ Die zeitliche Auflösung für einen Punkt im Zentrum des Messfelds entspricht der halben Rotationszeit. Für ein 16-Zeilen-System mit 0,42 s Rotationszeit beträgt die zeitliche Auflösung folglich 210 ms für einen Punkt im Zentrum. Zu beachten ist jedoch, dass die zeitliche Auflösung für unterschiedliche Punkte im "field of measurement" (FOM) je nach Lage unterschiedlich ist, was zu einer totalen zeitlichen Auflösung von 245 ms führt.⁴¹

Bewegungsartefakte treten besonders in den Koronararterien auf und dort wiederum am stärksten in der rechten Koronararterie, die sich während eines Herzzyklus um das 2- bis 3-fache ihres Durchmessers bewegt. Diese Bewegungsartefakte sind abhängig vom Pulschlag. So ist für Aufnahmen am Herzen eine Pulsfrequenz von <65/min erstrebenswert, da es bei höheren Herzfrequenzen zu starker Artefaktbildung kommen kann.¹⁰² Neuere Studien haben gezeigt, dass auch Pulsfrequenzen um 81/min noch toleriert werden können.⁴¹

Gegenwärtig liegt die zeitliche Auflösung für MDCT-Systeme in der Regel zwischen 220 und 500 ms und 100 ms für EBCT-Systeme (siehe auch Tab. 10). Studien haben gezeigt, dass eine zeitliche Auflösung von 19 ms nötig wäre, um alle pulmonal oder kardial verursachten Bewegungsartefakte vollständig zu eliminieren.⁹⁶ Folglich kann eine vollständige Elimination der Bewegungsartefakte derzeit in der Regel nicht erreicht werden.¹⁰² Die zeitliche Auflösung von 4-Zeilen-CTs liegt bei 500 ms im Gegensatz zu 16-Zeilen-CTs die normalerweise eine zeitliche Auflösung von 420 ms (normale Röhre; mit Straton Röhre 370 ms) haben.

Tab. 10: Vergleich von MDCT- und EBCT-Parametern zur Darstellung der Koronararterien.^{37,102,130}

| Parameter | MDCT | EBCT |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Strahlenquelle | 1 rotierender Röntgenstrahler | 1 stationärer Röntgenstrahler |
| Detektoren | bis zu 16 Detektorzeilen | 1 Detektor |
| Scanbewegung | rotierender Schlitten | abgelenkter Elektronenstrahl |
| Röhrenstrom (mA) | einstellbar | fest eingestellt |
| Strahlenbelastung | ca. 7,7 mSv | 1,5 mSv |
| Zeitliche Auflösung | ca. 250 ms | 100 ms |
| Maximale Pulsfrequenz | <65/min | <110/min |
| Räumliche Auflösung | 0,6X0,6X1 mm | 0,8X0,8X2,5 mm |
| Auflösung in z-Richtung | ≤1,0 mm | 1,5 mm |

Die räumliche Auflösung für MDCT beträgt derzeit 0,6X0,6X1,0 mm und 0,8X0,8X2,5 mm für EBCT.^{37,68} Damit können im MDCT Strukturen >0,9 bis 1 mm dargestellt werden. Da die Koronararterien (in dieser Arbeit die Kaninchenaorta) Durchmesser von 3 bis 6 mm aufweisen, wäre eine Lumeneinengung von bis zu 33 % an der äußersten Auflösungsgrenze.⁶⁸ Außerdem kann es zu einem Effekt kommen der "partial volume averaging" genannt wird. Dies bedeutet, dass z.B. ein kontrastreiches Objekt mit extrem unterschiedlichen Dichtewerten dargestellt wird, je nachdem ob es innerhalb nur eines Schnittes liegt oder in zwei aufgeteilt wird.¹⁴² Dieser Effekt würde durch Verbesserung der räumlichen Auflösung kleiner werden.^{18,42}

Die Computertomographie hat sich als hoch sensitive Methode zur nicht-invasiven Detektion koronarer Kalzifikationen etabliert (Tab. 11, S. 84).¹³ Sie ist in der Lage, frühe, nicht-kalzifizierte Plaquestadien zu detektieren, und zwar in

verschiedenen Gefäßterritorien wie z.B. den Karotiden oder den Koronararterien unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel.^{14,15,86}

4.1.3.4 Electron Beam Tomography (EBCT)

Die EBCT (auch "Ultrafast-CT" genannt, GE/Imatron Inc., South San Francisco, CA, USA) wurde in den frühen 1980ern klinisch eingeführt. Bei diesem Verfahren wird eine Technologie angewendet, die ultraschnelle Scan-Zeiten ermöglicht. Momentan liegt die Aufnahme-Zeit bei 33 ms und kann auf 50 ms, 100 ms und ein Vielfaches von 100 ms bis zu 1,5 s pro Schicht verlängert werden. Der anfängliche C-100 Scanner wurde über den C-150 (1993), den C-300 (2000) bis zu dem im Jahr 2003 eingeführten „e-speed“-Scanner (GE/Imatron) weiterentwickelt. Mit dem „e-speed“-Scanner ist es möglich einen kompletten Herz- oder Körperscan in der Hälfte der Zeit, die beispielsweise C-150- oder C-300-Scanner benötigen, durchzuführen. Außerdem ist er in der Lage einzelne Schichten mit einer zeitlichen Auflösung von 33 ms zu scannen.¹⁰²

Bei der EBCT wird ein rotierender Elektronenstrahl benutzt, der mit einer stationären Strahlenquelle und von einander getrennten Detektoren kombiniert ist. Dies liefert gleichmäßige, fortlaufende Dünnschichttomographie-Scans in Synchronisation mit dem Herzzyklus. Die EBCT verwendet für die Scans einen durch Magnetfelder abgelenkten Elektronenstrahl statt einer traditionellen Röntgenröhre mit einer mechanisch rotierenden Strahlenquelle und Detektoren. Dadurch unterscheidet sich die EBCT von einfach oder mehrfach Detektor-spiral-CTs.¹⁰² In der klinischen Anwendung wird die EBCT vor allem zur Bestimmung koronarer Kalzifikationen verwendet, von denen auf das tatsächliche Ausmaß der atherosklerotischen Gefäßveränderungen geschlossen werden kann (z.B. mit der Methode nach Agatston⁶).^{33,95}

Das EBCT wird hauptsächlich zur Darstellung verkalkter koronarer atherosklerotischer Läsionen benutzt. Der Grad der Gefäßverkalkungen eines Patienten - zusätzlich zu konventionellen Risikofaktoren - wird als ein möglicher, nützlicher Marker zur Vorhersage künftiger akuter koronarer Ereignisse

angesehen.¹⁰³ Die klinische Wertigkeit ist auch 20 Jahre nach Einführung der EBCT immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Der EBCT macht die Messung eines proprietären Agatston-Scores (Wert für den gesamten Kalkgehalt der Koronararterien) aufgrund seines willkürlich gewählten Dichtefaktors unpräzise. Einer der Gründe, warum sich das EBCT bisher im klinischen Alltag nicht etabliert hat, ist der Standard von 3 mm Schichtdicke bei EBCT-Systemen. Damit ist es unmöglich, Plaques oder z.B. den Zustand von Stents verlässlich zu beurteilen.⁴¹ Der eigentliche Hauptgrund aber ist die Tatsache, dass die EBCT keine Ganzkörper-Untersuchungen erlaubt und nur spezifisch für kardiale/thorakale Untersuchungen eingesetzt werden kann.

Heutzutage ist auch die MDCT in der Lage koronare Verkalkungen zu messen und kommt dabei zu vergleichbaren Ergebnissen wie die EBCT.^{12,18} Ein Vorteil der MDCT gegenüber der EBCT ist die Möglichkeit der absoluten Massenbestimmung einer koronaren Kalzifizierung in mg Ca-Hydroxyapatit. Der größte Vorteil des MDCT ist - neben seiner allgemein schon großen Verfügbarkeit - die geringe Schichtdicke in hoch auflösenden Protokollen, die für die nicht-invasive Koronarangiographie verwendet werden.⁸⁵ Bei der Verwendung eines MDCT-Systems können nicht nur koronare Verkalkungen sondern auch nicht verkalkte Plaques in kontrastverstärkten Arterien nicht-invasiv dargestellt werden.^{15,112} Weiterhin ist es möglich durch Dichtemessungen innerhalb der Plaques deren Zusammensetzung zu bestimmen.⁶⁷

4.1.3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie wird der Patient einem lokalen Magnetfeld von 1,5 Tesla ausgesetzt, wodurch sich die Protonen im Körper dem Magnetfeld entsprechend ausrichten. Diese Protonen (oder "spins") werden durch einen elektrischen Hochfrequenz-Puls (elektro-magnetischer Puls) angeregt. Das dabei entstehende elektro-magnetische Induktionsfeld wird von Detektorspulen aufgezeichnet. Der Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) und die Protonen müssen die gleiche Geschwindigkeit und Frequenz haben. Abhängig

von der Kernrelaxationszeit unterscheidet man zwei Relaxationszeiten – T1 (ca. 300-2000 ms) und T2 (30-150 ms). Das empfangene Signal ist abhängig von der Protonendichte, Bewegung und Fluss, molekularer Diffusion, T1- und T2-Zeit, Sequenztyp, Parameterwahl und weiteren Faktoren. Um ein Bild zu erhalten werden bestimmte HF-Impulse wiederholt. Das Zeitintervall zwischen zwei Pulsen wird als Repetitionszeit bzw. TR (“time to repeat“) bezeichnet. Die Zeit vom ersten HF-Impuls bis zum Auftreten eines Echos wird Echozeit oder TE (“time to echo“) genannt.^{35,37}

Anders als bei der MDCT und EBCT sind beim MRT die Schnittebenen in frei wählbarer Raumrichtung möglich, ohne dass der Patient dabei umgelagert werden muss. Es werden lediglich durch Zuschalten anderer Spulen die Magnetfeldgradienten geändert.

Bei der MRT entspricht “weiß“ einer hohen Signalintensität und “schwarz“ einer geringen. Dabei unterscheidet man nach Fayad und Fuster³⁵ zwischen:

- **T1 gewichteten Bildern** mit kurzer Echo- und Repetitionszeit, in denen Fett und Knochenmark hell, Leber, Milz, Darm, Liquor und Wasser dagegen dunkel erscheinen.
- **T2 gewichteten Bildern** mit längerer Echo- und Repetitionszeit, in denen Wasser, Liquor, Zysten und Ödeme hell und Fett dunkel erscheinen.
- **Protonen-dichten-Bildern** mit langer Repetitionszeit und kurzer Echozeit, in denen Fett hell und Liquor dunkel erscheint.

Zu beachten ist bei der MRT, dass Herzschrittmacher, Innenohrimplantate, Granatsplitter und endovaskuläre Implantate (z.B. Stents, Kavafilter jeweils abhängig vom verwendeten Material) Kontraindikationen darstellen.

Es hat sich herausgestellt, dass die MRT über ein großes Potential zur Darstellung und Charakterisierung atherosklerotischer Plaques verfügt. Die MRT unterscheidet Plaquekomponenten auf der Basis von biophysikalischen

und biochemischen Parametern wie z.B. chemische Zusammensetzung und Konzentration, Wassergehalt, physikalischer Zustand, Molekularbewegung und Diffusion. Außerdem liefert die MRT Bilder, ohne ionisierende Strahlung (im Gegensatz zu MDCT, EBCT, Angiographie) zu verwenden. Oftmals kann auch auf die Verwendung von Kontrastmittel verzichtet werden. Dadurch ist die MRT für den Patienten kaum belastend und kann daher oft wiederholt werden.³⁷ In vivo werden Bilder zur Plaquedarstellung und Charakterisierung durch die MRT gewonnen, indem man sich einer hochauflösenden, Hochkontrast-MRT-Sequenz bedient – der sogenannten “black blood“-Sequenz. Dabei wird das Signal des Blutflusses durch spezielle Pulse schwarz gerechnet, um die angrenzende Gefäßwand besser darstellen zu können.³⁸ Im Gegensatz dazu wird eine “bright blood“-Sequenz verwendet, um die Stärke und morphologische Zusammensetzung der Fibrinkappen über den Plaques zu ermitteln.⁵³ Bei dieser Sequenz wird das Signal des fließenden Blutes verstärkt, und eine Kombination aus T2 und protonen-dichtem Kontrast hebt die Fibrinkappe hervor. Die Charakterisierung atherosklerotischer Plaques basiert generell auf der Signalintensität und dem morphologischen Erscheinungsbild in T1 gewichteten, Protonendichte gewichteten und T2 gewichteten Sequenzen – siehe auch Fayad und Fuster³⁵ sowie Yuan et al¹⁴⁴.

