

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Pilotstudie zur diagnostischen Wertigkeit der
Multidetektor-Computertomographie (MDCT) in der
Früherkennung experimentell erzeugter atheromatöser
Plaques am hypercholesterinämischen Weißen
Neuseeland Kaninchen.**

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

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

vorgelegt von

Jan Grundgeiger

aus

Stuttgart

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Kopp

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Heinle

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
2	Material und Methoden	4
2.1	<i>Tiermodell</i>	4
2.1.1	Versuchstiere	4
2.1.2	Versuchsaufbau	4
2.1.3	CT-Untersuchung	7
2.1.4	Blutentnahme	11
2.1.5	Gefäßentnahme und Organentnahme	11
2.2	<i>Untersuchungsmethoden</i>	12
2.2.1	Aufarbeitung der CT-Daten	12
2.2.2	Analyse der Plasmaparameter	14
2.2.3	Histologische Methoden	15
2.2.4	Immunhistochemische Methoden	18
2.2.5	Morphometrische Auswertung der Gefäßpräparate	20
2.3	<i>Statistische Auswertung</i>	22
3	Ergebnisse	23
3.1	<i>Futteraufnahme, Cholesterinaufnahme und Körpergewicht</i>	23
3.1.1	Futteraufnahme	23
3.1.2	Cholesterinaufnahme	25
3.1.3	Körpergewicht	27
3.2	<i>Lipid- und Lipoproteinkonzentration</i>	30
3.2.1	Gesamt-Cholesterin	30
3.2.2	LDL-Cholesterin-Konzentration	37
3.2.3	HDL-Cholesterin-Konzentration	39
3.2.4	VLDL-Cholesterin-Konzentration	42
3.3	<i>Klinisch-chemische Parameter</i>	43
3.3.1	Hämoglobinkonzentration	44

3.3.2	Transaminasen, De Rits-Quotient und Gamma-GT	46
3.3.3	Kreatinin und Harnstoffkonzentration	53
3.4	<i>Organe</i>	55
3.5	<i>Auswertung der CT-Daten</i>	57
3.6	<i>Morphologische Auswertung der Gefäßpräparate</i>	66
3.6.1	Gefäßdurchmesser	66
3.6.2	Wandstärke der Gefäße	68
3.7	<i>Analyse der atherosklerotischen Plaques</i>	71
3.8	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	73
4	Diskussion	76
4.1	<i>Literaturübersicht</i>	76
4.1.1	Atherosklerose	76
4.1.2	Klassifikation und Pathomechanismus der Atherosklerose	77
4.1.3	Plaquestabilität	81
4.1.4	Bedeutung der CT für die Koronararterienenerkrankungen	83
4.1.5	Plaquedarstellung	87
4.1.6	Tiermodell	98
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	101
4.2.1	Material und Methodenkritik	107
4.2.2	Limitationen der Studie und Ausblick	109
5	Zusammenfassung	111
6	Literaturverzeichnis	116
7	Anhang	130

Abkürzungsverzeichnis

AoBo	Aortenbogen (Arcus aortae)
AHA	American Heart Association
AKS	akutes koronares Syndrom
AP	Angina pectoris
AUC	Area under the curve
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
CT	Computertomograph, Computertomogramm, Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EBCT	Electron Beam Tomography
EvG	Elastica-van-Gieson
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Houndsfield Einheit (engl. HU)
HE	Hämalaun-Eosin Färbung
HF	Herzfrequenz
HU	Houndsfield Unit (deut. HE)
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
ICUS	intracoronary ultrasound - Intrakoronarer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LDL	Low Density Lipoprotein
MDCT	Multidetektor Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NZW	New Zealand White rabbit (Weißes Neuseelandkaninchen)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROI	Region of interest
Thor	Pars thoracica aortae (eingeteilt in 16 gleichgroße Segmente)
Thor dist	Aorta thoracalis, distaler Anteil (Segmente 9-16)
Thor prox	Aorta thoracalis, proximaler Anteil (Segmente 1-8)

VI Abkürzungsverzeichnis

PTKA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
WHHL	Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit Watanabe Kaninchen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung und Fragestellung

