

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Nicht - invasive, ex vivo Differenzierung humaner,
atherosklerotischer Plaquemorphologien unter
Verwendung der Mehrschicht - Detektor - Compu-
tertomographie sowie der Magnetresonanztomo-
graphie am Beispiel der A. poplitea**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Tim Wojak
aus
Filderstadt**

2005

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Nicht - invasive, ex vivo Differenzierung humaner,
atherosklerotischer Plaquemorphologien unter
Verwendung der Mehrschicht - Detektor - Compu-
tertomographie sowie der Magnetresonanztomo-
graphie am Beispiel der A. poplitea**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Tim Wojak
aus
Filderstadt**

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Schröder

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Miller

3. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Kuez

Meinen Eltern,

die mir dieses Studium ermöglicht haben

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	7
2	Einleitung	10
2.1	<i>Hintergrund der Arbeit</i>	<i>10</i>
2.2	<i>Atherogenese.....</i>	<i>11</i>
2.3	<i>Computertomographische Bildgebung [58].....</i>	<i>14</i>
2.3.1	Grundlagen der Computertomographie und der Dichtemessung in Hounsfield - Units (HU)	14
2.3.2	Technik der Spiral - und Mehrzeilen - Detektor - Computertomographie (MDCT) [23]	15
2.3.3	Kontrastierung durch Imeron [®] 400 (Iomeprol Jod)	16
2.4	<i>Physik und Funktionsweise magnetresonanztomographischer Bildgebung [36].....</i>	<i>17</i>
2.4.1	Kernspin und das MR - Signal.....	17
2.4.2	Relaxation.....	18
2.4.3	Ortskodierung.....	19
2.4.4	Fettsättigung (fs).....	19
2.4.5	Spin Echo (se)	20
2.4.6	Kontrastierung durch Multihance [®] (Gadobensäure, Dimeglu- minsalz)	20
2.5	<i>Zielsetzung der Arbeit.....</i>	<i>21</i>
3	Material und Methodik	22
3.1	<i>Kontrastmittelstudien im Vorfeld</i>	<i>22</i>
3.1.1	Kontrastmittelstudien im MDCT	22
3.1.2	Kontrastmittelstudien im MRT	23
3.2	<i>Gefäßpräparation</i>	<i>24</i>
3.3	<i>MRT - und MDCT - angiographische Messungen</i>	<i>26</i>
3.4	<i>MRT - und MDCT - angiographische Auswertung.....</i>	<i>28</i>
3.5	<i>Histopathologische Auswertung.....</i>	<i>28</i>
3.6	<i>Statistik [20].....</i>	<i>30</i>

3.6.1	Histogramme der Kontrastmittelstudien	30
3.6.2	Kontingenzanalysen der Plaquemorphologien	30
3.6.3	Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren	31
3.6.4	Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischer Läsion vorherrschenden Gewebsart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	<i>Kontrastmittelstudien im Vorfeld.....</i>	32
4.1.1	Kontrastmittelstudien im MDCT	32
4.1.2	Kontrastmittelstudien im MRT.....	34
4.2	<i>Plaquemorphologien</i>	38
4.2.1	Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien	38
4.2.2	Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien.....	41
4.3	<i>Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren.....</i>	42
4.3.1	Abmessungen des maximalen und minimalen Gefäßdurchmessers	42
4.3.2	Abmessungen des maximalen und minimalen Lumendurchmessers	46
4.4	<i>Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischen Läsion vorherrschenden Gewebsart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen</i>	50
4.4.1	Computertomographische Differenzierung.....	50
4.4.2	Magnetresonanztomographische Differenzierung.....	56
5	Diskussion	66
5.1	<i>Kontrastmittelstudien im Vorfeld.....</i>	66
5.2	<i>Plaquemorphologien</i>	68
5.2.1	Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien	68
5.2.2	Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien.....	69
5.3	<i>Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren.....</i>	70
5.3.1	Abmessungen des maximalen und minimalen Gefäßdurchmessers	70
5.3.2	Abmessungen des maximalen und minimalen Lumendurch- messers	71

5.4	<i>Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischen Läsion vorherrschenden Gewebeart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen</i>	72
5.4.1	Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien....	72
5.4.2	Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien	75
6	Zusammenfassung	81
7	Anhang	84
7.1	<i>Rohdaten</i>	84
7.2	<i>Verzeichnisse</i>	109
7.2.1	Literatur	109
7.2.2	Abbildungen	116
7.2.3	Tabellen	119
7.3	<i>Danksagung</i>	121
7.4	<i>Lebenslauf</i>	122

2 Einleitung

2.1 Hintergrund der Arbeit

Das Aufreißen eines atherosklerotischen Plaques ist der häufigste, kausale pathogenetische Faktor eines unvorhersehbaren thromboembolischen Ereignisses. Hierbei sind insbesondere kardiale Ereignisse wie plötzlicher Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, neurologische Insulte wie Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit, aber auch periphere thromboembolische Verschlüsse zu nennen [11], [25].

So sind Krankheiten des Kreislaufsystems mit 395.043 Todesfällen allein im Jahr 2000, darunter 80.786 Todesfälle aufgrund von Hirngefäß-erkrankungen und 73.265 aufgrund von Herzinfarkten, häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland [48].

Atherosklerotische Läsionen, die sich aus extrazellulären Lipiden zusammensetzen und lediglich von einer dünnen epithelialen oder fibrozellulären Membran bedeckt werden, gelten dabei als besonders ruptur- bzw. fissurgefährdet, und dies unabhängig von ihrem Stenosierungsgrad. Andere Plaques, wie beispielsweise kalzifizierte Formen, werden als eher stabil und somit als wesentlich weniger bedrohlich bezüglich der geschilderten vaskulären Ereignisse angesehen. Weiterhin besteht keine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß einer Lumenobstruktion einerseits und einer potentiellen klinischen Manifestation andererseits [4], [26], so dass die stoffliche Plaquezusammensetzung die entscheidende prognostische Größe hinsichtlich der genannten Komplikationen darstellt [47], [56].

Obwohl anamnestische Angaben und laborchemische Parameter dazu beitragen, vaskuläre Risikofaktoren und damit ein potentielles Auftreten dieser Ereignisse abschätzbar zu machen, ist bis dato weder Röntgenangiographie noch Ultraschall, Szintigraphie oder Angioskopie in der Lage, eine exakte Differenzierbarkeit von Plaquemorphologien zu erreichen [12].

Auch das in der radiologischen Diagnostik im Moment am stärksten Verwendung findende, nicht invasive bildgebende Verfahren, die Computertomographie (CT), vermag unter Kontrastmittelapplikation nur in begrenztem Maße über Dichtemessungen atherosklerotischer Prozesse Aussagen über deren Beschaffenheit zu treffen [1], [12], [13], [32], [40], [58], Tabelle 1.

Allein die Magnetresonanztomographie (MRT) ist bis dato in der Lage, die nötige Charakterisierung von Plaquekomponenten auf der Basis von bio-

physikalischen Veränderungen vorzunehmen und somit auch die eingangs geschilderten sogenannten Hoch - Risiko - Plaques ohne ionisierende Strahlung oder invasive Verfahren zu identifizieren [10], [15], [19], [21], [28], [42], [43], [49], [50], [52], [61], [62], [63].

Im Folgenden sollen nun weitere Vor- und Nachteile beider Schnittbildverfahren - der CT wie der MRT - in Bezug auf Plaquedetektion und -charakterisierung im Sinne eines Surrogatparameters aufgezeigt werden.

2.2 Atherogenese

Das gegenwärtig ätiologisch favorisierte Konzept ist die „Response - to - Injury“ - Hypothese, die auf Virchow zurückgeht, wonach Atherosklerose eine stereotype Reaktion der Gefäßwand auf eine Vielzahl pathogenetischer Faktoren darstellt [55]. Eine zentrale Rolle spielt dabei die mechanische bzw. hämodynamische Schädigung endothelialer Strukturen [7], [11], [25], [33], [34], [37], [47], [53], [56], [57].

Prädilektionsstellen sind daher insbesondere Bereiche innerhalb des Gefäßbaumes, an denen der Blutstrom zu einer Richtungsänderung gezwungen wird bzw. nicht mehr laminar strömen kann, wie beispielsweise im Bereich von Bifurkationen oder der Konvexität des Gefäßlumens. Dort besteht weiterhin eine längere Verweildauer und damit Einwirkzeit atherogenetischer Substanzen. Hier ist u. a. das LDL (Low Density Lipoprotein) zu nennen, das sich aus einem Cholesterinester - Kern und einer Hüllmembran aus Phospholipiden, unveresterten Cholesterinen und Apolipoprotein B - 100 zusammensetzt [57].

Neben hohen LDL - und Cholesterin - Plasmakonzentrationen gelten arterielle Hypertonie, inhalativer Zigarettenkonsum, Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus, familiäre Prädisposition und das metabolische Syndrom als entscheidende prädisponierende Parameter [3], die bei längerer Expositionsdauer allesamt mittelbar Gefäßwandalterationen zu induzieren vermögen.

LDL ist in der Folge transcytotisch in der Lage, die Gefäßwände zu durchdringen, so dass sich die intraluminalen und intramuralen Konzentrationen dieser Substanz annähernd angleichen. Von hieraus wird diese entweder in die intimale Matrix eingelagert oder kann durch winzige Fenestrierungen der Membrana elastica interna in die Media vordringen [33], [34].

Durch Endotheldefekte bzw. endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen wird ferner die Einwanderung von Monozyten in die Intima gefördert, die in der Lage sind, LDL - gebundene Cholesterinester über sogenannte Scavenger - Rezeptoren aufzunehmen, aber auch wieder zu sezernieren. Die Folge sind xanthomatöse Intimaveränderungen, auch als Schaumzelle oder „Fatty Streak“ bezeichnet [7], [47].

In Anwesenheit von HDL (High Density Lipoprotein) können über die sogenannte Lecithin - Cholesterin - Acetyltransferase Cholesterin und im

späteren Reaktionsprozeß auch VLDL (Very Low Density Lipoprotein), Apolipoproteine und Phospholipide im apolaren Inneren des HDL eingelagert und schließlich über Hepatozyten metabolisiert und abgebaut werden. Daher weisen hohe Plasma - HDL - Spiegel über diesen reversen Cholesterintransport eine antiatherosklerotische Wirkung auf [27].

Darüberhinaus sezernieren die eingewanderten Makrophagen Interleukine, PDGF (Platelet Derived Growth Factor) und TNF (Tumor Nekrose Faktor), die einerseits eine vermehrte Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen auslösen, andererseits glatte Muskelzellen und Fibroblasten zur Proliferation anregen [7], [38].

Der kontraktile Phänotyp glatter Muskelzellen bildet sich im Weiteren in eine sekretorische Form mit einem relativ hohen Gehalt an rauem endoplasmatischem Retikulum um, die Kollagen, Elastin und extrazelluläre Matrix zu produzieren vermag [37]. Aber auch evtl. adhärenzte Thrombozyten können über PDGF diesen Prozess auslösen, der bis dato bereits bei Kindern zu finden und völlig im Sinne einer Restitutio ad integrum reversibel ist [7], [53], [57].

Bei Fortbestehen oben genannter pathogener Faktoren konfluieren die anfänglich fokalen, isoliert liegenden Lipidakkumulationen verstärkt. Die in diesem Stadium zunehmenden extrazellulären Lipide stammen teils aus destruierten Schaumzellen, teils handelt es sich um Plasmaproteine. Die sich entwickelnden Plaques haben mehr und mehr stenosierenden Charakter und rupturieren nun extrem leicht, da lumenseitig die Fettansammlungen nur durch eine dünne intimale bzw. fibröse Kappe bedeckt werden [47], [56].

So kann es ab diesem Stadium nicht nur durch Rupturen, sondern auch durch Fissuren und Erosionen dieses Typus der atherosklerotischen Läsion zu Thrombusanlagerungen und damit zu den eingangs genannten okklusiven Veränderungen kommen, da diese Lipidakkumulationen bei Plasmaexposition eine stark thrombogene Wirkung besitzen [56].

Der sich bildende Thrombus bzw. Embolus kann, so er überlebt wird, von fibromuskulären Schichten überzogen werden, über weitere Oberflächen-defekte weitere Hämatome ausbilden, zunehmend kalzifizieren oder auch weiterhin fibrosieren.

Kalzifizierte Plaquesformen finden sich präferenziell ab der zweiten Lebensdekade und sind als kristalline Kalziumaggregationen (Kalziumphosphat) um Lipidpartikel, aber auch um fibröse, faserreiche Strukturen nachweisbar [46]. Obwohl der exakte biochemische Pathomechanismus noch unklar ist, scheinen zum einen γ - Carboxyglutamat als Kalziumbindende - Aminosäure [35], [54] und weiterhin osteogenetischen Faktoren wie Osteokalzin, Osteopontin, Osteonectin sowie BMP (Bone Morpho-

genetic Protein) 2a und 6 unter Anwesenheit von Kollagenen und Proteoglykanen die Basis für Verkalkungs- und im weiteren sogar Ossifikationsprozesse zu bilden [8], [14], [59].

Somit entwickeln sich atherosklerotische Läsionen aus einer Vielzahl pathogener Abläufe, wobei einer während der Plauegenese vorherrschen, fehlen oder mehrere sich ineinander umwandeln können [47], (s. Abbildung 1).

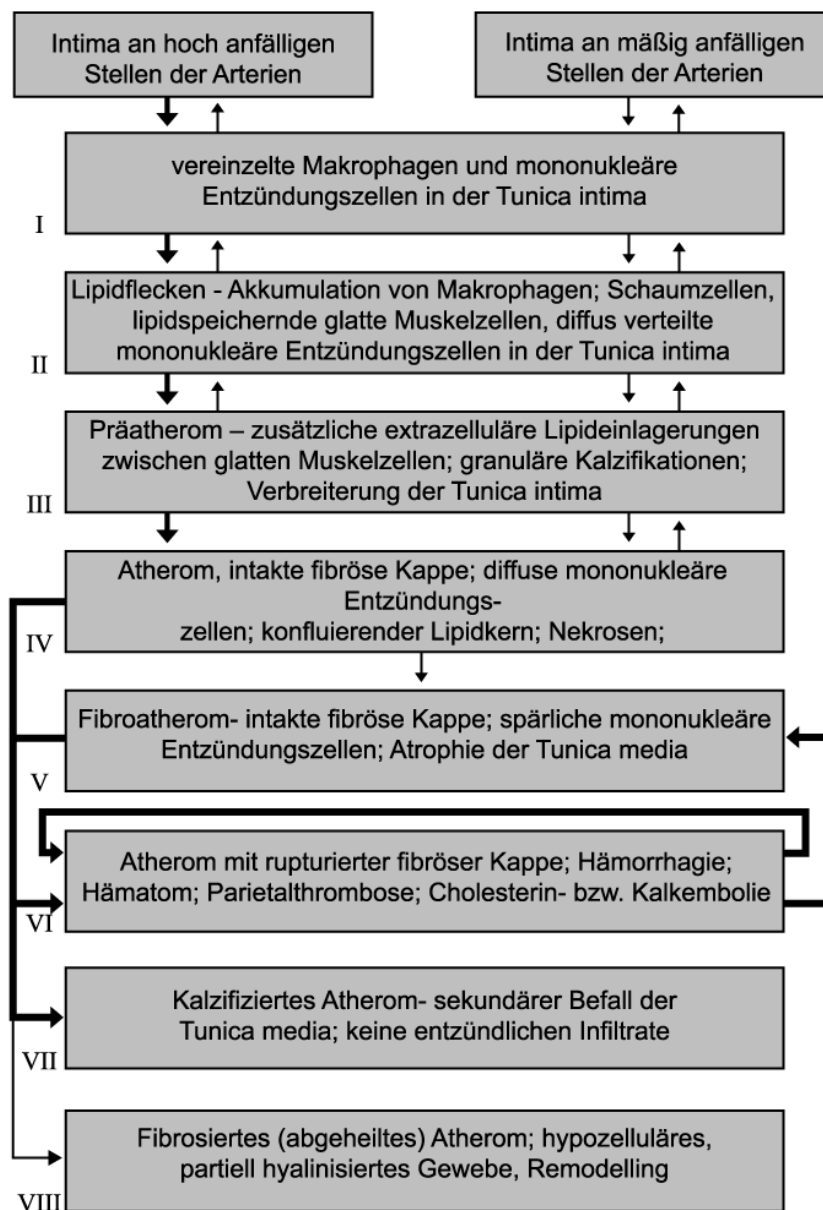


Abbildung 1: Klassifikation und Entwicklung atherosklerotischer Läsionen nach H.C. Stary [47]

Atherosklerotische Veränderungen können nun unterschiedliche Prä-dilektionsmuster aufweisen [7]:

- Zentraler Typ: Die Aorta abdominalis ist insbesondere distal des Nierenarterienabgangs betroffen. Innerhalb des thorakalen Anteils sind kaum Veränderungen nachweisbar.
- Peripherer Typ: Vorwiegend Organatherosklerose (Gehirn, Herz, Nieren), die aufgrund von Hypoxidosen schwerwiegende Veränderungen induzieren kann.
- Ausbreitungstyp: Hier ist wiederum in einen zentripetalen und zentrifugalen Typus zu differenzieren. Die zentripetale Form breitet sich von peripher her nach zentral aus und ist meistens bei diabetischen Mikroangiopathien abgrenzbar, wohingegen der zentrale Typ sich initial innerhalb der Aorta manifestiert und im Folgenden in die Peripherie fortschreitet.

2.3 Computertomographische Bildgebung [58]

2.3.1 Grundlagen der Computertomographie und der Dichtemessung in Hounsfield - Units (HU)

Das CT zerlegt Summationsbilder, wie sie bei konventionellen Röntgenaufnahmen entstehen, in Transversalschichtbilder. Über eine um den Patienten rotierende Röntgenstrahler - Detektor - Einheit werden Raster von gemessenen Röntgenabsorptionswerten in Graustufen umgesetzt. Mittels des Detektors kann weiterhin auch die Strahlungsintensität nach Durchstrahlung des abzubildenden Objekts in elektrische Signale umgewandelt und mittelbar eine Dichtemessung vorgenommen werden.

Diese erfolgt in Hounsfield - Units (HU). Dabei besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen den Absorptionswerten und der physikalischen Dichte. Diese Dichtewerte sind dem Schwächungsgesetz unterliegende, willkürlich festgelegte Relativwerte. Dabei stellen Wasser mit 0 HU und Luft mit -1000 HU Fixpunkte zur Kalibrierung der Hounsfield - Skala dar (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Computertomographisch ermittelte Dichtewerte unterschiedlicher Gewebearten in Hounsfield - Units (HU) [58], [13]

Gewebe	Dichte in Hounsfield - Units (HU)
Luft	-1000
Fettgewebe	50
Wasser	0
Physiologische Kochsalzlösung	8 bis 12
Geronnenes Blut	70 bis 90
Fibrose	100
Kalzifiziertes Gewebe	> 130

2.3.2 Technik der Spiral - und Mehrzeilen - Detektor - Computertomographie (MDCT) [23]

Bei diesem Aufnahmeprinzip wird der zu untersuchende Patient mit einer definierten und konstanten Geschwindigkeit in Längsrichtung durch die rotierende Röntgenstrahler - Detektor - Einheit transportiert, die somit auf einer spiralförmigen Bahn um ihn kreist. Infolgedessen sind nicht mehr einzelne, planare Transversalschnitte bildgebend, sondern dreidimensionale Volumina (Voxel).

Über mehrere Detektorreihen können nun pro 360° - Rotation vier (Siemens® Somatom Sensation 4®, Forchheim, Deutschland) bzw. 16 Schichten (Siemens® Somatom Sensation 16®, Forchheim, Deutschland) simultan akquiriert werden, was zu einer deutlichen Verkürzung der Scanzeit sowie Steigerung der Ortsauflösung führt.

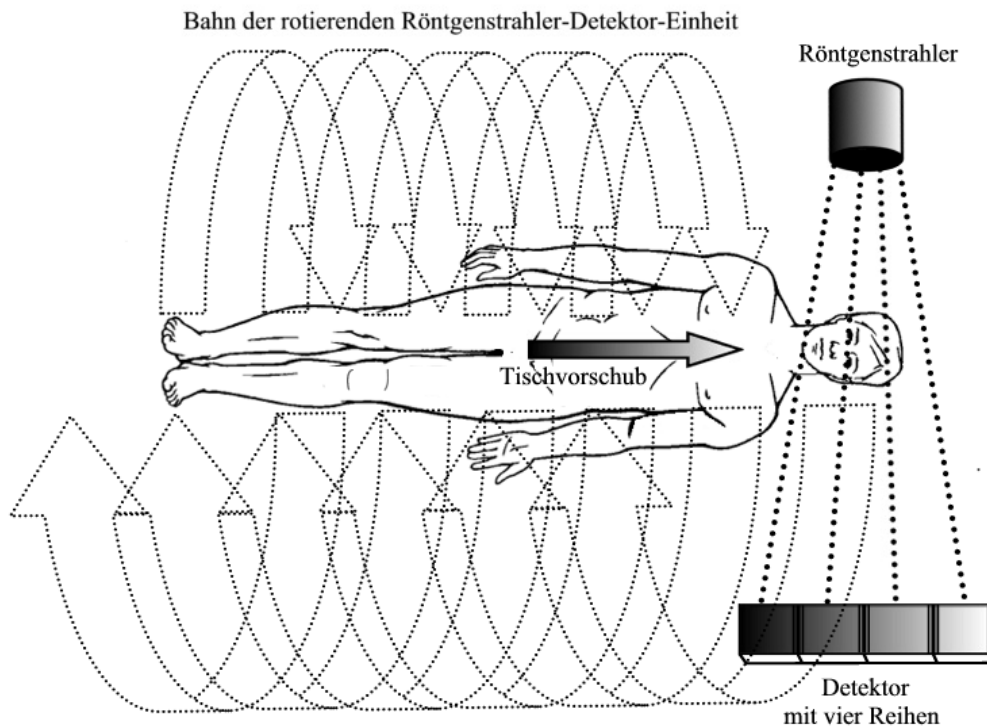


Abbildung 2: Funktionsprinzip der Spiral- und Mehrzeilen-Detektor-Computer-tomographie (MDCT)

2.3.3 Kontrastierung durch Imeron[®] 400 (Iomeprol Jod)

Weichteilgewebe des Körpers weisen nur geringe Dichteunterschiede und somit auch ähnliche Absorptionswerte der eingesetzten Röntgenstrahlung auf. Kontrastmittel sollen daher die Opazität des zu kontrastierenden Areals gegenüber der Umgebung anheben. Imeron[®] 400 (Bracco - byk Gulden[®], Konstanz, Deutschland) ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das als sogenanntes positives Kontrastmittel Röntgenstrahlung stärker schwächt als körpereigene Strukturen. Es besitzt somit auch eine höhere spezifische Dichte als diese und soll das Gefäßlumen gegenüber atherosklerotischen Prozessen besser abgrenzbar machen. In den hier verwendeten Konzentration befinden sich in einem Milliliter 400 mg dieses Pharmazeutikums.

2.4 Physik und Funktionsweise magnetresonanztomographischer Bildgebung [36]

2.4.1 Kernspin und das MR - Signal

Magnetresonanztomographen machen sich eine entscheidende Grundeigenschaft aller Atomkerne zu Nutze: den Spin. Alle Kerne rotieren wie ein Kreisel um die eigene Achse. Im Falle des klinisch eingesetzten MRTs finden neben den Spins von Wasserstoffatomkernen (H^1), die aus nur einem einzigen Proton bestehen, auch die Protonenkomponenten der CH_2 - Gruppen von Fettsäuren zur Bildgebung Verwendung.

Durch den Drehimpuls dieser positiv geladenen Teilchen, die ja eine rotierende Masse darstellen, versucht diese zum einen die räumliche Lage der Rotationsachsen beizubehalten und wird zum anderen durch elektromagnetische Felder beeinflussbar. Die Lage der Rotationsachse wird über den Magnetvektor μ beschrieben, der sich kollinear zum mechanischen Eigendrehimpuls verhält.

Wirkt nun ein äußeres Magnetfeld B_0 auf die Wasserstoff - und CH_2 - Kernspins ein, werden diese in eine charakteristische Ausweichbewegung, die so genannte Präzession, gezwungen (s. Abbildung 3), die mit einer bestimmten Frequenz, Lamorfrequenz genannt, erfolgt. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes.

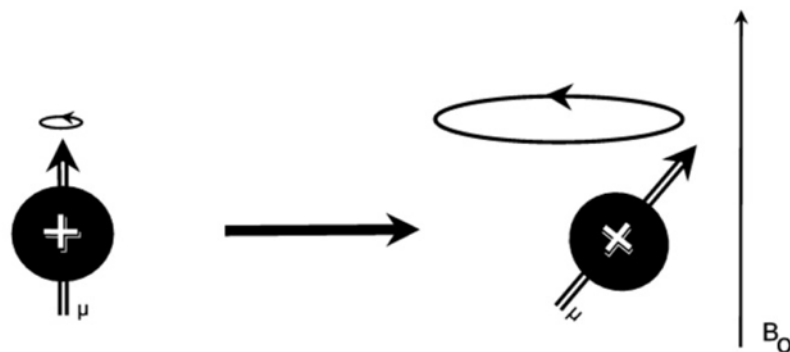


Abbildung 3: Kernspin und dessen Präzessionsbewegung im Magnetfeld B_0

Nach und nach richten sich die Spins parallel bzw. antiparallel zum angelegten Magnetfeld aus, indem sie Energie an die Umgebung emittieren.

Die parallele Ausrichtung ist dabei energetisch günstiger, so dass sich konsekutiv auch minimal mehr Spins parallel zu B_0 ausrichten. Über die Summe der Ausrichtungsmöglichkeiten der Magnetvektoren baut sich die sogenannte Längsmagnetisierung auf, die somit in Richtung des äußeren Magnetfeldes entsteht. Je stärker die angelegte Magnetfeldstärke, desto größer wird der Energieunterschied zwischen den beiden Orientierungsmöglichkeiten der Kernspins und desto größer wird auch die Längsmagnetisierung.

In dieses stabile System wird nun exakt mit der Larmorfrequenz Energie eingestrahlt und die Spins werden somit meist um 90° aus der Längsmagnetisierungsrichtung ausgelenkt, was als Anregung bezeichnet wird.

Da das nun senkrecht zur Auslenkungsebene stehende Magnetfeld B_0 versucht, die Spins wieder zurückzukippen, fangen diese erneut an zu präzedieren. Es entsteht die transversale Magnetisierung. Diese Bewegung wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist und über eine Empfangsspule als MR - Signal messbar wird.

Zwei von einander unabhängige Vorgänge bewirken nunmehr, dass die transversale Magnetisierung und damit das MR - Signal abnimmt und der stabile Ausgangszustand vor der Anregung wieder erreicht wird: die Spin - Gitter - Wechselwirkung und die Spin - Spin - Wechselwirkung, die auch als T1 - respektive T2 - Relaxation bezeichnet werden.

2.4.2 Relaxation

Unmittelbar nach der Anregung präzedieren alle Spins synchron, sie sind phasenkohärent. Aufgrund von Energieaustauschphänomenen der Spins untereinander (Zeitkonstante dieses Vorgangs T2) und Inhomogenitäten des Magnetfelds B_0 ($T2^*$) beginnen einige Kernspins etwas zeitversetzt zu laufen (Spin - Spin - Wechselwirkung). Da einige voraus- und einige hinterherlaufen, heben sich die einzelnen Magnetisierungsvektoren zunehmend auf. Die Phasenkohärenz geht verloren. Somit verschwinden auch transversale Magnetisierung sowie das MR - Signal, was als transversale Relaxation bezeichnet wird. Hierbei erfolgt keine Energieemission an die Umgebung.

Mit der Zeit kippen nun die transversal ausgerichteten Kernspins in die Richtung des äußeren Magnetfeldes B_0 zurück. Dabei baut sich zunehmend wieder die Längsmagnetisierung auf, was der longitudinalen Relaxation entspricht, die mit der Abgabe von Energie an die Umgebung, die auch als Gitter bezeichnet wird, verbunden ist (Spin - Gitter - Relaxation). Die Zeitkonstante dieses Vorgangs wird als T1 bezeichnet.

T1 und T2 sind spezifische Merkmale verschiedener Gewebe, die dadurch differenzierbar werden (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: *Signalintensitäten unterschiedlicher Gewebearten unter T1 - und T2 - Wichtung [12], [13]*

Gewebe	T1 - gewichtete Darstellungen	T2 - gewichtete Darstellungen
Kalzifikation	hypointens	stark hypointens
Lipid	stark hyperintens	hypointens
Fibrose	isointens / leicht hyperintens	isointens / leicht hyperintens
Thrombus	variabel	variabel

2.4.3 Ortscodierung

Dem oben beschriebenen MR - Signal müssen letztlich noch Informationen über dessen Herkunft zugeordnet werden. Sowohl die selektive Anregung einer Schicht als auch die Verschlüsselung des Herkunftsorts basieren auf der Tatsache, dass sich die Lamorfrequenz proportional zur Magnetfeldstärke verhält. Weiterhin sind die Kernspins nur über eine Frequenz anregbar, die etwa der Lamorfrequenz entspricht.

Um selektiv eine Schicht innerhalb eines Körpers anregen zu können, wird das Magnetfeld entlang der Körperachse bewusst inhomogen angelegt und somit ist die Lamorfrequenz am proximalen Ende höher als am distalen. Andersherum kann mit einer bestimmten Frequenz auch exakt eine entsprechende Schicht angewählt werden.

Um das MR - Signal weiter aufzuschlüsseln, kann nun in den zwei verbleibenden Dimensionen innerhalb der angewählten Schicht über die sogenannte Phasen- und Frequenzcodierung in ähnlicher Weise der exakte Herkunftsort innerhalb des dreidimensionalen Raums bestimmbar gemacht werden. Es entstehen dreidimensionale, bildgebende Volumina (Voxel).

2.4.4 Fettsättigung (fs)

Durch diese Aufnahmetechnik lässt sich der Beitrag der Protonenkomponenten innerhalb von CH₂ - Fettsäuregruppen zur Bildgebung reduzieren.

Die CH₂ - Resonanz wird dabei unmittelbar vor der Anregung durch so genannte Frequenzselektive Impulse (CHESS = Chemical Shift Selective) aus der Längsmagnetisierungsebene ausgelenkt, so dass nur noch die Wasserstoffresonanz bildgebend wird.

2.4.5 Spin Echo (se)

Mittels einer zeitlich exakt festgelegten Abfolge von Impulsen soll eine Beeinflussung der Bildqualität durch statische Magnetfeldinhomogenitäten reduziert werden. So erfolgt die Anregung mit einem 90° - Impuls. Nach $T^2/2$ wird die Dephasierung der Spins über ein 180° - Impuls aufgehoben, so dass am Ende der Echozeit, d.h. nach dem T2* - Zerfall, wieder Phasenkohärenz besteht. Allerdings sind veränderliche Feldinhomogenitäten, wie sie über die Spin - Spin - Wechselwirkung entstehen (T2), nicht beeinflussbar und es ergibt sich ferner eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten.

2.4.6 Kontrastierung durch Multihance® (Gadobensäure, Dimegluminsalz)

Der Bildkontrast im MRT wird insbesondere durch die Signalintensitätsdifferenz zweier Gewebe bestimmt, die durch MR - Kontrastmittel zur Verbesserung der diagnostischen Abgrenzbarkeit unterschiedlicher Strukturen erhöht wird.

Multihance® (Bracco - byk Gulden®, Konstanz, Deutschland) ist ein paramagnetisches Pharmazeutikum, das auf molekularer Ebene durch ungepaarte Elektronenorbitale in der äußeren Elektronenschale ein magnetisches Moment aufweist und somit in unmittelbarer Umgebung dieser Substanz zu einer lokalen Erhöhung der Feldstärke führt. Gadobensäure besitzt sieben ungepaarte Elektronen, die ein 600 - bis 800 - fach höheres Dipolmoment als Wasserstoffatome aufweisen. Es resultiert eine 500.000 Mal höhere paramagnetische Wechselwirkung zwischen Gadobensäure und Wasserstoff, als sie Wasserstoffatome untereinander zeigen würden. Ein Milliliter Multihance® enthält 334 mg Gadobensäure und 195 mg Meglumin.

In einem von außen angelegten Magnetfeld werden die einzelnen Gadobensäure - Moleküle ausgerichtet. Es entsteht eine Magnetisierung der Substanz selbst. Multihance® verkürzt somit v.a. die T1 - Zeit, da es den angeregten Spins über Dipol - Dipol - Wechselwirkungen Energie entzieht und sich daher schneller wieder die Längsmagnetisierung aufbaut. Nur in hohen, klinisch kaum relevanten Konzentrationen können paramagnetische Substanzen lokal Feldinhomogenitäten u. U. auch eine T2 - Verkürzung verursachen [29]. Dieser Gadolinium - Chelatkomplex ist

extrazellulärer Natur, d.h. es entsteht nach Applikation relativ rasch ein Konzentrationsausgleich zwischen Intravasal- und Extrazellulärraum und er zeigt im Vergleich zu anderen Substanzen ein deutlich ausgeprägteres Anreicherungsverhalten [9], [17].

2.5 Zielsetzung der Arbeit

In dieser ex vivo Studie soll im Folgenden die Fragestellung untersucht werden, ob das MRT mittels oder ggf. sogar ohne Kontrastmittelverstärkung hinsichtlich der Plaquedetektion und -charakterisierung Vorteile im Vergleich zur Mehrzeilen - Detektor - Computertomographie bringt, die aufgrund der nur geringen Dichtedifferenzen (s. Tabelle 1) innerhalb der zu scanenden transversalen arteriellen Gefäßschnitte ausschließlich unter Kontrastmittelapplikation diesbezügliche Aussagen zulässt. Korrespondierende histologische Befunde werden hierbei im Sinne eines Referenzstands verwendet.

Als im Einzelnen zu untersuchende Aspekte ergeben sich demnach:

1) Inwieweit sind Plaquemorphologien durch beide radiologische Schnittbildverfahren vergleichend beschreibbar? Können hiermit zum einen atherosklerotische Läsionen in okklusive, konzentrische, exzentrische oder flächige Veränderungen differenziert werden und kann zum anderen die Messgenauigkeit beider Methoden hinsichtlich Gefäß- und Lumendurchmesser in Gegenüberstellung mit feingeweblich mikroskopischen Ergebnissen aufgezeigt werden?

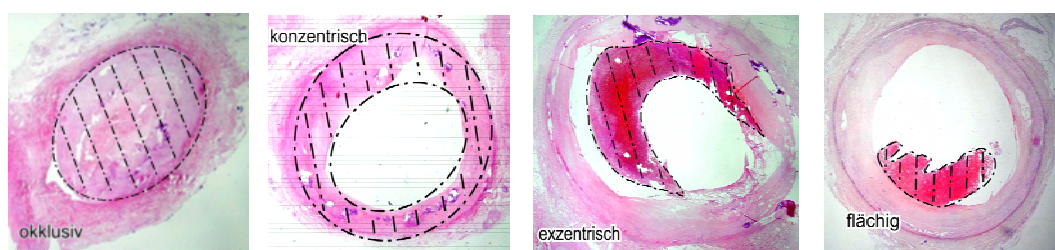


Abbildung 4: Zu differenzierende Plaquemorphologien (okklusiv, konzentrisch, exzentrisch, flächig)

2) An selbigen Gefäßschnitten wird weiterhin untersucht, ob die vier atherosklerotischen Entitäten Fibrose, Kalzifikation, Thrombus und Lipid, sowie die Plaquekonsistenzen hart, intermediär und weich radiologisch über Dichte- bzw. Signalmessungen zu unterscheiden sind.