Eine der größten Herausforderungen für die MRT ist die Darstellung der Koronararterien. Das Problem ist die Größe und Lage, aber auch die kardial und pulmonal bedingte Bewegung der Koronararterien.¹⁴⁰ Seit der Veröffentlichung der ersten klinischen Ergebnisse im Jahr 1993⁷⁵ wurden bei der koronaren Magnetresonanz Angiographie (KMRA) zahlreiche technische Verbesserungen eingeführt.³² Es werden drei Generationen von KMRA-Techniken unterschieden: Die 2D Atemanhalte-KMRA-Technik⁹¹, die 3D retrospektiv atemgesteuerte KMRA-Technik^{27,56,77,81,92,105,106,131} und die 3D Atemanhalte-KMRA-Technik^{94,132}.

Die MRT wurde zum Studium atherosklerotischer Läsionen in humanen Karotiden,¹²⁹ der Aorta³⁸ und den Koronararterien³⁶ verwendet. In einigen dieser Studien wurden die Plaques auch bezüglich ihrer Zusammensetzung,^{129,145}

Größe¹⁴³ und dem Zustand der Fibrinkappe⁵³ charakterisiert. Die räumliche Auflösung lag dabei in der Regel zwischen 0,25X0,25X2,0 und 0,4X0,4X3,0 mm. In einer von Fayad et al³⁶ durchgeführten Studie zur Darstellung der Koronararterien betrug sie 0,46X0,46X2,0 mm.

Bisher gibt es allerdings noch keine MR-Technik, welche die gleiche Sensitivität und Spezifität zur Diagnose von atherosklerotischen Läsionen aufweist wie die der herkömmlichen kontrastmittel-gestützten DSA (Tab. 11).³⁷

Alle bisher genannten Techniken (EBCT, MDCT und MRT) weisen Limitationen in zeitlicher und räumlicher Auflösung auf, bei Maximalwerten von 1 mm³ Voxelgröße (MDCT) und 100 ms zeitlicher Auflösung (EBCT). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass bei diesen Techniken im Vergleich zur DSA die Datengewinnung über mehrere Herzzyklen verläuft, was zu Bewegungsartefakten führen kann.³⁷

4.1.3.6 Stand der Technik

Die Erkennung und Quantifizierung koronarer Kalzifikationen unter Verwendung des EBCTs wurde in den frühen 90er-Jahren eingeführt.⁶ Durch histopathologische Studien wurde nachgewiesen, dass der Kalziumgehalt ("calcium score") gut mit dem gesamten atherosklerotischen Gefäßzustand korreliert. Die Kalzifikationen entsprechen ungefähr 20 % der atherosklerotischen Läsionen.¹⁰⁴ Mittlerweile ist die EBCT jedoch nicht mehr die einzige Methode zur Evaluierung koronarer Kalzifikationen. Neue MDCTs sind inzwischen vergleichbar in ihrer Präzision und ihren Ergebnissen.^{12,18} Jedoch ist der prädikative Wert koronarer Kalzifikationen für zukünftige akute koronare Syndrome noch unklar und Gegenstand aktueller Diskussionen, da Ergebnisse groß angelegter Studien noch ausstehen.⁸⁴ Asymptomatische Patienten mit mittlerem Risikoprofil und ohne koronare Kalzifikationen haben ebenfalls eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für koronare Ereignisse, atherosklerotische Läsionen können folglich aufgrund eines negativen Kalziumbefunds nicht ausgeschlossen werden. Weitere diagnostische Optionen sind wünschenswert, um das individuelle Risiko für ein akutes koronares Syndrom (AKS) einschätzen

zu können.¹¹⁵ Der größte Vorteil der Diagnose kalziumreicher Plaques liegt in der Erkennung von Patienten mit mittlerem Risiko und fortgeschrittener Atherosklerose.⁸

Dank Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung des MDCTs und durch Verwendung dünner, sich überlappender Schichten, können nicht verkalkte koronare Läsionen in kontrastverstärkten axialen Schnitten mit dem MDCT besser dargestellt werden.^{15,110,112,114} Von der gemessenen Dichte der Plaques kann auf deren Zusammensetzung geschlossen werden. Dies konnte in ex vivo-Studien durch den Vergleich der Histopathologie mit den im MDCT gemessenen Dichtewerten bewiesen werden.⁶³ Ebenso gelang der Nachweis dieses Zusammenhangs bei in vivo-Studien. Dabei wurden die Messwerte des Intravaskulären Ultraschalls mit denen der MDCT verglichen.^{112,114} Weitere Studien zum Vergleich zwischen DSA und der MDCT bzw. MRT sind in Tab. 11 aufgeführt.

Tab. 11: Sensitivität und Spezifität von Koronar-MDCT und MRT-Studien im Vergleich zur DSA bis 2002 (Stenosegrad >50 %).

| Technik und Studie | Anzahl Patienten | Anzahl ausgeschl. Patienten, Gefäße oder Segmente (%) | Sensitivität (%) | Spezifität (%) |
|--|------------------|---|------------------|----------------|
| Koronar MDCT | | | | |
| Niemann et al. 2000 ⁷⁹ | 35 | 64 Segmente (27) | 83 | 90 |
| Achenbach et al. 2001 ¹ | 64 | 82 Gefäße (32) | 85 | 76 |
| Kenz et al. 2001 ⁶⁴ | 44 | 29 Segmente (6) | 78 | 98 |
| Vogl et al. 2002 ¹³⁵ | 64 | 38 Segmente (19) für HF<60 | 75 | 99 |
| Koronar EBCT | | | | |
| Nakanishi et al. 1997 ⁷⁸ | 37 | 4 Patienten (11) | 74 | 94 |
| Schmermund et al. 1998 ¹⁰⁹ | 28 | 93 Segmente (28) | 82 | 88 |
| Reddy et al. 1998 ⁹³ | 23 | 7 Gefäße (10) | 88 | 63 |
| Budoff et al. 1999 ²⁴ | 52 | 23 Gefäße (11) | 78 | 91 |
| Achenbach et al. 1998 ² | 125 | 124 Gefäße (25) | 92 | 94 |
| Achenbach et al. 2000 ⁵ | 36 | 29 Gefäße (20) | 92 | 94 |
| Koronar MRT der ersten Generation, 2D Atemanhalte-Technik | | | | |
| Manning et al. 1993 ⁷⁵ | 39 | 9 Gefäße (6) | 90 | 92 |
| Post et al. 1997 ⁹¹ | 35 | 15 Gefäße (11) | 63 | 89 |
| Koronar MRT der zweiten Generation, 3D retrospektive atemgesteuerte Technik | | | | |
| Post et al. 1996 ⁹² | 20 | 3 Gefäße (4) | 38 | 95 |
| Mueller et al. 1997 ⁷⁷ | 35 | 35 Segmente (14) | 83 | 94 |
| Kessler et al. 1997 ⁶⁰ | 73 | 219 Segmente (48) | 65 | 88 |
| Van Geuns et al. 1999 ¹³¹ | 32 | 52 Segmente (26) | 50 | 91 |
| Sandstede et al. 1999 ¹⁰⁵ | 30 | 7 Patienten (23) | 81 | 89 |
| Huber et al. 2000 ⁵⁶ | 20 | 45 Segmente (31) | 79 | 54 |
| Sardanelli et al. 2000 ¹⁰⁶ | 42 | 39 Segmente (14) | 82 | 89 |
| Gonschior et al. 2001 ⁴⁹ | 20 | 45 Segmente (31) | 79 | 54 |
| Nikolaou et al. 2001 ⁵⁶ | 40 | 75 Segmente (27) | 72 | 60 |
| Koronar MRT der zweiten Generation, 3D prospektive atemgesteuerte Technik | | | | |
| Lethimonnier 1999 ⁷⁰ | 20 | 3 Patienten (15) | 65 | 93 |
| Kim et al. 2001 ⁶¹ | 109 | 123 Segmente (16) | 93 | 42 |
| Koronar MRT der dritten Generation, 3D Atemanhalte-Technik | | | | |
| Van Geuns et al. 2000, nicht kontrastverstärkt ¹³² | 38 | 85 Segmente (31) | 68 | 97 |
| Regenfus et al. 2000, kontrastverstärkt ⁹⁴ | 50 | 82 Segmente (23) | 86 | 91 |

HF Herzfrequenz

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Derzeit gibt es nur wenige systematische Untersuchungen über das Erscheinungsbild verschiedener Plaquekomponenten in der CT im Vergleich zur Histopathologie.¹⁶ Dies wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dazu erhielten Weiße Neuseelandkaninchen 0,5 % und 1 % Cholesterin über das Futter verabreicht. Die Tiere der 0,5%-Gruppe nahmen insgesamt $50,1 \pm 10,3$ g Cholesterin und die der 1%-Gruppe $94,4 \pm 11,8$ g Cholesterin auf. Dadurch stieg die mittlere Plasma-Cholesterinkonzentration der 0,5%-Gruppe von anfänglich 20 ± 7 mg/dl auf 1609 ± 537 mg/dl in Woche 16 und bei der 1%-Gruppe von 28 ± 11 mg/dl auf 2056 ± 1060 mg/dl an. Die AUC der 1%-Gruppe war um 31,2 % größer ($p=0,03$) als die der 0,5%-Gruppe. In der vorliegenden Studie unterschied sich die Plaque-Entwicklung zwischen der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe trotz unterschiedlich hoher Cholesterinaufnahme und daraus resultierender unterschiedlich hoher Cholesterin-Plasmakonzentrationen nicht signifikant.

Wong¹³⁹ beschreibt, dass in einer im Versuchsaufbau ähnlichen Studie, bei einer 2%igen Cholesterindiät über 8 Wochen ein Anstieg der Cholesterinkonzentration im Plasma auf 1100 mg/dl zu beobachten war. In zwei anderen Studien führte eine geringere Dosierung (0,3 % Cholesterin) und eine längere Fütterungsphase (17 bzw. 26 Wochen) zu Plasma-Cholesterinkonzentrationen, die Werte um 1000-1500 mg/dl erreichten.^{7,31}

Böger et al.¹⁹ untersuchten in einer Studie an Weißen Neuseelandkaninchen, die 4 Wochen 1 % und im Anschluss daran 12 Wochen 0,5 % Cholesterin im Futter erhalten hatten, die Auswirkungen von L-Arginin und Lovastatin auf die Plaqueentwicklung, Endothelfunktion und Plasmalipidkonzentration. Dabei wurde nach 4 Wochen eine Plasma-Cholesterinkonzentration von 1902 ± 179 mg/dl erreicht, die im weiteren Verlauf unter Fütterung mit 0,5 % Cholesterin im Futter über 12 Wochen auf 1427 ± 118 mg/dl abfiel. Diese Plasma-Cholesterinkonzentrationen liegen im Bereich der gemessenen Werte der eigenen Studie.

Neben der Größe der Plaques wurde in dieser Studie das Ausmaß der Lumeneinengung untersucht. Bei der Auswertung der histologischen Präparate zeigte sich, dass die atherosklerotischen Läsionen der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe zu keinen signifikanten Lumeneinengungen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe führten. Dieses Phänomen wird als "Remodelling" bezeichnet. Darunter wird ein Prozess verstanden, bei dem es durch Umbauvorgänge innerhalb der Gefäßwand zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Gesamtgefäßdurchmessers kommt. Dabei vergrößert sich die Media-Intimafläche, wobei die Wand nach außen wächst, um so das Lumen konstant zu halten. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ist feststellbar, dass sich die Adventitiadiameter nicht signifikant von der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe unterschieden, jedoch wiesen die 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe signifikant dickere Gefäßwände auf. Vorallem im AoBo waren die Gefäßwände der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe deutlich dicker als die der Kontroll-Gruppe ($p < 0,05$).

Die untersuchten Aorten der Kaninchen entsprachen mit einem durchschnittlichen maximalen Lumendurchmesser von $5,2 \pm 0,8$ mm in etwa menschlichen Koronararterien (3 bis 6 mm).⁶⁸

Die atherosklerotischen Wandveränderungen waren im AoBo am stärksten ausgeprägt und nahmen im Verlauf der Thor stetig ab. Die Art der Wandverdickung war in der Regel konzentrisch und kontinuierlich. Durch kompensatorische Remodellingprozesse war einer Stenosierung des Lumens entgegengewirkt worden. Aus diesem Grund kam es trotz ausgeprägtem Plaquebefall der Gefäße nur zu minimalen Lumenunregelmäßigkeiten.