Die Atherosklerose ist eine progrediente Erkrankung, die durch die Anhäufung von Lipiden und fibrösen Elementen sowie von diesen „Fremdkörpern“ ausgelösten entzündlichen Prozessen in der Intima und Media mittlerer und großer Arterien gekennzeichnet ist. Sie ist in den westlichen Industrienationen die den meisten Todesfällen zugrunde liegende Erkrankung. Daher beschäftigen sich weltweit Arbeitsgruppen mit der Erforschung der genauen Mechanismen der Plaque-Entstehung sowie der Suche nach Möglichkeiten, die Krankheit so früh wie möglich bildgebend zu diagnostizieren.^{1,2,3}

Untersuchungen an Verstorbenen mit nicht kardialen Todesursachen haben gezeigt, dass die Atherosklerose eine häufige Erkrankung ist und dass erste Veränderungen (fatty streaks) oft schon im Kindesalter vorliegen. Die angiographische Erscheinung schwerer Atherosklerose erinnert an ein rostiges Rohr. Dies führte in der Vergangenheit zu der Annahme, dass die sich allmählich ansammelnden atherosklerösen Plaques zu einem langsamen Verschluss des Gefäßes führen. Dieses traditionelle Modell reicht heute nicht mehr aus um die Beobachtungen und Erkenntnisse aus Laboruntersuchungen und klinischen Studien zu erklären. Atherosklerotische Veränderungen allein verursachen meist keine Stenosen.^{4,5,6,7}

Ein Großteil der akuten vaskulär bedingten Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall entstehen nicht aufgrund von hochgradig stenosierte Gefäßen. Vielmehr entwickeln sich zwei Drittel dieser akuten Ereignisse aus Veränderungen, die weniger als 50 % der Lumens einengen und damit vor dem Ereignis klinisch unauffällig waren. Der Herzinfarkt stellt demnach in ca. 50 % der Fälle die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit (KHK) dar.^{8,9,10}

Untersuchungen zur Entstehung der Atherosklerose an histologischen Präparaten haben ergeben, dass in der Frühphase der Plaqueentwicklung eine Wandverdickung nach außen erfolgt. Dieser Prozess wird als „outward remodeling“ bezeichnet. Da in diesem Stadium trotz Plaquewachstums keine Einschränkung des Lumens besteht, können sich große, klinisch stumme

Plaques entwickeln. Diese Erkenntnisse führten zur Annahme, dass es sich beim outward remodeling um einen Kompensationsmechanismus handelt, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Daher wurde es auch als „positives remodeling“ bezeichnet. Neuere Studien haben jedoch ergeben, dass das outward remodeling stark mit koronaren Ereignissen korreliert. Die Ergebnisse zeigten, dass nach außen wachsende Gefäße häufiger rupturieren als nach innen wachsende und somit als instabiler angesehen werden müssen. Deswegen sollte der Begriff „positives remodeling“ vermieden werden.^{11,12,13,14,15,16}

Die Rupturneigung scheint vor allem von durch die Entzündung bedingt zu sein. Den Zusammenhang zwischen der Instabilität und dem outward remodeling stellten Studien her, in denen das outward remodeling mit entzündlichen Veränderungen an den Läsionsstellen korrelierte. Die Entzündung ist nach Ross und Libby ein zentraler Prozess in der Umwandlung eines stabilen (Typ IV) in ein unstabiles (Typ V) Atherom während der Plaqueentwicklung.^{17,18,19,20}

Ein präzises und frühzeitiges Monitoring der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen in den Gefäßen würde ein verbessertes Risikomanagement ermöglichen und könnte zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beitragen. Die klinisch am häufigsten angewandte CT-gestützte Methode zur Einschätzung atherosklerotischer Veränderungen ist das so genannte Ca-Scoring, das Kalkscoring. Dabei handelt es sich um die Darstellung von Calciumdepots in den Koronararterien. Auf diese Weise kann die „Arterienverkalkung“ bereits in ihrer subklinischen Phase erkannt werden. So lassen sich Aussagen über die Progredienz der Erkrankung und eine Risikobeschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse treffen.^{21,22,23}