3 Material und Methodik

3.1 Kontrastmittelstudien im Vorfeld

Um eine möglichst optimale Kontrastierung der Gefäßlumina im MRT wie auch im MDCT zu erreichen, wurde ein optimales Mischungsverhältnis zwischen den Kontrastmitteln Imeron[®] 400, Multihance[®] sowie physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) in Vorstudien ermittelt. Dabei sollen während der folgenden ex vivo angiographischen Messungen über eine intravasale Kontrastmittelapplikation im MDCT Dichten um 250 HU und im MRT eine möglichst hohe Signalintensität erreicht werden.

3.1.1 Kontrastmittelstudien im MDCT

So wurden vorerst im MDCT (Siemens[®] Somatom Sensation 4[®]) Verdünnungsreihen von Imeron[®] 400 mit physiologischer Kochsalzlösung in Konzentrationen von 1:20 bis 1:110 erstellt. Diese wurden im Folgenden in verschiedene Schläuche, die als Gefäßphantome dienten, eingefüllt und mit Knetmasse abgedichtet. Zum Ausschluss eventueller Beeinflussungen durch Materialeffekte fanden Silikon - und PVC - Röhren mit Innendurchmessern von 2 und 4 mm Verwendung. Daraufhin waren diese Gefäßphantome computertomographisch transversal in 1,25 mm große Schichten zu schneiden und über die Funktion „Region of Interest“ (ROI) die resultierenden Dichtewerte der unterschiedlichen Kontrastmittelverdünnungen im Inneren zu bestimmen. Die ROI wurde hierbei in Kreisform jeweils dem Innendurchmesser der Phantome angepasst. Auf diese Weise wurden insgesamt vier, im Falle der 4 mm Röhren acht Verdünnungsreihen erstellt, die jeweils an drei verschiedenen Stellen innerhalb der Gefäßphantome, wie oben geschildert, bei folgenden Scanparametern ausgewertet wurden:

- Röhrenstrom x Zeit: 100 mAs
- Röhrenspannung: 140 KV
- Tischvorschub pro 360°: 5 mm
- Schichtdicke: 1,25 mm
- Kollimierung: 10 mm
- Rotationszeit: 0,5 s

Die Bildrekonstruktion erfolgte über einen mittelscharfen Faltungskern:

- Matrix: 512 x 512
- Pixelgröße: 0,35 x 0,35
- Field of view: 25 x 8 cm

3.1.2 Kontrastmittelstudien im MRT

In gleicher Weise, wie oben geschildert, wurden auch im Kernspintomographen Verdünnungsreihen von Multihance[®] mit physiologischer Kochsalzlösung erstellt. Diese enthielten nun aber den bereits zuvor ermittelten Imeron[®] 400 - Anteil von einem Achtzigstel, aus dem eine bestmögliche MDCT - Kontrastierung resultierte (s. 4.1.1). Da jodhaltige Röntgenkontrastmittel die T1 - respektive T2 - Relaxivität von MR - Kontrastmitteln vermutlich durch Bindung und Interaktion mit angelagerten Wassermolekülen negativ zu beeinflussen vermögen [22], konnte ein solcher Effekt in diesen Versuchsaufbau per se nivelliert werden. Gemessen wurde analog in 2 sowie 4 mm Silikon - und PVC - Schläuchen, die mit Knetmasse verschlossen wurden.

Um potentielle Signalschwankungen, die aus einer zentral eher stärkeren bzw. peripher geminderten Spulenausleuchtung (im Sinne differierender Distanzen zwischen Kontrastmittelprobe und den Spine - sowie Body - Array - Coils) resultieren könnten, aufzeigen zu können, wurden die verschiedenen Gefäßphantome in Ultraschallgel eingebettet, das als extraluminaler - vom Signalverhalten konstanter - Referenzwert dienen sollte.

Im 1,5 Tesla - Gerät Magnetom Sonata[®] (Siemens[®] Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) war nun ebenfalls über die ROI, deren Größe sich gleichfalls am luminalen Durchmesser orientierte, das Mischungsverhältnis innerhalb der transversal anzuschneidenden Gefäßphantome mit dem stärksten Signalverhalten bei den im Folgenden aufgeführten Scanparametern in T1 - Wichtung (t1 se) zu bestimmen:

- Voxelgröße: 1,1 x 1,1 x 2,0 mm
- Schichtdicke: 2,00 mm
- Distanzfaktor: 20 %
- TR: 218,7 ms
- TE: 2,19 ms

- Phasenauflösung: 100 %
- Field of View in Frequenzrichtung: 280 mm
- Field of View in Phasenrichtung: 68,8 %

Hierbei wurden über den vollständigen Verdünnungsbereich (1:2 bis 1:1200) zwei Messungen durchgeführt, wobei innerhalb der magnet-resonanztomographisch transversal angeschnittenen, mit verschiedenen Kontrastmittelverdünnungen gefüllten Silikon - und PVC - Schläuche ebenfalls an jeweils drei unterschiedlichen Stellen eine ROI je nach luminaler Größe angelegt wurde.



Abbildung 5: Die in Ultraschallgel eingebetteten Gefäßphantome unterschiedlichen Innendurchmessers und Materials

3.2 Gefäßpräparation

Neun in der Zeit vom 29.05. bis 01.11.02 im Institut für Pathologie Tübingen zur histopathologischen Befundung eingegangenen Oberschenkelamputate (s. Tabelle 8) gingen in diese Studie ein, wobei die ersten zwei in Vorstudien angiographiert wurden und daher keine Berücksichtigung in der eigentlichen Arbeit fanden. Amputationsgrund und zugleich Einschlusskriterium war diesbezüglich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium III bzw. IV nach Fontaine / Rat-

schow sowie ggf. eine therapeutisch nicht mehr beherrschbare Chronifizierung ihrer Folgeerkrankungen (Infektionen, gangränöse Ulcera, chronische Wundheilungsstörungen).

Ausschlusskriterien: Z. n. femorocruralem Bypass, perkutaner transluminaler Angioplastie, Atherektomie, Stentimplantation oder traumatischer Amputation

Um die A. poplitea entnehmen und im Folgenden ex vivo angiographieren zu können, wurde am Amputat dorsalseitig eine Hautinzision vom proximalen Resektionsrand bis hin zum Tuber calcanei gesetzt und subcutanes Fettgewebe sowie epifasziales Bindegewebe abgetragen. Daraufhin folgte nach distal die sagittale Durchtrennung des oberflächlichen Blattes der Fascia cruris und des M. gastrocnemius. Nach Palpation des Arcus tendineus wurde hiervon ausgehend auch der M. soleus mit dem tiefen Blatt der Fascia cruris der Länge nach Richtung distal durchtrennt und damit die tiefe Flexorenloge freipräpariert (s. Abbildung 6).

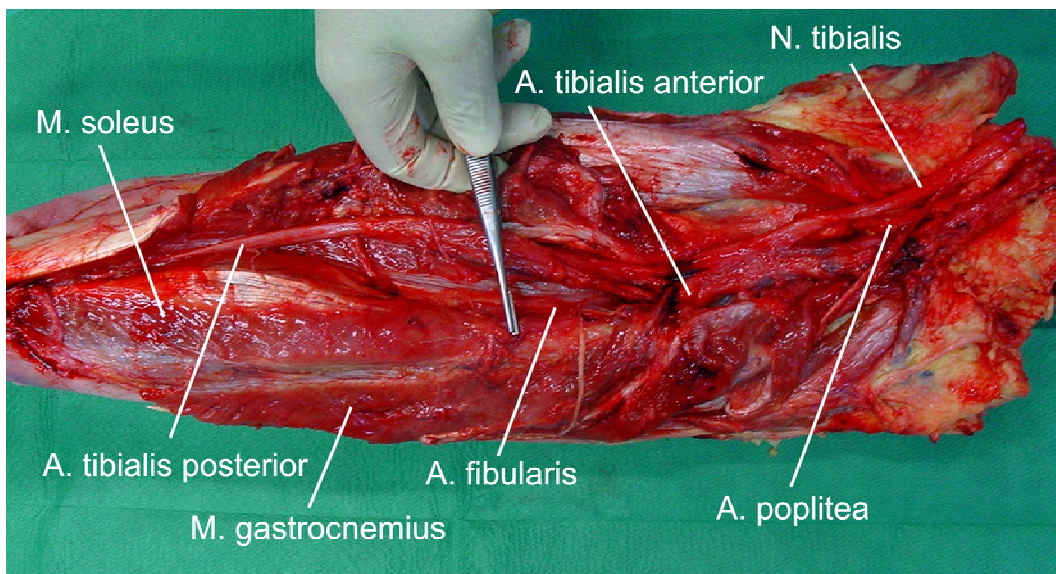


Abbildung 6: Präparation und Topographie der A. poplitea

Proximal mussten die Fascia poplitea inzidiert und der N. ischiaticus zwischen den Mm. semimebranosus, semitendinosus und biceps femoris aufgesucht werden; in der Tiefe sodann die Vasa poplitea bei medialer Lage der A. poplitea. Im unteren Drittel der Kniekehle findet sich die Über-

kreuzung der Arterie durch die V. poplitea sowie weiterhin die Einmündung der V. saphena parva bzw. die Abgänge des Rete articularis genus. Beide letztgenannten Strukturen wurden ebenso wie perivaskuläres, lockeres Binde-, Fett- und Lymphknotengewebe der Fossa poplitea abpräpariert.

Die A. poplitea zweigt sich im Weiteren unmittelbar unter der nun durchtrennten Soleusarkade in A. tibialis anterior und Truncus tibiofibularis auf und ist insgesamt je nach Lage des Weichteilresektionsrandes 8 - 14 cm lang. Die A. tibialis anterior wurde anschließend in ihrem Verlauf durch die Membrana interossea von ventral her zwischen M. tibialis anterior und M. extensor digitorum ligiert und abgetrennt. Auch der Truncus tibiofibularis war proximal der Bifurkation in A. tibialis posterior und A. fibularis abzusetzen und schließlich das Gefäß - Nerven - Bündel der Kniekehle mit den proximalen Anteilen der A. tibialis anterior und des Truncus zu unterminieren und zu entnehmen.

3.3 MRT - und MDCT - angiographische Messungen

Im Vorfeld der MDCT - und MRT - Untersuchungen musste die entnommene und auf Raumtemperatur erwärmte A. poplitea anterograd mit einem Ballonkatheter intubiert werden, der möglichst weit proximal zu insufflieren war. Daraufhin wurde das Gefäß - Nerven - Bündel analog zu den Gefäßphantomen in Ultraschallgel eingebettet, um im Kernspintomographen einen konstanten Referenzwert und insbesondere ausreichend Signal zu erhalten. Dies hätte ein 8 - 14 cm langes Teilstück der A. / V. poplitea und des N. tibialis allein nicht emittieren können. Über ein Infusionssystem mit Pumpe (Ulrichpumpen[®], Ulm, Deutschland) konnte die A. poplitea via Katheter perfusionsfixiert, d.h. ein Kollabieren umgangen und weiterhin die Imeron[®] - Multihance[®] - NaCl - Mischung appliziert werden (s. Abbildung 7). Durch den daraus resultierenden intravasalen Fluss wurde während der kernspin- und computertomographischen Scans das Lumen offengehalten und daher konnten stenosierende atherosklerotische Plaques erst abgrenzbar gemacht werden.

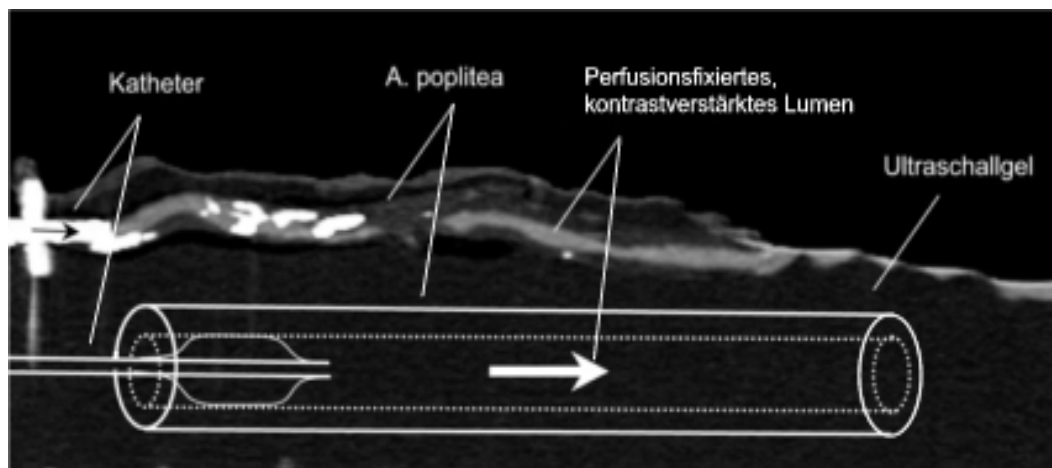


Abbildung 7: *Perusionsfixation der A. poplitea computertomographisch und schematisch*

Das in Ultraschallgel eingebettete Gefäß - Nerven - Bündel sollte initial nativ - d. h. lediglich mit physiologischer Kochsalzlösung perfundiert - magnetresonanztomographisch gescannt werden, um Aufschluss über die Notwendigkeit des Einsatzes eines paramagnetischen Kontrastmittels wie Multihance[®] im Sinne besserer Darstellbarkeit und Differenzierbarkeit morphologischer Details innerhalb atherosklerotischer Läsionen zu erhalten. So entstanden jeweils zwei T1 - sowie zwei T2 - gewichtete Spin - Echo - Sequenzen (t1 se, t1 se fs, t se 15 db t2, t se 15 db t2 fs). Daraufhin folgten zwei T1 - gewichtete Spin - Echo - Sequenzen unter Kontrastmittelapplikation, wie oben geschildert (t1 se, t1 se fs). Gadobensäure verkürzt in erster Linie die T1 - Zeit, indem sie den angeregten Spins rascher Energie entzieht, als dies ohne Kontrastmittel der Fall wäre, so dass in T2 - Wichtungen kaum Kontrastierung entstünde, aber unter T1 - Wichtung das Signal zunimmt [29].

Direkt im Anschluss folgte eine MDCT - angiographische Messung des in Sonographiegel eingebetteten Präparats nach gleicher Verfahrensweise; dies aber ausschließlich kontrastverstärkt.

Das MRT schichtete in je 5 mm messende transversale Schnitte ohne Zwischenabstand (Distanzfaktor 0 %) bei einer Voxelgröße von 0,5 x 0,4 x 5,0 mm (Field of View in Frequenzrichtung: 130 mm, Field of View in Phasenrichtung: 46,9 %). Sowohl hier wie auch im MDCT kamen überdies die identischen Scanparameter, wie sie bereits zuvor bei den Kontrastmittelstudien Verwendung fanden, zum Einsatz. Lediglich das Field of View wurde auf 17 x 10 cm verkleinert. Allerdings konnte zwischenzeitlich der Sechzehnzeiler - Mehrschicht - Computertomograph Somatom Sen-

sation 16[®] genutzt werden, das eine Auflösung von 0,35 x 0,35 x 1,25 mm ermöglichte. Das Scan- sowie Bildrekonstruktionsprotokoll wurde aber bewusst nicht modifiziert (s. 3.1.1).

3.4 MRT - und MDCT - angiographische Auswertung

Magnetresonanztomographisch wurde seriell jedes zweite Schnittbild ausgewertet, indem innerhalb eines optisch erkennbaren, lumenstenosierenden oder -obstruierenden Prozesses jeweils fünf gleichgroße ROIs, an willkürlich gewählten Stellen gesetzt wurden. Die „Region of Interest“ berechnete dabei den Signalwert bzw. die Opazität lediglich eines Voxels. Gleiches galt für die ermittelten Referenzwerte des Ultraschalls, wobei hier die fünf ROIs willkürlich in einer Linie orthogonal unter der gemessenen A. poplitea zu platzieren waren. Des Weiteren wurden jeweils Durchmesser von Gefäß und Lumen sowie Morphologie der atherosklerotischen Läsionen bestimmt, wobei in okklusive, konzentrische, exzentrische und flächige Veränderungen zu differenzieren war.

Das 16 - Zeilen - MDCT war in der Lage, 1,25 mm dicke Gefäßschnitte zu erstellen, die allesamt unter Kontrastmittelapplikation entstanden. Die Auswertung erfolgte an gleicher Position (jede achte Schicht) analog über fünf Dichtemessungen innerhalb eines Plaques (Größe der ROI: ein Voxel). Daher entstand magnetresonanztomographisch eine Bildstapelgröße pro untersuchtes Gefäß von 14 - 26 bzw. computertomographisch von 55 - 110.

Mit der MIP (Maximum Intensity Projection) wurde ein Postprocessing-Verfahren genutzt, das die maximalen Dichtewerte eines Voxelstapels zu einem Bild umsetzt, da insbesondere Strukturen mit sehr hohen Absorptionswerten wie kalzifizierte Plaques das Bild zu überstrahlen drohten.

Ausschlusskriterien: Artefakte im Bereich des Gefäßlumens, fehlende Abgrenzbarkeit von Gefäßwand und -lumen

Sämtliche Messungen erfolgten durch einen hinsichtlich der Histopathologie verblindeten Untersucher.

3.5 Histopathologische Auswertung

Im Anschluss an die ex vivo Angiographien folgte die histopathologische Aufarbeitung, indem das entnommene Gefäß - Nerven - Bündel ebenfalls in 5 mm große Teilstücke unterteilt wurde, wobei nur jeder zweite Schnitt in die Auswertung einging. Dieser war im weiteren

ggf. bei sehr harter Konsistenz über 24 h mit EDTA (Äthylendiamintetraessigsäure) zu dekalzifizieren, mit 4% - iger Formalinlösung zu fixieren, nach Mayer HE (Hämatoxylin - Eosin) zu färben sowie mikroskopisch fachärztlich auszuwerten. So entstanden pro entnommenem Präparat maximal elf Teilstücke.

Ausschlusskriterien: Destruktion des Präparats während der Schnittanfertigung, fehlende Abgrenzbarkeit von Gefäßwand und -lumen

Mikroskopisch wurde ebenso hinsichtlich Morphologie in okklusive, circuläre, exzentrische und flächige Plaques differenziert sowie die Abmessungen jedes Gefäßteilstücks bzw. dessen Lumen bestimmt.

Daraufhin wurde das jeweilige Präparat nach der Sary - Klassifikation beurteilt (s. Abbildung 1, [47]) und, um eine Vergleichbarkeit dieser histologischen ex vivo Daten mit klinisch - radiologischen Parametern zu erreichen, wie folgt zusammengefasst:

- 1) Nach vorherrschendem Gewebstyp einer atherosklerotischen Läsion:
 - Sary I, II, III, IV, V: Lipid
 - Sary VI: Thrombus
 - Sary VII: Kalzifikation
 - Sary VIII: Fibrose

- 2) Nach vorherrschender Konsistenz einer atherosklerotischen Läsion:
 - Sary I, II, III, IV, V: weich
 - Sary VI, VIII: intermediär
 - Sary VII: hart

3.6 Statistik [20]

Die statistische Auswertung der Schnittpräparate erfolgte hinsichtlich der weiter oben genannten Kriterien im Institut für Medizinische Biometrie Tübingen, wobei man sich folgender Verfahren bediente:

3.6.1 Histogramme der Kontrastmittelstudien

Die Kontrastmittelverdünnungen wurden in einem Histogramm in x - Richtung gegen die radiologisch ermittelten Röntgenabsorptionswerte, deren Standardabweichungen sowie Signalratios aufgetragen. Im Falle der magnetresonanztomographischen Studien wurden die aus den zwölf Messungen ermittelten Signalmittelwerte der jeweiligen Kontrastmittelverdünnungen durch die Mittelwerte der zwölf korrespondierenden Gelsignalwerte dividiert, so dass keine Standardabweichung anzugeben war.

3.6.2 Kontingenztanalysen der Plaquemorphologien

In 57 histologischen Gefäßschnittpräparaten waren die jeweils existenten Plaquemorphologien in die vier nominal skalierten Merkmalsausprägungen konzentrisch, flächig, exzentrisch sowie okklusiv zu differenzieren. Inwieweit MDCT und MRT in der Lage sind, an den entsprechenden Gefäßabschnitten unter Kontrastmittelapplikation diese Differenzierung nachzuvollziehen, soll mittels eines Mosaik - Plots bzw. einer Kontingenztafel der absoluten und relativen Häufigkeiten verdeutlicht werden. Als Maß der Übereinstimmung dient hierbei der Konkordanzindex Kappa:

Tabelle 3: Stärke der Übereinstimmung anhand des Konkordanzindex Kappa [39]

<i>Kappa</i>	<i>Übereinstimmung</i>
< 0,1	keine
0,1 – 0,40	schwache
0,41 - 0,60	deutliche
0,61 - 0,80	starke
0,81 - 1,00	fast vollständige

3.6.3 Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren

Bei insgesamt 42 Gefäßschnitten konnte sowohl magnetresonanztomographisch als auch computertomographisch über die Funktion „Distance“ und mikroskopisch über ein im Okular eingebautes Millimetermaß ggf. nach entsprechender histologischer Aufarbeitung maximaler und minimaler Durchmesser des Gefäßes und dessen Lumen in mm bestimmt werden. Daraufhin wurde die Übereinstimmung der Messergebnisse der drei Methoden paarweise nach Bland und Altman [6] ermittelt.

Dabei wird die Differenz der Messergebnisse zweier Methoden (Methode a – Methode b) in y - Richtung gegen deren Mittelwert ((Messwert Methode a + Methode b) : 2) in x - Richtung in einem Plot aufgetragen, der es damit auch ermöglicht, eine potentielle Beziehung zwischen dem Messfehler und dem wahren Wert aufzuzeigen. Übereinstimmungen sollen weiterhin über die Errechnung des Korrelationskoeffizienten, des Standardfehlers sowie des 95% - Konfidenzintervalls nachgewiesen werden.

3.6.4 Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischer Läsion vorherrschenden Gewebsart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen

Um auch hier während der magnetresonanztomographischen Messungen eine unterschiedliche Spulenausleuchtung und damit ein unterschiedliches Signalverhalten je nach Position der zu angiographierenden A. poplitea relativ zu den Spulen rechnerisch zu bereinigen, wurden die ermittelten Signalwerte der atherosklerotischen Wandumbauten durch die des jeweils orthogonal zur Ultraschalloberfläche darunter liegenden Gelanteils bei identisch groß gewählter ROI (ein Voxel) dividiert und damit weitgehend vergleichbare Messergebnisse im Sinne einer Ratio erzielt. Somit konnte auch der Einfluss des Umgebungsrauschens auf die Bildgebung weitgehend reduziert werden. Im Weiteren musste analog mit der „vorherrschenden“ Dichte bzw. dem „vorherrschenden“ Signal innerhalb eines Plaques gearbeitet werden, um eine methodische Vergleichbarkeit der histopathologischen Klassifikation nach Stary [47], wonach sich eine atherosklerotische Läsion über das „vorherrschende“ Gewebe definiert, mit den beiden radiologischen Verfahren zu erzielen. Daher wurde aus den fünf mittels der nur ein Voxel großen ROI willkürlich innerhalb einer optisch abgrenzbaren Wandalteration ermittelten Dichte- bzw. Signalwerten der Median gebildet und die Stary - Klassifikation, wie unter 3.5 geschildert, zusammengefasst. Häufigkeitsverteilungen der ermittelten Dichte- bzw. Signalwertmediane

einzelner Plaqueentitäten nach Stary waren zunächst schematisch über Boxplots darzustellen, wobei deren Whiskers bis zu den Extremwerten ausgezogen wurden. Die Box selbst repräsentiert dabei das obere und untere Quartil, den Median als Trennlinie beinhaltend sowie den Mittelwert als kleines, integriertes Quadrat aufgetragen. Die nominal skalierten histopathologischen Merkmalsausprägungen (Kalzifikation, Fibrose, Lipid, Thrombus) und die radiologisch ermittelten stetigen Messwerte wurden einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Bei dieser multivarianten Methode wird die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit der ermittelten Messwertmediane zu einer der genannten Nominalwerte geschätzt. Daraufhin wurde das aufgrund nur des jeweils medianen Dichtewertes als statisch am wahrscheinlichsten ermittelte Plaquegewebe gegen die korrespondierende histopathologisch gestellte Diagnose kontingenzanalytisch ausgewertet und in einem Mosaik - Plot visualisiert. Als Maß der Übereinstimmung diente hierbei erneut der Konkordanzindex Kappa (s. Tabelle 3). Hierbei können aus technischen Gründen innerhalb einzelner Schaubilder differierende Orthographien auftreten.

4 Ergebnisse

4.1 Kontrastmittelstudien im Vorfeld

4.1.1 Kontrastmittelstudien im MDCT

Die in einem Histogramm in y - Richtung aufgetragenen mittels der Funktion „ROI“ wie beschrieben computertomographisch ermittelten Absorptionswerte (in HU) der Verdünnungsverhältnisse Imeron[®] 400 / NaCl (in x - Richtung) verdeutlichen zunächst, dass das Dichteverhalten des Kontrastmittels nicht vom Material der Wandung beeinflusst wurde (die Messergebnisse von Silikon - und PVC - Schläuchen lieferten ein hohes Maß an Kohärenz). Ferner scheinen die ermittelten Absorptionswerte annähernd linear mit der Jodkonzentration zu korrelieren. Allerdings divergierten die Messungen in Abhängigkeit vom verwendeten Innendurchmesser der Phantome (s. Abbildung 8). So lag die Kurve der Schläuche mit 2 mm Innendurchmesser deutlich über der der 4 mm Schläuche. Selbst die lediglich NaCl enthaltende 2 mm Negativprobe imponierte intraluminal mit 300 HU relativ hyperdens, während innerhalb der 4 mm Gefäßphantome Dichten um 60 HU abgrenzbar waren.

Optimale Abgrenzbarkeit des Gefäßlumens von eventuell existenten atherosklerotischen Plaques und umgebenden perivaskulären Strukturen

wird bei den im Folgenden durchgeführten MDCT - Angiographien bei intravasalen Kontrastmitteldichtewerten von ca. 250 HU gegeben sein, was in etwa den im Routine - CT - Betrieb erreichten in vivo Werten bei cubitaler i.v. Applikation einer 150 ml Imeron[®] 400 - Kurzinfusion entspricht. Somit musste zunächst von einem Imeron[®] 400 / NaCl - Mischungsverhältnis von 1 : 80 ausgegangen werden, welches sich somit ausschließlich aus den verwertbaren Messungen der 4 mm Phantome ableitet (s. Abbildung 8, 5.1)

Weiterhin wurde neben NaCl auch Ultraschallgel als Kontrastmittelträger-substanz in Erwägung gezogen, da aufgrund dessen hoher Viskosität die zu angiographierenden Arterien nur einmalig befüllt werden müssten und das Gel auch dort verbleiben würde, während Kochsalzlösung permanent nachzuinjizieren wäre. Es stellte sich jedoch schnell heraus, dass die hohe Viskosität zwangsläufig einen Einschluss von Luftbläschen in das Gel bedingte, die im Computertomographen die gemessenen Dichtewerte negativ beeinflussten. Somit war keine Reproduzierbarkeit der Messungen wegen daraus resultierender, extrem heterogener Messergebnisse bei zu hohen Standardabweichungen gegeben. Auch die histologische Beurteilbarkeit artherosklerotischer Läsionen könnte unter dem hohen Injektionsdruck leiden, der erforderlich wäre, um das Sonographiegel in die Gefäße einzubringen. So wird im Weiteren ausschließlich mit NaCl als Trägersubstanz gearbeitet.

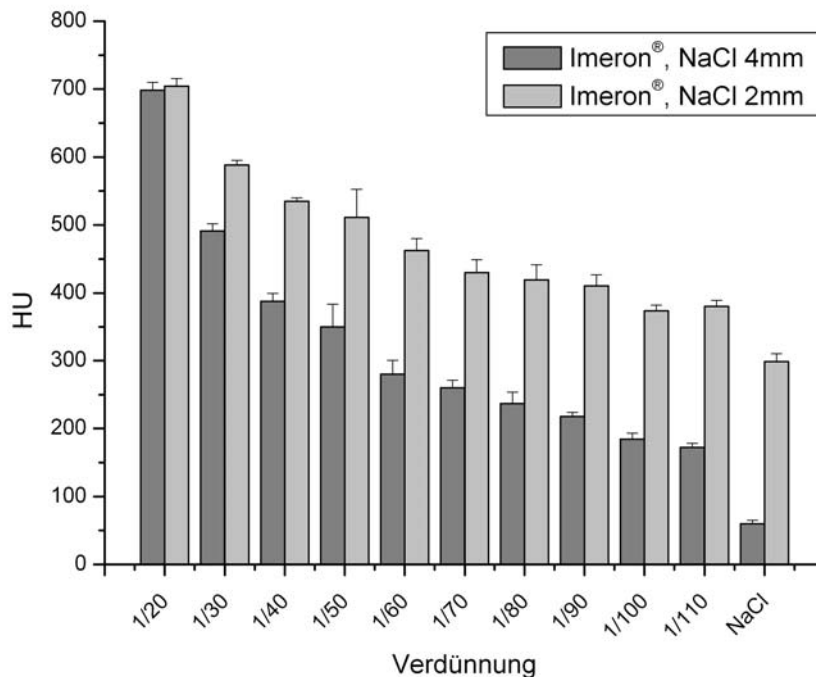


Abbildung 8: Intraluminale, computertomographische Dichtemessung der Verdünnungsreihen Imeron[®] 400 / NaCl, die in Gefäßphantome mit 2 mm und 4 mm Innendurchmesser eingefüllt wurden

4.1.2 Kontrastmittelstudien im MRT

Exemplarisch sei eine Messung im Verdünnungsbereich zwischen 1 : 100 und 1 : 300 Multihance[®] und NaCl (ein Achzigstel Imeron[®] 400 enthaltend) angeführt, die verdeutlicht, dass in der Tat das gemessene Signal des Ultraschallgels in Abhängigkeit von der Entfernung zu den verwendeten Spine - und Body - Array - Coils abfällt (s. Abbildung 9). So wurden hier die Phantome 1. bis 6. und 7. bis 13. in zwei zueinander parallele Reihen angeordnet, wobei sich die Phantome 1. und 7. am linken und die Phantome 6. und 13. am rechten Rand der beiden Messreihen befanden.

Es zeigt sich ein deutlicher Signalanstieg sowohl des Sonographiegels als auch des Kontrastmittels in den zentral gelegenen Bereichen beider Reihen, (2. - 4. und 9. - 11.) der nach peripher wieder rückläufig ist.

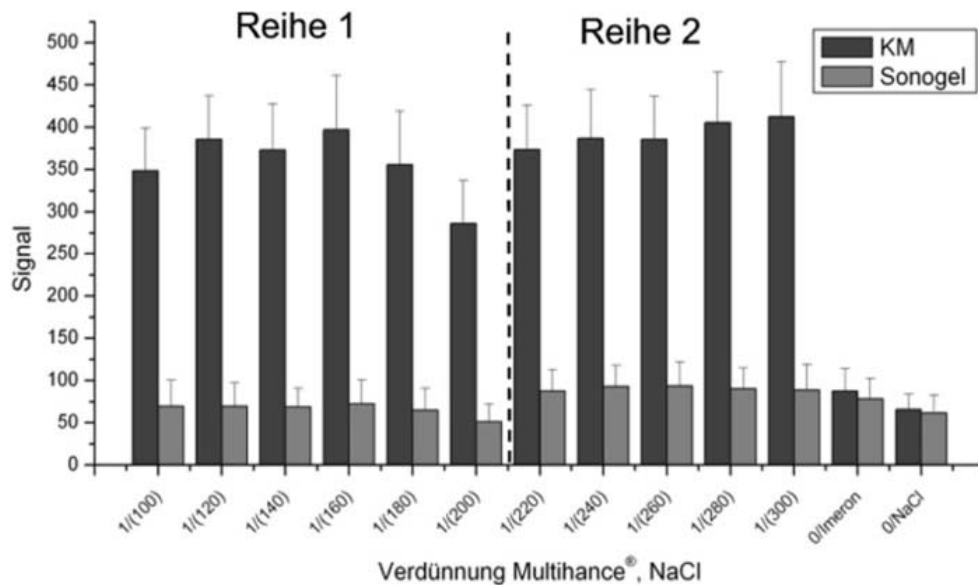


Abbildung 9: Beispiel einer MRT - Messung der Verdünnungsreihen Multihance® und physiologischer Kochsalzlösung 1 : 100 bis 1 : 300, die in zwei Reihen (1. - 6. und 7. - 13.) angeordnet und in Ultraschallgel eingebettet wurden

Um diesen Effekt unterschiedlicher Spulenausleuchtung und damit unterschiedlichen Signalverhaltens je nach Anordnung der Phantome relativ zu den Spulen rechnerisch zu umgehen, wurden im Folgenden die ermittelten Signalwerte der Kontrastmittellösungen durch jeweils diejenigen der in einer Linie sowie orthogonal zur Oberfläche des Ultraschallgels darunter liegenden Gelanteile bei identisch groß gewählter ROI dividiert und damit weitgehend vergleichbare Messergebnisse erzielt:

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Signal Kontrastmittel}}{\text{Signal Sonogel}}$$

Durch die enge topographische Beziehung zwischen Ultraschallgel und den Gefäßphantomen konnte über diese Vorgehensweise eine deutlich bessere Korrektur der Signalwerte erreicht werden, als es über das Medium Luft der Fall gewesen wäre. Ferner implizierte diese Methodik

ebenso eine Nivellierung des Umgebungsrauschens im Sinne einer Signal - to - Noise - Ratio (SNR).

Die Auswertbarkeit der Schläuche mit 2 mm Innendurchmesser war durch ein per se schlechteres Auflösungsvermögen des MRTs mit einer Voxelgröße von 1,1 x 1,1 x 2,0 mm und somit auch deren ROI im Vergleich zum MDCT (Voxelgröße 0,35 x 0,35 x 1,25 mm) noch weniger möglich, so dass auch hier ausschließlich die Signalwerte der Multihance® - Imeron® - NaCl - Verdünnungsreihen im Inneren der 4 mm Phantome in Abbildung 10 eingingen:

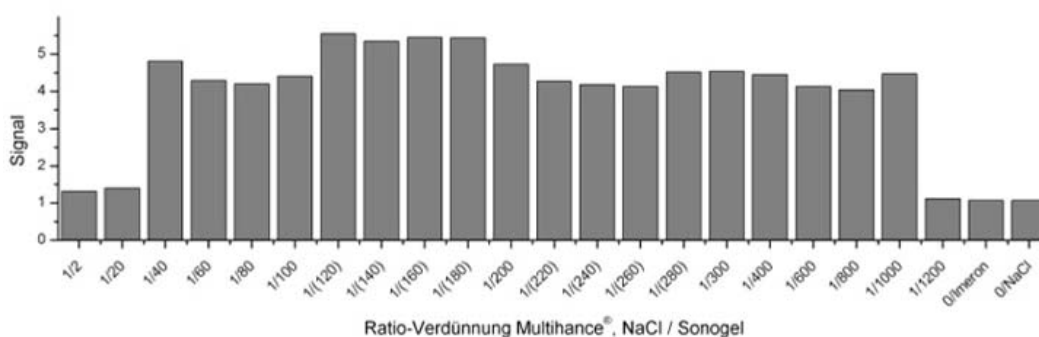


Abbildung 10: Ausleuchtungsbereinigte Signalmessung (Ratio) im MRT der Verdünnungsreihen 1 : 2 bis 1 : 1200 Multihance® und physiologischer Kochsalzlösung, bereits 1 : 80 Imeron® 400 enthaltend

Die dargestellten Messwerte sind, wie oben geschildert, annähernd ausleuchtungsbereinigt. Es lässt sich ein bezogen auf das Signalverhalten relativ konstanter Bereich von einem Vierzigstel bis zu einem Tausendstel Multihance® abgrenzen. Stärkere Verdünnungen des MRT - Kontrastmittels, aber auch eine Verdünnung unter einem Vierzigstel emittieren ein jeweils schwächeres Signal. Daher wurde ausschließlich aufgrund von Praktikabilitätsgründen eine Multihance® - Verdünnung von 1 : 200 gewählt, mit der im Weiteren die Angiographien durchgeführt werden.