In einer postmortem-Studie von Varnava et al.¹³³ an perfusionsfixierten Herzen wurde die Fähigkeit der Arterien sich durch Remodelling vor Lumeneinengungen zu schützen, besonders bei geringer Obstruktion ($\leq 25\%$), beobachtet. Bei fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen fehlte diese Fähigkeit und die Lumeneinengung stand stärker mit der Plaquegröße in Zusammenhang. Die Autoren diskutierten zwei mögliche Mechanismen für das Fehlen von Remodellingprozessen in mittel- bis hochgradig stenosierten Gefäßen: Zum einen haben in diesen atherosklerotischen Läsionen keine

relevanten "kompensatorischen" Remodellingprozesse stattgefunden, sodass die Stenose mit fortschreitender Plaqueeentwicklung zunahm.

Zum anderen könnten zu Beginn der Plaqueeentwicklung Remodellingprozesse stattgefunden haben, die jedoch im weiteren Verlauf die Gefäßverengung nicht mehr kompensieren konnten. Die von Varnava et al. durchgeführten Untersuchungen scheinen für die erste Möglichkeit zu sprechen. Denn beim Vergleich mit nicht-atherosklerotischen Gefäßabschnitten konnten keine kompensatorischen Remodellingprozesse (wie Zunahme der Gesamtgefäßfläche) in Gefäßen mit >70 % Stenose festgestellt werden.

In einer anderen Studie untersuchten Smits et al.¹¹⁸, ob die KHK in kompensatorisch vergrößerten Gefäßen mit großen Plaques mit dem akuten koronaren Syndrom in Verbindung steht und in wie weit kleinere Plaques in verengten Gefäßen zu stabiler Angina pectoris führen. Kompensatorisch vergrößerte Arterien mit großen Plaques wiesen im Vergleich zu verengten Arterien mit kleinen Plaques histopathologisch mehr Merkmale für vulnerable Plaques auf. Die Autoren dieser Studie beschrieben Remodelling nicht nur als kompensatorische Vergrößerung der Arterien, sondern auch als gefäßverengende Prozesse jeweils im Vergleich zu benachbarten, gesunden Gefäßabschnitten. Für diese Studie wurden Patienten, bei denen eine Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTKA) durchgeführt werden sollte, in zwei Gruppen nach Symptomen und Vorerkrankung eingeteilt. Die Patienten der einen Gruppe litten an stabiler Angina pectoris (AP), die der anderen an instabiler Angina pectoris bzw. vorausgegangenem Myokardinfarkt. In beiden Gruppen wurde die verursachende Läsion mittels Intravaskulärem Ultraschall untersucht. Dabei wies die "instabile" Gruppe größere Gefäßflächen auf als die "stabile", d.h. mehr Gefäße wurden als kompensatorisch vergrößert diagnostiziert. Im Gegensatz dazu waren bei der „stabilen“ Gruppe mehr Gefäße kompensatorisch verengt. Daraus konnte geschlossen werden, dass große Plaques in kompensatorisch vergrößerten Gefäßen häufiger in Zusammenhang mit akuten koronaren Ereignissen stehen als solche mit kompensatorisch verengtem Gefäßlumen und kleinen Plaques, die mit stabiler

Angina pectoris einhergehen. Diesen Daten zufolge steht die Art des Remodellings mit den klinischen Symptomen in Zusammenhang.

Clarkson et al.²⁶ führten eine groß angelegte Studie zum Vergleich von koronaren Remodellingprozessen zwischen Menschen und Primaten durch. Dafür wurden bei den Affen durch eine spezielle Diät atherosklerotische Läsionen in den Koronararterien induziert. Für die Auswahl der menschlichen Herzen galt als einziges Kriterium ein Alter von über 25 Jahren. In der linken Koronararterie von 100 Menschen, 328 Makaken Affen und 88 männlichen Rhesus-Affen wurde die Gefäßgröße, die Lumen- und Plaquefläche gemessen. Dabei ließ sich feststellen, dass die Lumengröße von der Plaquegröße in der Regel nicht beeinflusst wurde. Die Lumengröße war variabel, und es war nicht möglich, sie mit Hilfe der traditionellen Risikofaktoren der KHK vorherzusagen. Allerdings wurde eine Korrelation zwischen dem Fehlen von Kompensationsprozessen, was zu einer Einengung des Lumens bei zunehmender Plaquegröße führte, und einer zuvor bestehenden KHK festgestellt. Es wurde daraus abgeleitet, dass aufgrund der Ähnlichkeit des Remodellings bei Menschen und Affen dieser Prozess von genereller biologischer Bedeutung ist. Ein Fehlen dieser Kompensationsprozesse könnte ein Hauptgrund sein, ob klinische Symptome bei atherosklerotischen Läsionen in den Koronararterien auftreten oder nicht.

Pasterkamp und Smits⁸⁹ beschrieben kompensatorische Vergrößerungen von Arterien infolge von Remodellingprozessen als „zweischneidiges Schwert“. Gefäßerweiterndes Remodelling wirkt verlangsamernd, gefäßverengendes beschleunigend auf den Lumenverlust. Jedoch können sich beim gefäßerweiternden Remodelling bei gleich bleibendem Lumen große Atherome mit hoher Entzündungsaktivität bilden. Diese Konstellation steht mit Plaquerupturen und daraus resultierenden Infarkten in Verbindung. Deshalb kann lang andauerndes gefäßerweiterndes Remodelling zu Thrombosen in Gefäßen führen, die nach konventioneller Angiographie unauffällig waren. Außerdem weisen die Autoren darauf hin, dass die Mechanismen des Remodellings bis jetzt noch kaum bekannt sind.

Die in der eigenen Untersuchung beobachteten Remodellingprozesse sind vermutlich mit entscheidend dafür, dass im MDCT keine Plaques nachgewiesen werden konnten. Aufgrund der konzentrischen Anordnung der Plaques und kompensatorischer Remodellingprozesse wurden die Arterien nach Kontrastierung des Lumens als unverändert diagnostiziert. Die histologisch nachgewiesenen Plaques (Typ III-IV) konnten im MDCT nicht nachgewiesen und vermessen werden. Dies führte zu dem Eindruck von atherosklerotisch unbelasteten Gefäßen. Eine weitere Ursache, warum die vorhandenen Plaques im MDCT unerkant blieben, könnte in der Plaquezusammensetzung liegen (lipidreich und nicht verkalkt).

Kolodgie et al.⁶⁵ stellten in einer Untersuchung an Weißen Neuseelandkaninchen fest, dass die Entwicklung verschiedener Plaquetypen von der Konzentration des Cholesterins im Futter abhängig ist. Bei einer Cholesterinkonzentration von <0,15 % im Futter entwickelten sich vor allem Läsionen vom Typ II, die reich an Makrophagen und arm an glatten Muskelzellen waren. Bei einer Cholesterinkonzentration >0,15 % wurden Läsionen vom Typ Va-VI beobachtet, die eine mit dem Atherom des Menschen vergleichbare Zusammensetzung hatten. Außerdem wurde eine große individuelle Variabilität bei der Qualität der Plaques beobachtet, die davon abhing, wie gut das einzelne Tier auf die Cholesterin-Diät ansprach.

Kopp et al.⁶⁷ führten eine Studie durch, bei der die Möglichkeiten des MDCT zur Differenzierung der koronaren Plaque-Morphologie untersucht wurden. Die Autoren verglichen die Messungen der MDCT-Untersuchung mit den durch Intrakoronaren Ultraschall gewonnenen Ergebnissen. Die Plaques wurden im MDCT ebenfalls anhand der verschiedenen gemessenen Hounsfield Units (HU) unterschieden. Für lipidreiche Plaques wurden HU-Werte von 6 ± 28 bzw. 5 ± 25 , für fibröse von 83 ± 17 bzw. 51 ± 19 und für kalzifizierte Plaques von 489 ± 372 bzw. 423 ± 111 gemessen. Dies war der erste Bericht über eine nicht-invasive Charakterisierung koronarer Läsionen mit Hilfe der MDCT. Kopp et al. zeigten, dass es möglich war, die Plaquezusammensetzung in Übereinstimmung mit dem Intrakoronaren Ultraschall eindeutig zu differenzieren

und zuzuordnen. Damit könnte es künftig mit dem MDCT nicht-invasiv möglich sein, auch lipidreiche und rupturgefährdete Plaques bei Patienten mit KHK darzustellen und ein genaues Risikoprofil zu erstellen.

Bei einer kürzlich von Nikolaou et al.⁸⁰ durchgeführten Studie wird die Möglichkeit zur Detektion und Charakterisierung früher nichtkalzifizierter Plaquestadien beschrieben. Auch andere Studien mit Schwerpunkt auf den Karotiden⁸⁶ bzw. den Koronararterien^{14,15} zeigten, dass eine Charakterisierung von Plaques möglich ist. Nikolaou et al. verwendeten ein 4-Zeilen-CT-System mit dem in einer Ex-vivo-Studie an unbehandelten menschlichen Herzen die mit Kontrastmittel gefüllten Koronararterien untersucht wurden. Die Parameter der CT-Untersuchung waren 2X0,5 mm Kollimation, 500 ms Rotationszeit, 120 kV, 80 mA und eine Gesamtaufnahmedauer von ca. 80 s. Danach wurden die Gefäße histologisch untersucht, um die Ergebnisse der CT-Untersuchung beurteilen zu können.

In einem zweiten Teil wurden in einer In-vivo-Studie an 94 Patienten mit Verdacht auf KHK ein CT-Kalziumscreening und eine kontrastverstärkte MDCT-Koronarangiographie durchgeführt und miteinander verglichen. Die Untersuchungen wurden ebenfalls mit einem 4-Zeilen-CT durchgeführt. Für das Kalziumscreening bzw. die MDCT-Angiographie wurden als Parameter 4X2,5 mm Kollimation, 80 kV, 300 mA, und 3 mm Schichtdicke mit 50 % Überlappung bzw. 4X1 mm Kollimation, 0,5 s Rotationszeit, 120 kV, 400 mA, Scanzeit 35-40 s und retrospektives EKG-Gating verwendet.

In der Ex-vivo-Studie konnten dabei mit dem MDCT 56 der 77 in der Histopathologie identifizierten Läsionen korrekt diagnostiziert werden (Sensitivität 73 %). Es wurde eine hohe Sensitivität für fortgeschrittene Läsionen festgestellt, wohingegen Plaques vom Typ III nur schlecht erkannt werden konnten (Typ I und II wurden nicht untersucht). Bei der Dichtemessung der Plaques konnte zwischen lipidhaltigen, fibrösen und verkalkten Plaques unterschieden werden. Fettreiche Plaques (Typen III, IV, Va) hatten Dichtewerte von 45 ± 16 HU, fibröse Plaques (Typen Vb, Vc) waren mit

91 ± 31 HU etwas dichter und kalzifizierte Plaques wiesen mit 387 ± 125 HU weitaus höhere Werte auf.

In der In-vivo-Studie wurden anhand der Kalziumscreening-Untersuchung bei 63 % der Patienten Verkalkungen in den Koronararterien nachgewiesen. Diese identifizierte die MDCT-Angiographie als kalzifizierte und gemischte (mit verkalkten und nicht verkalkten Arealen) Plaques. Insgesamt konnten bei 36 % der Patienten ausschließlich nicht verkalkte Plaques nachgewiesen werden. Wenige Patienten (5,5 %) wiesen lediglich nicht verkalkte Plaques auf und waren infolge des Kalziumscreenings nicht erfasst worden. Dies belegt, dass die MDCT-Koronarangiographie mit größerer Genauigkeit (höherer negativer prädikativer Wert) im Vergleich zum Kalziumscreening atherosklerotische Läsionen ausschließen kann.

Diese Studie zeigte, dass die räumliche Auflösung, auch der modernsten MDCT-Geräte, noch nicht ausreicht, um verschiedene Plaqueanteile ohne Partialvolumeneffekte (verschiedene Plaquekomponenten sind im einzelnen Volumenelement enthalten) darzustellen. Die einzelnen Dichtewerte ergeben sich dann aus dem Verhältnis verschiedener Gewebetypen in einem Volumenelement. Durch die Überschneidung der Dichtewerte von lipidreichen und fibrösen Plaques wäre daher derzeit noch keine genaue Trennung dieser Plaquetypen im CT möglich. Aufgrund der Ergebnisse der Ex-vivo-Studie wird von den Autoren angemerkt, dass die Sensitivität der MDCT für nicht verkalkte Gefäßwandläsionen selbst unter den "idealen" Bedingungen dieser Studie noch relativ niedrig war. Da die atherosklerotischen Läsionen in der eigenen Studie ebenfalls nicht verkalkt waren, erschwerte dies die Diagnose.