Das Ca-Scoring detektiert atherosklerotische Läsionen erst in einem weit vorgeschrittenen Stadium, dem Stadium VII nach Stary. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Nekrosen im Lipidkern erst in diesem Stadium verkalken, was zu einer erhöhten Röntgendichte und somit zu einer besseren Sichtbarkeit im Computertomogramm (CT) führt. Somit wird die Atherosklerose durch das Ca-Scoring erst in einem späten Stadium erfasst.^{24,25,26,27}

Klassische Methoden zur Vorhersage von kardialen Ereignissen sind in der Phase, in der die Atherosklerose beginnt symptomatisch zu werden, nicht ausreichend valide. Beispielsweise ist das Framingham Risikoprofil, das auf traditionellen Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie basiert, nicht ausreichend sensitiv und gibt für die Mehrheit der Bevölkerung nur ein „mittleres Risiko“ an. Scores wie das Framingham Risikoprofil sind also für eine genauere Risikobeurteilung im Einzelfall nicht geeignet. Daher wird in kritischen Bereichen bereits heute eine exaktere Risikoeinschätzung auf der Basis von MDCT-Bildern vorgenommen. Das Flugmedizinische Institut der Deutschen Luftwaffe setzt diese Methode beispielsweise ein, um bei der jährlichen, fliegerärztlichen Untersuchung der Piloten auftretende Unregelmäßigkeiten näher zu untersuchen.^{28,29}

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, zu klären wie früh sich atherosklerotische Veränderungen in Gefäßen mit einer vergleichbaren Größe wie menschliche Koronargefäße mittels Computertomographie detektieren lassen.

Hierzu wurden Weiße Neuseelandkaninchen, die in der Arterioskleroseforschung ein anerkanntes Tiermodell darstellen, über einen Zeitraum von acht Monaten mit cholesterinhaltiger Nahrung gefüttert und im Abstand von vier Wochen im CT untersucht.^{30,31,32}

Die Frage nach der Früherkennung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen ist von besonderem Interesse, weil durch eine frühe Intervention, zum Beispiel diätetisch, medikamentös oder durch die Änderung des Lebensstils die Entwicklung der Erkrankung zumindest verlangsamt werden kann.²⁹