Parallel zu der magnetresonanztomographischen Auswertung, wurde die Röntgendichte selbiger Verdünnungsreihen auch im MDCT bestimmt. Da diese alle einen festen Imeron® 400 - Anteil von 1 : 80 enthielten, sollten nach obigen Überlegungen computertomographisch konstant Dichten um 250 HU im Inneren nachweisbar sein. Faktisch lagen sie aber weit unter 200 HU, was eine Beeinflussung durch das Kernspin - Kontrastmittel

Multihance[®] im Sinne reduzierter computertomographisch messbarer Dichtewerte vermuten ließ.

Daher wurden erneut Imeron[®] 400 / NaCl - Verdünnungsreihen erstellt und unter Beimischung von 1 : 200 Multihance[®] sowie Kochsalzlösung im Computertomographen in oben geschilderter Weise ausgewertet (s. Abbildung 11).

Hierbei manifestierte sich ein deutliches Absinken der Absorptionswerte der Röntgenkontrastmittelmischungen mit dem Multihance[®] - Anteil gegenüber denen ohne, so dass, um intraluminale Dichtewerte um 250 HU erreichen zu können, die A. poplitea im Folgenden mit einer geringeren Imeron[®] 400 - Verdünnung von 1 : 60 zu perfundieren sein wird. Besonders offensichtlich ist dies bei geringer Verdünnung des MDCT - Kontrastmittels, wohingegen die Röntgenabsorptionswerte der stärkeren Imeron[®] - Verdünnungen wenig bzw. gar nicht in der Anwesenheit von Multihance[®] absinken.

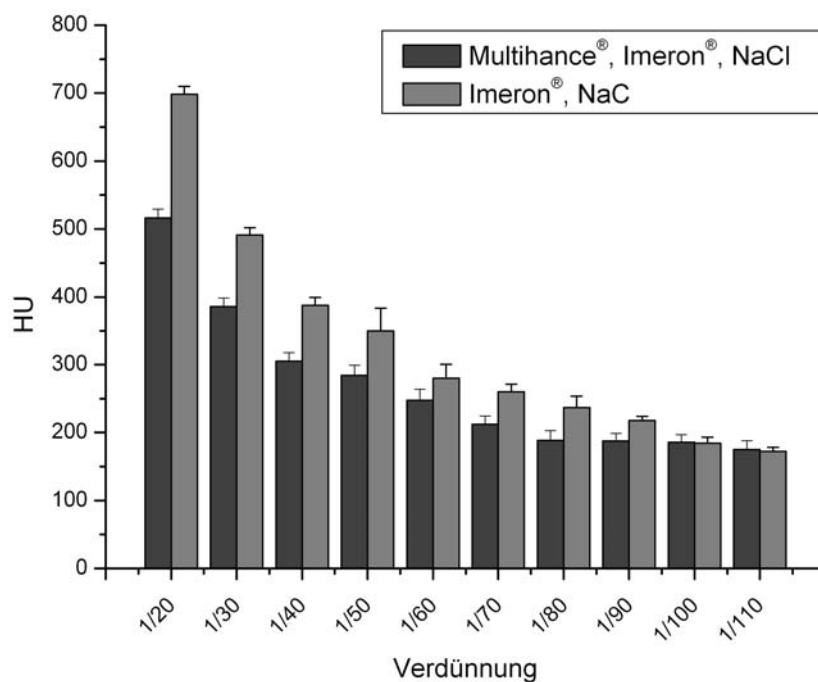


Abbildung 11: Computertomographische Dichtemessung der Verdünnungsreihen Imeron[®] 400 / NaCl 1 : 20 bis 1 : 110 sowie unter Beimischung von 1 : 200 Multihance[®]

Das Mehr an MDCT - Kontrastmittel, das nun nötig wurde, um 250 HU Röntgendichte zu erreichen, zeigte umgekehrt keinen Einfluss auf das MRT - Signalverhalten des Multihance[®] - Anteils, so dass nun endgültig

eine Kontrastmittellösung von 1 : 200 Multihance[®], 1 : 60 Imeron[®] 400 sowie physiologischer Kochsalzlösung als am praktikabelsten angesehen werden konnte und im weiteren Studienablauf nun auch Verwendung fand. Dies entspricht 1,67 mg / ml Multihance[®] sowie 6,67 mg / ml Imeron[®].

4.2 Plaquemorphologien

Von insgesamt 9 Patienten gingen Oberschenkelamputate in diese Studie ein, wobei die ersten beiden in Vorstudien angiographiert worden waren und daher keine Berücksichtigung in der eigentlichen statistischen Auswertung fanden. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 58 und 80 Jahren, im Mittel bei 71 (s. Tabelle 8). Aus den für die Hauptstudie entnommenen 7 Arterien konnten insgesamt 63 Schnittpräparate angefertigt werden. Magnetresonanztomographisch konnten alle 7 Gefäße angiographiert werden, wohingegen das MDCT während der experimentellen Phase in zwei Fällen aufgrund von Wartungsarbeiten keine Untersuchung zuließ.

Davon ließen sich insgesamt 57 Schnitte histopathologisch auswerten. Es imponierten hierbei die atherosklerotischen Läsionen in 26 Fällen ($\approx 46\%$) als konzentrische Veränderungen. 5 Schnitte ($\approx 9\%$) wurden von histopathologischer Seite als flächig und 10 ($\approx 18\%$) als exzentrisch klassifiziert. Weiterhin waren 16 ($\approx 28\%$) Plaquemorphologien im Sinne einer Okklusion zu beurteilen.

4.2.1 Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien

Während der experimentellen Phase dieser Studie konnten am Computertomographen lediglich 47 Gefäßschnitte ausgewertet werden. Davon zeigten 18 Fälle ($\approx 38\%$) konzentrische Veränderungen. Fünf ($\approx 11\%$) atherosklerotische Prozesse wurden mikroskopisch als flächig, 15 ($\approx 32\%$) als okklusiv und 9 ($\approx 19\%$) als exzentrisch klassifiziert.

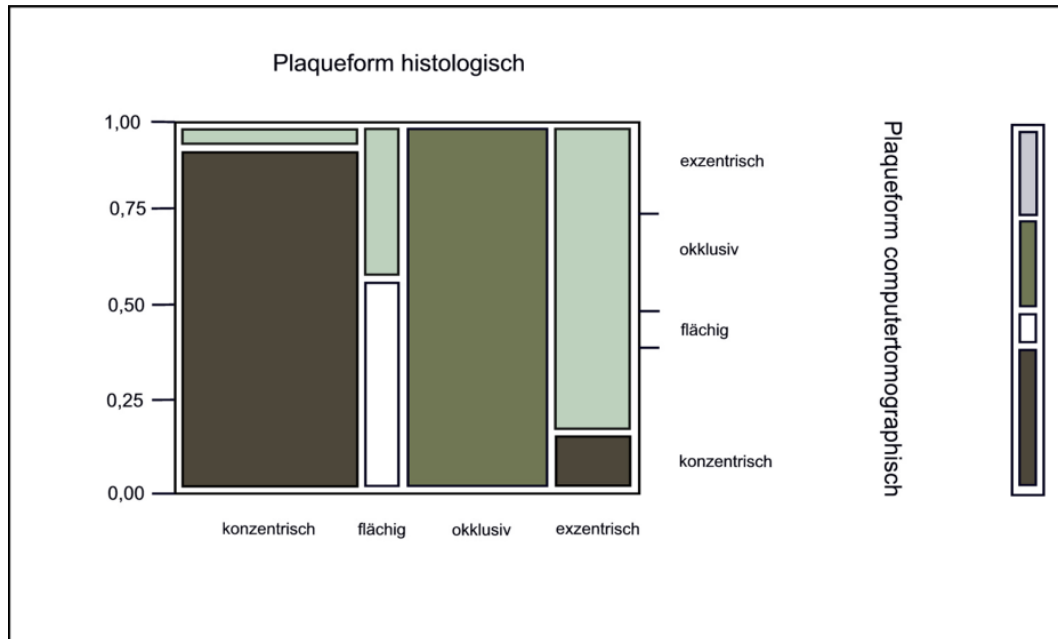


Abbildung 12: Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologien

Von diesen 18 konzentrischen Umbauten der Gefäßwände wurde eine seitens des MDCT fälschlicher Weise als exzentrische Läsion missinterpretiert. Drei von fünf flächigen Plaquemorphologien wurden richtig, zwei als exzentrisch eingeordnet. Sämtliche Okklusionen konnten korrekt erkannt werden, wohingegen die exzentrischen Plaques einmalig als konzentrisch falsch diagnostiziert wurden. Die geschilderten Daten veranschaulichen bereits ein sehr hohes Maß an Kohärenz zwischen histopathologischer und computertomographischer Klassifikation, was ein Kappa - Index von 0,88 belegt. Die Gesamtsensitivität aus allen 47 untersuchten Morphologien dieses Verfahrens liegt bei 0,91 (konzentrisch: 0,94, flächig: 0,6, okklusiv: 1,0, exzentrisch: 0,89). Jeder zehnte Schnitt führt zu einer Fehldiagnose. Weiterhin liegt die Spezifität für konzentrische Wandveränderungen bei 0,97, für flächige bei 1, für exzentrische bei 0,92 und für okklusive bei 1.

Tabelle 4: *Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologie*

	<i>konzentrisch</i>	<i>flächig</i>	<i>okklusiv</i>	<i>exzentrisch</i>	
konzentrisch	17 94,44	0 0,00	0 0,00	1 15,56	18
flächig	0 0,00	3 60,00	0 0,00	2 40,00	5
okklusiv	0 0,00	0 0,00	15 100,00	0 0,00	15
exzentrisch	1 11,11	0 0,00	0 0,00	8 88,89	9
	18	3	15	11	47

4.2.2 Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien

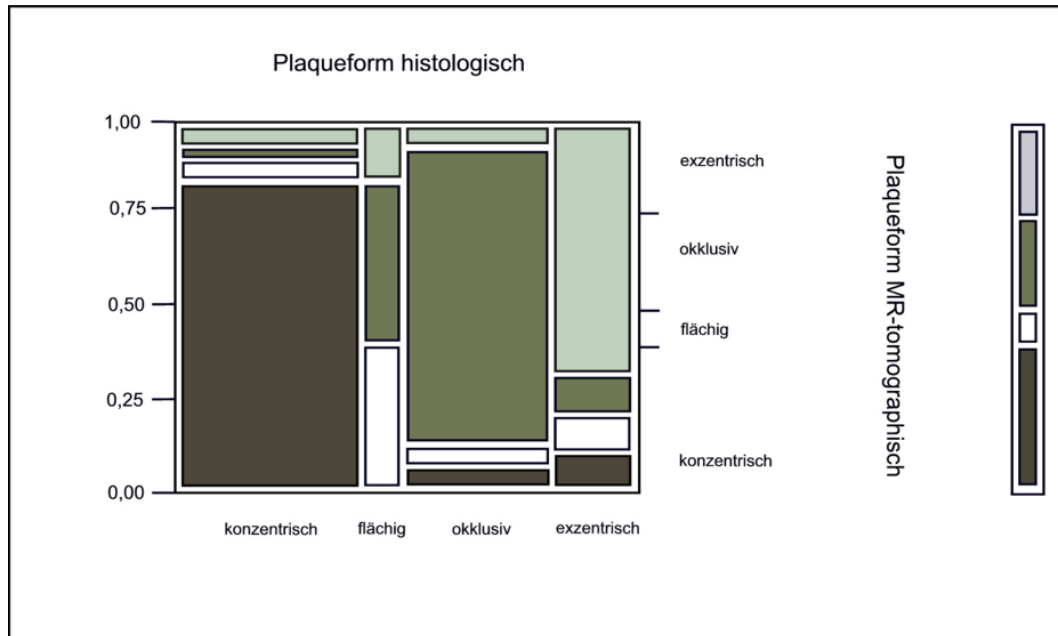


Abbildung 13: Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / magnetresonanztomographisch klassifizierter Plaquemorphologien

In die MRT - Kontingenzanalyse gingen alle 57 Schnitte, aus denen sich ein Konkordanzindex Kappa von 0,64 errechnet, ein. Es besteht also zwischen den magnetresonanztomographisch befundenen Plaquemorphologien und der Histologie eine starke Übereinstimmung. Die Gesamtsensitivität beträgt 0,75, jede vierte atherosklerotische Läsion wurde falsch beurteilt. Während die drei Plaquemformen konzentrisch, okklusiv und exzentrisch wenigstens mehrheitlich richtig eingeordnet werden konnten, wurden von fünf flächigen Veränderungen nur zwei auch als solche diagnostiziert, wohingegen 2 fälschlicherweise als okklusiv und eine als exzentrisch seitens des verblindeten Untersuchers zu interpretieren waren. Von den 26 konzentrischen Entitäten wiesen 21 magnetresonanztomographisch richtige Diagnosen auf. Es wurden 5 Fehldiagnosen gestellt, wobei 3 flächig, 2 exzentrisch und eine okklusiv lautete. 13 der 16 Okklusionen wurden auch als solche erkannt, wohingegen sich die drei falsch negativen Morphologien zu gleichen Teilen auf die verbleibenden Merkmale verteilten. Ebenso die exzentrischen Wandtransformationen: 7 von 10 richtige Befunde und jeweils eine Fehldiagnose zu Lasten der anderen drei Entitäten. Für flächige

Gefäßwandumbauten ergibt sich somit eine Sensitivität / Spezifität von 0,4 / 0,92, für konzentrische von 0,81 / 0,94, für okklusive von 0,81 / 0,9 sowie für exzentrische von 0,7 / 0,91.

Tabelle 5: Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologien

	<i>konzentrisch</i>	<i>flächig</i>	<i>okklusiv</i>	<i>exzentrisch</i>	
konzentrisch	21 36,84	2 3,51	1 1,75	2 3,51	26
flächig	0 0,00	2 3,51	2 3,51	1 1,75	5
okklusiv	1 1,75	1 1,75	13 22,81	1 1,75	16
exzentrisch	1 1,75	1 1,75	1 1,75	7 12,28	10
	23	6	17	11	57

4.3 Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren

4.3.1 Abmessungen des maximalen und minimalen Gefäßdurchmessers

Der Auftrag der Differenz der Messergebnisse von MDCT und MRT gegen deren Mittelwert zeigt sowohl bei der Bestimmung des maximalen wie auch des minimalen Gefäßdurchmessers eine sehr gute Übereinstimmung. Es ergibt sich ein mittlerer Gefäßdurchmesser von 6,48 x 7,38 mm im Falle des MRT bzw. 6,46 x 7,39 mm bei computertomographischer Messung. Drei relativ stark abweichende Differenzmesspunkte des minimalen Gefäßdiameters und einer des maximalen fallen ins Auge. Sie bewegen sich in einem Bereich von 0,5 bis 2 mm. Dabei zeigt der maximale Gefäßdurchmesser eine deutlich geringere Streuung. In beiden Messmethoden lässt sich eine hohe Korrelation von 0,974 und 0,995 (minimaler / maximaler Gefäßdurchmesser MRT - CT) abgrenzen. Die mittlere Differenz beträgt 0,0048 mm im Falle des maxi-

malen und 0,0167 mm im Falle des minimalen Gefäßdurchmessers mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,04189 bis -0,0514 mm bzw. 0,12193 bis -0,0886 mm. Eine wesentlich stärkere Streuung ist in den Bland - and - Altman - Plots auszumachen, in denen die mikroskopisch histopathologischen Messdaten gegen die beiden radiologischen Verfahren aufgetragen sind. Die mittlere Differenz nimmt um bis zu zwei Zehnerpotenzen größere Werte an, die zwischen -0,4143 und 0,5643 schwanken. Auch die mittleren Gefäßdurchmesser liegen, mikroskopisch vermessen, mit 6,05 x 6,82 mm zwischen 0,4 und 0,6 mm und damit etwa 9 % unter den tomographisch ermittelten. Trotzdem ergibt sich eine hohe Korrelation mit Werten von 0,964 und 0,983 (minimaler / maximaler Gefäßdurchmesser histol - CT) sowie 0,94 und 0,98 (minimaler / maximaler Gefäßdurchmesser histol - MRT).

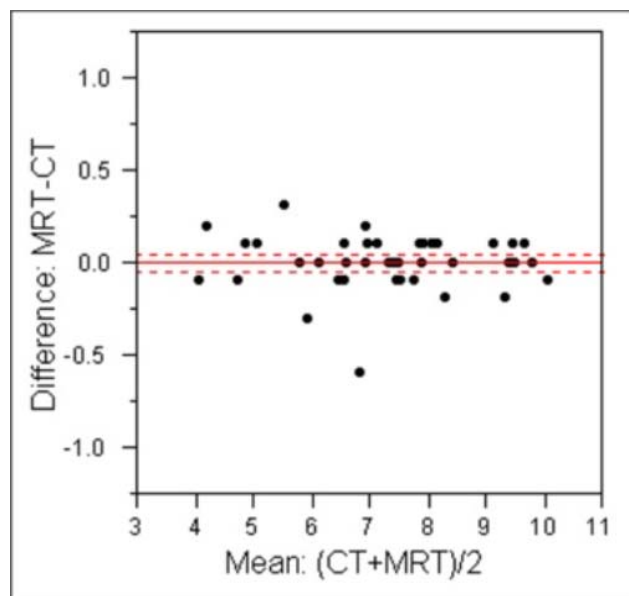


Abbildung 14: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser)

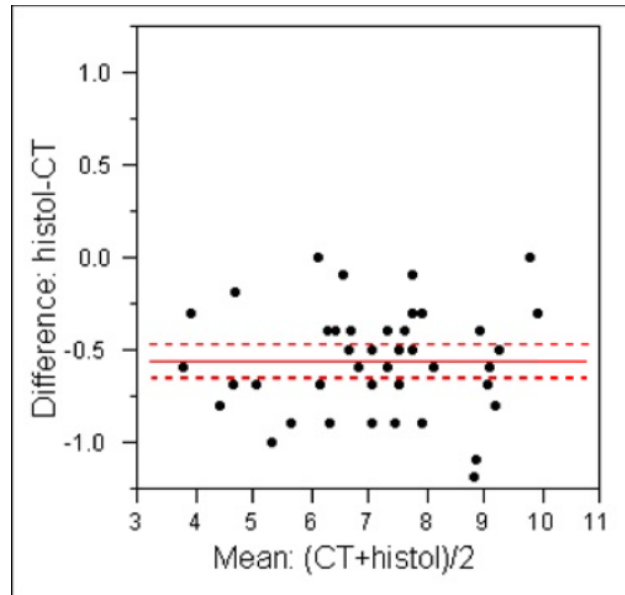


Abbildung 15: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser)

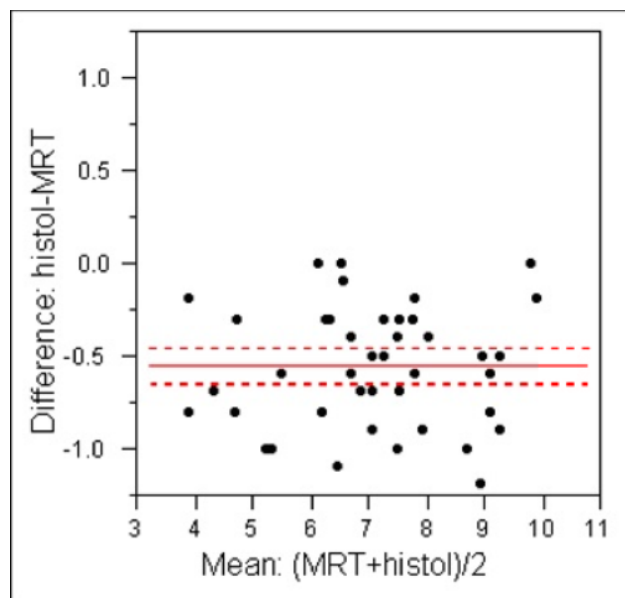


Abbildung 16: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser)

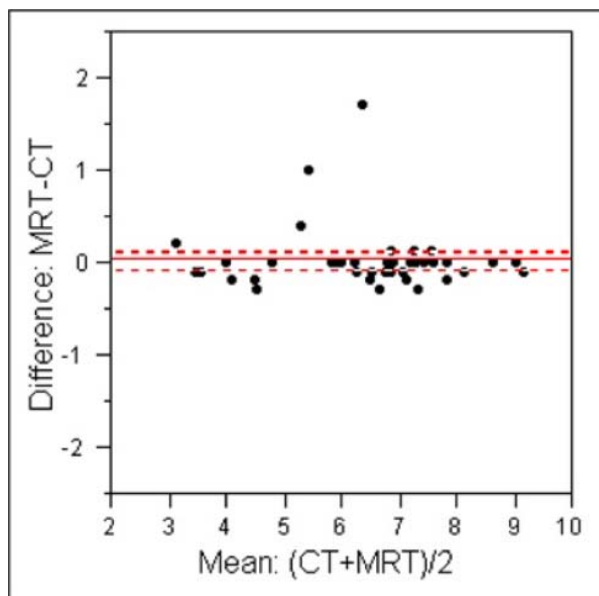


Abbildung 17: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser)

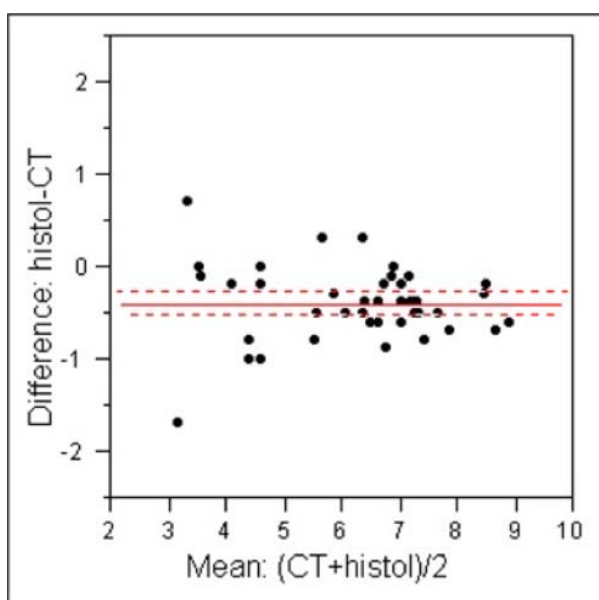


Abbildung 18: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser)

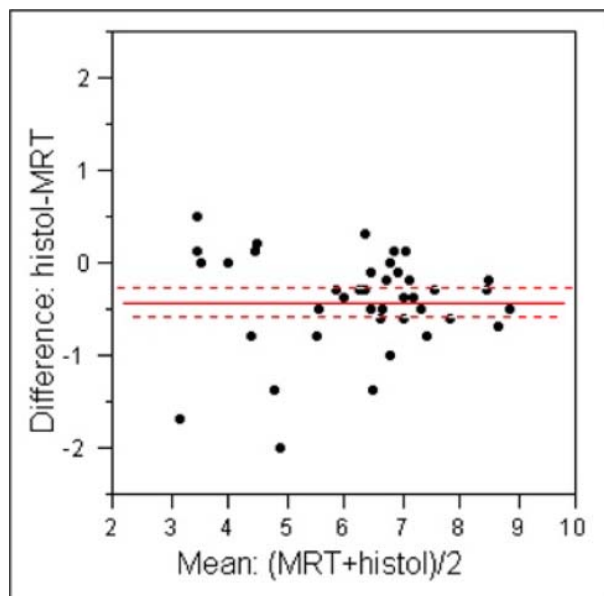


Abbildung 19: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser)

4.3.2 Abmessungen des maximalen und minimalen Lumendurchmessers

Der mittlere Innendurchmesser der untersuchten Gefäße beträgt über alle drei Messmethoden gemittelt 1,56 x 2,13 mm, wobei in diese Zahlen auch 16 okklusive atherosklerotische Läsionen mit einem konsekutiven Lumen von 0 x 0 mm eingingen. Die Messwerte der beiden radiologischen Verfahren liegen hierbei erneut ca. 9 % über denen der mikroskopisch ermittelten.

Weiterhin manifestieren sich im Vergleich zu den Gefäßabmessungen allein schon durch die Wahl der Skalierung des Bland - and - Altman - Plots sowohl beim minimalen als auch beim maximalen Durchmesser des Lumens bei allen drei Messmethoden deutlich stärkere Differenzen.

Die stärkste Übereinstimmung ist dabei ebenfalls zwischen den computertomographischen und magnetresonanztomographischen Messwerten mit einer mittleren Differenz von 0,01667 / 0,00238 mm (minimaler / maximaler Lumendurchmesser) auszumachen; dies trotz sechs Ausreißern, die sich auch in einem relativ zu den anderen Differenzpaaren niederen Korrelationskoeffizienten von 0,902 bzw. 0,891 widerspiegeln. Dieselben sechs Ausreißer finden sich im Weiteren auch bei den Differenzen histol-MRT, wohingegen bei histol - CT - Plots mit einer vergleichsweise sehr

homogenen Verteilung imponieren. Dieses Bild vermitteln auch die Standardfehler, mittleren Differenzen und Korrelationskoeffizienten.

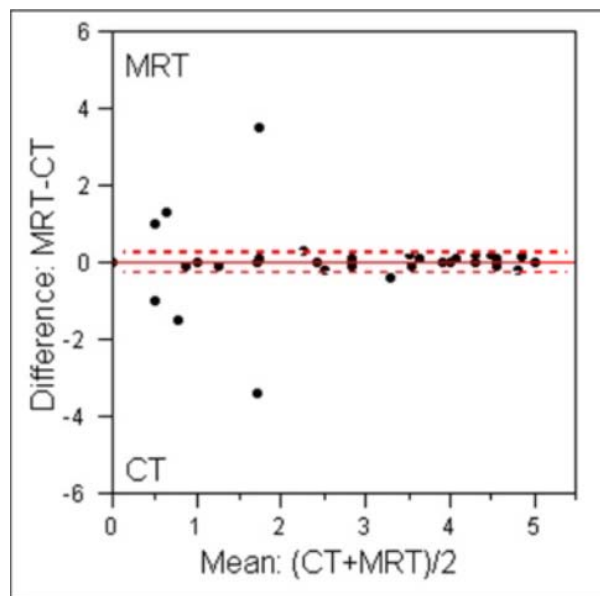


Abbildung 20: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser)

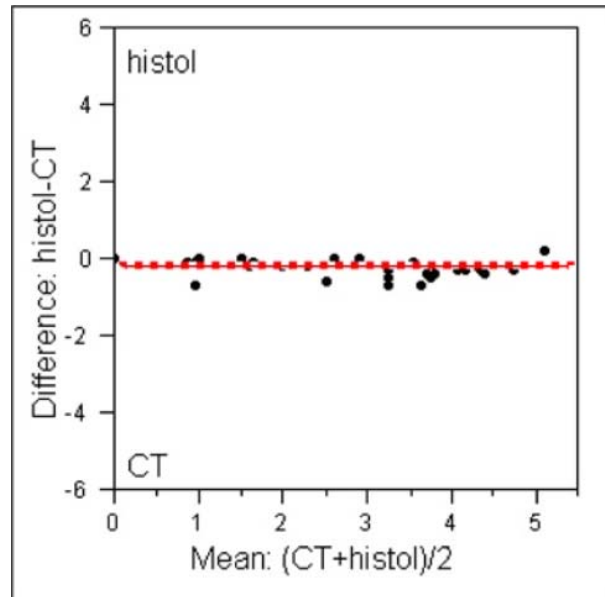


Abbildung 21: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser)

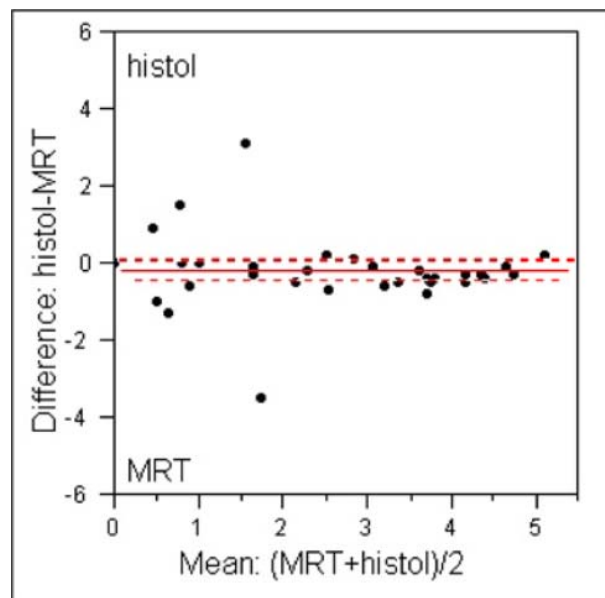


Abbildung 22: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser)

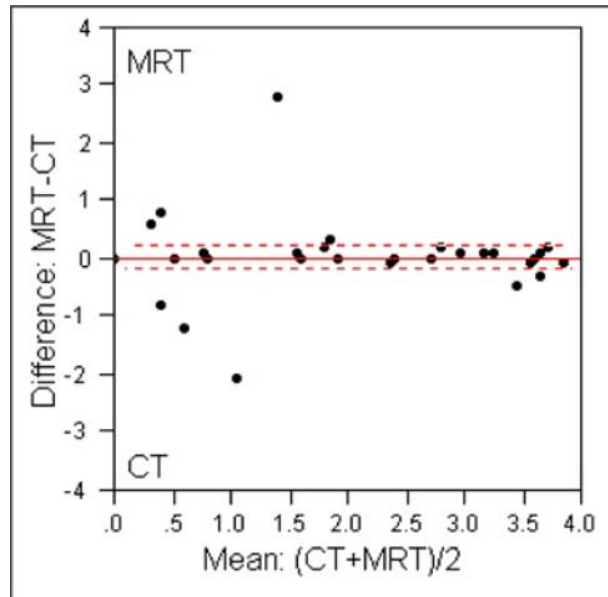


Abbildung 23: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser)

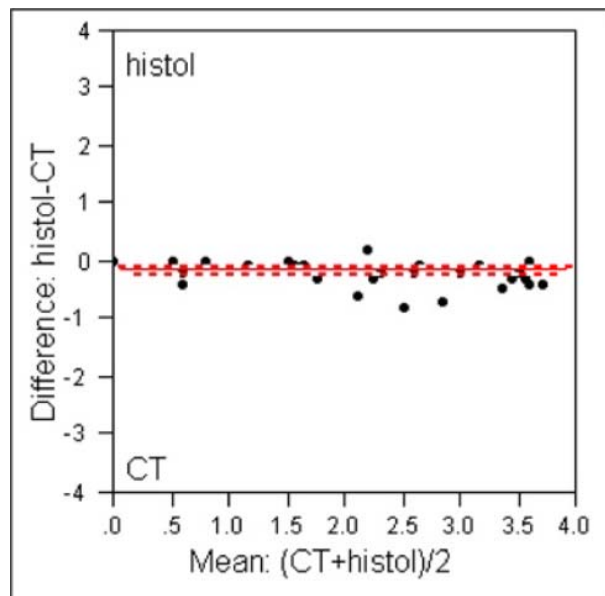


Abbildung 24: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser)

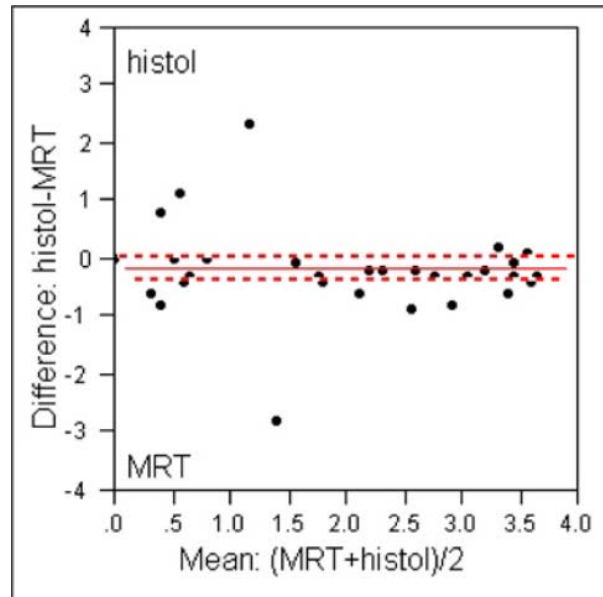


Abbildung 25: Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser)

4.4 Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischen Läsion vorherrschenden Gewebsart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen

Insgesamt wurden von 63 feingeweblich untersuchten Schnitten 10 im Sinne einer Kalzifikation (Stary VII), 23 im Sinne einer Fibrose (Stary VIII), 16 im Sinne einer lipidhaltigen Wandveränderung (3 Stary III - bzw. 13 Stary V - Läsionen) sowie 14 im Sinne eines Thrombus (Stary VI) diagnostiziert. Selbige Methodik fand auch für die Plaquekonsistenz Anwendung, wobei 10 harte, 37 intermediäre und 16 weiche atherosklerotische Umbauten abgrenzbar waren.

4.4.1 Computertomographische Differenzierung

Von insgesamt 51 computertomographisch und histopathologisch untersuchten Schnitten wiesen 13 ($\approx 25\%$) vorherrschend lipidhaltige Veränderungen auf. In 18 ($\approx 35\%$) Fällen war eine vorwiegend fibrotische, in 14 Fällen ($\approx 27\%$) eine vorwiegend thrombembolische und in 6 Fällen ($\approx 12\%$) eine kalzifizierte Veränderung mikroskopisch abgrenzbar.