Außerdem unterliegen die gemessenen Dichtewerte einer starken Beeinflussung durch Aufnahmeparameter und Kontrastmittelprotokolle: Eine Plaque kann in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen unterschiedliche Dichtewerte aufweisen, je nach Kontrastmittelkonzentration im Gefäßlumen.

Von anderen Autoren wie z.B. von Achenbach et al.⁴ wird darauf hingewiesen, dass trotz ständiger Verbesserungen der MDCT zur Darstellung und Diagnose

koronarer atherosklerotischer Läsionen die Bildqualität momentan nicht ausreicht. Daher ist es noch nicht sinnvoll, die nicht-invasive koronare Angiographie durch die MDCT in der klinischen Routine bei allen Patienten einzusetzen. Bei ausgewählten Patienten und sorgfältig durchgeführt ist sie jedoch vielversprechend, um Stenosen der Koronararterien auszuschließen.

Die Genauigkeit der MDCT (Siemens Sensation 16) zur Detektion koronarer Stenosen im Vergleich zur konventionellen invasiven (DSA) Koronarangiographie wurden von Ropers et al.⁹⁷ überprüft. Dabei wurden 77 Patienten mit Verdacht auf KHK mit der MDCT untersucht (mit den Parametern 12X0,75 mm Kollimation, 420 ms Rotationsgeschwindigkeit, 120 kV Röhrenspannung und 500 mA während 55 % der Zeit eines Herzzyklusses, danach wurden die 500 mA um 80 % reduziert, was zu einer effektiven Strahlendosis von 4,3 mSv führte). Patienten mit einer Herzfrequenz über 60/min wurden zur Reduktion der Frequenz mit Atenolol vorbehandelt. Es wurden alle Koronararterien bis zu einem Diameter von 1,5 mm auf Stenosen >50 % Lumeneinengung untersucht. Die MDCT konnte bei 35 von 41 Patienten (85 %) korrekt diagnostizieren, dass sie zumindest eine Stenose aufwiesen. Von den untersuchten koronaren Läsionen wurden 57 von 78 (73 %) richtig erkannt. Nach dem Ausschluss von 38 der 308 (12 %) Koronararterien, die mit der MDCT als nicht auswertbar klassifiziert worden waren, wurden 57 von 62 Läsionen festgestellt. Als stenosefrei wurden 194 von 208 Arterien richtig erkannt. Dies ergab eine Sensitivität von 92 %, eine Spezifität von 93 %, eine Genauigkeit von 93 % und einen positiven bzw. negativen prädikativen Wert von 79 % bzw. 97 %. Damit konnte auch hier für die MDCT in Kombination mit einer Prämedikation mit β -Blockern bestätigt werden, dass die Detektion von Stenosen der Koronararterien mit hoher Genauigkeit - mit Ausnahme von wenigen nicht auswertbaren Gefäßen - möglich ist.

Die Möglichkeiten der 16-Zeilen-CT-Systeme (Sensation 16, Siemens, Forchheim, Deutschland – dieses Gerät wurde auch in der eigenen Arbeit verwendet) zur Identifizierung und Differenzierung der Komponenten koronarer Plaques wurden in einer Studie von Leber et al.⁶⁹ im Vergleich zum

Intrakoronaren Ultraschall getestet. In die Studie wurden 46 Patienten mit Verdacht auf KHK aufgenommen. Da es nicht möglich war, bei sieben Patienten die Herzfrequenz unter 65/min zu senken, wurden diese, um Bewegungsartefakte zu vermeiden, aus der Untersuchung genommen. Zwei weitere Patienten wurden wegen Niereninsuffizienz nicht akzeptiert. Für die MDCT-Untersuchung wurden die Parameter auf 12X0,75 mm Kollimation, 120 kV und 450 mAs während der Diastole, ansonsten um 80 % reduziert (was zu einer gesamten Strahlenbelastung von 4,5 mSv führte), eingestellt. Die Qualität der CT-Bilder wurde in hoch, mittel und unzureichend eingeteilt, abhängig von Bewegungsartefakten und dem Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis. Plaques wurden als Strukturen $>1 \text{ mm}^2$ definiert, die klar vom Gefäßlumen bzw. dem umgebenden Gewebe abzugrenzen waren. Es wurden 68 Gefäße in 37 Patienten untersucht; davon wiesen 10 eine unzureichende Bildqualität auf und wurden deshalb ausgeschlossen. Die übrigen Arterien wurden in Sektionen von 3 mm Länge eingeteilt.

Von der MDCT konnten 62 von 80 (78 %) Sektionen mit lipidreichen Plaques (echoarm mit $49 \pm 22 \text{ HU}$), 87 von 112 (78 %) Sektionen mit fibrösen Plaques (echoreicher mit $91 \pm 22 \text{ HU}$) und 150 von 158 (95 %) Sektionen mit kalzifizierten Plaques ($391 \pm 156 \text{ HU}$) identifiziert werden.

Koronare Plaques, die mit dem MDCT nicht erkannt worden waren, wiesen eine kleinere Plaquedicke von $0,9 \pm 0,3 \text{ mm}$ auf als die detektierbaren mit $1,5 \pm 0,3 \text{ mm}$. Zudem waren sie in Gefäßen mit kleineren Gesamtdurchmessern $3,6 \pm 1,1$ lokalisiert. Die erfassten Plaques befanden sich dagegen in Gefäßen mit $4,5 \pm 1,2 \text{ mm}$ Durchmesser.

Die Autoren kommen abschließend zu dem Ergebnis, dass die exakte Darstellung einzelner Plaquekomponenten in koronaren Läsionen sowie die gesamte Plaquebelastung der Arterien auch für invasive Methoden nach wie vor eine Herausforderung darstellt. So gibt es bislang noch keine invasive oder nicht-invasive Methode, die atherosklerotische Läsionen in allen Arterien präzise darstellen kann. Als die Methode der Wahl wird der Intrakoronare Ultraschall angesehen. Dies setzt voraus, dass die Gefäße einen ausreichend

großen Durchmesser aufweisen (abhängig vom Katheter). Die Resultate belegen, so Leber et al., dass unter klinischen Bedingungen die MDCT in der Lage ist, koronare Plaques mit beträchtlich hoher Genauigkeit einzuschätzen. Es wurde eine starke Korrelation zwischen den mit der MDCT gemessenen Dichtewerten und der Echostärke der untersuchten Läsionen ermittelt. Auch hier wurde festgestellt, dass die von der MDCT gemessenen Dichtewerte die Komponente mit dem größten Anteil im Volumensegment widerspiegeln. Außerdem ist zu vermerken, dass die Visualisierung nicht kalzifizierter Läsionen durch Plaque- und Gefäßgröße limitiert wurde. Kleinere Plaques in engeren Gefäßen konnten nicht zuverlässig mit der MDCT identifiziert werden. Weiterhin bestand die untersuchte Patientengruppe aus klinisch symptomatischen Patienten mit hoher Plaquebelastung, sodass anzunehmen ist, dass die Genauigkeit zur Plaqueerkennung bei weniger ausgeprägten atherosklerotischen Veränderungen in einer asymptomatischen Patientengruppe geringer sein könnte.

Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien bestätigen die der eigenen Untersuchung. Wie bei Leber et al. beschrieben konnten in der vorliegenden Studie ebenfalls keine nicht kalzifizierten atherosklerotischen Läsionen mit einer Größe von bis zu 1,2 mm dargestellt werden. Die nachgewiesene maximale Auflösung liegt in der MDCT bei einer Schichtdicke von 0,85 mm, bei der es gelang, unter optimierten Bedingungen, 0,6 bis 0,7 mm große kontrastreiche Strukturen zu erkennen.^{41,43} Dies war für die kontrastarmen und sich vom umgebenden Gewebe nicht stark abgrenzenden Plaques und Gefäßwände im eigenen Versuch noch nicht ausreichend. Das MDCT war nicht in der Lage Plaques mit einem maximalen Durchmesser von ca. 1,2 mm (die Plaquedicke im AoBo lag zwischen 0,204 und 1,247 mm) darzustellen. Anzunehmen ist, dass die Identifizierung der Plaques durch Überstrahlungseffekte, Bewegungsunschärfe (verursacht durch Herzschlag und Atmung und damit unzureichende zeitliche Auflösung) und einen kontinuierlichen Befall der Arterienwand mit gleichmäßiger Lumeneinengung (gesichert durch die Histologie) erschwert wurde.⁶⁸ Außerdem wiesen die einzelnen Scans große Unterschiede in ihrer Qualität, besonders beeinflusst durch die unterschiedlich

starke Kontrastierung des Gefäßlumens auf. Eine gleichmäßig starke und für Vergleiche zwischen den Gruppen sehr wichtige Kontrastierung des Gefäßlumens gelang nicht bei allen Tieren, sodass zum Teil das Lumen nicht sicher abgegrenzt werden konnte.

Jedoch ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Lumendiametern der Histologie im Vergleich mit jenen aus der MDCT Auswertung nachweisen.

Besonders im AoBo erwies sich die genaue Definierung der Messpunkte im MDCT als schwierig, was zu Ungenauigkeiten und Differenzen mit der Histologie geführt haben könnte. In der Histologie traten dagegen stellenweise präparationsbedingte Mess-Schwierigkeiten auf, wenn die Aorta bei der Aufbereitung beschädigt worden war.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ursache weshalb die Plaques nicht dargestellt werden konnten besonders auf drei Punkte zurückzuführen ist. Dies sind zum einen kompensatorische Remodellingprozesse der Arterien, zum anderen die Zusammensetzung der Plaques (lipdreich und nicht verkalkt) was eine Abgrenzung vom umgebenden Gewebe (ähnliche HU-Werte) stark erschwerte und zuletzt das momentan noch nicht ausreichende Auflösungsvermögen des MDCT um Strukturen von bis zu 1,2 mm Größe darzustellen. Alle Autoren stimmen jedoch darin überein, dass die MDCT eine Technik mit großem Potenzial zur Darstellung und Charakterisierung von atherosklerotischen Läsionen ist. Allerdings bedarf es momentan noch weiterer Verbesserungen in räumlicher und zeitlicher Auflösung und der Ausarbeitung von geeigneten Scanprotokollen, um diese Technologie in der klinischen Alltagsroutine sicher einsetzen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Atherosklerose ist eine Gefäßerkrankung, die bei Menschen häufig schon in jungen Jahren nachgewiesen werden kann. Durch ihr bevorzugtes Auftreten in den Koronararterien und den daraus resultierenden Krankheitsbildern ist Atherosklerose die führende Todesursache in den westlichen Industrieländern. Durch eine frühe Diagnose der atherosklerotischen Läsionen und der Darstellung der Plaquezusammensetzung kann für betroffene Patienten die Risikoeinschätzung verbessert und eine geeignete Therapie eventuell begonnen werden. Jedoch stellt die exakte Darstellung atherosklerotischer Läsionen gerade in den Koronararterien sowohl für nicht-invasive wie auch invasive bildgebende Verfahren eine große Herausforderung dar.

Für die Überprüfung der Möglichkeiten der Multidetektor Computertomographie (MDCT) zur Detektion und Charakterisierung atherosklerotischer Läsionen wurden Untersuchungen am Weißen Neuseelandkaninchen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden 24 Tiere in drei Gruppen eingeteilt, die 0,5%-Gruppe (n=8), 1%-Gruppe (n=9) und Kontroll-Gruppe (n=4). Die Gruppen wurden den Namen entsprechend mit 0,5%- und 1%igem Cholesterin- bzw. Standardfutter (Kontroll-Gruppe) über einen Zeitraum von 16 Wochen (0,5- und 1%-Gruppe) bzw. 24 und 48 Wochen (Kontroll-Gruppe) gefüttert. Die Tiere der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe erhielten im Anschluss an die ersten 16 Wochen für weitere 8 Wochen Standardfutter. Alle zwei Wochen wurden Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaparameter durchgeführt. Im Anschluss an die Fütterungsperiode wurden die Tiere einer MDCT (16-Zeilen CT) Untersuchung zur Darstellung und Charakterisierung der atherosklerotischen Läsionen unterzogen. Danach ist die Aorta entnommen, perfusionsfixiert, in Segmente aufgeteilt (Aortenbogen 4; Aorta thoracalis 16) und zum Vergleich mit den MDCT Daten histologisch aufbereitet und analysiert worden.