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell

2.1.1 Versuchstiere

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

2.1.2 Versuchsaufbau

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

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

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

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

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

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

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

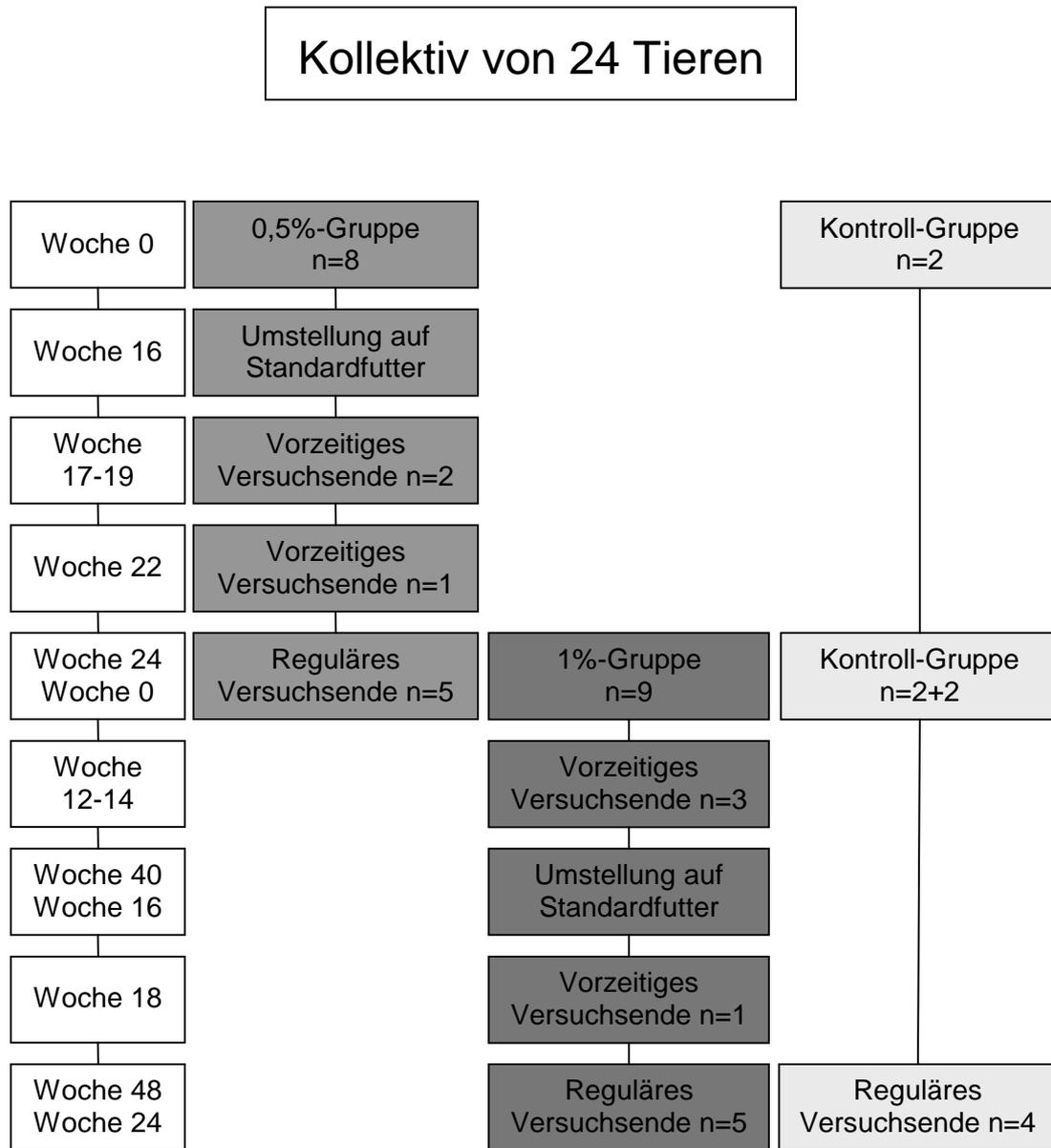


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchverlaufs. Jede der drei Säulen steht für eine Versuchsgruppe, die jeweils 24 Wochen (Ausnahme: zwei Tiere der Kontroll-Gruppe mit 48 Wochen) im Versuch war.

2.1.3 CT-Untersuchung

Die CT-Untersuchungen fanden zu Beginn der Versuchsreihe und jeweils im Abstand von vier Wochen statt. So wurde jedes Tier insgesamt siebenmal computertomographisch untersucht. Tiere, die früher aus dem Versuch ausschieden, wurden jeweils vor der Gefäßentnahme noch einmal untersucht. So ergaben sich Untersuchungstermine außerhalb des 4wöchentlichen Rhythmus, wie z. B. Woche 17 (W 17).

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

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

Nach Umlagerung auf den CT-Tisch wurde in die Ohrvene ein venöser Zugang gelegt. Über diesen Zugang wurden mit einer Kontrastmittelpumpe (CT2, Medtron, Saarbrücken) 10 ml Kontrastmittelgemisch (5 ml Imeron® (ALTANA Pharma, Deutschland) + 5 ml NaCl) mit einem flow von 0,8 ml/sec. infundiert. Die Kontrastmittelgabe wurde mit der CT-Untersuchung synchronisiert. Die eigentliche CT-Untersuchung wurde mittels „Bolustracking“ gesteuert. Bolustracking bedeutet, dass der Scanvorgang erst gestartet wird, wenn in einer vorgewählten Region (ROI, Region of interest) eine definierte Röntgendichte, gemessen in Hounsfield Einheiten (HE) erreicht wurde. Das Bolustracking dient der optimalen Kontrastierung sowie einer möglichst einheitlichen Darstellung der Gefäße zu den verschiedenen Untersuchungsterminen (siehe auch Punkt 3 und 4 im Folgenden).