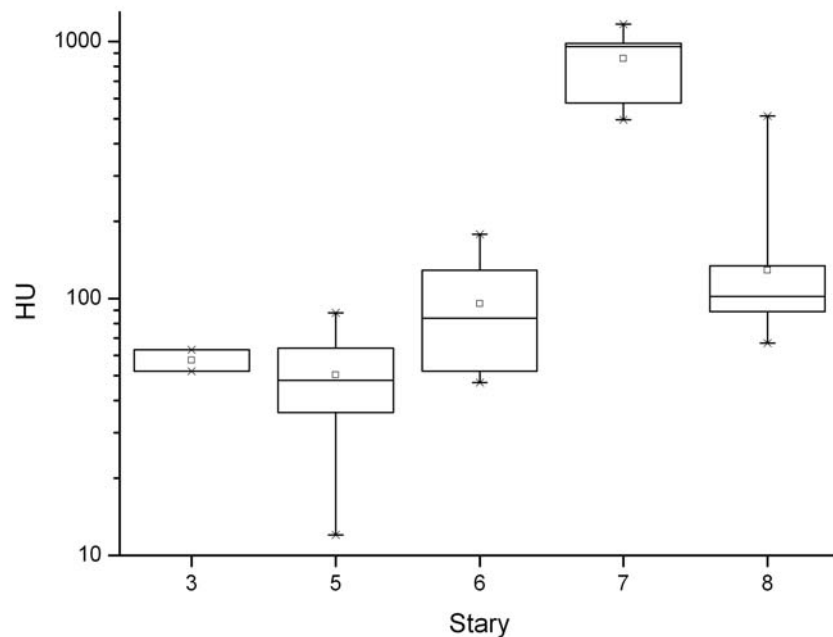


Abbildung 26: Boxplots computertomographisch ermittelter Röntgenabsorptionswerte (logarithmiert) verschiedener atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

In den nach Stary differenzierten atherosklerotische Wandalterationen gegen ihre Röntgenabsorptionswerte logarithmisch aufgetragen (s. Abbildung 26) bzw. weiter unten angeführten logistischen Regressionsanalysen (s. Abbildung 27) imponierten Lipidplaques (Stary III, V) mit medianen Dichtewerten zwischen 12 und 88 HU. Thrombembolische Gewebe entsprechend Stary VI wiesen mediane Werte > 47 sowie < 178 HU auf. Für fibrotische Läsionen (Stary VIII) waren Dichten im Bereich zwischen 67 und 513 HU abgrenzbar, wobei diese starke Dispersion aus einem einzigen Ausreißer mit 513 HU resultierte. Die verbleibenden Mediane der computertomographisch gescanten Stary VIII - Plaques waren zwischen 67 und 158 HU zu lokalisieren und imponierten daher insbesondere im Bereich der zweiten und dritten Quartile als relativ kompakt. Kalzifizierte atherosklerotische Wandumbauten (Stary VII) zeigten mediane Dichten > 496 HU. Insgesamt kann lediglich bei Messwerten < 47 HU im Sinne einer vorherrschend lipoiden Transformation und > 513 im Sinne einer Kalzifikation über computertomographische Messungen eine eindeutige Gewebediagnose gestellt werden; dies primär aufgrund nicht vorhandener Abgrenzbarkeit thrombembolischer von lipidhalten sowie fibrösen Strukturen, was sich auch in niederen Schätzwerten und Standardfehlern für die Chancenverhältnisse dieser Paare

widerspiegelt. Zum anderen aber auch aufgrund mangelnder Differenzierbarkeit der Gewebe Lipid und Fibrose, da sich deren mediane Messwerte zwischen 60 und 90 HU überschneiden.

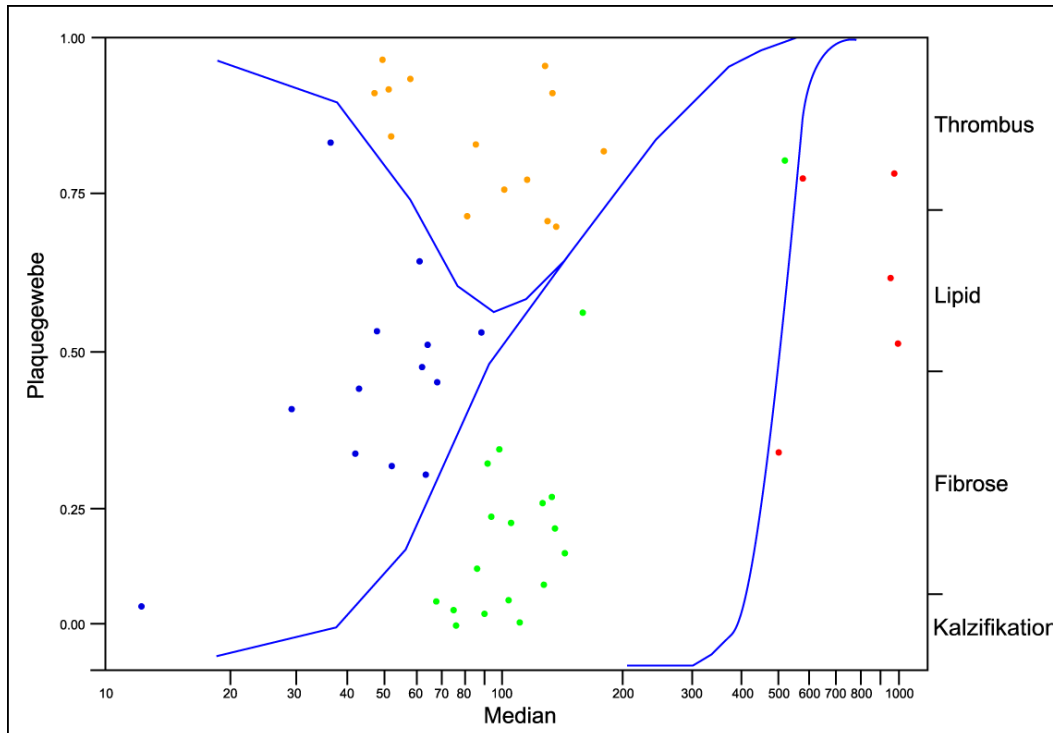


Abbildung 27: Über mediane Dichtewerte durchgeführte computertomographische Differenzierung (logarithmiert) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

So wurden alle 6 Kalzifikationen korrekt erkannt. Von den 18 fibrotischen Gefäßumbauten wurden 14 auch als solche diagnostiziert, während statistisch eine als Kalzifikation, eine als Lipid und zwei als Thrombus missinterpretiert wurden. Weiterhin wurde von 13 Lipidplaques nur einer als fibrotisch falsch eingeschätzt. Die 14 existenten Stary VI - Läsionen konnten in nur einem Fall richtig eingeordnet werden, wohingegen 8 Fehldiagnosen Fibrose und 5 Lipid lauteten. Daraus errechnet sich ein Kappa-Index von 0,51. Es besteht also eine deutliche Übereinstimmung beider Methoden, was wohl primär einer Sensitivität des MDCT hinsichtlich einer Thrombusdetektion von nur 0,07 anzulasten ist. Es ergeben sich ferner für Kalzifikationen eine Sensitivität von 1, für Fibrosen von 0,78 und für Lipide von 0,92. Insgesamt liegt sie für alle Entitäten bei 0,65. Die Spezifität liegt für thrombembolische Alterationen bei 0,59, für kalzifizierte bei 0,98, für fibrotische bei 0,73 und für lipide bei 0,84.

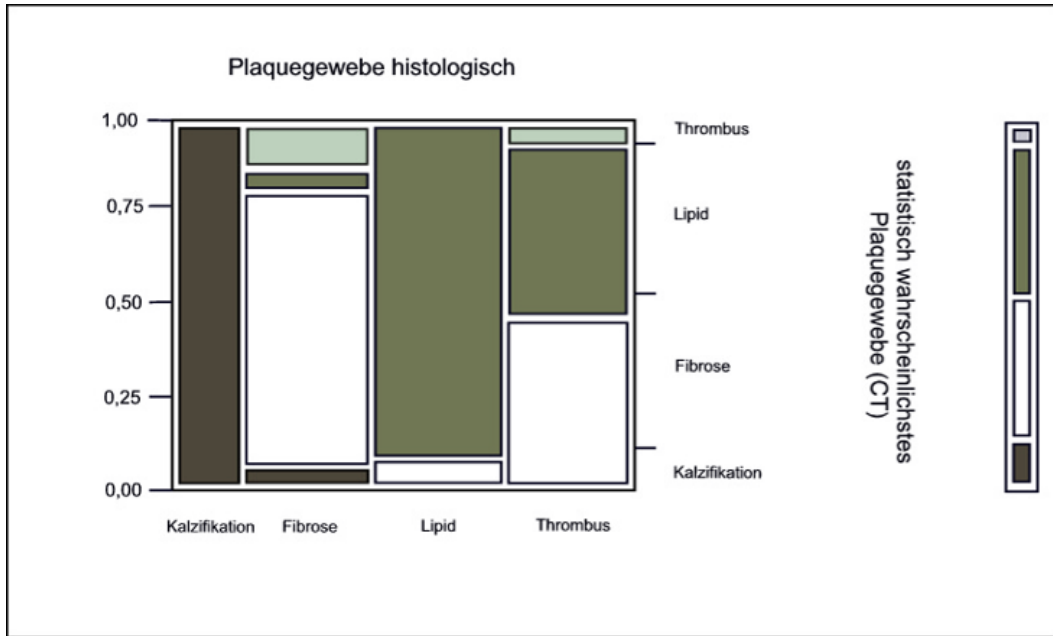


Abbildung 28: Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plauegewebe gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plauegewebe aufgetragen

Tabelle 6: Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plauegewebe gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plauegewebe aufgetragen

	<i>Kalzifikation</i>	<i>Fibrose</i>	<i>Lipid</i>	<i>Thrombus</i>	
Kalzifikation	6 100,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	6
Fibrose	1 5,56	14 77,78	1 5,56	2 11,11	18
Lipid	0 0,00	1 7,69	12 92,31	0 0,00	13
Thrombus	0 0,00	8 57,14	5 35,71	1 7,14	14
	7	23	18	3	

Ein weiterer Klassifizierungsversuch der histopathologischen ex vivo Daten nach Sary, die jeweils vorherrschende Plaquekonsistenz einer atherosklerotischen Läsion betreffend, ist unter Abbildung 29 und Tabelle 7 aufgeführt. Dabei wurden die der bereits weiter oben erläuterten logistischen Regressionsanalyse unterzogenen Daten weiter untergruppiert und erneut gegen die statistisch als am wahrscheinlichsten ermittelte Plaquekonsistenz kontingenztisch ausgewertet.

Von insgesamt 51 Wandumbauten ließen sich 6 Fälle ($\approx 12\%$) in eine harte, 32 ($\approx 63\%$) in eine intermediäre sowie 13 ($\approx 24\%$) in eine weiche Konsistenz einordnen.

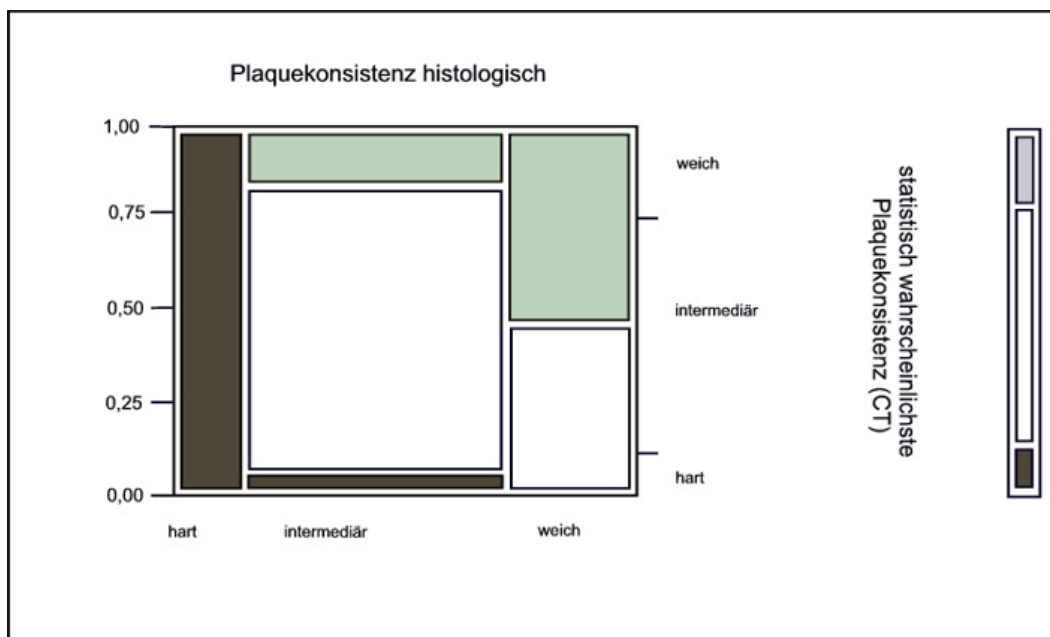


Abbildung 29: Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plaquekonsistenzen gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plaquekonsistenzen aufgetragen

Dabei gelang es dem Computertomographen, alle sechs harten Plaques entsprechend Sary VII, wie bereits weiter oben aufgeführt, mit einer Sensitivität von 1 richtig einzuordnen. Die Spezifität betrug 0,98. Von den 32 intermediären atherosklerotischen Transformationen (Sary VIII, VI) wurden 26 korrekt erkannt, währenddessen eine als hart und 5 als weich falsch negativ diagnostiziert wurden. 7 der 13 weichen Läsionen (I, II, III, IV, V) konnten als solche erkannt werden. 6 wurden fälschlicherweise unter intermediär subsummiert. Aus dem Gesagten ergibt sich eine Sensitivität von 0,76 für alle drei Konsistenzen. Für die intermediären Entitäten

errechnet sich hieraus eine Sensitivität / Spezifität von 0,81/0,68 sowie für die weichen eine von 0,54 / 0,87. Insgesamt ergibt sich ein Kappa - Index von 0,56.

Tabelle 7: *Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plaquekonsistenzen gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plaquekonsistenzen aufgetragen*

	<i>hart</i>	<i>intermediär</i>	<i>weich</i>	
hart	6 100,00	0 0,00	0 0,00	6
intermediär	1 3,12	26 81,25	5 15,62	32
weich	0 0,00	6 46,15	7 53,85	13
	7	32	12	51

4.4.2 Magnetresonanztomographische Differenzierung

4.4.2.1 T1 - Wichtung (t1 se) / nativ

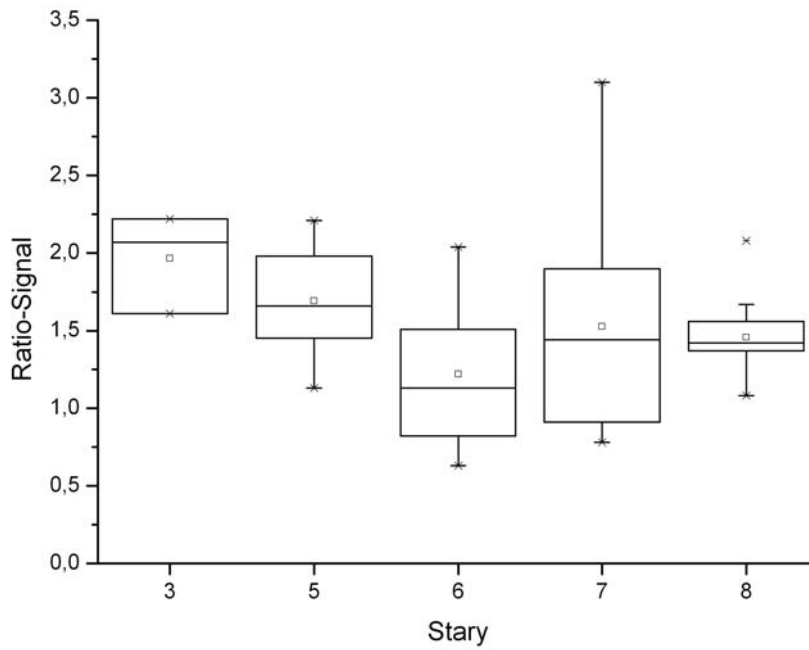


Abbildung 30: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

Unter diesen nativen T1 - Spin - Echo - Sequenzen ergeben sich Signalratios der weiter unten als Lipid subsummierten Stary III - und IV - Plaques von im Mittel 1,94 bzw. 1,71. Diese liegen damit deutlich über den Mittelwerten der verbleibenden drei Läsionstypen (Stary VI 1,18, Stary VII 1,53 und Stary VIII 1,41). Die Mediane zeigen hiervon keine gravierende Abweichung. Auch die Box dieser lipoiden Gefäßwandalterationen selbst, d.h. die Spannbreite der ermittelten Ratios, die zwischen oberer und unterer Quartile liegen, lässt sich hierbei über einen Bereich von 1,4 bis 2,25 gut gegen thrombotische und fibrotische Veränderungen abgrenzen, deren oberes Quartil im Bereich von jeweils etwa 1,53 und deren unteres bei 0,75 (VI) bzw. 1,3 (VIII) liegt. Allerdings weisen sämtliche Wandtransformationen aufgrund stark abweichender Extremwerte (Whiskers) eine gemeinsame Schnittmenge ihrer Ratios auf. So reichen Meßwertr ratios in dieser Wichtung bei Stary III - Läsionen von 1,65 bis 2,26. Die ebenfalls lipidhaltigen Stary V - Plaques weisen maximale Werte von 1,14 bis 2,25, Thromben (VI) von 0,61 bis 2,05,

Kalzifikationen (VII) von 0,73 bis 3,12 und fibrotische Läsionen von 1,1 bis 1,58 auf.

Dieser Sachverhalt manifestiert sich deutlicher in der weiter unten aufgeführten logistischen Regressionsanalyse. Hierbei scheint statistisch keine Zuordnung der Messwertratio zu den vier verschiedenen Plauegeweben möglich zu sein, da sich diese über den gesamten in x - Richtung aufgetragenen Messbereich ziehen.

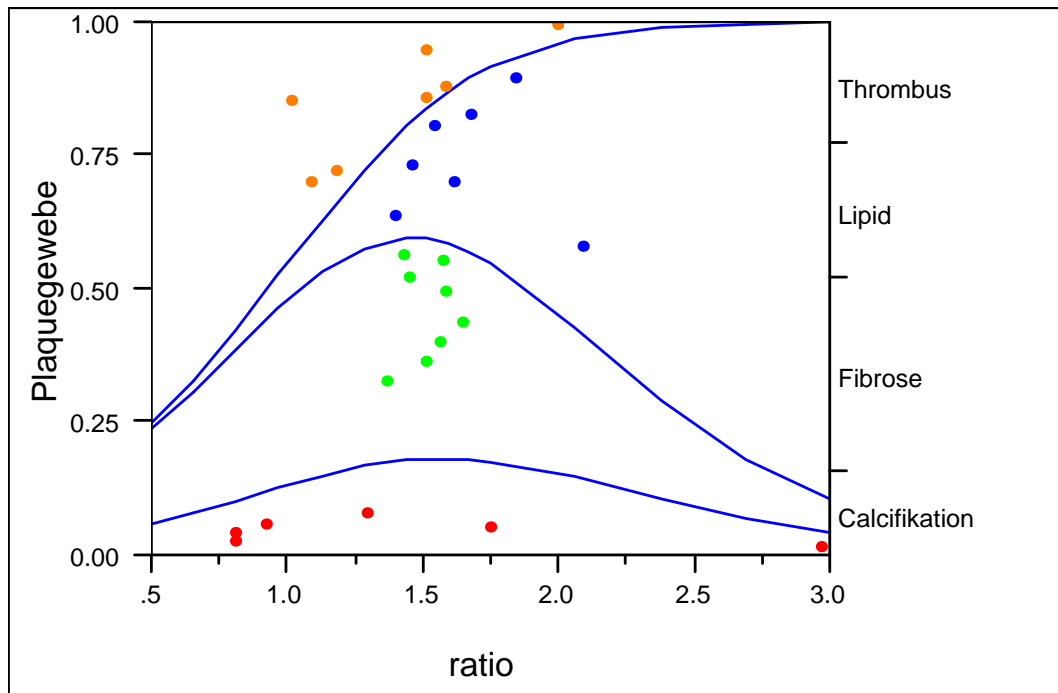


Abbildung 31: Magnetresonanztomographische Differenzierung (t_1 se) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

4.4.2.2 T1 - Wichtung, Fettsättigung (t1 se fs) / nativ

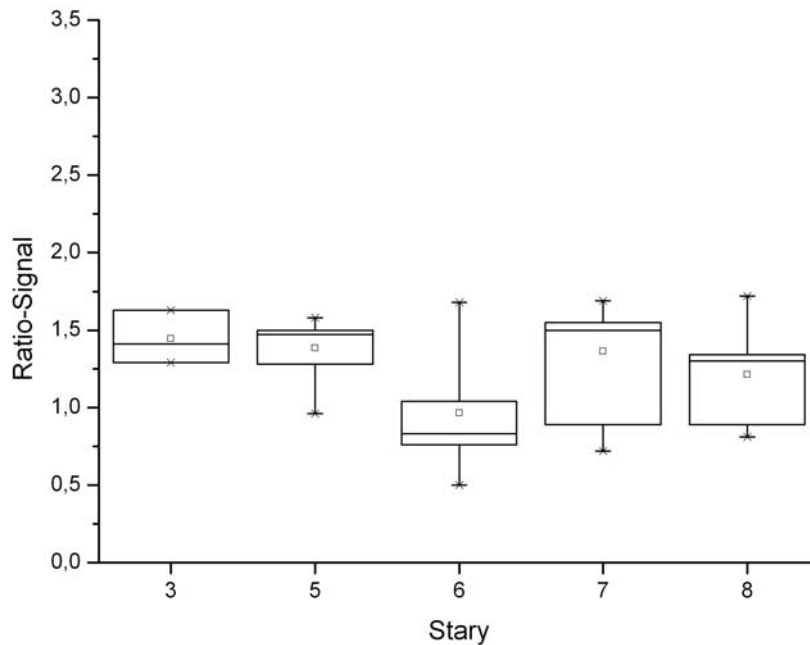


Abbildung 32: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se fs) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

Werden die Signalratios atherosklerotischer Plaques über T1 - Spin - Echo - Wichtungen mit Fettsättigung bestimmt, ergeben sich mittlere Messwerte von 1,35 und 1,47 bei lipoiden Gefäßwandläsionen entsprechend Stary III und V. Für thrombembolische Veränderungen (VI) lassen sich Mittelwerte von 0,85, für Kalzifizierungen (VII) von 1,32 und für fibrotischen Wandelalterationen von 1,21 abgrenzen. Die Mediane liegen hierbei bei 1,4 (III), 1,45 (V), 0,8 (VI), 1,49 (VII) und 1,29 (VIII). Die oberen und unteren Quartilen sind mit Ausnahme der Stary VI - Plaques relativ homogen zwischen 0,65 und 1,63 lokalisierbar. Auch die Whiskers weisen deutliche Überschneidungen auf, so dass sich erneut keine Schlüsse aus einer logistischen Regressionsanalyse ziehen lassen (s. Abbildung 33).

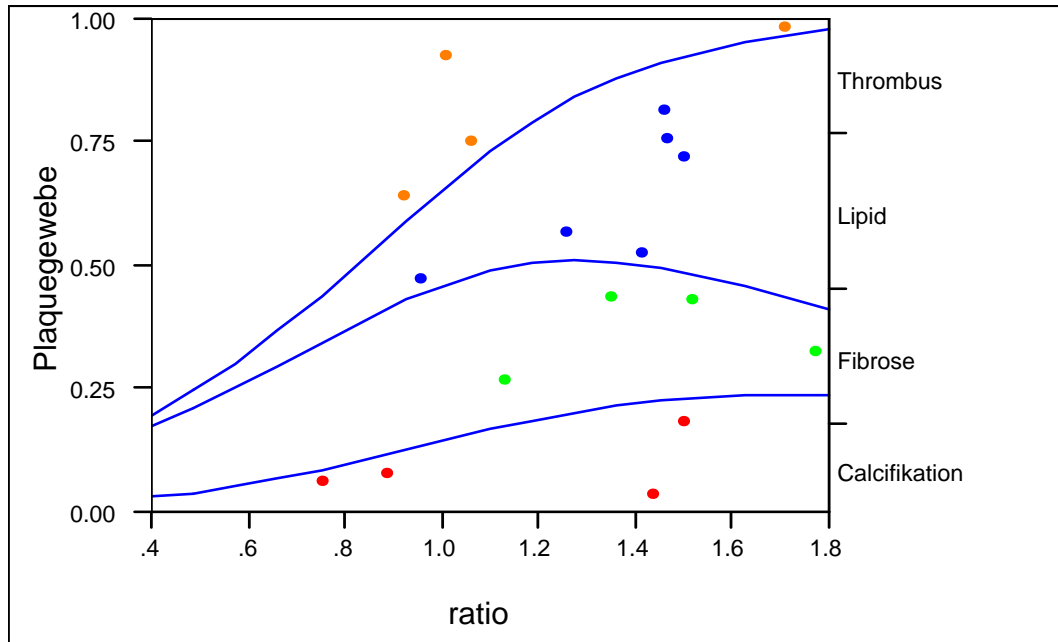


Abbildung 33: Magnetresonanztomographische Differenzierung (t_1 se f_s) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

4.4.2.3 T2 - Wichtung (tse 15 db t2) / nativ

Die Größe der Signalwertrios dieser schematischen Häufigkeitsverteilung der nativen T2 - Wichtungen liegen insgesamt deutlich unter denen von T1 - Sequenzen. So sind Mittelwerte von 0,75 und 0,8 bei lipidhaltigen Wandumbauten, von 0,75 bei hämorrhagischen Geschehnissen, von 0,78 bei Kalzifikationen und von 0,7 bei Fibrosen auszumachen. Auch die Mediane weichen hiervon nur wenig ab. Lediglich bei Stary VII - Plaques ergibt sich eine Differenz von 0,12. Bei diesen atherosklerotischen Plaques manifestieren sich fernerhin in diesen Sequenzen die größten Lageabweichungen der Extremwerte, die sich von 0,45 bis 1,25 erstrecken. Die 25. bzw. 75. Perzentile befindet sich jeweils im Bereich von 0,65 bis 0,82 (III), von 0,71 bis 0,95 (V), von 0,64 bis 0,82 (VI), von 0,59 bis 0,85 (VII) bzw. von 0,61 bis 0,77 (VIII). Regressionsanalytisch ergeben sich somit innerhalb der einzelnen Größen wie bereits weiter oben parallel zur Abszisse verlaufende Messpunkte mit jeweils analoger Streuung in x - Richtung.

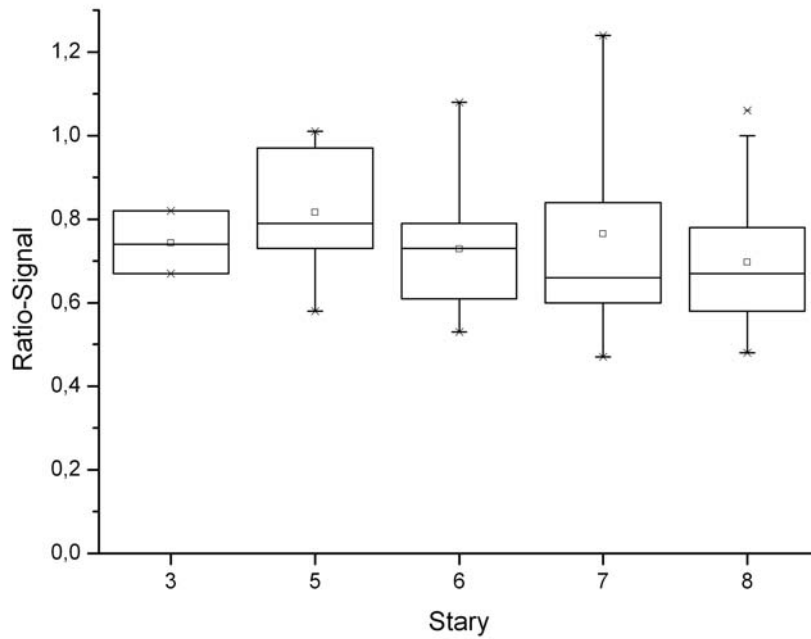


Abbildung 34: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (tse 15 db t2) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

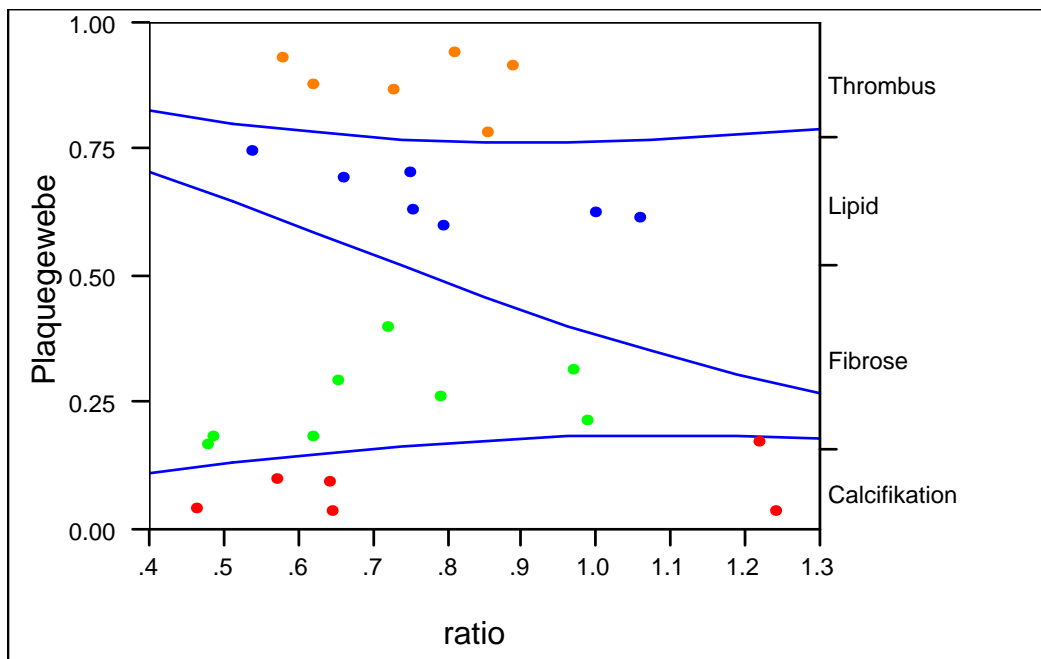


Abbildung 35: Magnetresonanztomographische Differenzierung (tse 15 db t2) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

4.4.2.4 T2 - Wichtung, Fettsättigung (tse 15 db t2 fs) / nativ

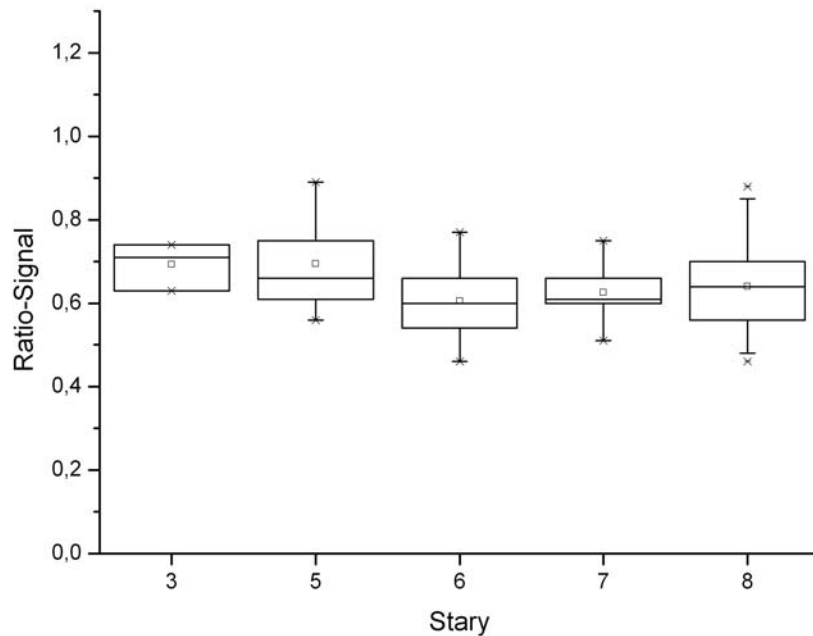


Abbildung 36: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (tse 15 db t2 fs) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

Wie auch in der bereits weiter oben angeführten T2 - Wichtung ist in dieser T2 - gewichteten Sequenz unter Fettsättigung ein insgesamt relativ niedriges Signalniveau auszumachen. So imponieren bei allen vier zu differenzierenden Entitäten mittlere bzw. mediane Ratios zwischen 0,61 und 0,72. Fernerhin liegen die 25. sowie 75. Perzentilen für sämtliche in dieser Studie nach Stary klassifizierten Wandumbauten in einem Bereich von 0,52 (VI) bis 0,73 (V). Stark divergierende Extremwerte (0,47, 0,84) weisen insbesondere fibrotisierte atherosklerotische Transformation auf. Jedoch sind auch bei Stary V - , VI - und VII - Läsionen relativ große Ausziehungen der Whiskers zu beobachten. Daher ergibt sich insgesamt abermals keine klare Abgrenzbarkeit einzelner Plaquegewebe, so dass analog über eine logistische Regressionsanalyse diesbezüglich ebenfalls keine Aussagen möglich sind. Es resultiert somit desgleichen eine zu große Streuung bei gemeinsamer Schnittmenge der einzelnen Messwerte.

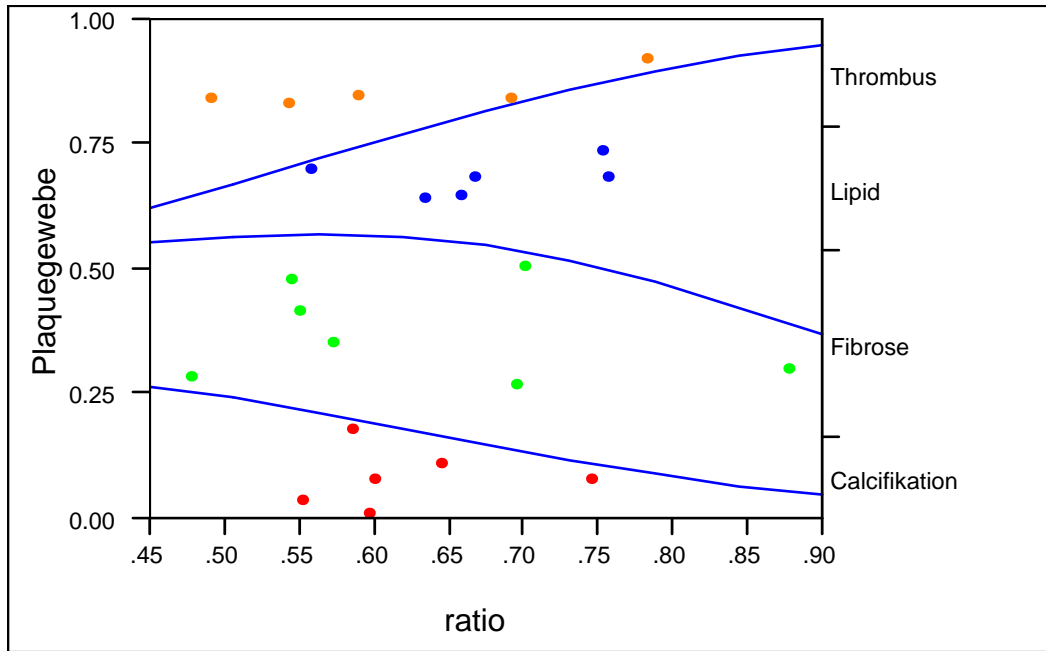


Abbildung 37: Magnetresonanztomographische Differenzierung (tse 15 db t2 fs) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

4.4.2.5 T1 - Wichtung (t1se) / kontrastverstärkt

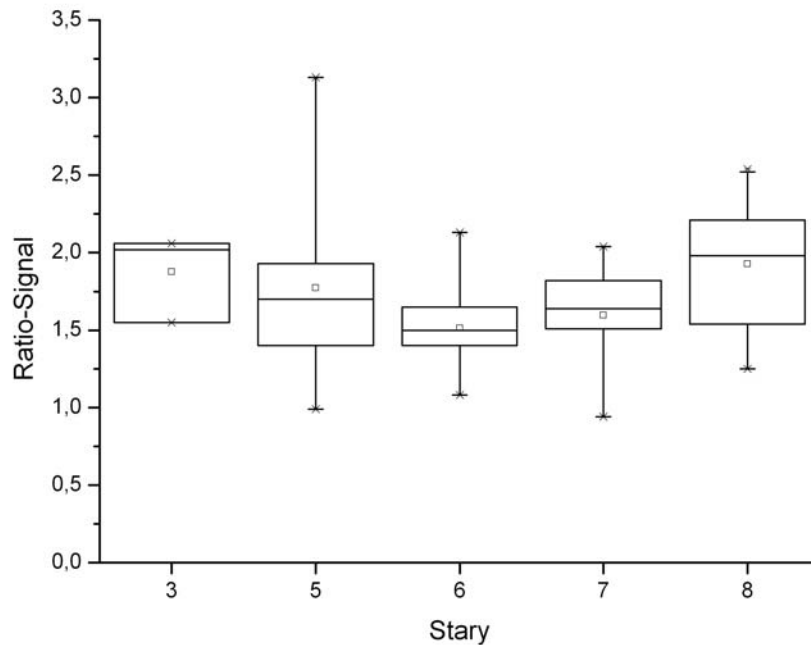


Abbildung 38: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se unter Kontrastmittelapplikation) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

Eine Kontrastmittelapplikation scheint im Vergleich zu den nicht kontrastverstärkten T1 - Sequenzen zumindest statistisch keinerlei Vorteil zu bringen. So ergibt sich auch in dieser kontrastverstärkten T1 - gewichteten Spin - Echo - Sequenz eine relativ einheitliche Lage der Mittelwerte bzw. Mediane der zu differenzierenden vier Entitäten (Lipid (III, V): 1,86 / 2,0, 1,76 / 1,71, Thrombus (VI): 1,48 / 1,51, Kalzifikation (VII): 1,65 / 1,64, Fibrose (VIII): 1,95 / 1,92). Ebenso verhalten sich die oberen und unteren Quartilen der ermittelten Signalratios. Stary III - Plaques imponieren mit Messwerten von 1,55 und 2,05. Bei Stary V - Läsionen wurden 25. bzw. 75. Perzentilen im Bereich von 1,41 bis 1,97, bei hämorrhagischen Aggregationen von 1,35 bis 1,6, bei Kalzifikationen von 1,56 bis 1,77 und bei Fibrosen von 1,52 bis 2,25 errechnet. Die größte Streuung einzelner Ratios wird dabei bei lipidhaltigen Läsionen, die histologisch eine fibröse Kappe aufweisen (V), mit Extremwerten von 0,9 bis 3,14 offensichtlich. Regressionsanalytisch ist damit statistisch keine weitere Aussage möglich.