Bei den Blutuntersuchungen wurden Cholesterinkonzentrationen im Plasma von 1609 ± 537 mg/dl für die 0,5%-Gruppe und 2056 ± 1060 mg/dl für die Tiere der 1%-Gruppe erreicht. Die kumulative Cholesterinaufnahme und die Gesamt-Cholesterin-AUC der 1%-Gruppe lag damit signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,03$)

über der 0,5%-Gruppe. Durch die fütterungsbedingte Hypercholesterinämie wurden atherosklerotische Plaques in der Aorta der Tiere der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe induziert.

In der histologischen Untersuchung zeigten sich deutliche atherosklerotische Läsionen (Typ IV-Va nach American Heart Association). Dabei konnten keine Unterschiede in der Plauegröße zwischen der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe festgestellt werden ($p > 0,05$). Im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe konnte keine Lumeneinengung beobachtet werden ($p > 0,05$). Die Gefäßwanddicke der Aorten der 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe war jedoch im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe im AoBo und der Thor prox verdickt ($p < 0,05$; für die 1%-Gruppe nur im AoBo). Die maximale Plaueedicke, gemessen im AoBo, betrug 1,247 mm. In den Plaues der 0,5%- und 1%-Gruppe wurde ein Lipidanteil an der Plaueefläche von ca. 63 % ($p > 0,05$) und ein Makrophagenanteil von ca. 61 % ($p > 0,05$) nachgewiesen. Die Plaues wiesen in der von-Kossa-Färbung keine nennenswerten Kalzifikationen auf. Es war in der Regel kontinuierlicher und konzentrischer atherosklerotischer Befall der Aortenwand festzustellen, der mit zunehmender Entfernung vom Herzen abnahm.

Die MDCT-Untersuchungen konnten diesen Befund nicht bestätigen. Es gelang nicht die Plaues vom Gefäßlumen und dem umgebenden Gewebe abzugrenzen. Somit konnten anhand der MDCT keine Aussagen über die Plaues oder deren Zusammensetzung gemacht werden. Als Ursache, weshalb die Plaues nicht dargestellt werden konnten, sind besonders drei Punkte von Bedeutung. Dies sind zum einen kompensatorische Remodellingprozesse der Arterien, zum anderen die Zusammensetzung der Plaues (lipdreich und nicht verkalkt) was eine Abgrenzung vom umgebenden Gewebe (ähnliche HU-Werte) stark erschwerte und zuletzt das momentan noch nicht ausreichende Auflösungsvermögen des MDCT um Strukturen von bis zu 1,2 mm Größe darzustellen.

Bei Betrachtung aller gemessenen Segmente korrelierten die Werte der Lumendiameter von 0,5%- ($r=0,66$), 1%- ($r=0,71$) und Kontroll-Gruppe ($r=0,75$) mit der MDCT.

Abschließend ist zu sagen, dass die MDCT eine Technologie mit großem Potenzial zur nicht-invasiven Detektion und Charakterisierung von auch schon frühen atherosklerotischen Läsionen besitzt, wie vorangegangene Studien am Menschen gezeigt haben. Jedoch bedarf es momentan noch weiterer Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung sowie einer Optimierung der Untersuchungsprotokolle, um diese Methode in der klinischen Routine für ein breites Patientenspektrum und zur Früherkennung einsetzen zu können.

6 Anhang

Tab. 12: Bilirubinwerte (mg/dl) der 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe nach Wochen.

| Bilirubin (mg/dl) | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------|---------|------|-----|------|-----------------|---------|------|-----|-----|
| Woche | 1%-Gruppe | | | | | Kontroll-Gruppe | | | | |
| | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max |
| | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | |
| 0 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 |
| 4 | 0,6 | 0,2 | 0,90 | 0,2 | 1,3 | 0,1 | 0,1 | 0,13 | 0,1 | 0,2 |
| 8 | 0,6 | 0,5 | 0,80 | 0,3 | 3,6 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 |
| 12 | 1,9 | 1,0 | 2,90 | 1,0 | 13,6 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 |
| 16 | 1,25 | 1,03 | 9,95 | 0,9 | 15,2 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 |
| 20 | 1,8 | 0,8 | 1,90 | 0,6 | 2,3 | 0,1 | 0,1 | 0,13 | 0,1 | 0,2 |
| 24 | 0,5 | 0,4 | 1,60 | 0,4 | 3,2 | 0,1 | 0,1 | 0,10 | 0,1 | 0,1 |

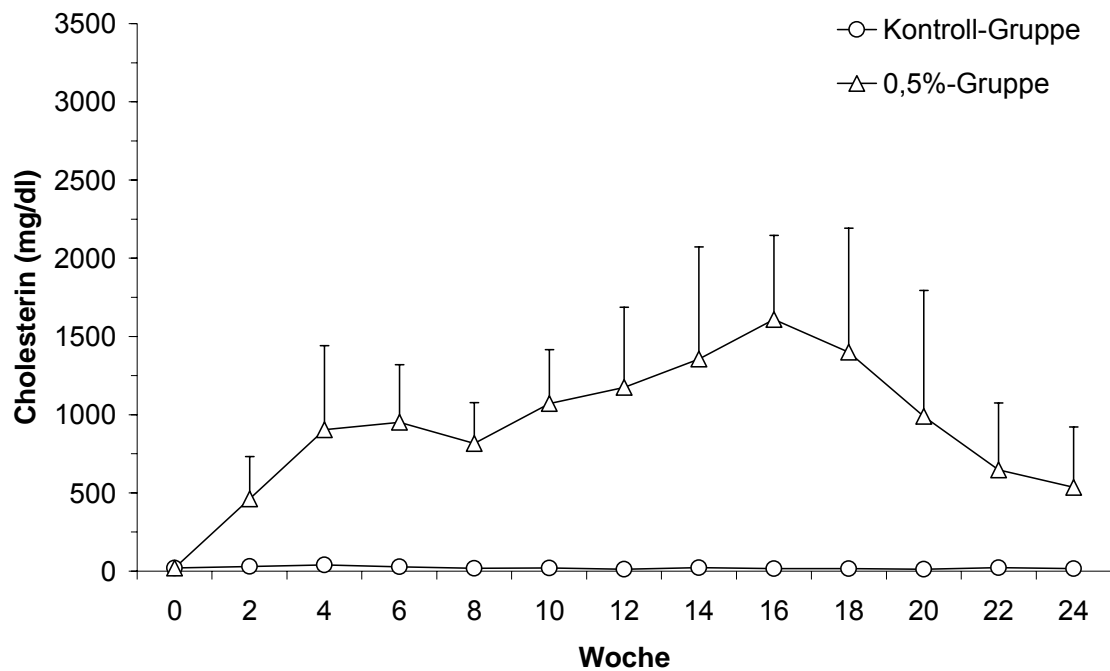


Abb. 43: Vergleich des Gesamt-Cholesterins der 0,5%-Gruppe zur Kontroll-Gruppe.

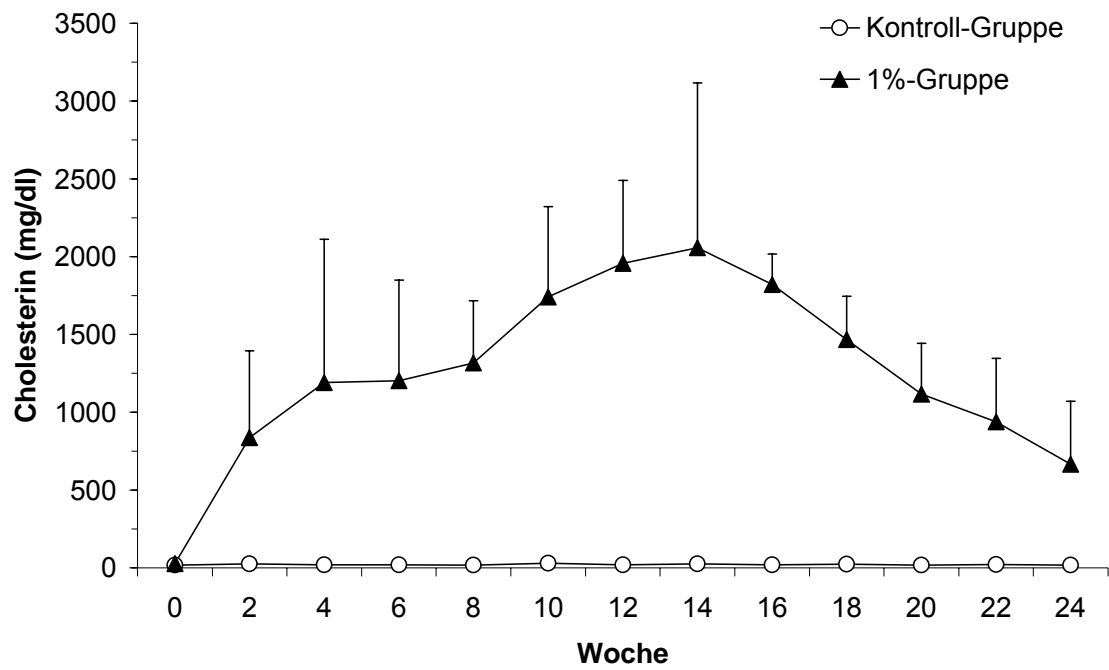


Abb. 44: Vergleich der Gesamt-Cholesterinkonzentration der 1%-Gruppe zur Kontroll-Gruppe.

Tab. 13: Plauefläche (mm²) der einzelnen Segmente der Aorta für die 0,5%-Gruppe und 1%-Gruppe.

| Plauefläche (mm²) | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------|------|------|-------|------------------|---------|-------|------|-------|
| | 0,5%-Gruppe | | | | | 1%-Gruppe | | | | |
| | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max |
| | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | |
| AoBo 1 | 5,44 | 4,01 | 6,86 | 2,61 | 9,55 | 8,12 | 2,32 | 8,60 | 1,08 | 13,32 |
| AoBo 2 | 5,85 | 5,37 | 6,58 | 3,32 | 11,62 | 6,38 | 1,99 | 9,33 | 1,12 | 13,86 |
| AoBo 3 | 4,67 | 3,72 | 7,07 | 1,47 | 8,01 | 9,33 | 7,98 | 10,09 | 5,48 | 10,40 |
| AoBo 4 | 6,06 | 4,64 | 7,09 | 1,28 | 7,56 | 5,11 | 1,96 | 5,64 | 0,49 | 6,57 |
| Thor 1 | 6,30 | 2,26 | 7,63 | 0,63 | 8,48 | 5,15 | 3,98 | 6,24 | 1,22 | 9,01 |
| Thor 2 | 4,67 | 2,02 | 5,89 | 0,00 | 7,74 | 2,63 | 0,88 | 5,51 | 0,00 | 7,04 |
| Thor 3 | 3,79 | 0,56 | 4,50 | 0,00 | 5,64 | 1,54 | 0,55 | 3,42 | 0,00 | 5,86 |
| Thor 4 | 2,32 | 2,24 | 3,82 | 0,65 | 4,35 | 2,17 | 0,46 | 2,99 | 0,00 | 3,36 |
| Thor 5 | 1,96 | 1,71 | 2,83 | 0,00 | 3,52 | 1,85 | 0,00 | 2,52 | 0,00 | 3,00 |
| Thor 6 | 1,55 | 0,00 | 1,98 | 0,00 | 3,17 | 1,53 | 0,29 | 2,82 | 0,00 | 4,01 |
| Thor 7 | 1,33 | 0,38 | 1,61 | 0,00 | 1,96 | 1,81 | 0,58 | 2,03 | 0,00 | 2,52 |
| Thor 8 | 1,39 | 1,26 | 1,72 | 0,00 | 1,79 | 0,80 | 0,00 | 1,46 | 0,00 | 2,85 |
| Thor 9 | 1,05 | 0,00 | 1,61 | 0,00 | 1,99 | 0,00 | 0,00 | 1,44 | 0,00 | 3,09 |
| Thor 10 | 0,97 | 0,00 | 1,41 | 0,00 | 1,82 | 0,93 | 0,50 | 1,64 | 0,00 | 1,98 |
| Thor 11 | 0,82 | 0,50 | 1,07 | 0,00 | 1,52 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 1,20 |
| Thor 12 | 0,70 | 0,26 | 1,36 | 0,00 | 1,57 | 0,43 | 0,00 | 0,91 | 0,00 | 2,06 |
| Thor 13 | 0,75 | 0,20 | 1,31 | 0,00 | 2,21 | 0,62 | 0,00 | 1,30 | 0,00 | 2,64 |
| Thor 14 | 0,40 | 0,00 | 0,95 | 0,00 | 1,42 | 1,41 | 0,91 | 2,70 | 0,00 | 2,91 |
| Thor 15 | 0,58 | 0,00 | 1,16 | 0,00 | 1,19 | 1,45 | 0,78 | 2,20 | 0,00 | 3,26 |
| Thor 16 | | | | | | 0,84 | 0,76 | 1,08 | 0,69 | 1,32 |