Die CT-Untersuchung umfasste 5 Schritte:

1. Das Erstellen einer **Übersichtaufnahme (Topogramm)** in der Frontalebene, diente zur Orientierung über Anatomie und Lage des Versuchstiers auf dem CT-Tisch und um die für die Untersuchungen wichtigen Strukturen in den Mittelpunkt bringen zu können. Das Topogramm wurde bei feststehender Abtasteinheit (Gantry) im a.p. (anterior-posterior) Strahlengang von cranial nach caudal aufgenommen.

Technische Daten:

Röhrenstrom (I)	50 mAs
Röhrenspannung (U)	80 kV

2. **Nativaufnahme** bedeutet, dass eine Untersuchung ohne Kontrastverstärkung durch Kontrastmittelgabe vorgenommen wird. In der Nativaufnahme galt das spezielle Interesse eventuell in der Gefäßwand vorhandener Kalzifikationen.

Technische Daten:

Röhrenstrom (I)	120 mAs
Röhrenspannung (U)	120 kV
Schichtdicke (S)	1 mm
Schichtkollimation	0,75 mm
Rotationszeit (t)	0,5 sec

3. Beim **Premonitoring**, wird an einer auf dem Topogramm ausgewählten Stelle ein Bild in Transversalebene gemacht. Diese Aufnahme wurde auf Höhe der Aorta descendens aufgenommen. In der Aorta descendens wurde dann die für das Bolustracking relevante Fläche markiert.

Technische Daten:

Röhrenstrom (I)	20 mA
Röhrenspannung (U)	120 kV
Schichtdicke (S)	4,5 mm

4. Beim **Monitoring** macht der Computertomograph bei stillstehendem Tisch in einem Abstand von 2 sec solange das im Premonitoring eingestellte Bild bis in der markierten ROI die vorgewählte Röntgendichte erreicht wird. In unserem Versuch wurde eine Röntgendichte von 100 HE vorgewählt. Sobald sie in der Aorta descendens vorhanden war, wurde die Kontrastmittelaufnahme (KM-Aufnahme) vom Computertomograph automatisch gestartet (siehe Punkt 5)

Technische Daten:

Röhrenstrom (I)	20 mA
Röhrenspannung (U)	120 kV
Schichtdicke (S)	4,5 mm

5. Während der **KM-Aufnahme** wurde das im Topogramm gewählte Gebiet gescannt. Der Scanbereich begann auf Höhe der Clavicula. So sind beim Kaninchen der Truncus brachiocephalicus, die Arteria Carotis communis links und rechts sowie die Arteria subclavia links dargestellt. Die Aufnahme endete kurz nach der Bifurcatio aortae.

Technische Daten:

Röhrenstrom (I)	120 mA
Röhrenspannung (U)	120 kV
Schichtdicke (S)	1,0 mm
Schichtkollimation	0,75 mm
Rotationszeit (t)	420 ms
Tischvorschub	15 mm/Rotation

Die zeitlichen Auflösung war 420 ms. Die Rekonstruktionen erfolgten mit folgenden Parametern: Effektive Schichtdicke 1,0 mm, Rekonstruktionsinkrement 0,7 mm, Rekonstruktionskernel B30f. Die gewonnenen Daten wurden als proprietäre Rohdaten sowie als rekonstruierte Bilddaten auf CD gespeichert. Nach der Gefäßentnahme und der Einbettung der Aorta in Paraffinblöcke zur histologischen Untersuchung wurden diese noch einmal im Computertomograph untersucht. Dazu wurden Gefäßabschnitte ausgewählt, die große Veränderungen aufwiesen sowie Stellen, die eine genaue Lokalisation auf den CT-Bildern zuließen. Diese ex-vivo Untersuchungen wurden jedoch nach einigen Probeaufnahmen eingestellt, da es aufgrund der geringen Größe der Präparate bei Niederkontrastverhältnissen (Untersuchung musste ohne KM-Gabe erfolgen) nicht möglich war, eine auswertbare Bildqualität zu erzielen.