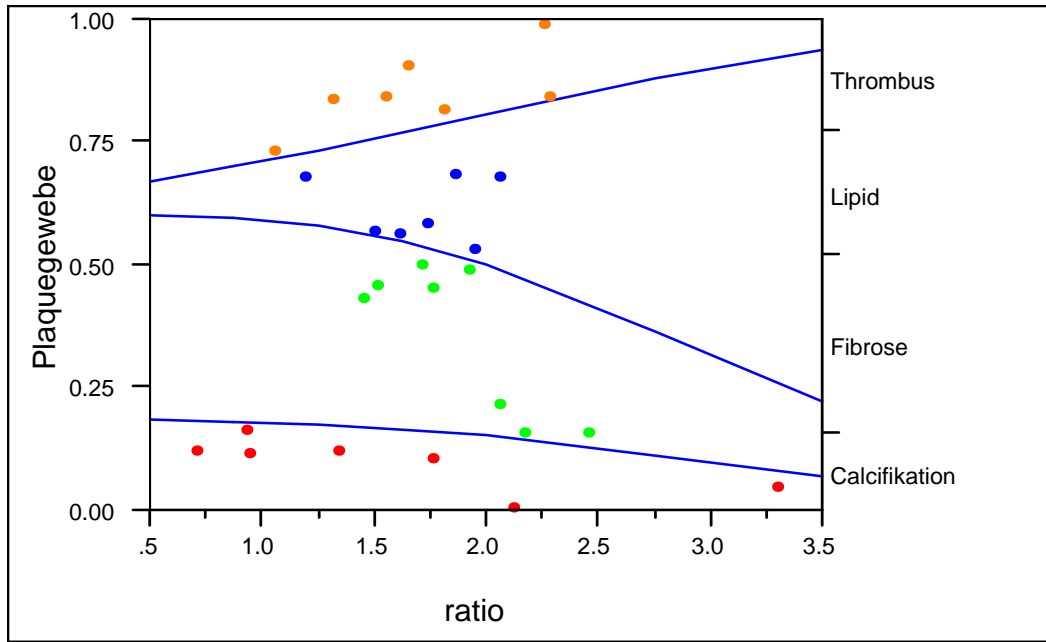


Abbildung 39: Magnetresonanztomographische Differenzierung (t1 se unter Kontrastmittelapplikation) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

4.4.2.6 T1 - Wichtung, Fettsättigung (t1 se fs) / kontrastverstärkt

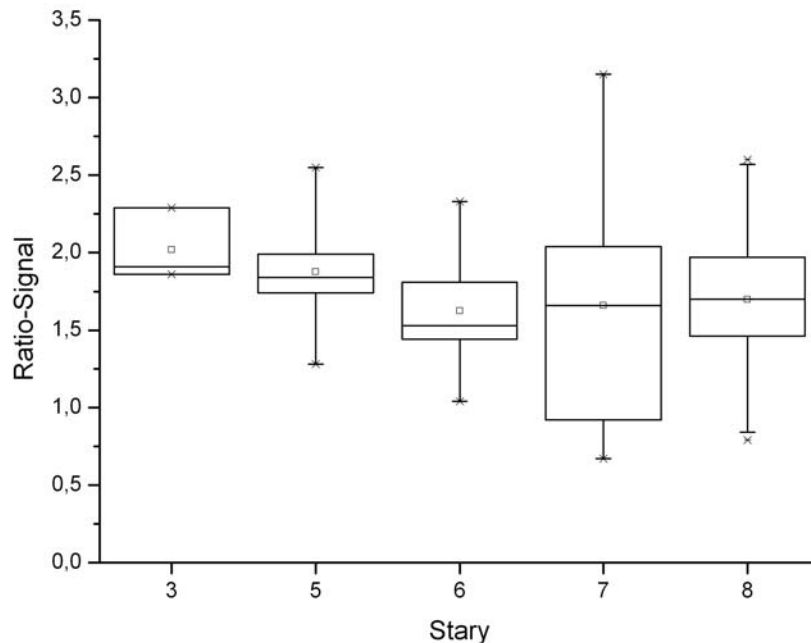


Abbildung 40: Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se fs unter Kontrastmittelapplikation) atherosklerotischer Läsionen nach Stary [47]

Innerhalb dieser Sequenzen imponieren lipidhaltige atherosklerotische Plaques entsprechend Stary III und V mit Mittelwerten von 2,0 und 1,91 sowie Mediane von 1,93 bzw. 1,85. Thromben (VI) weisen mittlere Signalratios von 1,69 sowie mediane Messwerte von 1,5 auf. Aus den Messreihen kalzifizierter (VII) und fibrotischer (VIII) Wandumbauten errechnen sich Mittelwerte sowie Mediane von 1,75 und 1,75. 50 % aller Beobachtungen fallen hierbei in einen Bereich zwischen 1,87 und 2,31 (III), 1,71 und 2,04 (V), 1,42 und 1,78 (VI), 0,95 und 2,11 (VII) sowie 1,54 und 2,05 (VIII), so dass kalzifizierte Plaques in T1 - gewichteten magnetresonanztomographischen Aufnahmen unter Fettsättigung die größte Lagevariabilität aufweisen. In diesem Sinne ist auch die Extremwertverteilung der einzelnen Gewebsgrößen zu interpretieren: lipoide Gefäßwandtransformationen zeigen Whiskers von 1,85 und 2,31 (III) und 1,26 und 2,54 (V), hämorrhagische Veränderungen (VI) von 1,05 bis 2,31, Kalzifikationen (VII) 0,7 bis 3,28 und Fibrosen (VIII) von 0,87 bis 2,64. In Abbildung 41 werden ähnliche Resultate deutlich.

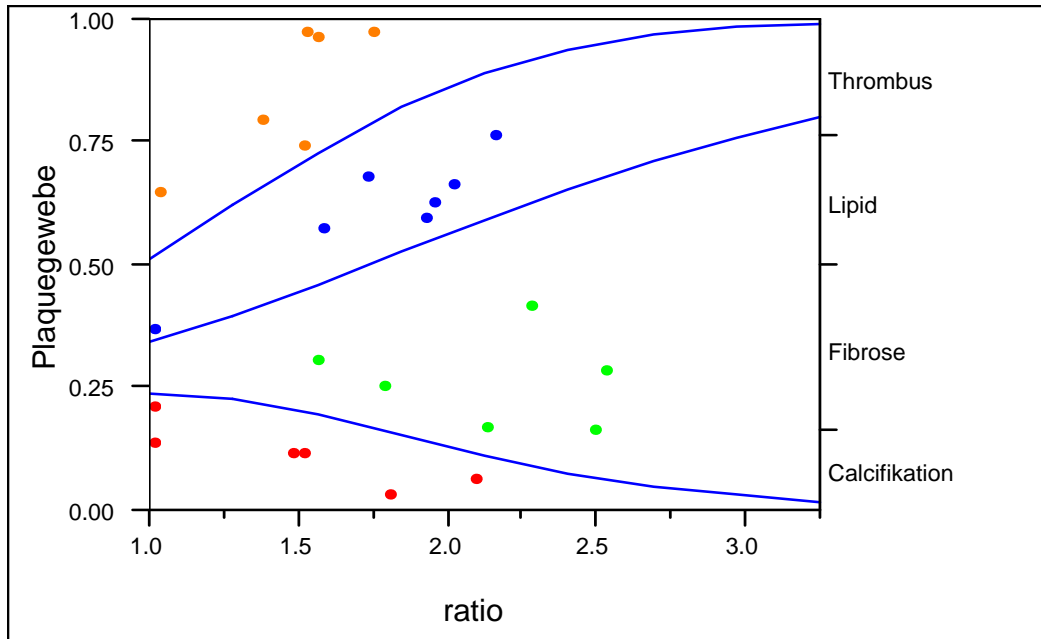


Abbildung 41: Magnetresonanztomographische Differenzierung (t_1 se fs unter Kontrastmittelapplikation) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe

5 Diskussion

5.1 Kontrastmittelstudien im Vorfeld

Die deutlich höheren Röntgenabsorptionswerte der 2 mm Gefäßphantome im Vergleich zu den 4 mm messenden legt die Vermutung nahe, dass aufgrund zu geringer Auflösung der quadratischen Voxel innerhalb der nur rund bzw. ellipsoid konfigurierbaren ROI die Wandung der kleineren Lumina permanent mitgemessen wurde und sich somit mit den Dichtewerten des Kontrastmittels summierte. Daher ließen sich auch innerhalb der ausschließlich mit NaCl gefüllten 2 mm Schläuche Dichten um 300 HU messen, während die 4 mm NaCl enthaltenden Phantome mit werten um 60 HU vergleichsweise deutlich hypodens imponierten. Wurden nun selektiv die Röntgenabsorptionswerte der Wandungen mit einer fokaler messenden ROI bestimmt, die lediglich einen einzigen Voxel auswertet, manifestierten sich diese Materialien in der Tat als relativ dichte Strukturen mit im Mittel 250 HU. Auch im Falle der magnetresonanztomographisch bestimmten intraluminalen Signalwerte zeichnet sich diese Entwicklung ab. Da Multihance[®] als paramagnetisches Pharmazeutikum

weitgehend nur T1 - Relaxationswerte beeinflusst und diese Vorstudien daher auch ausschließlich mit T1 - gewichteten Sequenzen durchgeführt wurden, imponiert hierbei allerdings scheinbar ein relatives Absinken der Signalintensität im Inneren der 2 mm Phantome. Das PVC bzw. Silikon der Phantomwände enthält deutlich weniger Wasserstoffatome als die intraluminal liegenden Kontrastmittelverdünnungen und emittiert somit auch deutlich weniger Signal, so dass sich durch das permanente messtechnische Miteinbeziehen dieser Signalwerte auch insgesamt niedrigere Signalwerte ergeben.

Als Konsequenz wurde in den daraufhin folgenden MRT - und MDCT - Angiographien eine neue Form von ROI gewählt, die nicht mehr aus einem kreis-, oder ellipsenförmigen Volumen die Mittelwerte mit Standardabweichungen der darin befindlichen Voxel ermittelt, sondern lediglich punktuell einen einzigen Voxel zur Messung nutzt. Dadurch wurden Opazitäten und Signale auch von Strukturen unter 2 mm Durchmesser bestimmbar, aber auch mehrere Messungen pro Plaque nötig, um weiterhin mit Mittelwerten bzw. in dieser Studie mit Medianen arbeiten zu können.

Leider lagen der Herstellerfirma beider Kontrastmittel (Bracco - byk Gulden[®], Konstanz, Deutschland) auch keine Kompatibilitätsdaten zur Interaktion von Imeron[®] und Multihance[®] vor. Allerdings besäße auch Gadobensäure selbst eine starke Röntgenabsorption, so dass unter Multihance[®] - Beimischung die Röntgendichte der Imeron[®] 400 / NaCl - Mischung eigentlich eher steigen müsste. Ein Ausfallen der Kontrastmittel erscheine eher unwahrscheinlich, da es sich bei beiden Produkten um chemisch sehr stabile Verbindungen handele, die auch unter Stressbedingungen kaum Jod bzw. Gadobensäure freisetzen, so dass der beobachtete Effekt am ehesten durch das Entstehen zweier Phasen innerhalb der Gefäßphantome zu erklären wäre. Daraus würde sich auch die Tatsache begründen, dass bei sehr starken Imeron[®] 400 - Verdünnungen (>1 / 100) kaum eine Beeinflussung auszumachen ist, während bei geringeren Verdünnungen ein zunehmend starker Abfall der Röntgenabsorptionswerte unter Multihance[®] - Beimischung imponiert. Allerdings erscheint diese Messserie mit zwei Scans über den gesamten Verdünnungsbereich statistisch wenig aussagekräftig und weiterhin in vivo auch wenig relevant, da kaum eine Anwendung vorstellbar ist, bei der sowohl ein MRT - wie auch ein CT - Kontrastmittel einem Patienten zeitgleich zu infundieren wäre.

5.2 Plaquemorphologien

5.2.1 Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien

Lumenokklusionen scheinen insbesondere durch die intra- und postläsional nicht mehr nachweisbare Hyperintensität des sich vor der Okklusion nach retrograd aufstauenden Kontrastmittels hervorragend abgrenzbar zu sein. Leider führt der konsekutiv postläsionale Mangel an Kontrastmittel im weiteren Gefäßverlauf zu einer optisch deutlich schlechteren Beurteilbarkeit atherosklerotischer Prozesse. So sind drei der vier beschriebenen plaquemorphologischen Fehldiagnosen in direkter Folge von Gefäßokklusionen lokalisiert. Suboptimal imponiert insbesondere die Differenzierbarkeit konzentrischer von exzentrischen Veränderungen und umgekehrt. Da sich die beiden Formen morphologisch sehr ähnlich sind und nach den Erfahrungen des Autors fließende Übergänge ineinander existieren, ergeben sich innerhalb dieser Kategorien die meisten Verwechslungen. Häufig erscheint schon die mikroskopische Bestimmung exzentrischer und konzentrischer Morphologien reine Interpretationssache zu sein. Wiederholt finden sich hierbei auch intramurale Dissektionen, so dass das dortige Eindringen des Kontrastmittels zu Fehldiagnosen führt, da das MDCT Intima und Media nicht zu differenzieren vermag. Trotz der relativ geringen Anzahl flächiger Veränderungen, die in die Auswertung eingingen, offenbart die computertomographische Charakterisation dieses Typus deutliche Schwächen. Sämtliche MDCT - angiographisch untersuchten flächigen Umbauten bestehen dabei strukturell aus thromboembolischem Material (Stary VI), das nur einen subtotalen Embolisationsprozess des Gefäßlumens ausgelöst zu haben scheint. Bei beiden Fehldiagnosen ist hierbei gleichfalls unmittelbar in Richtung retrograd eine Okklusion nachweisbar, so dass dadurch im weiteren Verlauf nicht nur eine intraluminale Kontrastanhebung weitgehend ausbleibt, sondern post mortem entstandene Blutkoagel über den zur Perfusionsextraktion nötigen permanenten Kontrastmittelfluß nicht ausgespült werden können und somit in dem zu angiographierenden Gefäß verbleiben. Eine Unterscheidung post mortem koagulierten Blutes von intravital entstandenen Thromben erscheint daher zumindest mittels computertomographischer Bildgebung unmöglich. Da nicht an die Gefäßwand adhäriertes extramurales Material während des histologischen Aufarbeitungsprozesses ausgewaschen wird, können Blutkoagel mikroskopisch nicht mehr nachgewiesen werden, was in der Konsequenz zu den geschilderten Alterationen führt.

5.2.2 Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien

Aus dem in 4.2.2 Geschilderten lassen sich zunächst ähnliche Tendenzen - wenn auch auf anderem Niveau - wie unter 5.2.1 ableiten: Okklusionen und konzentrische Veränderungen lassen sich relativ gut abgrenzen, während exzentrische und insbesondere flächige atherosklerotische Prozesse deutlich schlechter, letztgenannte eher zufällig auszumachen sind. Eine totale Verlegung des Lumens ist auch hier über eine konsekutiv ausbleibende Kontrastmittelperfusion nach anterograd nachweisbar. Die drei falsch negativen Diagnosen entfallen zu gleichen Teilen auf die verbleibenden drei Merkmalsausprägungen konzentrisch, flächig und exzentrisch, so dass hierdurch kein potentieller Trend bzw. Kausalzusammenhang ableitbar wird. Das gleiche Bild sowohl bei den konzentrischen als auch bei den exzentrischen Gefäßumbauten: Die Fehldiagnosen verteilen sich relativ homogen auf die jeweils drei verbleibenden Plaquemorphologien. Flächige, thrombembolische Anlagerungen erscheinen hier de facto als kernspintomographisch nicht nachweisbar. Diesbezüglich scheint im Wesentlichen die deutlich schlechtere Bildauflösung für das massiv schlechtere Abschneiden der Magnetresonanztomographie entscheidend gewesen zu sein. Da der mittlere Innendurchmesser der untersuchten Gefäße 1,6 x 2,1 mm (s. 5.3.2) beträgt, ist es bei einer MRT - Voxelgröße von 0,5 x 0,4 x 5,0 mm kaum wahrscheinlich, dass intraluminale Strukturen statistisch signifikant auch als solche erkannt werden können. Somit erscheinen mit dem momentanen Stand der MR - Technik Gefäße ab einer Größe der A. poplitea schon als nicht mehr ausreichend auflösbar, um eine sichere Aussage über strukturelle Wandalterationen treffen zu können. Insbesondere an quoad vitam bedeutsameren Arterien, wie den Koronarien und Karotiden, bei denen fernerhin mit Bewegungsartefakten zu rechnen ist, die die Bildauflösung weiter verschlechtern. Der entscheidende limitierende Faktor stellt diesbezüglich die Feldstärke der Verwendung findenden Magnete dar. So ist es Shinnar et al. bereits 1999 experimentell gelungen mit einem 9,4 T - Gerät und einer Auflösung von 0,048 x 0,048 x 5,0 mm zu arbeiten [42]. Bis zum routinemäßigen Einsatz eines solchen Gerätes scheint es allerdings noch ein langer Weg zu sein.

5.3 Übereinstimmung der Messgenauigkeit beider Schnittbildverfahren

5.3.1 Abmessungen des maximalen und minimalen Gefäßdurchmessers

Retrospektiv erwiesen sich die vier ermittelten Ausreißer in der Differenz MRT - CT als MRT - Meßfehler. Um eine möglichst exakte Differenzierbarkeit intravasaler Strukturen sowie eine methodische Vergleichbarkeit beider radiologischer Verfahren zu erzielen, entstanden die magnetresonanztomographischen Messungen in Analogie zum MDCT kontrastmittelverstärkt als T1 - gewichtete Spin - Echo - Sequenz. Die betroffenen Gefäßabschnitte befanden sich nun innerhalb der angiographierten A. poplitea in unmittelbarer Nähe von nicht resiziertem, perivaskulärem Fettgewebe, das in der verwendeten T1 - Wichtung die Gefäßwände als signalintensive Struktur überstrahlte und durch die Kombination mit dem ebenfalls hyperintens imponierenden Kontrastmittel von intravasal her eine Abgrenzung der Gefäßwand deutlich erschwerte und somit die genannten Fehler bedingte. Auch episodisch auftretende, perivaskuläre Kontrastmittelkollektionen führten zu einer verminderten Abgrenzbarkeit.

Ferner werden die beschriebenen Alterationen der radiologischen und histologischen Verfahren durch einen Schrumpfungsprozess von Geweben erklärbar, wie er im Zuge der histologischen Aufarbeitung von Präparaten auftritt. So führen neben Dekalzifikationen auch Fixierungsabläufe zu einer Volumenabnahme der entsprechenden Gewebprobe um 10 - 16 % [16], [60]. In dieser Studie fanden EDTA sowie Formalin Anwendung. Die Gefäßpräparate unterlagen einer Schrumpfung von im Mittel 9 %. Daraus resultieren hohe Abweichungen der radiologisch bestimmten mittleren Gefäßdurchmesser, mittleren Differenzen und Bland - and - Altman - Plots von den mikroskopisch bestimmten. Da sich diese Präparationsartefakte aber konstant über alle Schnitte hinweg aufzeigen lassen, entstehen trotzdem hohe Korrelationskoeffizienten. Auch die Standardfehler (Standardabweichung der Mittelwerte) der Matched Pairs histol - CT sowie histol - MRT liegen als letztes Indiz hierfür etwa doppelt so hoch, wie es bei den radiologischen Verfahren der Fall ist. Ferner wurden die Gefäßpräparate, anders als es während der Scans der Fall war, zur feingeweblichen Aufarbeitung nicht perfusionsfixiert, so dass u. U. eine potentiell kollabierte A. poplitea mit einem elliptoiden Gefäßdurchmesser auf die Objektträger aufgezogen wurde. Auch daraus wären potentielle Messdivergenzen abzuleiten, obschon diese zu einer wesentlich niedrigeren Korrelation der radiologischen Verfahren mit der

Histopathologie führen würde, da die Konstanz der jeweils in etwa 9 % kleineren histopathologischen Messwerte verloren ginge.

5.3.2 Abmessungen des maximalen und minimalen Lumendurchmessers

Ein Blick auf die Kontingenzanalyse der kernspintomographisch bestimmten Plaquemorphologien (s. 5.2.1, 5.2.2) verdeutlicht die Ursache dieser sechs stark divergierenden Messpunkte: In vier kernspintomographischen Schnitten ist scheinbar keine Lumenokklusion abgrenzbar, obwohl die Histologie das Gegenteil beweist. Das MDCT hingegen ist in der Lage, sämtliche okklusiven atherosklerotischen Läsionen richtig zu diagnostizieren. Somit gibt das MRT in diesen vier Fällen Messwerte >0 an, während computertomographisch kein Lumen, also 0×0 mm ermittelt wird. Wird hieraus die Differenz MRT - CT gebildet, entsteht ein stark abweichender, positiver Messwert. In einem Fall führte die falsch positive Diagnose Okklusion seitens des Kernspins aufgrund eines nur sehr kleinen verbleibenden, real existenten Innendurchmessers allerdings zu einer weniger gravierenden Differenz. Die verbleibenden drei Negativausschläge resultieren aus einer umgekehrten Konstellation, in der keine Verlegung des Lumens existiert, die MRT - Schnittbilder aber im Sinne einer solchen zu interpretieren waren. Beide Effekte sind damit auch in den histol - MRT - Diagrammen abgrenzbar, fehlen aber in den histol - CT - Plots.

Nach wie vor zeigen die beiden Schnittbildverfahren ein sehr hohes Maß an Kohärenz, so dass beide - insbesondere bei morphologisch weniger komplexen Strukturverhältnissen - durchaus als gleichwertig bezüglich ihrer Messgenauigkeit zu betrachten sind. Erneut imponieren mit deutlicher Stringenz durchschnittlich um 9 % größere radiologisch ermittelte Abmessungen. Somit scheinen nicht nur Gewebe der Adventitia bzw. Media diesem Schrumpfungsprozess zu unterliegen, wie er im Falle der maximalen und minimalen Gefäßdurchmesser zu unterstellen ist, sondern auch komplexe atherosklerotische Plaques im Mittel um 9 % an Volumen zu verlieren.

5.4 Differenzierung der innerhalb einer atherosklerotischen Läsion vorherrschenden Gewebeart und Plaquekonsistenz anhand von Dichte- bzw. Signalmessungen

5.4.1 Computertomographisch ermittelte Plaquemorphologien

Das nur aufgrund des jeweils medianen Dichtewertes als statistisch am wahrscheinlichsten ermittelte Plaquegewebe, gegen die reale histopathologische Diagnose aufgetragen, verdeutlicht die computertomographisch nicht vorhandene Unterscheidbarkeit thrombembolischen Gewebes von fibrösem bzw. lipoidem. Eine Sensitivität von 0,07 sowie eine Spezifität für thrombotische Gewebe von 0,59 unterstreicht dies. Da hämorrhagische Strukturen streng genommen nicht als Atherosklerose im eigentlichen Sinne zu sehen sind - sie stellen keine Reaktion der Gefäßwand auf mechanische bzw. hämodynamische Einwirkungen dar, sondern ihre Genese ist über das Blutplasmas abzuleiten - resultiert daraus, wie unter 5.2.1 gezeigt, nicht nur eine äußerst schlechte Abgrenzbarkeit, sondern je nach Organisationszustand eine äußerst variable Opazität. So stellen Thromben initial Aggregate von Thrombozyten, Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten und Fibrinnetzen dar, die im Weiteren endothelialisieren, kapillarisieren sowie fibrosieren und sogar verkalken können. Insbesondere in Arterien kann thrombotisches Material aber auch über Jahre hinweg in einem unorganisierten Zustand als hyaliner Thrombus persistieren [7]. In dieser Studie zeigen lediglich zwei der 14 Stary VI - Läsionen keine Verkalkungen (s. Tabelle 16), die die ermittelten Röntgenabsorptionswerte deutlich erhöhen und damit verzerren. Dieses Phänomen scheint mutmaßlich auf einer Vorselektion des Patientenguts zurückführbar, da sämtliche Amputationen aufgrund einer pAVK im Stadium III bzw. IV durchgeführt wurden und daher mit sehr weit fortgeschrittenen atherosklerotischen Wandtransformationen und damit auch Thromben zu rechnen war.

Soll nun aber das MDCT als Prognosekriterium für eventuell bevorstehende thrombembolische Ereignisse dienen und vernachlässigt man daher die 14 in dieser Studie bereits eingetretenen hämorrhagischen Prozesse, würden Hochrisikoplaques (hier zumindest Stary V) mit hoher Sensitivität und auch Spezifität (0,92 / 0,96) diagnostizierbar. Von den oben aufgeführten 13 Lipidplaques wurden 11 als Stary V, d.h. hoch riskant bezüglich einer Ruptur, Fissur oder Erosion mit konsekutiver Thrombusanlagerung histopathologisch klassifiziert. Die verbleibenden 2 lipoiden Läsionen wurden in Sinne einer Stary - III - Transformation einge-

ordnet. Leider fanden sich keine Stary IV - Wandumbauten, so dass diese Studie über Charakterisation und Detektion dieser Hochrisikoläsionen keine Aussage zulässt. Allerdings besteht hier nach wie vor eine Grauzone zwischen 60 und 90 HU, in der computertomographisch ermittelte Dichtewerte von fibrotischen und lipoiden Alterationen eine gemeinsame Schnittmenge aufweisen und somit nicht zu differenzieren sind.

Ausschließlich kalzifizierte atherosklerotische Läsionen (VII) sind hiernach aufgrund ihrer hohen Dichtewerte computertomographisch mit sehr hoher Sensitivität und auch Spezifität (1 / 0,98) eindeutig diagnostizierbar. Aus diesen Überlegungen wurden mit dem sogenannten „Calcium - Score“ [2] ein Surrogatparameter entwickelt, über den man sich die diesbezüglich hohe diagnostische Güte dieses Schnittbildverfahrens als Screeningmethode zunutze machte (Fläche x Co-Faktor / 1 = 130 - 199 HU, 2 = 200 - 299 HU, 3 = 300 - 399 HU, 4 \geq 400 HU). Die nur suboptimale Abgrenzbarkeit der anderen drei Entitäten und damit auch der Hoch - Risiko - Plaques konnte somit umgangen und trotzdem eine Prognose im Sinne potentiell auftretender thromboembolischer Ereignisse gestellt werden. Eine Metaanalyse aller bis 2000 erschienenen koronarcomputertomographischen Publikationen des American College of Cardiology / American Heart Association zu dieser Thematik sieht ebenfalls in vaskulären Verkalkungen den am eindeutigsten zu diagnostizierenden Prognosefaktor bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse [32]. Da Atherosklerose eine generalisierte systemische Erkrankung darstellt, sollten diese auch auf extrakardiale Arterien wie der A. poplitea übertragbar sein. Dabei kam ein technisch etwas anderes CT - Verfahren, die Elektronenstrahl - Computertomographie (EBCT), zur Anwendung, die aber mit der hier verwendeten Mehrschichtspiral-Computertomographie sehr eng korreliert [5]. Fernerhin sei dieses Verfahren aus Praktikabilitäts- und finanziellen Gründen sowie geringer Invasivität gegenüber anderen nicht computertomographischen Methoden zu favorisieren [32]. Aus dem daraufhin herausgegebenen „Consensus Document on Coronary Calcification“ lassen sich aus „Calcium - Scores“ folgende Folgerungen ableiten:

- Ein negativer EBCT - Test macht die Gegenwart atherosklerotischer Plaques inklusive instabiler Plaques sehr unwahrscheinlich.
- Ein negativer Test ist hoch unwahrscheinlich in der Gegenwart einer signifikant lumenobstruierenden Erkrankung.
- Negative Tests treten bei der Mehrzahl der Patienten auf, die angiographisch normale Koronararterien aufweisen.

- Ein negativer Test geht einher mit einem niederen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 2 bis 5 Jahre.
- Ein positives EBCT bestätigt die Gegenwart von koronaren atherosklerotischen Plaques.
- Je größer die Kalkmenge, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer okklusiven KHK, aber es besteht keine Eins - zu - Eins - Beziehung und Befunde müssen nicht lagespezifisch sein.
- Die totale Kalkmenge korreliert am besten mit der totalen Menge an atherosklerotischen Plaques, obwohl die wahre "Plaquelast" unterschätzt wird.
- Ein hoher „Calcium - Score“ kann mit einem moderaten bis hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 2 bis 5 Jahre einhergehen.

Über die Mehrschicht - Detektor - Computertomographie konnten nun Schröder et al. bzw. Achenbach et al. auch in vivo sowie an bewegten Objekten eine nicht invasive, weitgehend artefaktfreie Gefäßdiagnostik betreiben. Mittels EKG - Triggerung, ggf. negativ chronotroper Medikation und inspiratorischem Atemstop, konnten am Beispiel der Koronarien Datenakquisitionszeiten erzielt werden, die eine Abgrenzung der Plaquekonsistenzen hart (419 ± 194 HU), intermediär (91 ± 21 HU) und weich (12 ± 26 HU) sowie eine enge Korrelation mit quantitativen koronarangiographischen Resultaten ermöglichten [1], [40].

Nach den hier vorliegenden Daten ist allerdings eine diagnostische oder prognostische Qualitätssteigerung über die Unterklassifikation histopathologischer Parameter nach der vorherrschenden Konsistenz einer atherosklerotischen Wandveränderung nicht zu erzielen. Da bei diesem Verfahren der - offensichtlich aufgrund zu starker Variabilität seiner Opazität - nicht abzugrenzende Thrombus / Embolus (Sensitivität 0,07), der mehr falsche als richtige Diagnosen verursacht (Spezifität 0,58), als intermediäre Läsion unterklassifiziert wurde, häufen sich nun Fehldiagnosen zuungunsten der weichen und damit lipoiden Veränderungen. Diese weisen nun hierbei die geringste Sensitivität auf und sind damit der entscheidende Faktor, der zu einer relativ schlechten Differenzierbarkeit der verschiedenen Plaquekonsistenzen führt. Leider ergibt sich aus dieser Vereinfachung der Plaquecharakteristika nur eine minimale Steigerung der Übereinstimmung zwischen statistischer Prognose und histopathologischer Realität. Auch eine Erhöhung der Sensitivität ist über diese

Methodik in nur ungenügendem Maße möglich. Sie bedingt sogar eine wesentlich schlechtere Diagnostizierbarkeit der klinisch hochrelevanten, da rupturgefährdeten, weichen Lipidplaques, so dass diese Verfahrensweise gar keine Vorhersage für potentiell bevorstehende thrombotische Ereignisse mehr ermöglicht.

5.4.2 Magnetresonanztomographisch ermittelte Plaquemorphologien

In keiner der hier durchgeführten nativen vier Wichtungen scheint über die Ratio Signal einer atherosklerotischen Wandtransformation / Signal des Ultraschallgels eine der zu differenzierenden Größen Fibrose, Kalzifikation, Lipid oder Thrombus klar abgrenzbar. Auch die Boxplots bzw. logistischen Regressionsanalysen der unter Kontrastverstärkung entstandenen T1 - gewichteten Spin - Echo - Sequenzen (t1 se, t1 se fs) erlauben diesbezüglich keine Charakterisierung, so dass sich eine weitere kontingenzanalytische Aufarbeitung erübrigt.

Allerdings sollen im Folgenden potentielle Kausalzusammenhänge sowie in einem eher deskriptiven Ansatz visuelle Differenzierungsmöglichkeiten der diversen Plaquekomponenten aufgezeigt werden.

Es ist bis dato in einer Vielzahl von Publikationen über eine durchaus gute ex vivo [10], [19], [28], [42], [49], [63], aber auch in vivo [15], [21], [30], [43], [50], [52], [62], [61] MR - tomographische Darstellbarkeit der auch in dieser Arbeit zur Unterscheidung anstehenden vier Hauptkomponenten humaner atherosklerotischer Läsionen berichtet worden. Allerdings wurden bei der großen Mehrzahl dieser Studien retrospektiv die histopathologischen mit den kernspintomographischen Befunden gematched und damit eine statistisch einfachere Verfahrensweise gewählt. Der hier Verwendung findende semiquantitative Ansatz, eine Gefäßwandtransformation über deren Signalverhalten zu charakterisieren, scheint weniger aufgrund von physikalischen als insbesondere aufgrund von rechnerischen Erwägungen gescheitert zu sein.

Da sich während der Kontrastmittelvorstudien eine deutliche Schwankung der ermittelten Signalwerte je nach Position des zu angiographierenden Objekts relativ zu den Spulen abzeichnete, wurde zur Errechnung einer Ratio bewusst perivaskulär lokalisiertes Ultraschallgel eingesetzt. Hierdurch konnte eine zwangsläufig im Zuge der Angiographien auftretende unterschiedliche Spulenausleuchtung der Arterien sowie das jeweilige Umgebungsrauschen der Sequenzen parallel nivelliert werden. Aus dem hohen Wasseranteil des Gels ergaben sich hohe Signalwerte, die dadurch deutlich effektiver variierende Spulenausleuchtungen zu korrigieren vermochten, als dies beispielsweise mit Luft als Korrekturfaktor der Fall

gewesen wäre. Wird nun in der Folge das Verhältnis der Signalwerte eines atherosklerotischen Plaques zu dem des orthogonal darunter befindlichen Sonographiegels gebildet, resultieren daraus sehr kleine Zahlenwerte, über die ein Wandumbau somit wohl nur suboptimal charakterisierbar wird. Es sind zwar durchaus auch in diesem Studienaufbau differenzierbare Signalwerte im Sinne einer „Signal - to - Gel - Ratio“ der unterschiedlichen Plaquekomponenten zu unterstellen, aber offensichtlich durch ihre nunmehr sehr geringe Differenz statistisch nicht mehr signifikant beweisbar. Eine, wie unter 5.2.2 geschildert, episodisch nur schwer auszumachende Plaquemorphologie sowie eine a priori deutlich schlechtere Auflösung des MRT maskieren einen potentiell existenten Trend weiter, da unter solchen Bedingungen schon wenige an falscher Stelle positionierte ROIs umso stärker ins Gewicht fallen. Ferner wurde eine willkürliche Platzierung der ROI innerhalb einer Läsion in das Studiendesign aufgenommen, um eine ggf. subjektive Komponente seitens der auswertenden Radiologen zu eliminieren. Eine solche Vorgehensweise führt auch bei den computertomographischen Messungen, da deren mediane Messwerte teilweise um Zehnerpotenzen auseinanderliegen, zu objektivierbaren, untersucherunabhängigen Ergebnissen, lässt sich aber auf Mediane, die sich nur in Nuancen unterscheiden, schwer anwenden.