Tab. 14: Adventitiadiameter (mm) der einzelnen Segmente der Aorta für die 0,5%-, 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

| Adventitiadiameter (mm) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|---------|------|------|------|------------------|---------|------|------|------|------------------------|---------|------|------|------|
| | 0,5%-Gruppe | | | | | 1%-Gruppe | | | | | Kontroll-Gruppe | | | | |
| | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max |
| | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | |
| AoBo 1 | 5,92 | 5,75 | 6,18 | 4,75 | 6,52 | 6,86 | 6,14 | 6,90 | 5,05 | 8,69 | 5,73 | 5,50 | 5,90 | 5,27 | 5,95 |
| AoBo 2 | 6,37 | 5,66 | 6,44 | 4,64 | 7,50 | 6,26 | 5,31 | 6,86 | 4,48 | 7,95 | 5,74 | 5,64 | 5,76 | 5,54 | 5,78 |
| AoBo 3 | 5,14 | 4,89 | 5,43 | 3,54 | 6,00 | 6,15 | 5,99 | 6,45 | 5,26 | 6,77 | 4,71 | 4,45 | 5,00 | 4,23 | 5,26 |
| AoBo 4 | 4,95 | 4,75 | 5,25 | 4,15 | 5,76 | 4,93 | 4,52 | 5,10 | 3,94 | 5,54 | 4,27 | 4,20 | 4,82 | 4,13 | 5,38 |
| Thor 1 | 4,96 | 4,06 | 5,25 | 3,64 | 5,46 | 4,81 | 4,58 | 5,04 | 4,28 | 5,84 | 4,24 | 4,13 | 4,29 | 4,02 | 4,34 |
| Thor 2 | 4,61 | 3,97 | 4,83 | 3,26 | 5,01 | 4,67 | 4,28 | 4,90 | 3,75 | 5,58 | 3,88 | 3,72 | 4,08 | 3,60 | 4,30 |
| Thor 3 | 4,31 | 3,78 | 4,61 | 3,31 | 4,70 | 4,17 | 3,98 | 4,60 | 3,38 | 5,14 | 4,01 | 3,83 | 4,13 | 3,54 | 4,28 |
| Thor 4 | 4,14 | 3,60 | 4,42 | 3,53 | 4,45 | 4,26 | 3,80 | 4,62 | 3,20 | 4,85 | 4,06 | 3,88 | 4,14 | 3,59 | 4,15 |
| Thor 5 | 3,98 | 3,62 | 4,12 | 2,86 | 4,32 | 4,16 | 3,92 | 4,38 | 3,33 | 4,75 | 4,16 | 3,75 | 4,18 | 3,33 | 4,20 |
| Thor 6 | 3,51 | 3,30 | 3,89 | 3,09 | 4,21 | 4,03 | 3,62 | 4,46 | 3,34 | 4,58 | 3,78 | 3,70 | 3,92 | 3,62 | 4,16 |
| Thor 7 | 3,51 | 3,44 | 3,74 | 3,34 | 4,03 | 3,87 | 3,67 | 4,10 | 3,49 | 4,44 | 3,79 | 3,75 | 3,84 | 3,72 | 3,88 |
| Thor 8 | 3,49 | 3,25 | 3,81 | 3,15 | 4,03 | 3,94 | 3,72 | 3,96 | 3,39 | 4,66 | 3,69 | 3,62 | 3,75 | 3,60 | 3,75 |
| Thor 9 | 3,52 | 3,37 | 3,83 | 3,03 | 4,02 | 3,86 | 3,83 | 3,89 | 3,25 | 4,00 | 3,69 | 3,60 | 3,72 | 3,40 | 3,75 |
| Thor 10 | 3,39 | 3,32 | 3,90 | 3,25 | 4,06 | 3,75 | 3,61 | 3,93 | 3,44 | 4,15 | 3,61 | 3,49 | 3,67 | 3,37 | 3,72 |
| Thor 11 | 3,43 | 3,39 | 3,68 | 3,22 | 3,78 | 3,79 | 3,56 | 3,83 | 3,11 | 4,10 | 3,59 | 3,49 | 3,67 | 3,33 | 3,75 |
| Thor 12 | 3,30 | 3,22 | 3,67 | 3,08 | 3,97 | 3,71 | 3,58 | 3,86 | 3,50 | 4,07 | 3,68 | 3,68 | 3,75 | 3,67 | 3,81 |
| Thor 13 | 3,38 | 3,24 | 3,60 | 3,12 | 3,97 | 3,69 | 3,53 | 3,91 | 3,21 | 4,16 | 3,45 | 3,24 | 3,69 | 3,20 | 3,81 |
| Thor 14 | 3,35 | 3,34 | 3,47 | 3,30 | 3,83 | 3,62 | 3,50 | 4,09 | 3,33 | 5,21 | 3,63 | 3,49 | 3,72 | 3,21 | 3,85 |
| Thor 15 | 3,41 | 3,33 | 3,52 | 3,19 | 3,76 | 3,78 | 3,63 | 4,05 | 3,41 | 4,60 | 3,64 | 3,38 | 3,71 | 3,12 | 3,78 |
| Thor 16 | | | | | | 4,01 | 3,80 | 4,14 | 3,59 | 4,27 | 3,53 | 3,50 | 3,56 | 3,47 | 3,59 |

Tab. 15: Lumendiameter (mm) der einzelnen Segmente der Aorta für die 0,5%-, 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

| Lumendiameter (mm) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|---------|------|------|------|------------------|---------|------|------|------|------------------------|---------|------|------|------|
| | 0,5%-Gruppe | | | | | 1%-Gruppe | | | | | Kontroll-Gruppe | | | | |
| | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max |
| | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | |
| AoBo 1 | 4,32 | 3,91 | 4,72 | 3,71 | 4,94 | 5,09 | 4,96 | 5,37 | 4,10 | 6,92 | 4,97 | 4,79 | 5,07 | 4,51 | 5,11 |
| AoBo 2 | 4,84 | 4,01 | 5,04 | 3,55 | 5,66 | 4,72 | 4,26 | 5,26 | 3,64 | 5,90 | 5,16 | 5,00 | 5,27 | 4,84 | 5,37 |
| AoBo 3 | 3,75 | 3,51 | 4,02 | 2,82 | 4,56 | 4,47 | 4,23 | 5,03 | 4,04 | 5,55 | 4,16 | 4,03 | 4,36 | 3,82 | 4,81 |
| AoBo 4 | 3,60 | 3,33 | 3,76 | 3,17 | 4,41 | 3,71 | 3,48 | 4,09 | 3,25 | 4,26 | 3,81 | 3,75 | 4,19 | 3,69 | 4,57 |
| Thor 1 | 3,31 | 3,15 | 3,46 | 2,88 | 4,08 | 3,72 | 3,37 | 3,84 | 3,35 | 4,31 | 3,85 | 3,71 | 3,86 | 3,56 | 3,87 |
| Thor 2 | 3,24 | 3,04 | 3,32 | 2,79 | 3,52 | 3,60 | 3,49 | 3,73 | 3,33 | 4,67 | 3,46 | 3,39 | 3,58 | 3,25 | 3,88 |
| Thor 3 | 3,18 | 3,08 | 3,32 | 2,69 | 3,61 | 3,51 | 3,30 | 3,61 | 3,03 | 3,82 | 3,67 | 3,51 | 3,75 | 3,20 | 3,76 |
| Thor 4 | 3,09 | 3,05 | 3,34 | 2,86 | 3,36 | 3,56 | 3,18 | 3,76 | 2,83 | 4,04 | 3,62 | 3,50 | 3,69 | 3,21 | 3,80 |
| Thor 5 | 2,97 | 2,78 | 3,23 | 2,50 | 3,42 | 3,52 | 3,28 | 3,83 | 3,02 | 3,98 | 3,73 | 3,35 | 3,77 | 2,97 | 3,82 |
| Thor 6 | 2,92 | 2,65 | 3,21 | 2,46 | 3,47 | 3,38 | 3,11 | 3,61 | 3,02 | 3,74 | 3,45 | 3,41 | 3,57 | 3,40 | 3,82 |
| Thor 7 | 3,04 | 2,98 | 3,22 | 2,63 | 3,41 | 3,36 | 3,22 | 3,41 | 3,01 | 3,64 | 3,44 | 3,41 | 3,46 | 3,36 | 3,48 |
| Thor 8 | 3,12 | 2,45 | 3,12 | 2,24 | 3,28 | 3,36 | 3,12 | 3,56 | 3,00 | 3,79 | 3,29 | 3,22 | 3,35 | 3,16 | 3,42 |
| Thor 9 | 3,00 | 2,88 | 3,23 | 2,49 | 3,49 | 3,26 | 2,94 | 3,50 | 2,93 | 3,56 | 3,35 | 3,26 | 3,37 | 3,06 | 3,38 |
| Thor 10 | 3,14 | 2,93 | 3,21 | 2,65 | 3,30 | 3,26 | 3,04 | 3,44 | 2,94 | 3,50 | 3,21 | 3,10 | 3,33 | 2,99 | 3,46 |
| Thor 11 | 2,97 | 2,79 | 3,14 | 2,78 | 3,22 | 3,33 | 3,21 | 3,43 | 2,82 | 3,74 | 3,26 | 3,18 | 3,32 | 2,99 | 3,44 |
| Thor 12 | 3,01 | 2,75 | 3,12 | 2,43 | 3,42 | 3,21 | 3,13 | 3,40 | 2,93 | 3,70 | 3,35 | 3,34 | 3,41 | 3,33 | 3,48 |
| Thor 13 | 2,89 | 2,80 | 2,97 | 2,69 | 3,34 | 3,13 | 3,00 | 3,47 | 2,84 | 3,80 | 3,13 | 2,91 | 3,37 | 2,87 | 3,52 |
| Thor 14 | 3,05 | 2,86 | 3,13 | 2,38 | 3,24 | 3,25 | 2,91 | 3,46 | 2,62 | 4,53 | 3,27 | 3,15 | 3,37 | 2,93 | 3,57 |
| Thor 15 | 3,08 | 2,95 | 3,13 | 2,65 | 3,20 | 3,27 | 3,10 | 3,52 | 3,07 | 3,77 | 3,34 | 3,09 | 3,36 | 2,83 | 3,39 |
| Thor 16 | | | | | | 3,46 | 3,31 | 3,61 | 3,17 | 3,76 | 3,22 | 3,19 | 3,24 | 3,17 | 3,26 |