2.1.4 Blutentnahme

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

2.1.5 Gefäßentnahme und Organentnahme

Entnahme der Gefäße

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

Entnahme der Organe

Parallel zur Entnahme der Gefäße wurden auch das Herz, die Lungen, die Nieren, die Leber, die Milz entnommen gewogen und das ganze Organ bzw. ein Stück in Formalinlösung aserviert. Für eine andere Arbeit wurden die Augen entnommen und konserviert.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Aufarbeitung der CT-Daten

An dem durch die CT-Untersuchungen erhaltenen Bildmaterial wurden die Gefäßdurchmesser mit dem Programm VesselView (Siemens Medical Solutions, Forchheim) gemessen. An jedem Messpunkt wurde der Durchmesser zweimal (senkrecht aufeinander) gemessen und der Mittelwert übertragen. Die Messungen erfolgten nach der standardisierten Einteilung der Arterien, die auch zum Zerschneiden der Gefäße verwendet wurde (s.auch. Abb. 2). Dadurch war ein Vergleich zwischen CT-Daten und histologischen Daten an bestimmten Punkten möglich.

Zur Darstellung der im Computertomograph gewonnen Daten im Ergebnisteil dieser Arbeit wurden die gemessenen Punkte in 6 Gruppen zusammengefasst (Tab. 1). Die Entwicklung in der Aortadurchmesser wurde graphisch für die einzelnen Gruppen dargestellt.

Um die Entwicklung der Gefäßdurchmesser über die 24 Versuchswochen zwischen den Versuchsgruppen vergleichen zu können, wurde die Regressionsgerade der Entwicklung für jedes Versuchstier in Excel (Firma Microsoft, Seattle) berechnet. Die Steigungen dieser Regressionsgeraden wurden dann in den verschiedenen Gefäßabschnitten zwischen den drei Versuchsgruppen verglichen.

Tab. 1: Gruppierung der Messpunkte

Gruppe	Messpunkte
Abgänge	Truncus brachiocephalicus, A. Carotis links, A. Subclavia links
AoBo	4 Messpunkte im Aortenbogen
Thor	8-10 Messpunkte zwischen dem Aortenbogen und dem linken A. renalis
Ren	linke und rechte A. renalis sowie eine Messpunkt in der Aorta zwischen den Abgängen der A. renalis
AoAb	6-8 Messpunkte in der Aorta zwischen rechtem Abgang der A renalis und der Bifurcatio aortae
Ili	Jeweils ein Messpunkt distal der Bifurcatio aortae in der rechten, bzw. linken A. Iliaca

2.2.2 Analyse der Plasmaparameter

Das Gesamtcholesterin wurde nach der CHOD-PAP-(Cholesterinoxidase-para-Aminoantipyrin-) Methode (Ecoline[®] 25, Boehringer, Mannheim) gemessen. Die Triglyceride wurden mit der GPO-PAP-(Glycerinphosphatoxidase-para-Aminophenazon-) Methode (Duo-S, Biomed Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim) bestimmt. Die übrigen Analysen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen nach Standardmethoden durchgeführt.

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

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

Beurteilung der Leberwerte GOT und GPT

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

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

Um das Ausmaß des Leberschadens festzustellen, wird oft der de Ritis-Quotient herangezogen:

$$\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}}$$

Folgende Richtwerte gelten für die Beurteilung des de Ritis-Quotienten:

- Akute Virushepatitis < 0,7 unkompliziert, > 0,7 nekrotisierend
- Nicht-alkoholische Fettleber < 1,0
- Alkoholische Fettleber, alkoholische Fettleberhepatitis > 1,0
- Chronische Hepatitis ca. 1,0
- schwerer Leberschaden; nicht hepatisch (Trauma/Herzinfarkt) > 1,0