Ein möglicherweise weiterer kausaler Faktor für das diesbezüglich deutlich schlechtere Abschneiden der Kernspintomographie gegenüber dem MDCT könnte in den Wartezeiten zwischen Präparatentnahme und radiologischer Aufarbeitung zu suchen sein. Diese wären durch Kühlung auf 4°C in physiologischer Kochsalzlösung bis zu sechs Tage lang überbrückbar gewesen, ohne dass Relaxationskonstanten im MRT zu starke Alterationen aufweisen würden [45]. Faktisch vergingen zwischen 2 und 4 Tage vom Eingang aus den diversen Krankenhäusern bis hin zur angiographischen Aufarbeitung. Allerdings kann in den Phasen zwischen postoperativer Verwahrung der Amputate sowie deren postalischer Versand in das Institut für Pathologie Tübingen von keiner Kühlung und damit von einer beginnenden Autolyse der Präparate ausgegangen werden, so dass hierbei sicherlich eine Veränderung biophysikalischer Parameter unterstellt werden muss. Dieser Prozess stellt sich für die äußerst komplexe magnetresonanztomographische Bildgebung deutlich nachteiliger dar, als es für ein Verfahren wie dem MDCT der Fall ist, das lediglich auf der Messung von Röntgenabsorptionswerten basiert.

Fernerhin musste, um im Kernspintomographen einen Distanzfaktor von 0% zu erzielen, eine Schichtdicke von 5 mm gewählt werden. Diese Schnittgrößen konnten in der histopathologischen Aufarbeitung einfacher nachvollzogen und somit eine mögliche Fehlerquelle umgangen werden.

In der MR - tomographischen Bildgebung entsteht dadurch aber im Transversalschnitt ein Summationsbild aus 5 mm Gefäßwand in Längsrichtung, auf dem sich, je dicker die Schichtung gewählt wird, Signalratios aufgrund zunehmender stofflicher Heterogenität des für Signalentstehung eingesetzten Gewebes zwangsläufig angleichen.

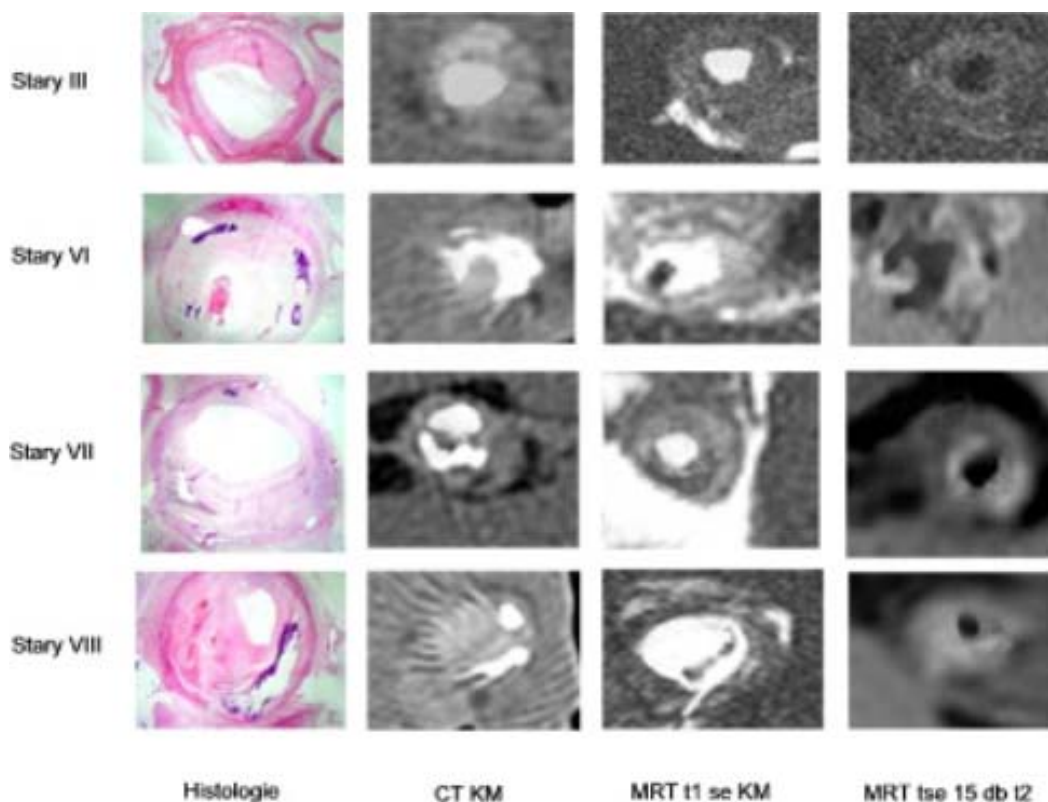


Abbildung 42: Histopathologische, computertomographische (unter Kontrastmittelapplikation) und magnetresonanztomographische (t1 se unter Kontrastmittelapplikation, tse 15 db t2) Darstellung unterschiedlicher Plaquentitäten

Nichtsdestotrotz ließen sich auch in dieser Studie einzelne Plaquentitäten insbesondere unter Kontrastmittelapplikation mittels einer eher deskriptiv visuellen Methodik sehr wohl magnetresonanztomographisch differenzieren. Erste Arbeiten nutzen zur Detektion der klinisch hoch relevanten Stary IV und V Läsionen T1 - gewichtete Aufnahmen - allerdings mit nur mäßigem Erfolg - unter der Vorstellung, die intraläsional befindlichen Lipide als hyperintens imponierende Struktur darstellen zu können [21], [24], [31]. Obschon das MR - Signal mehr aus Wasseranteilen als aus Fett innerhalb einer atheromatösen Wandtransformation entsteht [50], scheinen die dort vorherrschenden Cholesterole und veresterten Cholesterine [44] deutlich weniger Signal zu emittieren, als es beispielsweise bei triglyceridreichem, subcutanem und perivaskulärem

Fettgewebe der Fall ist [42], und somit optisch einen eher dunklen Charakter zu haben.

So konnte auch hier über T1 - gewichtete, native Spin - Echo - Sequenzen (t1 se, t1 se fs) bezüglich keiner der Plauekcomponenten Fibrose, Kalzifikation, Lipid oder Thrombus ein eindeutiges radiologisches Korrelat ausgemacht werden.

Allerdings konnten in dieser Arbeit an ausgewählten MR - Gefäßschnitten, die eine ausreichend hohe optische Abbildungsqualität aufwiesen, unter Kontrastmittelverstärkung durchaus einzelne atherosklerotische Veränderung adäquat charakterisiert werden (s. Abbildung 42, Abbildung 43). Insbesondere fibrotische Wandalterationen konnten hierdurch als sehr stark Multihance[®] aufnehmende und damit hyperintense Strukturen korrekt erkannt werden. Dagegen scheinen subtotale Okklusionen bzw. Stenosen in Richtung retrograd die Kontrastmittelaufnahme von Sary VIII - Plaques so drastisch zu reduzieren, dass in dieser Lokalisation keine fibrösen Wandläsionen mehr abgrenzbar waren. Über diese fibro-selektiven Kontrastmittelkolektionen wurden auch viele der vorhandenen Sary V - Veränderungen diagnostizierbar, da deren dünne fibröse Kappe [47], [56] ebenfalls Kontrastmittel aufnahm und sich damit als hyperintense Schicht über dem eher dunkel anmutenden Lipidkern offenbarte (s. Abbildung 43). Sary - VII - Transformationen wiesen die geringste Signalintensität auf und konnten darüber mehrheitlich korrekt identifiziert werden. Eine vollständige Klassifikation aller vier Größen gelang auch über diese Sequenz nicht, da sich sowohl kalzifiziertes, als auch thrombolisches Material episodisch relativ signalarm verhielt und damit Thrombemboli temporär falsch positiv im Sinne einer Kalzifikation diagnostiziert wurden. Insbesondere thrombotische Anbauten zeigten weiterhin ein sehr heterogenes Signalverhalten und ermöglichten somit kaum eine sichere Differenzbarkeit.

Auch über eine T2 - Wichtung waren die fibrozellulären Kappen sowie fibrotische Wandumbauten als etwas hellere Gefüge von lipoiden Transformationen - allerdings weniger charakteristisch - abgrenzbar. Durch die fehlende Signalanhebung fibrozellulären Gewebes entstanden konsekutiv Verwechslungen zwischen den Plauekcomponenten Fibrose / Thrombus und Kalzifikation / Thrombus, so dass alle vier Entitäten hierüber deutlich schlechter charakterisierbar wurden. Die durchgeführte Fettsuppression verschlechterte weiter den Kontrast zwischen den diversen intramuralen Gefügen, so dass aus dieser Technik kein Vorteil gezogen werden konnte.

Das zugrunde liegende Prinzip der kontrastverstärkten MR - Angiographie, die in dieser Studie die besten Ergebnisse bezüglich einer Differenzierung

humaner atherosklerotischer Plaquekomponenten lieferte, beruht auf den T1 - Zeit verkürzenden Eigenschaften des Kontrastmittels Multihance®. Solche paramagnetischen Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis können die Relaxationszeiten der sie umgebenden Protonen beeinflussen [29] und scheinen offensichtlich damit präferenziell auf den Bildkontrast fibrotischer Gewebe Einfluss zu nehmen. Da dieser Gadolinium - Chelatkomplex extrazellulärer Natur ist, d.h. Multihance® nach Applikation nicht in Körperzellen einzudringen vermag [9], [17], es aber so massiv innerhalb von fibrozellulären Gefügen akkumuliert, muss es innerhalb dieser Strukturen zu einem Zusammenbruch der Zellwände gekommen zu sein.

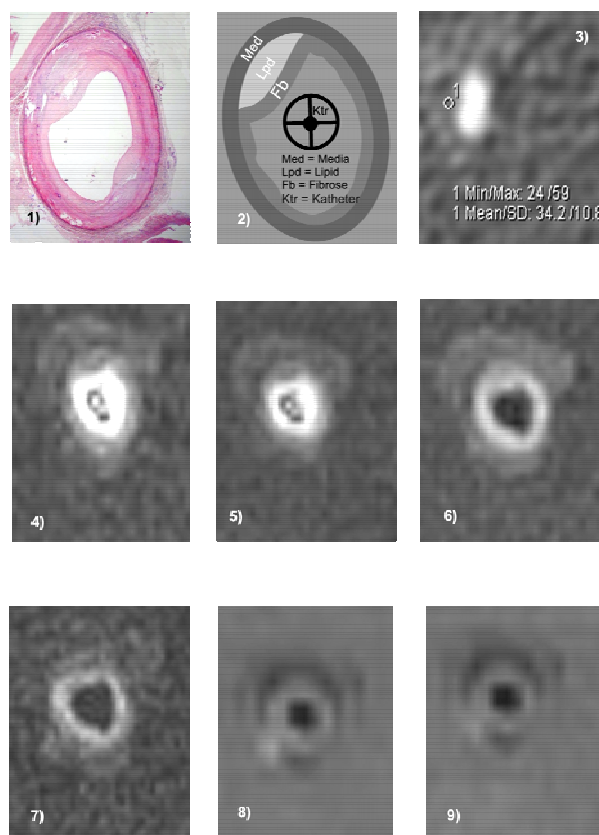


Abbildung 43: Histopathologisches (1), schematisches (2), computertomographisches (3) und magnetresonanztomographisches (t1 se unter KM (4), t1 se fs unter KM (5), t1 se nativ (6), t1 se fs nativ (7), tse 15 db t2 nativ (8) und tse 15 db t2 fs nativ (9)) Transversalschnittbild einer Stary-V-Läsion

So ist von Glagov et al. eine Infiltration speziell der fibrösen Kappen einer Stary V - Läsion von inflammatorischen Zellen im Sinne chronisch entzündlicher Veränderungen beschrieben worden [18]. Aber auch im Zuge initialer atherosklerotischer Transformationen kommt es zur Einwanderung

von Monozyten und Leukozyten [7], [47], [56], die in ihrer Summe eine Destruktion muraler und damit auch fibrotischer Zellen induzieren können. Auch bei ex vivo Studien nie auszuschließende autolytische Vorgänge könnten eine Zellwanddestruktion bedingen, was gleichwohl nicht das beobachtete fibroselektive Verhalten des Kontrastmittels erklären würde, sondern eher zu einer Signalanhebung des gesamten Gefäßes führen würde. Fernerhin scheint die fehlende Signalanhebung atherosklerotischer Läsionen denen retrograd eine starke Lumeneinengung vorausgeht auch eine gewisse Mindestexpositionsdauer bzw. ein ausreichender Kontrastmittelfluß nahe zu legen, die bzw. der von Nöten ist, um einen Plaque ausreichend zu kontrastieren. Dies scheint somit ebenfalls für rein passive Diffusionsvorgänge innerhalb fibrotischer Strukturen und damit das Fehlen von Zellwänden zu sprechen.

Da in den vergangenen Jahren eine MR - Plaquecharakterisierung primär auf Basis unterschiedlicher Wichtungen zu erzielen versucht wurde, liegen für den Gebrauch von Kernspinkontrastmitteln leider bis dato keine Vergleichsdaten vor.

Indes sind nach einer Arbeit von Toussaint et al. alle der vier Entitäten inklusive thrombembolischer Veränderungen über lediglich T2 - gewichtete Nativsequenzen unter 1,5 T diagnostizierbar [49]. Bei hämorrhagischen Strukturen verringerten sich T2 - Zeiten mit zunehmendem Organisationszustand aufgrund von magnetischen Beeinflussungen seitens eisenspeichernder Proteine wie Hämosiderin und Ferritin bis hin zum Umbau in fibrozelluläre Formationen und würden darüber abgrenzbar. Davon ab manifestiere sich fibrotisches Gewebe mit stärkster, Lipid mit deutlich geringerer und Kalzifikation mit geringster Intensität, so dass diese Studie bezüglich dieser drei Merkmale vom optischen Aspekt her zu vergleichbaren Ergebnissen wie weiter oben kommt. Native T1 - Wichtungen dienen dabei lediglich zur exakteren Identifikation von Kalzifikationen. Fettsuppression reduzierte Signalwerte atheromatöser Kerne nur um 12 %, Signale subkutanen Fettgewebes allerdings um 80 %, so dass ebenfalls aus diesen beiden Techniken kaum diagnostischer Nutzen gezogen werden konnte. Hingegen sind laut Shinnar et. al [42], der wie auch Toussaint an operativ thrombendarierktomierten Plaques der Carotiden MR - Messungen durchführte, mindestens vier verschiedene Nativwichtungen zu fordern, um mit Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 0,95 und 1 atherosklerotische Komponenten überhaupt identifizierbar zu machen (Protonendichte, T2, partielle T2 und Diffusionswichtung). Allein für thrombembolische Alterationen liege trotz der Verwendung einer zur Identifikation dieser Strukturen essentiellen Diffusionswichtung [41], [51] sowie eines 9,4 - T - Gerätes (Voxelgröße 0,048 x 0,048 x 0,5 mm) die Sensitivität bei nur 0,84, was diese damit am

schlechtesten identifizierbar mache. Neueste Arbeiten waren mittels weiterer Sequenzen (3D TOF / Bright Blood, DIR SE, Intermediärwichtigungen) auch in vivo in der Lage, ein vergleichbares Sensitivitäts- oder Spezifitätsniveau zu erzielen [30]; ein Transfer, der insbesondere aus magnetresonanztomographisch visualisierten Diffusions- und Flussvorgängen resultierte. Enge Korrelation zwischen in vitro und in vivo Daten ist fernerhin auch bei T2 - gewichteten Sequenzen gegeben, wobei leider eine signifikante Sensitivitätsdifferenz bei Messungen von Stary V - Läsionen besteht [49].

6 Zusammenfassung

Der in dieser Studie eingesetzte Mehrschicht - Spiralcomputertomograph ist aufgrund eines neuen sechzehnzeiligen Detektors in der Lage, eine deutlich höhere Auflösung und damit Bildqualität zu erzielen, als es eine magnetresonanztomographische Bildgebung über eine Feldstärke von 1,5 Tesla vermag. Da in der Computertomographie diese beiden qualitativen Größen fernerhin auf Dichtedifferenzen einzelner Strukturen basieren, die innerhalb vasaler und extravasaler Gefüge minimal sein können, wurden für diese Studie sämtliche MDCT - Schnittbilder unter Kontrastmittelapplikation erstellt.

Unter dieser Prämisse lassen sich über die MDCT insbesondere die zu differenzierenden Plaquemorphologien okklusiv, konzentrisch und exzentrisch mit hoher Sensitivität und Spezifität von einander abgrenzen. Lediglich flächige Gefäßwandtransformationen, hinter denen sich ausnahmslos thrombembolische Alterationen verbargen, sind hiermit nur ungenügend nachweisbar. Speziell die magnetresonanztomographische plaquemorphologische Diagnose zeigt bezüglich dieser Entität ein deutlich geringeres Maß an Übereinstimmung mit der histopathologischen Realität. Allerdings sind im MRT - ebenfalls kontrastverstärkt - auch die anderen verbleibenden drei Größen nur suboptimal charakterisierbar.

Beide Schnittbildverfahren zeigten aber unter Kontrastanhebung ein weitgehend hohes Maß an Kohärenz die Messung des Lumen- und Gefäßdurchmessers betreffend. Die MRT - Messgenauigkeit scheint jedoch streckenweise unter der optisch schlechten Differenzierbarkeit des Gefäßlumens von atherosklerotischen Formationen, Überstrahlungseffekten perivaskulären Gewebes und des grundsätzlich schlechteren Auflösungsvermögens stark zu leiden. Zudem ist wohl generell in den bereits oben beschriebenen plaquemorphologischen Fehldeutungen auch

die geringere Messgenauigkeit der radiologischen Verfahren im Gefäßinneren begründet.

Plauekomponenten wie Kalzifikation, Fibrose, Lipid und Thrombus sind computertomographisch aufgrund ihrer relativ ähnlichen Dichten visuell kaum unterscheidbar und bedürfen daher zum einen erneut einer Kontrastverstärkung und zum anderen einer selektiven Dichtemessung. Hierdurch werden nun sehr präzise kalzifizierte Wandumbauten diagnostizierbar, die über einen daraufhin durch das American College of Cardiology / American Heart Association entwickelten Surrogatparameter, den „Calcium - Score“, gewisse prognostische Aussagen über das potentielle Auftreten vaskulärer Ereignisse erlauben. Die diesbezüglich wesentlich entscheidenderen, da rupturgefährdeten, lipoiden Entitäten sind über dieses Procedere aufgrund sich überschneidender Dichtewerte mit thrombembolischen sowie fibrotischen Läsionen allerdings nicht eindeutig nachweisbar. So waren innerhalb lipidhaltiger Strukturen Dichten zwischen 12 und 90 HU auszumachen. Thromembolisches Gewebe wies Werte zwischen 40 und 180 HU auf, während fibrotische atherosklerotische Läsionen mehrheitlich über Dichtewerte zwischen 65 und 150 HU bzw. Kalzifikationen über Dichten > 500 HU abgrenzbar waren. Aus einer Zuordnung humaner atherosklerotischer Wandumbauten über deren Konsistenz (hart, intermediär, weich) resultierte nicht nur eine marginale, qualitativ diagnostische Verbesserung, sondern auch eine deutlich geringere Sensitivität bzw. Spezifität für die klinisch hoch relevanten weichen und damit lipoiden Entitäten.

Werden zur magnetresonanztomographischen Plaue Diagnostik analog zur MDCT Signalwerte herangezogen, scheint dieses Verfahren mutmaßlich eher aufgrund von rechnerischen als qualitativen Erwägungen weit unterlegen. Wird die MRT - Bildgebung dagegen einer rein visuellen und damit möglicherweise auch subjektiveren Auswertung von Gefäßschnitten unterzogen, können hierüber auch ohne Kontrastmittelapplikation und ionisierende Strahlung akzeptable Resultate erzielt werden. Unabhängig davon wurden auch in dieser Arbeit mittels einer T1 - gewichteten kontrastangehobenen Spin - Echo - Sequenz (t1 se), über die offensichtlich fast selektiv fibrotische Strukturen abgrenzbar werden, die optisch beste Differenzierbarkeit aller vier Plauekomponenten erzielt. Dabei imponierten auch die dünnen bindegewebigen Kappen der Stary V - Läsionen als hyperintense Struktur über dem eher signalarmen lipidhaltigen Kern, so dass über die Existenz von Hoch - Risiko - Plaues (zumindest der in dieser Studie gefundenen Stary V - Läsionen) die klarste prognostische Aussage bezüglich vaskulärer Ereignisse getroffen werden kann. Kalzifizierte Transformationen wiesen die geringste Signalintensität auf und konnten darüber mehrheitlich korrekt identifiziert werden. Eine

vollständige Klassifikation aller vier Größen gelang allerdings auch über diese Sequenz nicht, da sich sowohl kalifiziertes als auch thrombembolisches Material episodisch relativ signalarm verhielt und damit Thrombemboli temporär falsch positiv im Sinne einer Kalzifikation diagnostiziert wurden. Leider könnte u.U. die aufgetretene MR - Kontrastierung auch aus autolytischen Prozessen resultieren, die bei ex vivo Studien nicht auszuschließen sind, so dass eine nur suboptimale in vivo Transferierbarkeit diese Ergebnisse zu unterstellen ist.

Für eine radiologisch angiographischen Routinediagnostik sind nun bekanntermaßen insbesondere die Koronarien und Karotiden von über- ragender Bedeutung, da aufgrund dort lokalisierter atherosklerotischer Plaques vasale Komplikationen zu einer akuten, vitalen Gefährdung eines Patienten führen können. Nun ist speziell bei der Darstellung dieser Gefäße mit Bewegungsartefakten zu rechnen und daher erscheint die MDCT weniger aufgrund ihrer diagnostischen Güte hinsichtlich einer Plaquecharakterisierung, sondern eher aufgrund kürzerer Akquisitions- zeiten sowie eines höheren Auflösungsvermögens momentan das von beiden praktikablere Verfahren zu sein.

7 Anhang

7.1 Rohdaten

Tabelle 8: Patientengut, klinische Angaben zu Amputationsgründen

<i>Nummer</i>	<i>Klinische Angaben / (geb.)</i>	<i>Eingegangen / Seziert / Angiographiert</i>
U 2 - 83077	OS. re., pAVK IV°, Gangrän US. / (31.07.26)	27.05.02 / 29.05.02 / 31.05.02
P 2 - 00729	OS. re., pAVK III°, Osteitis / WT - Infekt lat. Malleolus / (31.12.39)	10.06.02 / 13.06.02 / 14.06.02
P 2 - 74290	OS. re., pAVK IV° / (25.02.22)	21.06.02 / 24.06.02 / 25.06.02
P 2 - 09450	OS. re., pAVK IV° / (26.05.36)	29.06.02 / 01.07.02 / 02.07.02
U 2 - 33029	OS. re., embolischer Gefäßverschluss bei pAVK / (22.01.30)	13.06.02 / 16.07.02 / 17.07.02
U 2 - 67934	OS. re., DFS, pAVK, Gängrän US. / (22.07.23)	26.07.02 / 29.07.02 / 30.07.02
P 2 - 89750	OS. re, pAVK IV° / (12.07.43)	28.07.02 / 30.07.02 / 31.07.02
P 2 - 12459	OS. re, pAVK IV°, Ulcus laterodistaler US / (21.09.30)	13.08.02 / 14.08.02 / 14.08.02
U 2 - 16459	OS. li., pAVK IV°, feuchte Gangrän, IDDM / (27.05.25)	30.09.02 / 01.10.02 / 02.10.02

Tabelle 9: Intraluminalen Röntgenabsorptionenwerte der Verdünnungsreihen Imeron® 400 / NaCl, 4mm Gefäßphantome im MDCT

<i>1/20</i>	<i>1/30</i>	<i>1/40</i>	<i>1/50</i>	<i>1/60</i>	<i>1/70</i>	<i>1/80</i>	<i>1/90</i>	<i>1/100</i>	<i>1/110</i>	<i>NaCl</i>
711,8	489,0	398,4	388,0	307,2	272,8	258,4	218,6	173,4	175,4	58,8
680,0	470,2	379,4	373,4	289,0	270,8	253,8	219,4	176,0	165,8	54,4
710,6	497,4	398,2	392,4	294,2	269,2	247,8	222,4	192,8	170,2	57,0
682,4	482,8	371,4	374,2	307,6	266,8	266,8	221,6	169,2	179,2	48,0
713,2	489,2	399,4	387,4	297,0	286,0	242,6	221,8	199,1	168,8	61,2
682,4	497,4	374,8	389,2	286,4	253,6	254,6	227,2	186,6	162,6	52,8

714,4	493,6	392,2	391,2	309,0	272,0	252,6	208,8	188,3	174,9	69,6
696,8	473,0	406,0	374,6	301,6	270,4	255,0	211,0	168,0	176,3	60,6
706,4	520,8	395,8	386,0	269,0	269,0	247,6	225,4	194,0	168,6	62,6
686,0	488,6	376,0	373,2	307,0	257,2	257,2	215,0	195,3	163,6	59,2
713,2	505,0	391,6	382,6	311,6	260,0	235,0	213,0	178,6	174,4	57,8
685,4	490,2	367,8	372,0	251,8	257,3	231,0	211,6	194,7	187,8	51,4
699,0	487,6	380,9	310,4	253,9	274,3	223,8	220,8	174,7	160,8	60,5
678,3	482,9	415,6	316,2	257,6	251,8	224,0	216,3	180,6	166,6	65,2
706,5	490,0	384,7	314,6	250,2	253,9	212,0	210,3	181,8	168,9	56,6
707,8	503,6	403,3	320,4	249,2	257,6	226,2	208,5	195,6	173,0	57,8
700,6	496,2	382,5	315,6	282,8	250,2	221,6	223,0	190,3	175,5	60,0
688,2	489,6	379,3	329,6	273,2	249,2	223,6	221,8	184,0	179,2	62,0
705,6	485,4	383,0	315,6	266,0	245,0	229,6	220,4	176,7	171,5	69,8
702,1	495,8	386,4	325,4	272,8	248,2	220,2	227,6	187,0	169,1	66,3
698,4	500,9	380,6	309,0	271,0	244,0	218,2	211,5	189,2	180,8	65,7
695,0	490,6	384,8	320,6	266,4	257,0	215,2	216,2	181,0	177,7	55,6
696,4	486,6	389,6	311,4	270,0	252,9	218,4	214,4	180,5	170,0	56,6
703,5	487,0	386,2	328,0	272,3	253,1	251,9	224,0	188,8	170,6	63,0

Tabelle 10: *Intraluminale Röntgenabsorptionswerte der Verdünnungsreihen Imeron® 400 / NaCl, 2mm Gefäßphantome im MDCT*

<i>1/20</i>	<i>1/30</i>	<i>1/40</i>	<i>1/50</i>	<i>1/60</i>	<i>1/70</i>	<i>1/80</i>	<i>1/90</i>	<i>1/100</i>	<i>1/110</i>	<i>NaCl</i>
679,8	598,6	543,8	550,8	490,8	445,0	447,2	363,0	375,0	385,3	313,8
704,0	579,8	525,4	541,8	447,0	441,6	441,8	419,8	358,2	374,4	296,0
704,0	592,0	531,6	550,0	436,8	434,2	434,0	415,8	378,0	388,2	302,6
714,4	576,6	541,6	545,4	459,2	428,2	410,6	417,6	366,4	370,2	310,6
716,8	595,6	530,6	561,0	479,8	442,8	432,0	420,8	372,6	376,0	290,6

719,4	592,2	536,8	550,0	495,0	455,6	459,0	424,4	389,8	388,4	275,0
700,5	588,3	539,5	480,4	459,8	432,2	403,2	419,5	370,0	369,5	280,9
698,4	596,3	533,0	479,8	464,2	394,0	407,2	408,2	385,6	378,2	308,0
699,5	586,0	530,9	482,0	460,2	430,8	402,8	409,9	371,9	388,4	301,9
707,2	579,7	529,9	459,8	455,8	400,0	401,6	407,0	368,5	386,0	301,1
713,6	585,3	537,5	458,2	456,6	411,2	390,6	408,6	372,0	391,2	305,6
694,3	588,9	536,1	474,4	446,2	445,6	402,4	410,8	375,1	366,6	298,5

Tabella 12: Intraluminale Röntgenabsorptionswerte der Verdünnungsreihen Imeron® 400 / Multihance® / NaCl, 4mm Gefäßphantome

1/20	1/30	1/40	1/50	1/60	1/70	1/80	1/90	1/100	1/110
519,1	386,9	301,7	284,0	242,6	213,8	188,6	188,6	182,8	170,60
502,6	371,6	293,1	274,0	232,8	207,8	170,1	175,0	172,2	161,4
533,8	403,9	322,2	304,2	266,2	228,2	212,8	203,0	197,2	189,2
512,3	388,5	306,3	285,6	241,4	212,0	187,4	189,2	183,6	177,0
530,8	393,2	317,5	293,6	280,2	222,6	196,8	199,4	193,8	189,6
504,1	371,5	297,1	268,4	237,4	203,2	174,0	172,6	175,0	163,2
510,0	388,2	303,0	281,9	242,2	201,2	183,2	188,0	186,2	170,6
536,2	406,1	326,3	303,8	264,8	232,4	212,4	200,8	206,2	199,4
496,1	364,0	284,9	260,4	221,4	193,8	169,4	169,4	169,2	155,2
510,9	392,6	296,4	276,1	238,4	200,6	180,4	179,1	197,6	172,6
519,8	380,4	298,6	305,8	255,5	208,6	186,3	191,5	186,4	177,2
521,0	382,9	313,0	274,1	246,7	221,6	198,0	193,6	177,7	176,8

Tabella 13: Dichte- bzw. Signalmessungen atherosklerotischer Plaques sowie des umgebenden Ultraschallgels

- ① **Signal t1 se**
- ② **Signal t1 se fs**
- ③ **Signal tse 15 db t2**
- ④ **Signal tse 15 db t2 fs**
- ⑤ **Signal t1 se KM**
- ⑥ **Signal t1 se fs KM**

Nummer	①		②		③		④		⑤		⑥		Dichte	Stary
	Plaque	Gel	Plaque	Gel	Plaque	Gel	Plaque	Gel	Plaque	Gel	Plaque	Gel		
P 2 -74290 /12 ,1	175	131			280	434	229	389	177	131	421	181	127	
P 2 -74290 /12 ,2	187	133			295	437	240	282	212	146	450	184	63	
P 2 -74290 /12 ,3	198	133			280	423	239	246	224	127	384	204	89	VIII
P 2 -74290 /12 ,4	226	146			244	422	227	288	266	134	481	217	101	
P 2 -74290 /12 ,5	178	133			279	440	258	271	237	132	417	196	63	
P 2 -74290 /13 ,1	146	127			223	453	205	220	249	147	357	190	112	
P 2 -74290 /13 ,2	148	129			209	467	236	303	226	147	506	208	30	
P 2 -74290 /13 ,3	137	127			217	455	215	380	223	125	489	184	74	VIII
P 2 -74290 /13 ,4	162	131			221	450	218	407	196	127	421	207	29	
P 2 -74290 /13 ,5	131	125			211	504	247	423	218	122	397	212	135	
P 2 -74290 /14 ,1	171	124			264	474	224	373	239	170	455	199	80	
P 2 -74290 /14 ,2	171	120			264	461	224	389	222	125	440	204	40	
P 2 -74290 /14 ,3	173	132			227	471	253	377	219	134	425	196	119	VIII
P 2 -74290 /14 ,4	173	131			225	460	282	400	238	127	380	196	53	
P 2 -74290 /14 ,5	228	126			232	473	290	387	228	148	442	203	67	
P 2 -74290 /15 ,1	263	117			246	467	282	412	292	136	362	195	852	
P 2 -74290 /15 ,2	183	117			294	474	256	382	230	127	452	219	82	
P 2 -74290 /15 ,3	166	118			264	487	276	381	211	130	454	202	97	VIII
P 2 -74290 /15 ,4	148	117			204	476	236	406	263	129	415	188	37	
P 2 -74290 /15 ,5	263	116			251	478	276	407	222	131	387	202	203	
P 2 -74290 /16 ,1	149	106			218	480	279	408	346	141	537	194	93	

<i>P 2 -74290 /16 ,2</i>	164 104	218 489 298 408 343 132 418 184 97	
<i>P 2 -74290 /16 ,3</i>	170 105	234 489 278 377 278 146 472 187 634	VIII
<i>P 2 -74290 /16 ,4</i>	162 108	254 484 277 395 395 131 398 187 79	
<i>P 2 -74290 /16 ,5</i>	169 102	250 491 261 377 272 119 486 195 81	
<i>P 2 -74290 /17 ,1</i>	105 127	286 480 231 387 154 171 268 199 963	
<i>P 2 -74290 /17 ,2</i>	105 128	245 489 272 378 156 169 197 192 937	
<i>P 2 -74290 /17 ,3</i>	116 125	224 518 218 394 207 180 178 196 956	VII
<i>P 2 -74290 /17 ,4</i>	180 128	228 493 253 416 201 134 190 224 1055	
<i>P 2 -74290 /17 ,5</i>	170 131	226 486 234 411 133 143 205 201 629	
<i>P 2 -74290 /18 ,1</i>	141 97	360 469 341 426 244 148 620 206 39	
<i>P 2 -74290 /18 ,2</i>	142 98	324 468 333 422 252 128 679 210 44	
<i>P 2 -74290 /18 ,3</i>	156 102	319 476 335 425 293 129 617 199 61	V
<i>P 2 -74290 /18 ,4</i>	170 94	311 495 318 428 274 143 660 213 1135	
<i>P 2 -74290 /18 ,5</i>	128 98	319 489 335 441 244 135 654 209 242	
<i>P 2 -74290 /19 ,1</i>	156 95	292 493 348 435 288 148 519 240 42	
<i>P 2 -74290 /19 ,2</i>	137 100	392 482 250 453 292 144 456 234 11	
<i>P 2 -74290 /19 ,3</i>	142 97	354 442 271 431 245 144 464 215 86	V
<i>P 2 -74290 /19 ,4</i>	172 103	292 479 336 446 308 145 564 228 34	
<i>P 2 -74290 /19 ,5</i>	138 100	390 519 348 458 247 146 591 236 401	
<i>P 2 -09450 /15 ,1</i>	134 122	190 326 154 320 143 113 385 170 1384	
<i>P 2 -09450 /15 ,2</i>	142 107	214 349 154 306 199 111 388 144 86	
<i>P 2 -09450 /15 ,3</i>	147 97	190 323 168 323 147 118 371 156 62	VIII
<i>P 2 -09450 /15 ,4</i>	156 107	190 334 169 320 143 117 280 183 84	
<i>P 2 -09450 /15 ,5</i>	147 117	210 326 149 314 156 101 390 136 93	
<i>P 2 -09450 /16 ,1</i>	159 116	223 396 179 370 155 107 396 177 1107	