Tab. 16: Wandstärke (mm) der einzelnen Segmente der Aorta für die 0,5%-, 1%-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

| Wandstärke (mm) | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------------|---------|------|------|------|------------------|---------|------|------|------|------------------------|---------|------|------|------|
| | 0,5%-Gruppe | | | | | 1%-Gruppe | | | | | Kontroll-Gruppe | | | | |
| | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max | Median | Quartil | | Min | Max |
| | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | | | 25% | 75% | | |
| AoBo 1 | 0,75 | 0,71 | 0,84 | 0,44 | 1,10 | 0,76 | 0,59 | 0,88 | 0,47 | 0,90 | 0,40 | 0,37 | 0,42 | 0,35 | 0,42 |
| AoBo 2 | 0,79 | 0,68 | 0,83 | 0,54 | 0,92 | 0,73 | 0,57 | 0,86 | 0,42 | 1,03 | 0,31 | 0,20 | 0,38 | 0,08 | 0,45 |
| AoBo 3 | 0,70 | 0,55 | 0,73 | 0,36 | 0,94 | 0,73 | 0,62 | 0,87 | 0,61 | 0,90 | 0,22 | 0,21 | 0,25 | 0,21 | 0,35 |
| AoBo 4 | 0,72 | 0,60 | 0,78 | 0,35 | 0,85 | 0,56 | 0,49 | 0,62 | 0,28 | 0,64 | 0,23 | 0,22 | 0,32 | 0,22 | 0,41 |
| Thor 1 | 0,73 | 0,46 | 0,87 | 0,29 | 0,94 | 0,61 | 0,52 | 0,72 | 0,37 | 0,77 | 0,23 | 0,21 | 0,24 | 0,19 | 0,24 |
| Thor 2 | 0,65 | 0,43 | 0,72 | 0,23 | 0,93 | 0,45 | 0,34 | 0,65 | 0,21 | 0,73 | 0,19 | 0,17 | 0,22 | 0,16 | 0,26 |
| Thor 3 | 0,58 | 0,24 | 0,65 | 0,19 | 0,74 | 0,36 | 0,28 | 0,48 | 0,18 | 0,66 | 0,16 | 0,16 | 0,19 | 0,16 | 0,27 |
| Thor 4 | 0,39 | 0,37 | 0,54 | 0,24 | 0,68 | 0,32 | 0,27 | 0,44 | 0,19 | 0,50 | 0,19 | 0,18 | 0,20 | 0,17 | 0,24 |
| Thor 5 | 0,38 | 0,37 | 0,50 | 0,18 | 0,61 | 0,30 | 0,23 | 0,39 | 0,15 | 0,45 | 0,19 | 0,19 | 0,20 | 0,18 | 0,22 |
| Thor 6 | 0,37 | 0,19 | 0,45 | 0,14 | 0,53 | 0,33 | 0,18 | 0,43 | 0,16 | 0,52 | 0,14 | 0,12 | 0,18 | 0,11 | 0,21 |
| Thor 7 | 0,31 | 0,20 | 0,36 | 0,15 | 0,38 | 0,29 | 0,23 | 0,35 | 0,20 | 0,40 | 0,18 | 0,17 | 0,19 | 0,17 | 0,21 |
| Thor 8 | 0,35 | 0,34 | 0,37 | 0,19 | 0,50 | 0,25 | 0,19 | 0,30 | 0,16 | 0,43 | 0,19 | 0,18 | 0,22 | 0,16 | 0,23 |
| Thor 9 | 0,28 | 0,17 | 0,36 | 0,13 | 0,44 | 0,22 | 0,18 | 0,31 | 0,16 | 0,45 | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,16 | 0,19 |
| Thor 10 | 0,28 | 0,17 | 0,37 | 0,12 | 0,40 | 0,25 | 0,24 | 0,31 | 0,21 | 0,33 | 0,19 | 0,16 | 0,20 | 0,13 | 0,20 |
| Thor 11 | 0,28 | 0,24 | 0,31 | 0,16 | 0,31 | 0,18 | 0,17 | 0,22 | 0,15 | 0,26 | 0,16 | 0,15 | 0,17 | 0,13 | 0,20 |
| Thor 12 | 0,27 | 0,18 | 0,31 | 0,14 | 0,35 | 0,21 | 0,19 | 0,27 | 0,18 | 0,34 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 |
| Thor 13 | 0,28 | 0,18 | 0,33 | 0,13 | 0,42 | 0,20 | 0,19 | 0,27 | 0,15 | 0,42 | 0,16 | 0,14 | 0,17 | 0,14 | 0,19 |
| Thor 14 | 0,23 | 0,15 | 0,34 | 0,11 | 0,49 | 0,32 | 0,22 | 0,37 | 0,18 | 0,41 | 0,16 | 0,14 | 0,18 | 0,14 | 0,19 |
| Thor 15 | 0,22 | 0,17 | 0,27 | 0,16 | 0,28 | 0,27 | 0,20 | 0,34 | 0,15 | 0,42 | 0,15 | 0,15 | 0,17 | 0,14 | 0,19 |
| Thor 16 | | | | | | 0,26 | 0,23 | 0,27 | 0,21 | 0,28 | 0,15 | 0,15 | 0,16 | 0,15 | 0,16 |

7 Literaturverzeichnis

1. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U: Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2001;103:2535-2538.
2. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG: Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med*. 1998;339:1964-1971.
3. Achenbach S, Ropers D, Kusus M, Regenfus M, Kuhls B, Daniel WG, Moshage W: Progression of coronary calcification in untreated patients with elevated LDL-cholesterol: assessment by electron-beam tomography. *Eur Heart J*. 2000;21:361.
4. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Anders K, Baum U, Hoffmann U, Moselewski F, Ferencik M, Brady TJ: Clinical results of minimally invasive coronary angiography using computed tomography. *Cardiol Clin*. 2003;21:549-559.
5. Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W: Contrast enhanced electron beam computed tomography to analyse the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction. *Heart*. 2000;84:489-493.
6. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
7. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK, Libby P: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma. A potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*. 1998;97:2433-2444.
8. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M: Coronary heart disease: Reducing the risk - The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease a worldwide view. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1819-1824.
9. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, Schlezinger S, Hayek T, Keidar S: Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: Antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:39-45.
10. Baim D.S., Grossman W.: *Cardiac catheterization, angiography and intervention*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1996.
11. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, Kern MJ, Laskey WK, O'Laughlin MP, Oesterle S, Popma JJ, O'Rourke RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Douglas PS, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Tracy CM, Waters DD, Winters WL, Jr.: American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2170-2214.

12. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, Reiser MF: Coronary artery calcium measurement: Agreement of multirow detector and electron beam CP. *Am J Roentgenol.* 2001;176:1295-1298.
13. Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF: Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol.* 1999;9:620-624.
14. Becker CR, Knez A, Leber A, Treede H, Haberl R, Reiser MF: Angiography with multi-slice spiral CT. Detecting plaque, before it causes symptoms. *Münch Med Wochenschr Fortschr Med.* 2001;143:30-32.
15. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF: Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *Am J Roentgenol.* 2000;175:423-424.
16. Becker CR, Nikolaou K, Muders M, Babaryka G, Crispin A, Schoepf UJ, Loehrs U, Reiser MF: Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol.* 2003;13:2094-2098.
17. Becker CR, Ohnesorge BM, Schoepf UJ, Reiser MF: Current development of cardiac imaging with multidetector-row CT. *Eur J Radiol.* 2000;36:97-103.
18. Becker CR, Schoepf UJ, Reiser MF: Methods for quantification of coronary artery calcifications with electron beam and conventional CT and pushing the spiral CT envelope: New cardiac applications. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2001;17:203-211.
19. Boger RH, BodeBoger SM, Brandes RP, PhivthongNgam L, Bohme M, Nafe R, Mugge A, Frolich JC: Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits - Comparison with lovastatin. *Circulation.* 1997;96:1282-1290.
20. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Kim WY, Spuentrup E, Manning WJ: Noninvasive corollary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000;102:2582-2587.
21. Bräsen JH, Niendorf A: Atherosklerose. Formale Pathogenese, Klassifikation und funktionelle Bedeutung. *Pathologe.* 1997;18:218-227.
22. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34-47.
23. Brown WV: Review of clinical trials: proving the lipid hypothesis. *Eur Heart J.* 1990;11 (Suppl H):15-20.
24. Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, Bakhsheshi H, Goldberg SL, French WJ, Rami TG, Brundage BH: Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography. *Am J Cardiol.* 1999;83:840-845.
25. Butz B, Dorenbeck U, Borisch I, Zorger N, Lenhart M, Feuerbach S, Link J: High-resolution contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries using fluoroscopic monitoring of contrast arrival: Diagnostic accuracy and interobserver variability. *Acta Radiologica.* 2004;45:164-170.
26. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP: Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *J Am Med Assoc.* 1994;271:289-294.

27. Dianas PG, Stuber M, Plein S, Klein C, Weber O, Flamm SD, Kim WY, Kunz P, Manning WJ: Coronary magnetic resonance angiography - A prospective international multicentre study. *Eur Heart J.* 2001;22:233.
28. Davies MJ, Woolf N: Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J.* 1993;69:S3-11.
29. De Meyer GR, Herman AG: Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:325-342.
30. De Meyer GRY, Bult H, Kockx MM, Herman AG: The effect of chronic treatment with NO donors during intimal thickening and fatty streak formation. *BioFactors.* 1997;6:209-215.
31. De Meyer GRY, Hoylaerts MF, Kockx MM, Yamamoto H, Herman AG, Bult H: Intimal deposition of functional von Willebrand factor in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2524-2534.
32. Duerinckx AJ: Coronary MR angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2001;17:467-469.
33. Erbel R, Schmermund A, Mohlenkamp S, Sack S, Baumgart D: Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J.* 2000;21:720-732.
34. Falk E: Why do plaques rupture? *Circulation.* 1992;86 (Suppl III):III-30-III-42.
35. Fayad ZA, Fuster V: Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res.* 2001;89:305-316.
36. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Sharma SK: Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000;102:506-510.
37. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C: Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation.* 2002;106:2026-2034.
38. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Shinnar M, Chesebro JH, Fuster V: In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta - A comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation.* 2000;101:2503-2509.
39. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF: Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1337-1345.
40. Finking G, Hanke H: Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis.* 1997;135:1-7.
41. Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H, Stierstorfer K, Simon J, Suess C, Schaller S: Image reconstruction and performance evaluation for ECG-gated spiral scanning with a 16-slice CT system. *Med Phys.* 2003;30:2650-2662.
42. Flohr T, Prokop M, Becker C, Schoepf UJ, Kopp AF, White RD, Schaller S, Ohnesorge B: A retrospectively ECG-gated multislice spiral CT scan and reconstruction technique

- with suppression of heart pulsation artifacts for cardio-thoracic imaging with extended volume coverage. *Eur Radiol.* 2002;12:1497-1503.
43. Flohr T, Stierstorfer K, Bruder H, Simon J, Polacin A, Schaller S: Image reconstruction and image quality evaluation for a 16-slice CT scanner. *Med Phys.* 2003;30:832-845.
 44. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.
 45. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326:310-318.
 46. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol.* 1992;69:729-732.
 47. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.
 48. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS: Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76:333-337.
 49. Gonschior P, Pragst I, Valassis G, Vogel-Wiens C, Huber A: High-resolution MR angiography: results in diseased arteries. *J Invasive Cardiol.* 2001;13:151-157.
 50. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendorf A, Beere A, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS: Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000;101:477-484.
 51. Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, Brewer C, Coupal L, Suissa S: The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity. *JAMA.* 1992;267:816-822.
 52. Grundy SM: Role of low-density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem.* 1995;41:139-146.
 53. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000;102:959-964.
 54. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De S, I, DiMario C: The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation.* 1995;91:623-630.
 55. Heinecke JW: Cellular mechanisms for the oxidative modification of lipoproteins: implications for atherogenesis. *Coron Artery Dis.* 1994;5:205-210.
 56. Huber A, Nikolaou K, Gonschior P, Knez A, Stehling M, Reiser M: Navigator echo-based respiratory gating for three-dimensional MR coronary angiography: results from healthy volunteers and patients with proximal coronary artery stenoses. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:95-101.

57. Kachelriess M, Kalender WA: Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys.* 1998;25:2417-2431.
58. Kannel WB: Overview of atherosclerosis. *Clin Ther.* 1998;20 (Suppl B):B2-B17.
59. Keil U: Prävention der klassischen Risikofaktoren. Eine bevölkerungsmedizinische und gesundheitspolitische Aufgabe. *Arzneim-Forsch /Drug Res.* 1990;40:388-394.
60. Kessler W, Achenbach S, Moshage W, Zink D, Kroeker R, Nitz W, Laub G, Bachmann K: Usefulness of respiratory gated magnetic resonance coronary angiography in assessing narrowings $\geq 50\%$ in diameter in native coronary arteries and in aortocoronary bypass conduits. *Am J Cardiol.* 1997;80:989-993.
61. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ: Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med.* 2001;345:1863-1869.
62. Kitajima S, Sakuma S, Morimoto M: Macroscopic distribution of coronary atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. *Exp Anim.* 1998;47:221-227.
63. Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, Thilo C, Reiser M: Plaque imaging with Multislice Spiral CT-Angiography (MSCTA): A histopathologic correlation. *Circulation.* 2001;104:479.
64. Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G: Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2001;88:1191-1194.
65. Kolodgie FD, Katocs AS, Jr., Largis EE, Wrenn SM, Cornhill JF, Herderick EE, Lee SJ, Virmani R: Hypercholesterolemia in the rabbit induced by feeding graded amounts of low-level cholesterol. Methodological considerations regarding individual variability in response to dietary cholesterol and development of lesion type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1454-1464.
66. Kopp AF, Ohnesorge B, Flohr T, Georg C, Schröder S, Küttner A, Martensen J, Claussen CD: Cardiac multidetector-row CT: Retrospectively ECG-gated spiral with optimized temporal and spatial resolution: First clinical results. *Rofo-Fortschritte Auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren.* 2000;172:429-435.
67. Kopp AF, Schröder S, Baumbach A, Küttner A, Georg C, Ohnesorge B, Heuschmid M, Kuzo R, Claussen CD: Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *Eur Radiol.* 2001;11:1607-1611.
68. Küttner A, Kopp AF, Schröder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD: Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in with angiographically proven coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:831-839.
69. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P: Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques - A comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1241-1247.