<i>P 2 -09450 /16 ,2</i>	168 124	223 359 213 349 164 117 321 156 46	
<i>P 2 -09450 /16 ,3</i>	151 111	223 364 202 341 174 118 405 156 132	VIII
<i>P 2 -09450 /16 ,4</i>	156 110	263 358 188 351 155 111 360 158 91	
<i>P 2 -09450 /16 ,5</i>	163 112	283 350 196 342 164 113 432 169 63	
<i>P 2 -09450 /17 ,1</i>	153 128	245 380 228 380 165 124 262 193 1250	
<i>P 2 -09450 /17 ,2</i>	166 114	236 438 236 424 190 126 254 167 69	
<i>P 2 -09450 /17 ,3</i>	178 112	279 372 238 363 178 132 271 166 576	VII
<i>P 2 -09450 /17 ,4</i>	149 119	243 372 214 376 171 102 262 182 379	
<i>P 2 -09450 /17 ,5</i>	157 121	238 390 226 371 162 124 268 162 813	
<i>P 2 -09450 /18 ,1</i>	167 115	259 43 245 375 179 131 259 176 940	
<i>P 2 -09450 /18 ,2</i>	186 107	293 432 216 413 186 128 242 172 20	
<i>P 2 -09450 /18 ,3</i>	163 126	286 406 238 364 183 124 239 192 1403	VI
<i>P 2 -09450 /18 ,4</i>	168 123	326 361 215 415 156 122 276 192 81	
<i>P 2 -09450 /18 ,5</i>	164 109	311 370 244 377 182 126 205 178 56	
<i>P 2 -09450 /19 ,1</i>	202 124	288 445 222 408 225 136 287 188 45	
<i>P 2 -09450 /19 ,2</i>	180 135	343 391 230 423 188 112 271 178 52	
<i>P 2 -09450 /19 ,3</i>	179 124	300 412 196 412 191 131 252 209 52	VI
<i>P 2 -09450 /19 ,4</i>	205 133	297 439 238 413 200 141 287 181 743	
<i>P 2 -09450 /19 ,5</i>	185 122	350 376 197 397 218 129 200 181 765	
<i>P 2 -09450 /20 ,1</i>	205 132	313 453 259 372 243 135 335 184 103	
<i>P 2 -09450 /20 ,2</i>	221 133	358 426 298 414 226 142 326 204 72	
<i>P 2 -09450 /20 ,3</i>	195 126	279 387 225 455 240 139 373 192 30	VIII
<i>P 2 -09450 /20 ,4</i>	203 130	292 458 261 439 280 138 315 202 75	
<i>P 2 -09450 /20 ,5</i>	225 126	285 384 298 405 226 128 332 185 137	
<i>P 2 -09450 /21 ,1</i>	202 134	301 413 313 424 214 128 289 182 55	

<i>P 2 -09450 /21 ,2</i>	203	144			325	454	309	415	202	120	293	196	51	
<i>P 2 -09450 /21 ,3</i>	184	131			266	402	300	454	180	115	263	187	16	VI
<i>P 2 -09450 /21 ,4</i>	202	140			325	418	306	421	246	136	288	159	50	
<i>P 2 -09450 /21 ,5</i>	167	125			353	415	251	411	202	127	327	185	977	
<i>P 2 -09450 /22 ,1</i>	222	126			282	388	324	389	245	130	273	200	41	
<i>P 2 -09450 /22 ,2</i>	211	136			325	381	265	440	218	139	274	171	25	
<i>P 2 -09450 /22 ,3</i>	179	129			354	391	314	401	225	129	303	205	47	VI
<i>P 2 -09450 /22 ,4</i>	219	138			301	443	254	426	236	120	316	197	85	
<i>P 2 -09450 /22 ,5</i>	222	132			382	430	324	409	238	131	276	180	83	
<i>P 2 -09450 /23 ,1</i>	182	140			362	392	278	372	251	134	312	175	134	
<i>P 2 -09450 /23 ,2</i>	176	144			314	410	247	363	212	140	239	160	47	
<i>P 2 -09450 /23 ,3</i>	183	132			272	439	290	403	195	127	292	176	710	VIII
<i>P 2 -09450 /23 ,4</i>	164	129			328	431	228	406	192	130	269	209	139	
<i>P 2 -09450 /23 ,5</i>	174	124			267	385	261	389	205	136	219	143	69	
<i>P 2 -09450 /24 ,1</i>	183	127			261	384	209	385	223	141	263	181	43	
<i>P 2 -09450 /24 ,2</i>	187	137			254	374	234	396	206	128	245	160	390	
<i>P 2 -09450 /24 ,3</i>	175	125			272	405	214	401	219	118	263	165	125	VIII
<i>P 2 -09450 /24 ,4</i>	183	132			254	429	252	359	182	133	242	201	142	
<i>P 2 -09450 /24 ,5</i>	178	130			260	382	214	385	234	128	331	202	770	
<i>U 2 -33029 /9 ,1</i>	152	139	115	252	324	464	241	390	133	167	226	206	127	
<i>U 2 -33029 /9 ,2</i>	186	179	110	257	274	371	272	409	184	151	316	249	320	
<i>U 2 -33029 /9 ,3</i>	148	153	122	243	283	392	285	402	168	141	218	294	112	VI
<i>U 2 -33029 /9 ,4</i>	144	141	136	204	306	426	273	453	182	178	223	205	801	
<i>U 2 -33029 /9 ,5</i>	188	147	135	216	302	393	285	380	164	143	316	203	104	
<i>U 2 -33029 /10 ,1</i>	79	129	194	192	277	406	258	451	232	135	430	216	124	

<i>U 2 -33029 /10 ,2</i>	90	139	174	205	269	398	255	419	296	137	578	223	840	
<i>U 2 -33029 /10 ,3</i>	90	163	143	204	280	378	237	464	311	132	430	202	100	VI
<i>U 2 -33029 /10 ,4</i>	109	153	167	202	269	428	252	414	241	147	422	188	114	
<i>U 2 -33029 /10 ,5</i>	103	142	122	200	280	406	259	419	271	144	489	196	106	
<i>U 2 -33029 /11 ,1</i>	120	140	173	216	265	411	250	385	252	142	349	211	125	
<i>U 2 -33029 /11 ,2</i>	93	142	177	194	253	455	276	416	262	154	476	214	77	
<i>U 2 -33029 /11 ,3</i>	98	143	175	215	279	397	249	408	252	141	243	219	84	VI
<i>U 2 -33029 /11 ,4</i>	117	158	168	203	241	406	230	547	294	147	488	180	72	
<i>U 2 -33029 /11 ,5</i>	146	148	155	220	275	386	219	416	270	145	262	208	101	
<i>U 2 -33029 /12 ,1</i>	92	146	110	208	207	460	161	409	212	148	307	206	126	
<i>U 2 -33029 /12 ,2</i>	82	153	115	196	209	422	187	357	283	142	269	211	137	
<i>U 2 -33029 /12 ,3</i>	118	140	134	207	230	370	187	419	186	152	349	194	932	VI
<i>U 2 -33029 /12 ,4</i>	129	163	136	195	240	400	222	427	250	146	304	335	132	
<i>U 2 -33029 /12 ,5</i>	118	155	120	203	220	387	190	388	186	147	400	223	128	
<i>U 2 -33029 /13 ,1</i>	114	146	165	200	239	484	221	447	212	140	298	201	100	
<i>U 2 -33029 /13 ,2</i>	96	143	162	211	221	416	212	424	261	149	360	213	117	
<i>U 2 -33029 /13 ,3</i>	103	146	132	203	232	398	226	383	194	152	429	225	76	VI
<i>U 2 -33029 /13 ,4</i>	114	139	154	217	271	488	221	334	321	157	414	186	811	
<i>U 2 -33029 /13 ,5</i>	97	152	160	224	241	449	228	417	218	136	323	210	71	
<i>U 2 -33029 /14 ,1</i>	157	155	200	217	287	497	182	410	303	125	399	228	130	
<i>U 2 -33029 /14 ,2</i>	195	157	172	226	273	501	234	388	226	145	391	251	136	
<i>U 2 -33029 /14 ,3</i>	132	153	198	211	283	406	192	428	202	195	420	234	1115	VI
<i>U 2 -33029 /14 ,4</i>	167	162	212	193	257	492	227	462	195	138	376	202	109	
<i>U 2 -33029 /14 ,5</i>	143	149	162	230	278	415	223	393	279	151	364	213	1230	
<i>U 2 -33029 /15 ,1</i>	111	137	184	217	287	419	204	368	152	160	253	214	1232	

<i>U 2 -33029 /15 ,2</i>	118	149	176	235	245	479	233	414	118	166	213	201	811	
<i>U 2 -33029 /15 ,3</i>	110	149	192	207	286	413	222	363	127	167	211	217	1316	VII
<i>U 2 -33029 /15 ,4</i>	119	125	175	198	279	487	228	389	146	154	209	205	1169	
<i>U 2 -33029 /15 ,5</i>	110	122	205	191	272	425	230	333	144	149	215	211	709	
<i>U 2 -33029 /16 ,1</i>	155	130	216	207	262	432	199	338	168	147	217	192	125	
<i>U 2 -33029 /16 ,2</i>	154	130	201	200	282	412	219	370	167	161	200	226	129	
<i>U 2 -33029 /16 ,3</i>	146	124	212	215	238	494	180	357	176	166	219	212	130	VI
<i>U 2 -33029 /16 ,4</i>	143	126	189	197	265	428	194	373	163	166	204	201	901	
<i>U 2 -33029 /16 ,5</i>	137	129	226	220	268	431	221	351	172	153	228	201	101	
<i>U 2 -33029 /17 ,1</i>	85	127	157	205	247	432	180	315	111	155	270	205	1009	
<i>U 2 -33029 /17 ,2</i>	89	124	148	196	274	499	207	312	121	148	394	218	969	
<i>U 2 -33029 /17 ,3</i>	91	113	146	224	266	478	220	325	106	179	467	242	95	VII
<i>U 2 -33029 /17 ,4</i>	111	117	157	200	277	428	212	330	117	173	215	216	1258	
<i>U 2 -33029 /17 ,5</i>	104	110	148	225	252	441	197	305	134	179	474	208	894	
<i>U 2 -33029 /18 ,1</i>	94	107	174	202	249	415	185	317	132	167	405	189	970	
<i>U 2 -33029 /18 ,2</i>	116	111	160	198	248	431	179	307	131	183	448	200	109	
<i>U 2 -33029 /18 ,3</i>	101	104	163	209	287	416	196	317	145	169	395	231	90	VIII
<i>U 2 -33029 /18 ,4</i>	130	111	145	216	278	489	179	286	145	132	360	197	1005	
<i>U 2 -33029 /18 ,5</i>	121	105	165	200	288	422	186	282	126	163	377	215	79	
<i>U 2 -33029 /19 ,1</i>	106	106	194	204	274	454	188	259	132	152	447	223	1007	
<i>U 2 -33029 /19 ,2</i>	111	106	171	167	263	439	180	262	130	147	510	200	88	
<i>U 2 -33029 /19 ,3</i>	111	103	200	193	294	442	169	268	162	164	532	198	126	VIII
<i>U 2 -33029 /19 ,4</i>	127	97	150	201	291	484	188	253	156	160	533	211	830	
<i>U 2 -33029 /19 ,5</i>	114	99	179	221	234	413	184	258	128	158	509	230	69	
<i>U 2 -67934 /10 ,1</i>	199	133	247	183	260	498	238	498	248	114	462	182		

<i>U 2 -67934 /10 ,2</i>	155	119	251	202	255	537	233	458	208	158	590	186	
<i>U 2 -67934 /10 ,3</i>	214	130	228	147	206	533	284	534	248	111	426	169	VIII
<i>U 2 -67934 /10 ,4</i>	195	114	256	197	258	533	235	514	167	131	447	172	
<i>U 2 -67934 /10 ,5</i>	207	118	242	150	255	483	233	557	272	125	504	233	
<i>U 2 -67934 /11 ,1</i>	158	119	289	162	356	473	292	460	212	114	582	203	
<i>U 2 -67934 /11 ,2</i>	193	115	238	191	318	497	312	450	237	113	257	174	
<i>U 2 -67934 /11 ,3</i>	257	123	242	165	284	474	290	502	259	122	581	184	III
<i>U 2 -67934 /11 ,4</i>	222	120	265	197	328	498	292	472	199	132	228	160	
<i>U 2 -67934 /11 ,5</i>	187	121	253	179	314	456	322	465	188	112	352	174	
<i>U 2 -67934 /12 ,1</i>	192	139	259	175	251	432	266	411	201	113	278	172	
<i>U 2 -67934 /12 ,2</i>	189	111	260	201	253	487	241	459	222	122	416	192	
<i>U 2 -67934 /12 ,3</i>	192	121	245	178	253	496	225	447	203	138	318	184	VII
<i>U 2 -67934 /12 ,4</i>	196	135	246	173	246	462	266	453	272	125	224	177	
<i>U 2 -67934 /12 ,5</i>	199	133	258	166	296	436	266	433	179	121	290	164	
<i>U 2 -67934 /13 ,1</i>	169	113	244	160	257	435	289	439	217	117	277	184	
<i>U 2 -67934 /13 ,2</i>	186	123	275	163	271	443	244	443	236	113	286	182	
<i>U 2 -67934 /13 ,3</i>	175	116	237	170	325	373	253	357	194	122	245	166	VII
<i>U 2 -67934 /13 ,4</i>	192	136	251	195	286	397	283	401	243	127	335	168	
<i>U 2 -67934 /13 ,5</i>	189	126	275	166	257	407	272	388	217	140	261	159	
<i>U 2 -67934 /14 ,1</i>	255	135	291	165	240	461	273	369	237	125	308	190	
<i>U 2 -67934 /14 ,2</i>	219	117	270	187	370	439	232	355	271	136	324	204	
<i>U 2 -67934 /14 ,3</i>	200	134	258	176	395	449	236	421	286	132	345	182	VII
<i>U 2 -67934 /14 ,4</i>	369	124	260	169	371	415	281	427	367	150	327	176	
<i>U 2 -67934 /14 ,5</i>	333	147	266	159	240	390	255	396	215	133	369	172	
<i>U 2 -67934 /15 ,1</i>	443	139	276	184	498	427	293	378	447	135	344	192	

<i>U 2 -67934 /15 ,2</i>	421	142	273	190	487	380	288	386	425	121	406	194	
<i>U 2 -67934 /15 ,3</i>	402	136	291	192	484	454	278	391	424	135	390	208	VII
<i>U 2 -67934 /15 ,4</i>	421	127	254	176	478	392	310	420	389	128	391	183	
<i>U 2 -67934 /15 ,5</i>	350	135	305	177	480	391	284	377	445	135	412	186	
<i>P 2 -89750 /10 ,1</i>	152	101	228	144	204	277	233	270	183	95	285	112	
<i>P 2 -89750 /10 ,2</i>	151	100	224	134	209	270	237	241	163	100	238	127	
<i>P 2 -89750 /10 ,3</i>	140	87	230	130	213	269	226	257	179	90	230	144	VIII
<i>P 2 -89750 /10 ,4</i>	111	106	224	123	204	238	221	266	158	87	288	123	
<i>P 2 -89750 /10 ,5</i>	164	91	210	109	209	252	221	252	180	91	277	130	
<i>P 2 -89750 /11 ,1</i>	121	109	224	133	234	258	244	328	179	93	261	147	
<i>P 2 -89750 /11 ,2</i>	151	107	185	140	268	244	225	266	171	91	229	140	
<i>P 2 -89750 /11 ,3</i>	143	95	237	141	255	288	227	265	150	95	268	139	V
<i>P 2 -89750 /11 ,4</i>	112	110	199	167	250	291	238	286	203	93	240	134	
<i>P 2 -89750 /11 ,5</i>	118	94	206	133	245	243	239	261	122	93	229	117	
<i>P 2 -89750 /12 ,1</i>	148	106	182	138	246	292	231	333	165	113	259	142	
<i>P 2 -89750 /12 ,2</i>	141	101	211	141	241	322	196	259	128	95	278	144	
<i>P 2 -89750 /12 ,3</i>	141	109	170	168	248	319	209	307	195	83	244	159	V
<i>P 2 -89750 /12 ,4</i>	124	109	235	134	218	274	225	262	202	101	276	134	
<i>P 2 -89750 /12 ,5</i>	132	94	208	126	256	274	227	258	155	103	290	143	
<i>P 2 -89750 /13 ,1</i>	149	98	173	144	258	283	253	348	146	113	196	149	
<i>P 2 -89750 /13 ,2</i>	166	108	204	191	239	289	254	273	198	102	204	151	
<i>P 2 -89750 /13 ,3</i>	161	102	219	158	269	322	246	310	135	104	219	140	VIII
<i>P 2 -89750 /13 ,4</i>	165	107	238	168	261	276	266	339	168	119	235	164	
<i>P 2 -89750 /13 ,5</i>	149	102	208	134	239	280	257	285	154	93	189	152	
<i>P 2 -89750 /14 ,1</i>	155	108	182	136	251	386	189	382	153	123	208	161	

<i>P 2 -89750 /14 ,2</i>	144	107	203	163	214	317	217	308	136	93	203	178	
<i>P 2 -89750 /14 ,3</i>	160	110	193	156	248	292	233	353	165	106	209	149	VIII
<i>P 2 -89750 /14 ,4</i>	144	116	220	177	234	309	237	333	147	105	186	155	
<i>P 2 -89750 /14 ,5</i>	155	110	224	135	251	299	212	296	158	103	200	124	
<i>P 2 -89750 /15 ,1</i>	165	106	204	238	238	376	227	326	148	98	199	220	
<i>P 2 -89750 /15 ,2</i>	159	139	202	140	222	313	238	341	169	119	226	191	
<i>P 2 -89750 /15 ,3</i>	173	108	223	165	214	323	243	316	144	169	228	173	VIII
<i>P 2 -89750 /15 ,4</i>	161	116	228	193	272	315	226	302	142	104	216	143	
<i>P 2 -89750 /15 ,5</i>	189	101	215	145	230	311	250	289	151	106	189	138	
<i>P 2 -12459 /10 ,1</i>	377	150	306	209	332	390	325	426	280	140	427	199	22
<i>P 2 -12459 /10 ,2</i>	353	175	319	198	323	455	282	441	309	143	388	191	36
<i>P 2 -12459 /10 ,3</i>	309	159	325	184	308	430	317	430	307	135	394	187	52 III
<i>P 2 -12459 /10 ,4</i>	320	160	343	196	359	396	316	423	338	134	469	183	95
<i>P 2 -12459 /10 ,5</i>	369	159	276	187	352	404	326	407	354	135	388	193	60
<i>P 2 -12459 /11 ,1</i>	283	163	310	213	316	472	299	406	283	129	448	203	67
<i>P 2 -12459 /11 ,2</i>	332	184	255	205	305	474	301	470	254	134	340	179	33
<i>P 2 -12459 /11 ,3</i>	239	159	296	180	366	423	301	424	296	133	285	218	63 III
<i>P 2 -12459 /11 ,4</i>	357	155	260	202	378	416	276	447	211	140	267	185	63
<i>P 2 -12459 /11 ,5</i>	329	142	257	195	315	427	299	418	227	127	310	200	34
<i>P 2 -12459 /12 ,1</i>	310	160	321	186	373	493	302	422	308	147	376	219	68
<i>P 2 -12459 /12 ,2</i>	291	166	303	216	343	530	311	518	244	117	251	186	714
<i>P 2 -12459 /12 ,3</i>	305	144	263	216	335	454	321	504	260	154	212	193	57 V
<i>P 2 -12459 /12 ,4</i>	263	160	205	191	386	452	310	441	272	144	279	210	83
<i>P 2 -12459 /12 ,5</i>	277	139	301	176	386	412	287	390	269	131	288	173	62
<i>P 2 -12459 /13 ,1</i>	301	152	320	191	322	456	266	502	310	121	392	200	88

<i>P 2 -12459 /13 ,2</i>	279	154	253	217	363	520	290	409	230	124	365	200	317	
<i>P 2 -12459 /13 ,3</i>	312	169	291	205	360	439	315	479	277	150	448	210	680	V
<i>P 2 -12459 /13 ,4</i>	313	152	285	177	363	478	341	505	307	149	392	185	56	
<i>P 2 -12459 /13 ,5</i>	269	146	283	193	322	427	312	478	359	121	303	207	67	
<i>P 2 -12459 /14 ,1</i>	332	160	274	188	304	507	270	495	362	151	367	211	795	
<i>P 2 -12459 /14 ,2</i>	305	180	236	211	360	481	278	473	439	129	274	205	690	
<i>P 2 -12459 /14 ,3</i>	354	167	235	178	317	505	261	499	376	147	275	212	124	VIII
<i>P 2 -12459 /14 ,4</i>	344	150	262	187	333	474	267	449	214	141	260	159	44	
<i>P 2 -12459 /14 ,5</i>	321	144	252	203	304	463	267	403	171	125	357	196	103	
<i>P 2 -12459 /15 ,1</i>	190	172	236	274	357	479	237	475	185	176	369	223	1338	
<i>P 2 -12459 /15 ,2</i>	445	183	262	219	355	532	247	461	261	141	402	223	768	
<i>P 2 -12459 /15 ,3</i>	458	182	253	221	300	472	241	432	530	148	337	208	120	VIII
<i>P 2 -12459 /15 ,4</i>	289	162	269	169	342	501	248	450	543	148	288	188	67	
<i>P 2 -12459 /15 ,5</i>	182	173	250	201	355	448	244	481	305	136	361	191	513	
<i>P 2 -12459 /16 ,1</i>	214	148	301	194	369	489	266	479	289	141	359	210	814	
<i>P 2 -12459 /16 ,2</i>	215	156	290	191	332	519	278	463	278	135	253	178	61	
<i>P 2 -12459 /16 ,3</i>	393	163	266	170	294	508	245	489	452	124	290	176	158	VIII
<i>P 2 -12459 /16 ,4</i>	455	162	226	181	311	476	221	482	543	136	209	183	62	
<i>P 2 -12459 /16 ,5</i>	171	154	249	190	326	478	259	471	249	136	281	179	1006	
<i>P 2 -12459 /17 ,1</i>	195	176	310	212	309	513	274	495	221	162	289	207	48	
<i>P 2 -12459 /17 ,2</i>	180	143	264	198	364	502	263	493	257	141	316	217	58	
<i>P 2 -12459 /17 ,3</i>	331	176	247	194	443	520	295	501	432	144	284	204	42	V
<i>P 2 -12459 /17 ,4</i>	360	157	310	196	371	499	311	505	464	143	382	188	85	
<i>P 2 -12459 /17 ,5</i>	445	165	251	194	370	477	262	437	177	132	232	208	11	
<i>P 2 -12459 /18 ,1</i>	310	159	343	219	337	573	305	472	364	146	343	237	62	

<i>P 2 -12459 /18 ,2</i>	423	167	327	227	388	555	340	508	450	143	381	211	44	
<i>P 2 -12459 /18 ,3</i>	415	177	307	206	444	546	321	524	355	141	285	180	52	V
<i>P 2 -12459 /18 ,4</i>	354	140	290	200	402	485	276	507	448	153	227	221	94	
<i>P 2 -12459 /18 ,5</i>	273	160	273	206	389	490	316	453	321	116	222	181	84	
-														
<i>P 2 -12459 /19 ,1</i>	479	157	305	216	407	583	323	563	223	180	280	234	165	
<i>P 2 -12459 /19 ,2</i>	320	160	331	233	428	589	313	546	306	150	321	227	64	
<i>P 2 -12459 /19 ,3</i>	241	168	292	176	429	593	321	553	448	166	453	207	94	V
<i>P 2 -12459 /19 ,4</i>	266	169	270	231	417	543	340	524	460	145	283	206	15	
<i>P 2 -12459 /19 ,5</i>	241	146	248	219	429	528	322	487	203	140	423	204	28	
-														
<i>P 2 -12459 /20 ,1</i>	291	164	276	129	333	621	283	375	236	137	286	151	27	
<i>P 2 -12459 /20 ,2</i>	246	151	229	157	372	553	272	325	187	157	262	202	1	
<i>P 2 -12459 /20 ,3</i>	265	185	264	245	337	559	238	444	201	171	257	154	12	V
<i>P 2 -12459 /20 ,4</i>	280	173	256	173	247	572	182	498	187	159	240	151	46	
<i>P 2 -12459 /20 ,5</i>	248	163	249	171	312	619	219	392	242	132	279	182	12	
-														
<i>U 2 -94732 /10 ,1</i>	100	68	285	173	124	164	231	416	275	116	333	199	741	
<i>U 2 -94732 /10 ,2</i>	106	51	284	164	120	182	213	414	277	136	387	171	1022	
<i>U 2 -94732 /10 ,3</i>	82	78	257	158	117	151	209	475	257	121	309	217	983	VII
<i>U 2 -94732 /10 ,4</i>	99	55	288	174	123	157	214	429	286	119	368	185	663	
<i>U 2 -94732 /10 ,5</i>	87	64	292	169	138	166	225	416	232	109	366	174	1001	
-														
<i>U 2 -94732 /11 ,1</i>	97	53	210	146	165	126	249	451	214	121	275	212	602	
<i>U 2 -94732 /11 ,2</i>	107	55	258	200	171	138	246	444	215	143	278	182	496	
<i>U 2 -94732 /11 ,3</i>	96	55	233	147	223	166	208	402	262	130	258	174	490	VII
<i>U 2 -94732 /11 ,4</i>	107	62	236	195	160	131	209	411	174	120	258	204	1119	
<i>U 2 -94732 /11 ,5</i>	106	62	236	152	180	159	246	388	235	117	299	164	475	
-														
<i>U 2 -94732 /12 ,1</i>	97	54	174	189	154	159			182	113	186	183	39	

U 2 -94732 /12 ,2	117	60	173	182	144	129			212	132	190	198	66	
U 2 -94732 /12 ,3	109	52	167	152	162	153			191	108	331	192	58	V
U 2 -94732 /12 ,4	124	56	171	179	141	142			214	129	215	194	39	
U 2 -94732 /12 ,5	117	56	172	159	193	158			146	131	178	186	43	
,														
U 2 -94732 /13 ,1	120	60	233	176	156	153	227	379	263	107	254	169	47	
U 2 -94732 /13 ,2	114	54	227	143	208	121	212	329	313	113	319	167	39	
U 2 -94732 /13 ,3	108	55	239	152	155	120	187	367	251	111	290	137	56	VI
U 2 -94732 /13 ,4	123	59	235	154	191	155	194	343	241	134	220	175	58	
U 2 -94732 /13 ,5	100	56	234	161	148	145	241	369	272	122	226	162	49	
,														
U 2 -94732 /14 ,1	79	54	239	137	124	146	217	355	279	122	260	141	188	
U 2 -94732 /14 ,2	97	52	210	136	120	135	215	311	242	113	196	146	185	
U 2 -94732 /14 ,3	94	54	212	158	156	120	207	345	262	105	215	156	178	VI
U 2 -94732 /14 ,4	86	57	258	151	103	146	247	331	197	126	179	137	163	
U 2 -94732 /14 ,5	91	60	260	142	177	143	254	310	293	109	221	157	173	
,														
U 2 -94732 /15 ,1	104	57	176	127	139	140	161	280	172	95	226	126	45	
U 2 -94732 /15 ,2	103	55	170	138	153	125	161	272	212	100	277	160	36	
U 2 -94732 /15 ,3	115	57	181	158	169	118	187	272	183	100	264	137	13	V
U 2 -94732 /15 ,4	103	57	164	125	141	147	195	281	169	96	236	131	29	
U 2 -94732 /15 ,5	103	59	181	143	141	139	181	274	219	102	255	155	24	
,														
U 2 -94732 /16 ,1	79	56	188	174	120	145	220	303	173	112	277	165	36	
U 2 -94732 /16 ,2	83	54	209	166	140	140	207	310	188	108	246	150	92	
U 2 -94732 /16 ,3	83	52	231	129	161	116	250	361	287	114	303	139	30	V
U 2 -94732 /16 ,4	106	60	188	150	170	118	200	316	219	98	246	142	57	
U 2 -94732 /16 ,5	88	57	197	156	120	139	179	330	153	94	314	165	24	
,														
U 2 -94732 /17 ,1	81	50			118	122	237	309	189	103			166	

<i>U 2 -94732 /17 ,2</i>	81	51			121	133	207	307	198	126		67		
<i>U 2 -94732 /17 ,3</i>	79	59			159	135	198	346	177	102		104	VIII	
<i>U 2 -94732 /17 ,4</i>	93	57			134	120	199	312	168	98		102		
<i>U 2 -94732 /17 ,5</i>	75	61			108	127	173	323	192	112		109		
<i>U 2 -94732 /18 ,1</i>	72	55	154	144	111	137			146	109	230	126	58	
<i>U 2 -94732 /18 ,2</i>	47	62	143	135	97	110			149	104	244	156	10	
<i>U 2 -94732 /18 ,3</i>	67	50	124	149	100	113			114	93	153	126	46	VI
<i>U 2 -94732 /18 ,4</i>	64	59	157	161	89	133			146	111	140	148	72	
<i>U 2 -94732 /18 ,5</i>	52	55	174	148	74	141			135	112	239	147	77	
<i>U 2 -94732 /19 ,1</i>	69	49	135	135	132	124	210	326	183	111			680	
<i>U 2 -94732 /19 ,2</i>	85	56	112	159	137	111	209	287	174	95			146	
<i>U 2 -94732 /19 ,3</i>	90	58	170	132	118	118	198	340	196	104			89	VIII
<i>U 2 -94732 /19 ,4</i>	83	59	130	167	132	138	223	323	159	106			135	
<i>U 2 -94732 /19 ,5</i>	69	54	115	149	107	132	209	323	160	98			95	
<i>U 2 -94732 /20 ,1</i>	81	59	146	129	96	129	178	287	159	105			102	
<i>U 2 -94732 /20 ,2</i>	87	61	155	126	130	113	161	298	151	112			161	
<i>U 2 -94732 /20 ,3</i>	91	62	168	148	108	134	151	308	146	108			154	VIII
<i>U 2 -94732 /20 ,4</i>	103	50	155	141	139	141	199	296	159	100			72	
<i>U 2 -94732 /20 ,5</i>	83	64	155	153	137	130	175	321	181	98			78	

U 2 -33029 /11			0,0	0,0	1,2	0,8
U 2 -33029 /12	5,2	3,4	5,0	3,6	5,0	3,8
U 2 -33029 /13	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	2,8
U 2 -33029 /14			3,8	3,4	3,7	3,5
U 2 -33029 /15	3,5	3,1	3,6	3,6	3,7	3,7
U 2 -33029 /16			0,0	0,0	1,7	0,8
U 2 -33029 /17	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
U 2 -33029 /18			0,0	0,0	0,0	0,0
U 2 -33029 /19	4,6	3,4	4,8	3,7	4,9	3,2
U 2 -67934 /10	4,8	2,0			5,1	2,0
U 2 -67934 /11	1,6	0,8			1,8	2,6
U 2 -67934 /12	3,9	2,6			4,0	2,7
U 2 -67934 /13	4,0	3,1			4,4	3,3
U 2 -67934 /14	4,2	3,5			4,8	3,6
U 2 -67934 /15	0,0	0,0			0,0	0,0
P 2 -89750 /10	4,2	1,0			4,4	1,2
P 2 -89750 /11	3,1	2,0			4,4	2,1
P 2 -89750 /12	3,1	2,5			3,5	2,3
P 2 -89750 /13	3,7	1,1			3,9	1,9
P 2 -89750 /14					2,2	1,6
P 2 -89750 /15					2,2	1,5
P 2 12459 /10	3,1	2,5	3,4	2,7	3,6	2,7
P 2 -12459 /11	3,0	2,6	3,5	2,7	3,1	2,9
P 2 -12459 /12	3,5	2,1	4,0	2,9	4,0	3,0
P 2 -12459 /13	2,9	2,5	3,6	3,2	3,5	3,3
P 2 -12459 /14	2,2	2,2	2,8	2,4	2,9	2,4
P 2 -12459 /15	3,6	2,9	4,0	3,1	4,0	3,2
P 2 -12459 /16	3,9	3,4	4,2	3,8	4,4	3,5
P 2 -12459 /17	3,5	3,1	3,9	3,2	3,9	3,3

<i>P</i> 2 -12459 /18	4,2	3,6	4,5	3,6	4,6	3,5
<i>P</i> 2 -12459 /19	4,2	3,5	4,4	3,9	4,6	3,8
<i>P</i> 2 -12459 /20	4,0	3,3	4,3	3,6	4,3	3,6
<i>U</i> 2 -94732 /10	1,9	1,6	2,1	1,7	2,4	1,9
<i>U</i> 2 -94732 /11	1,5	1,1	1,5	1,2	0,0	0,0
<i>U</i> 2 -94732 /12	1,5	1,5	1,7	1,5	1,8	1,6
<i>U</i> 2 -94732 /13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>U</i> 2 -94732 /14	0,9	0,8	1,0	0,8	0,0	0,0
<i>U</i> 2 -94732 /15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>U</i> 2 -94732 /16	1,0	0,5	1,0	0,7	1,0	0,8
<i>U</i> 2 -94732 /17	4,2	1,5	4,6	1,5	4,5	1,6
<i>U</i> 2 -94732 /18	4,6	1,6	4,9	1,7	4,7	2,0
<i>U</i> 2 -94732 /19	0,8	0,5	0,9	0,5	0,8	0,5
<i>U</i> 2 -94732 /20	1,6	0,8	1,7	0,8	1,7	0,8

Tabelle 15: Maximaler / minimaler Gefäßdurchmesser histologisch, computertomographisch sowie magnetresonanztomographisch vermessen

- ① maximaler Gefäßdurchmesser histologisch
- ② minimaler Gefäßdurchmesser histologisch
- ③ maximaler Gefäßdurchmesser computertomographisch
- ④ minimaler Gefäßdurchmesser computertomographisch
- ⑤ maximaler Gefäßdurchmesser magnetresonanztomographisch
- ⑥ minimaler Gefäßdurchmesser magnetresonanztomographisch

	①	②	③	④	⑤	⑥
<i>P</i> 2 -10336 /12	4,3	4,0	5,0	4,8	5,1	4,8
<i>P</i> 2 -10336 /13	3,5	3,5	4,1	3,6	4,3	3,5