70. Lethimonnier F, Furber A, Morel O, Geslin P, L'Hoste P, Tadei A, Jallet P, Caron-Poitreau C, Le Jeune JJ: Three-dimensional coronary artery MR imaging using prospective real-time respiratory navigator and linear phase shift processing: comparison with conventional coronary angiography. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:1111-1120.
71. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-2850.
72. Libby P: The increasing significance of the unstable atheroma. *Newsletter of the International Atherosclerosis Society*. 1999;8:2-3.
73. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
74. Loskutoff DJ, Sawdey M, Keeton M, Schneiderman J: Regulation of PAI-1 gene expression in vivo. *Thromb Haemost*. 1993;70:135-137.
75. Manning WJ, Li W, Edelman RR: A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med*. 1993;328:828-832.
76. Marcus AJ, Safier LB, Hajjar KA, Ullman HL, Islam N, Broekman MJ, Eiroa AM: Inhibition of platelet function by an aspirin-insensitive endothelial cell ADPase. Thromboregulation by endothelial cells. *J Clin Invest*. 1991;88:1690-1696.
77. Muller MF, Fleisch M, Kroeker R, Chatterjee T, Meier B, Vock P: Proximal coronary artery stenosis: Three-dimensional MRI with fat saturation and navigator echo. *Jmri- Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1997;7:644-651.
78. Nakanishi T, Ito K, Imazu M, Yamakido M: Evaluation of coronary artery stenoses using electron-beam CT and multiplanar reformation. *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21:121-127.
79. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, de Feyter PJ: Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet*. 2001;357:599-603.
80. Nikolaou K, Becker CR, Wintersperger BJ, Rist C, Trumm C, Leber A, Babaryka G, Reiser MF: Multidetector-row computed tomography of coronary atherosclerosis. *Radiologe*. 2004;44:130-+.
81. Nikolaou K, Huber A, Knez A, Scheidler J, Petsch R, Reiser M: Navigator echo-based respiratory gating for three-dimensional MR coronary angiography: reduction of scan time using a slice interpolation technique. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:378-387.
82. Nikolaou K, Sagmeister S, Knez A, Klotz E, Wintersperger BJ, Becker CR, Reiser MF: Multidetector-row computed tomography of the coronary arteries: predictive value and quantitative assessment of non-calcified vessel-wall changes. *Eur Radiol*. 2003;13:2505-2512.
83. Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound - Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-616.
84. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM, Kaul S, O'Rourke RA, Weintraub WS, Winters WL, Wolk MJ: American College of Cardiology/American Heart

- Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:326-340.
85. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenbeck-Regn K, Reiser MF: Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: Initial experience. *Radiology.* 2000;217:564-571.
86. Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, Ruckley CV, Collie DA: Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:897-901.
87. Parthasarathy S, Printz DJ, Boyd D, Joy L, Steinberg D: Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis.* 1986;6:505-510.
88. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C: Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: Influence on clinical decision making. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:13-21.
89. Pasterkamp G, Smits PC: Remodelling of coronary arteries. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:229-235.
90. Pétursson MK, Jónmundsson EH, Brekkan Á, Hardarson T: Angiographic predictors of new coronary occlusions. *Am Heart J.* 1995;129:515-520.
91. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, de Cock CC, Valk J, Visser CA: Clinical utility of two-dimensional magnetic resonance angiography in detecting coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1997;18:426-433.
92. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, Valk J, Visser CA: Three-dimensional respiratory-gated MR angiography of coronary arteries: comparison with conventional coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:1399-1404.
93. Reddy GP, Chernoff DM, Adams JR, Higgins CB: Coronary artery stenoses: assessment with contrast-enhanced electron-beam CT and axial reconstructions. *Radiology.* 1998;208:167-172.
94. Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, Kessler W, Laub G, Daniel WG, Moshage W: Noninvasive detection of coronary artery stenosis using contrast-enhanced three-dimensional breath-hold magnetic resonance coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:44-50.
95. Rich S, McLaughlin VV: Detection of subclinical cardiovascular disease: The emerging role of electron beam computed tomography. *Preventive Medicine.* 2002;34:1-10.
96. Ritchie CJ, Godwin JD, Crawford CR, Stanford W, Anno H, Kim Y: Minimum scan speeds for suppression of motion artifacts in CT. *Radiology.* 1992;185:37-42.
97. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S: Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation.* 2003;107:664-666.
98. Rosenfeld ME, Khoo JC, Miller E, Parthasarathy S, Palinski W, Witztum JL: Macrophage-derived foam cells freshly isolated from rabbit atherosclerotic lesions

- degrade modified lipoproteins, promote oxidation of low-density lipoproteins, and contain oxidation-specific lipid-protein adducts. *J Clin Invest.* 1991;87:90-99.
99. Rosenfeld ME, Tsukada T, Gown AM, Ross R: Fatty streak initiation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis.* 1987;7:9-23.
100. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488-500.
101. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-809.
102. Rumberger JA: Tomographic plaque imaging with CT: Technical considerations and capabilities. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:123-134.
103. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clinic Proceedings.* 1999;74:243-252.
104. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995;92:2157-2162.
105. Sandstede JJ, Pabst T, Beer M, Geis N, Kenn W, Neubauer S, Hahn D: Three-dimensional MR coronary angiography using the navigator technique compared with conventional coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:135-139.
106. Sardanelli F, Molinari G, Zandrino F, Balbi M: Three-dimensional, navigator-echo MR coronary angiography in detecting stenoses of the major epicardial vessels, with conventional coronary angiography as the standard of reference. *Radiology.* 2000;214:808-814.
107. Sawdey MS, Loskutoff DJ: Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta. *J Clin Invest.* 1991;88:1346-1353.
108. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
109. Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA: Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1547-1554.
110. Schröder S, Flohr T, Kopp AF, Meisner C, Küttner A, Herdeg C, Baumbach A, Ohnesorge B: 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;25:900-906.
111. Schröder S, Kopp A, Baumbach A, Küttner A, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR, Seipel L, Ohnesorge B: Accuracy and reliability of quantitative measurements in coronary arteries by multi-slice computed tomography: experimental and initial clinical results. *Eur Heart J.* 2001;22:570.

112. Schröder S, Kopp AF, Baumbach A, Küttner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR: Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Heart*. 2001;85:576-577.
113. Schröder S, Kopp AF, Baumbach A, Küttner A, Herdeg C, Rosenberger A, Selbmann HK, Claussen CD, Oberhoff M, Karsch KR: Noninvasive detection of coronary lesions by multislice computed tomography: Results of the new age pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53:352-358.
114. Schröder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Küttner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR: Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1430-1435.
115. Schröder S, Küttner A, Kopp AF, Heuschmidt M, Burgstahler C, Herdeg C, Claussen CD: Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study. *Int J Cardiol*. 2003;92:151-155.
116. Sechtem U: Electron beam computed tomography: on its way into mainstream cardiology? *Eur Heart J*. 2000;21:87-91.
117. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1307.
118. Smits PC, Pasterkamp G, van Ufford MAQ, Eefting FD, Stella PR, de Jaegere PPT, Borst C: Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart*. 1999;82:461-464.
119. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D: A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1989;264:2599-2604.
120. Strydom HC: Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421:277-290.
121. Strydom HC: Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol*. 2000;89 (Suppl. 2):II/28-II/35.
122. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1512-1531.
123. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: 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;89:2462-2478.
124. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2000 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart, Metzler-Poeschel, 2000.

125. Steinberg D: Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*. 1991;84:1420-1425.
126. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama T, et al: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*. 1997;386:292-296.
127. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
128. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342.
129. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL: Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 1996;94:932-938.
130. Trabold T, Buchgeister M, Kuttner A, Heuschmid M, Kopp AF, Schröder S, Claussen CD: Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo-Fortschritte Auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. 2003;175:1051-1055.
131. van Geuns RJ, de Bruin HG, Rensing BJ, Wielopolski PA, Hulshoff MD, van Ooijen PM, Oudkerk M, de Feyter PJ: Magnetic resonance imaging of the coronary arteries: clinical results from three dimensional evaluation of a respiratory gated technique. *Heart*. 1999;82:515-519.
132. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, Hulshoff M, van Ooijen PM, de Feyter PJ, Oudkerk M: MR coronary angiography with breath-hold targeted volumes: preliminary clinical results. *Radiology*. 2000;217:270-277.
133. Varnava AM, Davies MJ: Relation between coronary artery remodelling (compensatory dilatation) and stenosis in human native coronary arteries. *Heart*. 2001;86:207-211.
134. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death - A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.
135. Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, Engelmann K, Ay M, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Herzog C: Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology*. 2002;223:212-220.
136. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D: Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:2839-2843.
137. Wissler RW, Vesselinovitch D: Differences between human and animal atherosclerosis, in Schettler G, Weizel A (eds): *Atherosclerosis III*. Berlin, Springer, 1974, S. 319-325.

138. Wolf AT: Auswirkung einer nahrungsinduzierten Hypercholesterinämie auf Progression und Stabilität atherosklerotischer Plaques im Kaninchenmodell. Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen. Institut für Physiologie. 2002.
139. Wong KK: Effect of a cholesterol-rich diet on the excitability of rabbit aorta. *Biochem Mol Biol Int.* 1996;40:389-393.
140. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Fayad ZA, Rodriguez OJ, Zaman AG, Fallon JT, Badimon JJ: Noninvasive in vivo magnetic resonance imaging of experimental coronary artery lesions in a porcine model. *Circulation.* 2000;101:2956-2961.
141. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS: Angina reassessed: pain or protector? *Lancet.* 1996;347:1159-1162.
142. Yoon HC, Goldin JG, Greaser LE, Sayre J, Fonarow GC: Interscan variation in coronary artery calcium quantification in a large asymptomatic patient population. *Am J Roentgenol.* 2000;174:803-809.
143. Yuan C, Beach KW, Smith LH, Jr., Hatsukami TS: Measurement of atherosclerotic carotid plaque size in vivo using high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation.* 1998;98:2666-2671.
144. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR: Carotid atherosclerotic plaque: Noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology.* 2001;221:285-299.
145. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Small R, Davies JW, Kerwin WS, Hatsukami TS: In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation.* 2001;104:2051-2056.

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|---|
| Name | Anselm Schulz |
| Geburtsdatum | 01.02.1978 |
| Geburtsort | Hannover |
| Familienstand | ledig |
| Eltern | Dr. phil. Eleonore Schulz-Göres, geb. Göres, Schulleiterin Joachim Schulz, Pfarrer i.R. |
| Geschwister | Henning Schulz |

Ausbildung

| | |
|-----------------|--|
| 1984-1988 | Grundschule Singen |
| 1988-1994 | Hegau-Gymnasium Singen |
| 1994-1997 | Technisches Gymnasium Singen Abitur 1997 |
| 1997-1998 | Zivildienst (Rettungsdienst Rotes Kreuz Singen) Ausbildung zum Rettungshelfer |
| Ab Oktober 1998 | Medizinstudium an der Universität Ulm |
| April 2001 | Physikum |
| 2001-2005 | Medizinstudium an der Universität Tübingen |
| März 2003 | 1. Staatsexamen |
| März 2005 | 2. Staatsexamen |
| Ab April 2005 | Medizinstudium an der Universität Freiburg |
| 15.05.2006 | 3. Staatsexamen |

Famulaturen

Chirurgie (Hegau-Klinikum Singen)
Radiologie (Hegau-Klinikum Singen)
Unfallchirurgie (Klinikum Konstanz)

Danksagung

Diese experimentelle Arbeit ließ sich für mich nur durchführen durch die Unterstützung von verschiedenen Abteilungen und einer Reihe von hilfsbereiten Menschen.

So danke ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. F. W. Schmahl, ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die Förderung bei der Anfertigung meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. U. Brehme für die liebevolle und stete Unterstützung, für den freundlichen Umgangston und dafür, dass ich sie jederzeit ansprechen und um Rat fragen durfte. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung und Beratung wäre diese Arbeit für mich nur schwer zu realisieren gewesen.

Der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen danke ich für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit, hier besonders Herrn Dr. A. Küttner.

Dank sagen möchte ich nicht zuletzt auch stellvertretend für alle Angehörigen des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin den Mitarbeiterinnen des Klinischen Labors, Frau G. Kaletta, Frau J. Schatz, Frau A. Glückman und Frau M. Holz für die tatkräftige Hilfe bei den histologischen Untersuchungen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre liebevolle und uneingeschränkte Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit, meinem Bruder Henning für seine Sicht der Dinge und meiner Freundin Ida für alle Aufmunterung in besonders stressreichen Zeiten.