<i>P</i>	2	-10336	/14	3,8	2,3	4,1	4,0	4,0	4,0
<i>P</i>	2	-10336	/15	4,6	4,0	4,8	4,2	4,9	4,0
<i>P</i>	2	-10336	/16	4,0	3,5	4,8	3,5	4,7	3,4
<i>P</i>	2	-10336	/17	5,8	3,7	6,5	3,0	6,6	3,2
<i>P</i>	2	-10336	/18			3,9	2,7	4,0	2,9
<i>P</i>	2	-10336	/19			3,5	3,0	3,6	2,9
<i>P</i>	2	-09450	/15	7,2	7,0	7,9	7,4	7,9	7,4
<i>P</i>	2	-09450	/16	7,8	6,9	8,4	6,9	8,2	6,8
<i>P</i>	2	-09450	/17	7,7	6,4	7,8	6,8	7,9	6,9
<i>P</i>	2	-09450	/18			10,0	9,6	9,9	9,6
<i>P</i>	2	-09450	/19			10,0	7,1	10,0	7,0
<i>P</i>	2	-09450	/20	4,8	4,6	5,8	4,6	5,8	4,4
<i>P</i>	2	-09450	/21	5,2	4,1	6,1	5,1	5,8	5,5
<i>P</i>	2	-09450	/22	4,7	4,5	5,4	4,7	5,7	4,4
<i>P</i>	2	-09450	/23	8,3	3,9	9,4	4,9	9,5	5,9
<i>P</i>	2	-09450	/24			7,2	5,6	7,6	5,5
<i>U</i>	2	-33029	/9	6,8	6,8	7,3	7,2	7,3	7,2
<i>U</i>	2	-33029	/10	8,2	7,0	9,4	7,5	9,2	7,2
<i>U</i>	2	-33029	/11			9,8	8,3	9,5	8,3
<i>U</i>	2	-33029	/12	9,8	7,5	9,8	8,2	9,8	8,1
<i>U</i>	2	-33029	/13	8,8	8,6	9,4	9,2	9,4	9,1
<i>U</i>	2	-33029	/14			9,0	8,0	9,0	7,8
<i>U</i>	2	-33029	/15	6,7	6,7	7,4	7,3	7,4	7,3
<i>U</i>	2	-33029	/16			7,5	6,9	7,5	7,5
<i>U</i>	2	-33029	/17	6,1	5,1	6,5	5,9	6,4	5,9
<i>U</i>	2	-33029	/18			7,9	6,3	8,0	6,2
<i>U</i>	2	-33029	/19	6,6	6,5	7,5	6,2	7,5	6,2
<i>U</i>	2	-67934	/10	8,5	6,5			8,9	6,9
<i>U</i>	2	-67934	/11	6,6	5,9			7,7	6,3
<i>U</i>	2	-67934	/12	6,2	5,5			7,7	6,1

U 2 -67934 /13	6,6	6,4			7,1	6,1
U 2 -67934 /14	7,7	7,7			8,1	7,6
U 2 -67934 /15	8,1	7,5			8,9	7,7
P 2 -89750 /10	5,5	3,8			6,2	4,1
P 2 -89750 /11	4,9	3,3			4,9	4,4
P 2 -89750 /12	4,7	4,6			5,6	4,0
P 2 -89750 /13	5,6	5,0			6,1	4,7
P 2 -89750 /14					5,8	4,9
P 2 -89750 /15					5,4	5,3
P 2 12459 /10	9,8	5,3	10,1	5,8	10,0	5,8
P 2 -12459 /11	9,0	7,1	9,5	7,2	9,5	7,0
P 2 -12459 /12	8,7	8,4	9,4	8,6	9,5	8,6
P 2 -12459 /13	8,8	8,3	9,6	8,6	9,7	8,6
P 2 -12459 /14	7,6	6,8	7,9	6,9	7,9	6,8
P 2 -12459 /15	7,5	7,0	8,4	7,8	8,4	7,8
P 2 -12459 /16	7,0	7,1	7,9	7,5	8	7,6
P 2 -12459 /17	6,5	6,4	6,9	6,8	6,9	6,5
P 2 -12459 /18	5,9	5,8	6,8	6,3	7,0	6,2
P 2 -12459 /19	7,3	6,3	7,8	7,2	7,7	7,3
P 2 -12459 /20	6,5	5,8	7,1	5,5	6,5	7,2
U 2 -94732 /10	8,7	8,3	9,1	9,0	9,2	9,0
U 2 -94732 /11	6,5	6,6	6,6	6,8	6,6	6,8
U 2 -94732 /12	7,8	6,2	8,1	6,6	8,2	6,5
U 2 -94732 /13	7,5	7,4	8,0	7,9	8,1	7,7
U 2 -94732 /14	7,4	7,1	7,8	7,6	7,7	7,6
U 2 -94732 /15	7,0	6,9	7,6	7,1	7,5	7,0
U 2 -94732 /16	7,1	6,3	7,5	6,9	7,4	6,9
U 2 -94732 /17	6,5	6,3	7,1	6,9	7,2	6,9
U 2 -94732 /18	6,4	6,2	6,9	6,8	7,0	6,7
U 2 -94732 /19	6,2	6,1	6,6	6,6	6,5	6,4

U 2 -94732 /20 6,1 5,7 6,1 6,0 6,1 6,0

Tabelle 16: *Plaquetypen histologisch, computertomographisch sowie magnetresonanztomographisch bestimmt, Grad der Kalzifikation*

- ① **Plaquetyp histologisch**
 ② **Plaquetyp computertomographisch**
 ③ **Plaquetyp magnetresonanztomographisch**
 ④ **Grad der Kalzifikation**

	①	②	③	④
P 2 -10336 /12	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+
P 2 -10336 /13	okklusiv	okklusiv	exzentrisch	+
P 2 -10336 /14	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+
P 2 -10336 /15	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+++
P 2 -10336 /16	okklusiv	okklusiv	konzentrisch	++
P 2 -10336 /17	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+++
P 2 -10336 /18	okklusiv	okklusiv	okklusiv	++
P 2 -10336 /19		exzentrisch	exzentrisch	++
P 2 -09450 /15	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	++
P 2 -09450 /16	konzentrisch	exzentrisch	konzentrisch	++
P 2 -09450 /17	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+++
P 2 -09450 /18	flächig	flächig	flächig	+++
P 2 -09450 /19	flächig	flächig	okklusiv	++
P 2 -09450 /20	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+
P 2 -09450 /21	konzentrisch	konzentrisch	flächig	+
P 2 -09450 /22	konzentrisch	konzentrisch	okklusiv	+
P 2 -09450 /23	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+
P 2 -09450 /24	okklusiv	okklusiv	okklusiv	++

U 2 -33029 /9	okklusiv	okklusiv	okklusiv	++
U 2 -33029 /10	okklusiv	okklusiv	okklusiv	++
U 2 -33029 /11		okklusiv	flächig	++
U 2 -33029 /12	exzentrisch	exzentrisch	exzentrisch	++
U 2 -33029 /13	okklusiv	okklusiv	flächig	++
U 2 -33029 /14	exzentrisch	exzentrisch	flächig	++
U 2 -33029 /15	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+++
U 2 -33029 /16		okklusiv	flächig	++
U 2 -33029 /17	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+++
U 2 -33029 /18		okklusiv	okklusiv	+++
U 2 -33029 /19	konzentrisch	konzentrisch	exzentrisch	++
U 2 -67934 /10	konzentrisch		konzentrisch	+
U 2 -67934 /11	konzentrisch		konzentrisch	0
U 2 -67934 /12	konzentrisch		konzentrisch	++
U 2 -67934 /13	konzentrisch		konzentrisch	++
U 2 -67934 /14	konzentrisch		konzentrisch	++
U 2 -67934 /15	okklusiv		okklusiv	+++
P 2 -89750 /10	exzentrisch		exzentrisch	+
P 2 -89750 /11	konzentrisch		konzentrisch	+
P 2 -89750 /12	konzentrisch		flächig	++
P 2 -89750 /13	konzentrisch		konzentrisch	++
P 2 -89750 /14			konzentrisch	++
P 2 -89750 /15			konzentrisch	++
P 2 12459 /10	exzentrisch	exzentrisch	konzentrisch	0
P 2 -12459 /11	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	0
P 2 -12459 /12	konzentrisch	konzentrisch	exzentrisch	++
P 2 -12459 /13	konzentrisch	konzentrisch	Konzentrisch	++
P 2 -12459 /14	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+++
P 2 -12459 /15	exzentrisch	exzentrisch	exzentrisch	+++
P 2 -12459 /16	exzentrisch	konzentrisch	exzentrisch	+++

<i>P</i>	2	-12459	/17	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+
<i>P</i>	2	-12459	/18	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	0
<i>P</i>	2	-12459	/19	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+
<i>P</i>	2	-12459	/20	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+
<i>U</i>	2	-94732	/10	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+++
<i>U</i>	2	-94732	/11	exzentrisch	exzentrisch	okklusiv	+++
<i>U</i>	2	-94732	/12	exzentrisch	exzentrisch	exzentrisch	+
<i>U</i>	2	-94732	/13	okklusiv	okklusiv	okklusiv	0
<i>U</i>	2	-94732	/14	flächig	exzentrisch	okklusiv	0
<i>U</i>	2	-94732	/15	okklusiv	okklusiv	okklusiv	+
<i>U</i>	2	-94732	/16	flächig	exzentrisch	exzentrisch	+
<i>U</i>	2	-94732	/17	exzentrisch	exzentrisch	exzentrisch	+
<i>U</i>	2	-94732	/18	flächig	flächig	flächig	+
<i>U</i>	2	-94732	/19	konzentrisch	konzentrisch	konzentrisch	+
<i>U</i>	2	-94732	/20	exzentrisch	exzentrisch	exzentrisch	0

7.2 Verzeichnisse

7.2.1 Literatur

- [1] **Achenbach, S., Ulzheimer, S., Baum, U., Kachelrieß, M., Ropers, D., Giesler, T., Bautz, W., Daniel, W.G., Kalender, W.A., Moshage, W. (2000)**
Noninvasive Coronary Angiography by Retrospectively ECG-Gated Multi-slice Spiral CT
Circulation, 102, 2823-2828
- [2] **Agaston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J. (1990)**
Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography
J Am Coll Cardiol, 15, 827-832

-
- [3] **Alexander, K., Daniel, W.G., Diener, H-C., Freund, M., Köhler, H., Matern, S., Maurer, H.H., Michel, B.A., Novak, D., Risler, T., Schaffner, A., Scherbaum, W.A., Sybrecht, G.W., Wolfram, G., Zeitz, M.**
Thiemes Innere Medizin.
in: Grundlagen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1999)
- [4] **Ambrose, J.a., Tannenbaum, M.A., Alexopoulos, D (1988)**
Angiographic progression of coronary Artery disease and the development of myocardial infarction
J Am Coll Cardiol, 12, 56-62
- [5] **Becker, Ch.R., Kleffel, T., Crispin, A., Unez, A., Young, J., Schoepf, U.J., Haberl, R., Reiser, M.F. (2001)**
Coronary Artery Calcium Measurement: Agreement of Multirow Detector and Electron Beam CT
Am Journal Radiol, 176, 1295-1298
- [6] **Bland, J.M., Altman, D.G. (1986)**
Statistical Methods for Assessing Agreement Between two Methods of Clinical Measurement
Lancet, i, 307-310
- [7] **Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U.**
Pathologie
in: Gefäße
Hrsg.: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U.
Urban & Fischer, München (2001)
- [8] **Boström, K., Watson, K.E., Horn, S., Wortham, C., Hermann, I.M., Demer, L.L. (1993)**
Bone Morphogenetic Protein Expression in Human Atherosclerotic Lesions
J Clin Invest, 91, 1800-1809
- [9] **Cavagna, F.M., Maggioni, F., Castelli, P.M. (1997)**
Gadolinium Chelats With Weth Binding to Serum Proteins. A New Class of High-Efficiency, General Purpose Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging
Invest Radiol, 32, 780-796
- [10] **Correia, L.C., Atalar, E., Kelemen, M.D., Ocali, O., Hutchins, G.M., Fleg, J.L., Gerstenblith, G., Zerhouni, E.A., Lima, J.A. (1997)**
Intravascular Magnetic Resonance Imaging of Portic Atherosclerotic Plaque Composition
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 17, 3626-3632
- [11] **Falk, E., Shah, P.K., Fuster, V. (1995)**
Coronary Plaque Disruption
Circulation, 92, 657-671

-
- [12] **Fayad, Z.A., Fuster, V. (2001)**
Clinical Imaging of the High-Risk or Vulnerable Atherosclerotic Plaque
Circulation, 89, 305-316
- [13] **Fayad, Z.A., Fuster, V., Nikolaou, K., Becker, Ch. (2002)**
Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Coronary Angiography and Plaque Imaging. Current and Potential Future Concepts
Circulation, 106, 2026-2034
- [14] **Fitzpatrick, L.K., Severson, A., Edwards, W.D., Imgram, R.T. (1994)**
Diffuse Calcification in Human Coronary Arteries
J Clin Invest, 94, 1597-1604
- [15] **Ford, J.C., Shlansky-Goldberg, R.D., Golden, M. (1997)**
MR Microscopy of the Arterial Wall in an Experimental Model of Atherosclerosis
J Vasc Interv Radiol, 8, 93-99
- [16] **Gardner, E.S., Sumner, W.T., Coou, J.L. (2001)**
Predictable Tissue Shrinkage During Frozen Section Histopathologic Processing for Mohs Micrographic Surgery
Dermatol Surg, 27, 813-817
- [17] **Gehl, H.B., Bourne, M., Grazioli, L., Moeller, A., Lodemann, K.P. (2001)**
Off-Site Evaluation of Liver Lesion Detection by Gadobenate-Dimeglumine-Enhanced MR Imaging
Eur J Radiol, 11, 187-192
- [18] **Glabov, S., Bassiouny, H.S., Giddens, D.P., Zarins, C.K. (1995)**
Pathology of Plaque Modeling and Complication
Surg Clin North Am, 17, 545-556
- [19] **Gold, G.E., Pauly, J.M., Glover, G.H., Moretto J.C., Macovski, A., Herfkens, R.J. (1993)**
Characterization of Atherosclerosis With a 1.5 T Imaging System
J Magn Reson Imaging, 3, 399-407
- [20] **Hartung, J., Elpelt, B., Klösener, K.H.**
Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik
Hrsg.: Hartung, L.
Oldenbourg Verlag, München (1985)
- [21] **Herfkens, R.J., Higgins, C.B., Hricak, H., Lipton, M.J., Crooks, L.E., Sheldon, P.E., Kaufman, L. (1983)**
Nuclear Magnetic Resonance Imaging of Atherosclerotic Disease
Radiology, 148, 161-166

-
- [22] **Jinkins, J.R., Robinson, J.W., Sisk, L., Fullerton, G.D., Williams, R.F. (1992)**
Proton Relaxation Enhancement Associated with Iodinated Contrast Agents in MR Imaging of the CNS
Am J Neuroradiol, 13, 19-27
- [23] **Kalender, W.A. (1999)**
Grundlagen und Technik der Spiral-CT
Radiology, 39, 809-819
- [24] **Kaufman, L., Crooks, L.E., Sheldon, P.E., Rowan, W., Miller, T. (1982)**
Evaluation of NMR Imaging for Detection and Quantification of Obstructions in Vessels
Invest Radiol, 17, 554-560
- [25] **Lendon, C., Born, G.V., Davies, M.J., Richardson, P.D. (1992)**
Plaque Fissure: The Link Between Atherosclerosis and Thrombosis
Nouv Rev Fr Hematol, 34, 27-29
- [26] **Little, W.C., Constantinescu, M., Applegate, R.J. (1988)**
Can coronary Angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary Artery disease ?
Circulation, 78, 1157-1166
- [27] **Löffler, G., Petrides, P.E.**
Biochemie und Pathobiochemie
in: Stoffwechsel der Lipide
Hrsg.: Löffler, G., Petrides, P.E.
Springer-Verlag, Berlin (1998)
- [28] **Martin, A.J., Gotlieb, A.I., Henkelmann, R.M. (1995)**
High-Resolution MR imaging of human Arteries
J Magn Reson Imaging, 5, 93-100
- [29] **Merbach, A.E., Tóth, E.**
The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging
in: Relaxivity of Gadolinium(III) Complexes: Theory and Mechanism
Hrsg.: Merbach, André E., Tóth, Eva
John Wiley & Sons, Ltd, Baffins Lane (2001)
- [30] **Mitsumori, L.M., Yuan, C., Ferguson, M.S., Hatsukami, T.S. (2000)**
In-vivo Identification of Lipid Cores in Advanced Atherosclerotic Plaques by High Resolution MR-Imaging
Circulation, 102, 112-152
- [31] **Mohiaddin, R.H., Longmore, D.B. (1989)**
MRI Studies of Atherosclerotic Vascular Disease: Structural Evaluation and Physiological Measurements
Br Med Bull, 45, 968-990

-
- [32] **O'Rourke, R.O., Brundage, B.H., Froelicher, V.F., Greenland, P., Grundy, S.M., Hachamovitch, R., Pohost, G.M., Shaw, L.J., Weintraub, W.S., Winters, W.L., Forrester, J.S., Douglas, P.S., Faxon, D.P., Fisher, J.D., Gregoratos, G.G., Hochman, J.S., Hutter, A.M., Kaul, S., Weintraub, W.S., Wolk, M.J. (2000)**
American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease
Circulation, 102, 126-140
- [33] **Penn, M.S., Rangaswamy, S., Saidel, G.M. (1997)**
Macromolecular Transport in the Arterial Intima: Comparison of Chronic and Acute Injuries
Am J Physiol Heart Circ Physiol, 272, 1560-1570
- [34] **Penn, M.S., Saidel, G.M., Chisolm, G.M. (1994)**
Relative Significance of Endothelium an Internal Elastic Lamina in Regulating the Entry of Macromolecules into Arteries in-vivo
Circ Res, 74, 74-82
- [35] **Price, P.A. (1989)**
Gla-Containing Proteins of the Bone
Connect Tissue Res, 21, 51-60
- [36] **Reiser, M., Semmler, W.**
Magnetresonanztomographie
Hrsg.: Reiser, M., Semmler, W.
Springer Verlag, Berlin (2002)
- [37] **Ross, R. (1993)**
The Pathogenesis of Atherosclerosis, a Perspective for the 1990s
Nature, 362, 801-809
- [38] **Ross, R., Masuda, J., Raines, E.W. (1990)**
Localisation of PDGF-B Protein in Macrophages in all Phases of Atherogenesis
Science, 248, 1009-1012
- [39] **Sachs, L.**
Angewandte Statistik
In: Weitere Prüfverfahren
Hrsg.: Sachs, L.
Springer-Verlag, Berlin (1992)
- [40] **Schröder, S., Kopp, A.F., Baumbach, A., Meisner, C., Küttner, A., Georg, C., Ohnesorge, B., Herdeg, C., CIPussen, C.D., Karsch K.R. (2001)**
Noninvasive Detection and Evaluation of Atherosclerotic Coronary Plaques with Multislice Computed Tomography
J Am Coll Cardiol, 37, 1430-1435

-
- [41] **Shinnar, M., Fallon, J., Wehrli, S., Robbins, D., Levin, M., Fuster, V. (1996)**
Diffusion Weighted Imaging Better Characterizes Atherosclerotic Plaque and Thrombus
Circulation, 94, 1-345
- [42] **Shinnar, M., Fallon, J.T., Wehrli, S., Levin, M., Dalmacy, D., Fayad, Z.P., Badimon, J.J., Harrington, M., Harrington, E., Fuster, V. (1999)**
The Diagnostic Accuracy of ex-vivo MRI for Atherosclerotic Plaque Characterization
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 19, 2756-2761
- [43] **Skinner, M.P., Yuan, C., Mitsumori, L., Hayes, C.E., Raines, E.W., Nelson, J.A., Ross, R. (1995)**
Serial Magnetic Resonance Imaging Experimental Atherosclerosis Detects Lesion Fine Structure, Progression and Complications in-vivo
Nat Med, 1, 69-73
- [44] **Small, D.M., Shipley, G.G. (1974)**
Physical-Chemical Basis of Lipid Deposition in Atherosclerosis
Science, 185, 222-229
- [45] **Soila, K., Nummi, P., Ekfors, T., Viamonte, M., Normanno, M. (1986)**
Proton Relaxation Times in Arterial Wall Atheromatous Lesions in Man
Invest Radiol, 20, 411-415
- [46] **Stary, H.C. (1990)**
The Sequence of Cell and Matrix Changes in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in the First Forty Years of Life
Eur Heart J, 11, 3-19
- [47] **Stary, H.C. (2000)**
Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions.
Arterioscler Thromb Vasc Biolol, 20, 1177-1178
- [48] **Statistisches Bundesamt Deutschland (2002)**
Todesursachen, Säuglingssterblichkeit und Schwangerschaftsabbrüche
unter: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab3.htm>
- [49] **Toussaint, J.F., LP Muraglia, G.M., Southern, J.F., Fuster, V., Kantor, H.L. (1996)**
Magnetic Resonance Images Lipid, Fibrous, Calcified, Hemorrhagic and Thrombotic Components of Human Atherosclerosis in-vivo
Circulation, 94, 932-938
- [50] **Toussaint, J.F., Southern, J.F., Fuster, V., Kantor, H.L. (1995)**
T2 Contrast for NMR Characterisation of Human Atherosclerosis
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 15, 1533-1542
- [51] **Toussaint, J.F., Southern, J.F., Fuster, V., Kantor, H.L. (1997)**
Diffusion Properties of Human Atherosclerosis And Thrombosis Measured by Pulse Field Gradient NMR
Vasc Biol, 17, 542-546

-
- [52] **V. Ingersleben, G., Schmiedl, U.P., Hatsukami, T.S., Nelson, J.A., Subramaniam, D.S., Ferguson, M.S., Yuan, C. (1997)**
Characterization of Atherosclerotic Plaque at the Carotid Bifurcation: Correlation of High Resolution MR Imaging With Histologic Analysis
Radiographics, 17, 1417-1423
- [53] **Velican, D., Velican, C. (1980)**
Atherosclerotic Involvement of the Coronary Arteries of Adolescents and Young Adults
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 36, 449-460
- [54] **Vermeer C. (1990)**
Gamma-Carboxyglutamate-Containing Proteins and the Vitamin K-Dependent Carboxylase
Biochem J, 266, 625-636
- [55] **Virchow, R.**
Thrombose und Embolie. Gefäßentzündung und septische Infektion.
in: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*
Meidinger Sohn, Berlin (1856)
- [56] **Virmani, R., Kolodgie, F.D., Burke, A.P., Farb, A., Schwartz, S.M. (2000)**
Lessons From Sudden Coronary Death, a Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20, 1262-1275
- [57] **Wang, H.H. (2001)**
Analytical Models of Atherosclerosis
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 159, 1-7
- [58] **Wegener, O.H.**
Ganzkörpercomputertomographie
In: *Technik der Computertomographie*
Blackwell Wissenschaft, Berlin (1991)
- [59] **Wexler, L., Brundage, B., Crouse, J. (1996)**
Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods and Clinical Implications-a Statement for Health Professionals from the American Heart Association
Circulation, 94, 1175-1192
- [60] **Witte, K., Matulová, W., Mísek, I. (2000)**
The Effects of Two Different Decalcification Procedures on Size and Structure of Embryonic Epithelial Tissue in Objects Prepared for Light Microscopy
Anat Histol Embryol, 29, 351-357
- [61] **Yuan, C., Mitsumori, L.M., Beach, K.W., Maravilla, K.R. (2001)**
Carotid Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Characterisation and Identification of Vulnerable Lesions
Radiology, 221, 285-299

- [62] Yuan, C., Mitsumori, L.M., Ferguson, M.S., Polissar, N.L., Echelard, D., Ortiz, G., Small, R., Davies, J.W., Kerwin, W.S., Hatsukami, T.S. (2001)
In-vivo Accuracy of Multispectral Magnetic Resonance Imaging for Identifying Lipid-Rich Necrotic Cores and Intraplaque Hemorrhage in Advanced Human Carotid Plaques
Circulation, 104, 2051-2062
- [63] Yuan, C., Petty, C., O'Brien, K.D., Hatsukami, T.S., Eary, J.F., Brown, B.G. (1997)
In Vitro and in Situ Magnetic Resonance Imaging Signal Features of atherosclerotic Plaque-Associated Lipids
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 17, 1496-1503

7.2.2 Abbildungen

Abbildung 1:	<i>Klassifikation und Entwicklung atherosclerotischer Läsionen nach H.C. Stary [47].....</i>	<i>13</i>
Abbildung 2:	<i>Funktionsprinzip der Spiral - und Mehrzeilen - Detektor - Computertomographie (MDCT).....</i>	<i>16</i>
Abbildung 3:	<i>Kernspin und dessen Präzessionsbewegung im Magnetfeld B_0.....</i>	<i>17</i>
Abbildung 4:	<i>Zu differenzierende Plaquemorphologien (okklusiv, konzentrisch, exzentrisch, flächig).....</i>	<i>21</i>
Abbildung 5:	<i>Die in Ultraschallgel eingebetteten Gefäßphantome unterschiedlichen Innendurchmessers und Materials.....</i>	<i>24</i>
Abbildung 6:	<i>Präparation und Topographie der A. poplitea.....</i>	<i>25</i>
Abbildung 7:	<i>Perfusionsfixation der A. poplitea computertomographisch und schematisch.....</i>	<i>27</i>
Abbildung 8:	<i>Intraluminale, computertomographische Dichtemessung der Verdünnungsreihen Imeron[®] 400 / NaCl, die in Gefäßphantome mit 2 mm und 4 mm Innendurchmesser eingefüllt wurden.....</i>	<i>34</i>
Abbildung 9:	<i>Beispiel einer MRT - Messung der Verdünnungsreihen Multihance[®] und physiologischer Kochsalzlösung 1 : 100 bis 1 : 300, die in zwei Reihen (1. - 6. und 7. - 13.) angeordnet und in Ultraschallgel eingebettet wurden.....</i>	<i>35</i>
Abbildung 10:	<i>Ausleuchtungsbereinigte Signalmessung (Ratio) im MRT der Verdünnungsreihen 1 : 2 bis 1 : 1200 Multihance[®] und physiologischer Kochsalzlösung, bereits 1 : 80 Imeron[®] 400 enthaltend.....</i>	<i>36</i>

Abbildung 11:	<i>Computertomographische Dichtemessung der Verdünnungsreihen Imeron[®] 400 / NaCl 1 : 20 bis 1 : 110 sowie unter Beimischung von 1 : 200 Multihance[®]</i>	<i>37</i>
Abbildung 12:	<i>Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologien</i>	<i>39</i>
Abbildung 13:	<i>Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / magnetresonanztomographisch klassifizierter Plaquemorphologien.....</i>	<i>41</i>
Abbildung 14:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser)</i>	<i>43</i>
Abbildung 15:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser).....</i>	<i>44</i>
Abbildung 16:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (maximaler Gefäßdurchmesser).....</i>	<i>44</i>
Abbildung 17:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser)</i>	<i>45</i>
Abbildung 18:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser).....</i>	<i>45</i>
Abbildung 19:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (minimaler Gefäßdurchmesser).....</i>	<i>46</i>
Abbildung 20:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser)</i>	<i>47</i>
Abbildung 21:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser).....</i>	<i>48</i>
Abbildung 22:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (maximaler Lumendurchmesser).....</i>	<i>48</i>
Abbildung 23:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der MRT - und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser)</i>	<i>49</i>
Abbildung 24:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und CT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser).....</i>	<i>49</i>

Abbildung 25:	<i>Bland - and - Altman - Plot zur Übereinstimmung der histologischen und MRT - Messgenauigkeiten (minimaler Lumendurchmesser).....</i>	<i>50</i>
Abbildung 26:	<i>Boxplots computertomographisch ermittelter Röntgenabsorptionswerte (logarithmiert) verschiedener atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>51</i>
Abbildung 27:	<i>Computertomographische Differenzierung über mediane Dichtewerte (logarithmiert) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe</i>	<i>52</i>
Abbildung 28:	<i>Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plauegewebe gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plauegewebe aufgetragen.....</i>	<i>53</i>
Abbildung 29:	<i>Mosaik - Plot histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plauekonsistenzen gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plauekonsistenzen aufgetragen.....</i>	<i>54</i>
Abbildung 30:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>56</i>
Abbildung 31:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (t1 se) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>57</i>
Abbildung 32:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se fs) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>58</i>
Abbildung 33:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (t1 se fs) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>59</i>
Abbildung 34:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (tse 15 db t2) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>60</i>
Abbildung 35:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (tse 15 db t2) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>60</i>
Abbildung 36:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (tse 15 db t2 fs) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>61</i>
Abbildung 37:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (tse 15 db t2 fs) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>62</i>
Abbildung 38:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se unter Kontrastmittelapplikation) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>63</i>

Abbildung 39:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (t1 se unter Kontrastmittelapplikation) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>64</i>
Abbildung 40:	<i>Boxplots magnetresonanztomographisch ermittelter Signalwerte (t1 se fs unter Kontrastmittelapplikation) atherosklerotischer Läsionen nach Sary [47].....</i>	<i>65</i>
Abbildung 41:	<i>Magnetresonanztomographische Differenzierung (t1 se fs unter Kontrastmittelapplikation) der innerhalb der atherosklerotischen Plaques vorherrschenden Gewebe.....</i>	<i>66</i>
Abbildung 42:	<i>Histopathologische, computertomographische (unter Komprastmittelapplikation) und magnetresonanztomographische (t1 se unter Komprastmittelapplikation, tse 15 db t2) Darstellung unterschiedlicher Plaqueentitäten.....</i>	<i>77</i>
Abbildung 43:	<i>Histopathologisches (1), schematisches (2), computertomographisches (3) und magnetresonanztomograpisches (t1 se unter KM (4), t1 se fs unter KM (5), t1 se nativ (6), t1 se fs nativ (7), tse 15 db t2 nativ (8) und tse15 db t2 fs nativ (9)) Transversalschnittbild einer Sary-V-Läsion.....</i>	<i>79</i>

7.2.3 Tabellen

Tabelle 1:	<i>Computertomographisch ermittelte Dichtewerte unterschiedlicher Gewebearten in Hounsfield - Units (HU) [58], [13].....</i>	<i>15</i>
Tabelle 2:	<i>Signalintensitäten unterschiedlicher Gewebearten unter T1 - und T2 - Wichtung [12], [13].....</i>	<i>19</i>
Tabelle 3:	<i>Stärke der Übereinstimmung anhand des Konkordanzindex Kappa [39].....</i>	<i>30</i>
Tabelle 4:	<i>Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologie</i>	<i>40</i>
Tabelle 5:	<i>Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter Plaquemorphologien / computertomographisch klassifizierter Plaquemorphologien.....</i>	<i>42</i>
Tabelle 6:	<i>Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plaquegewebe gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plaquegewebe aufgetragen</i>	<i>53</i>
Tabelle 7:	<i>Kontingenztafel histopathologisch klassifizierter, vorherrschender Plaquekonsistenzen gegen die statistisch wahrscheinlichsten Plaquekonsistenzen aufgetragen.....</i>	<i>55</i>
Tabelle 8:	<i>Patientengut, klinische Angaben zu Amputationsgründen.....</i>	<i>84</i>

Tabelle 9:	<i>Intraluminale Röntgenabsorptionswerte der Verdünnungsreihen Imeron® / NaCl, 4mm Gefäßphantome im MDCT.....</i>	<i>84</i>
Tabelle 10:	<i>Intraluminale Röntgenabsorptionswerte der Verdünnungsreihen Imeron® / NaCl, 2mm Gefäßphantome im MDCT.....</i>	<i>85</i>
Tabelle 11:	<i>Intraluminale Signalwerte der Verdünnungsreihen Multihance® / NaCl, 4mm Gefäßphantome sowie des umgebenden Ultraschallgels im MRT.....</i>	<i>87</i>
Tabelle 12:	<i>Intraluminale Röntgenabsorptionswerte der Verdünnungsreihen Imeron® / Multihance® / NaCl, 4mm Gefäßphantome.....</i>	<i>88</i>
Tabelle 13:	<i>Dichte- bzw. Signalmessungen atherosklerotischer Plaques sowie des umgebenden Ultraschallgels.....</i>	<i>88</i>
Tabelle 14:	<i>Maximales / minimales Gefäßlumen histologisch, computertomographisch sowie magnetresonanztomographisch vermessen.....</i>	<i>102</i>
Tabelle 15:	<i>Maximaler / minimaler Gefäßdurchmesser histologisch, computertomographisch sowie magnetresonanztomographisch vermessen.....</i>	<i>104</i>
Tabelle 16:	<i>Plaquetformen histologisch, computertomographisch sowie magnetresonanztomographisch bestimmt, Grad der Kalzifikation.....</i>	<i>107</i>

7.3 Danksagung

Für die Möglichkeit, auf einem solch herausfordernden und zugleich interessanten Gebiet forschen zu können, sowie die zu jeder Zeit äußerst kompetente und geduldige Betreuung möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. St. Schröder vielmals bedanken. Ihm ist es gelungen, in einer sehr freundschaftlichen Atmosphäre die für diese Studie erforderlichen Fachdisziplinen zu koordinieren.

Eine ebenso wichtige Betreuung ging von Herrn Dr. J. Janzen aus, der durch sein sehr zuverlässiges und vertrauensvolles Wesen weit mehr als nur den pathologischen Part zu dieser Studie beisteuerte. Von ihm sind sehr viele methodische und wissenschaftliche Anregungen ausgegangen und in diese Arbeit eingeflossen. Er hatte stets ein offenes Ohr für Fragen, Probleme und Sorgen. Vielen Dank für die angenehme Zusammenarbeit, die mir über so manches wissenschaftliches Tief hinweg geholfen hat! Hätten Prof. Dr. B. Bültmann und er mich nicht in die pathologische Routinediagnostik der Amputate integriert, wäre ein derart komplikationsloser Ablauf der experimentellen Phase dieser Arbeit wenig wahrscheinlich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt auch einem sehr guten Freund: Herrn M. Leitritz. Er hat aufgrund einer thematisch ähnlich gelagerten Promotion viele Verbindungen geknüpft und Erfahrungen gemacht, von denen ich sehr profitiert habe. Ich hoffe, mich auch auf diesem Wege für seine große Hilfsbereitschaft und Selbstlosigkeit bedanken sowie eines Tages mich revanchieren zu können.

Ein großes Dankeschön auch der radiologischen Abteilung und insbesondere den Doktoren A. Küttner, M. Fenchel, T. Trabold, S. Pater und St. Miller, die mich im Umgang mit den Somatom Sensation[®] - und Magnetom Sonata[®] - Scannern vertraut gemacht haben, bei Problemen stets helfend zur Seite standen und damit großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben.

Ferner hat sich Prof. Dr. K. Dietz in langen Abendstunden meiner erhobenen Daten angenommen und sich freundlicherweise sehr ausgiebig um mein statistisches Verständnis bemüht. Er hat mir stets, trotz seines engen Terminplans, viel Zeit eingeräumt, wofür ich mich vielmals bei ihm bedanken möchte.

Auch die Doktoren H. Schimmel und S. Weingart sowie die MTAs, EDV - Experten und Präparatoren des Instituts für Pathologie haben viel zu dieser Arbeit beigesteuert und mir viel Hilfsbereitschaft entgegengebracht. Gleiches trifft ebenso auf die MTARs der Abteilung für Radiologie zu. Sie haben mir trotz eines engen Zeitplans viel Freiraum für meine Arbeit eingeräumt.

7.4 Lebenslauf

12.09.1976	Filderstadt: Geburt als Sohn der Eheleute Helene und Karl - Heinz Wojak
01.08.1983 bis 31.07.1987	Schönbuchschule / Dettenhausen: Grundschule
01.08.1987 bis 31.07.1996	Geschwister-Scholl-Schule / Tübingen: Gymnasium
01.08.1996 bis 31.07.1997	Deutsches Rotes Kreuz / Tübingen: Zivildienst im Rettungsdienst
01.08.1997 bis 15.03.1998	Diving Camp Nuweiba / Ägypten: Tätigkeit als Tauchlehrer
01.04.1998 bis 20.03.2000	Eberhard - Karls - Universität / Tübingen: Vorklinik
21.03.2000 bis 22.03.2001	Universitätskliniken / Tübingen: Erster klinischer Abschnitt
23.03.2001 bis 20.10.2003	Universitätskliniken / Tübingen: Zweiter klinischer Abschnitt
20.10.2003 bis 24.11.2004	Marienhospital / Stuttgart: Dritter klinischer Abschnitt
01.01.2005 bis heute	Klinik für Herzchirurgie / Karlsruhe: Tätigkeit als Assistenzarzt