2.2.3 Histologische Methoden

Histologische Färbungen

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

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

Herstellung von Paraffinpräparaten

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

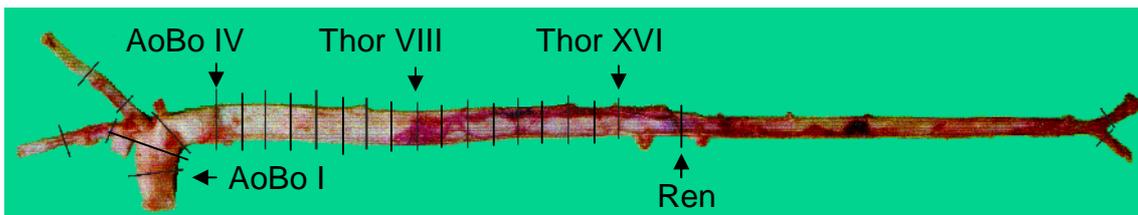


Abb. 2: Darstellung der Aorta und der Einteilung der Gefäßsegmente. In der vorliegenden Arbeit wurden die Schnitte AoBo I–IV und Thor I–XVI ausgewertet.

Mit einem Mikrotom (Jung RM 2045, Fa. Leica, Bensheim) wurden 4 µm dicke Semidünnschnitte angefertigt.

Herstellung von Kryostatpräparaten

Die formalinfixierten Präparate wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -70 °C aufbewahrt. Sie wurden in Tissue-Tek® (10,24 % Polivinylalkohol, 4,26 % Polyethylenglycol, 85,50 % nichtreaktive Bestandteile; Sakura Finetek Europe B. V., Zoeterwoude, Niederlande) eingebettet und mit einem Gefriermikrotom (Mod. 2700-Frigocut, Reichert-Jung, Nussloch) in 10 µm dicke Schnitte geschnitten. Anschließend wurden die auf

Superfrost/Plus-Objektträger (Langenbrinck, Emmendingen) aufgebrauchten Schnitte bis zur Durchführung der Ölrotfärbung wieder eingefroren.

HE-Färbung

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

EvG-Färbung

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

Silbernitratmethode nach von Kossa

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

Ölrotfärbung

Bei dieser Färbung werden Zellkerne blau, Zytoplasma schwach bläulich, Neutralfette rot und Lipide rosa angefärbt. Dazu wurden die Kryostatschnitte 5 min in 50 %iges Isopropanol gelegt. Anschließend wurden sie 10 min mit frisch filtrierter Ölrotlösung (100 ml 98 %iges Isopropanol + 0,5 g Ölrot + 65 ml H₂O; Certastain[®] Ölrot, Nr. 5230, Merck, Darmstadt) gefärbt. Nachdem sie nochmals kurz in 50 %igem Isopropanol abgespült worden waren, wurden sie mit Aqua dest. ausgewaschen. Die Schnitte verblieben zur Kernfärbung 7 min in Mayers Hämalaunlösung (Merck, Darmstadt). Anschließend wurden sie 10 min unter fließendem Leitungswasser gebläut und in Vitro Clud eingebettet.

2.2.4 Immunhistochemische Methoden

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

Der Nachweis der Makrophagen erfolgte mit der Avidin-Biotin-Methode. Dabei werden die Gefäßschnitte nach Blockierung der endogenen Peroxidase und dem Auftragen von Normalserum mit dem spezifischen Erstantikörper inkubiert. Anschließend wird ein Biotin-konjugierter Zweitantikörper zugegeben sowie ein Peroxidase-konjugierter Avidin-Biotin-Komplex. Bei der Zugabe des Avidin-Biotin-Komplexes kommt es zu einer Bindung der freien Stellen des

Avidinkomplexes an die Biotinmoleküle des Sekundärkomplexes. Der Grund hierfür ist die hohe Affinität des Avidins für das Vitamin Biotin. Anschließend wird der AEC-Komplex (3-Amino-9-Ethyl-Carbachol) zugegeben, der als Substrat für die mit dem Avidin-Biotin-Komplex konjugierte Peroxidase dient. Bei der Reaktion der Peroxidase mit dem AEC-Komplex entsteht ein rosarotes Farbprodukt und H₂O.

Die Gefäßschnitte wurden in Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe (100-70 %) entparaffiniert und kurz in Aqua bidest. gespült. Danach wurden sie in Citratpuffer 15 min in der Mikrowelle bei 750 Watt erhitzt und anschließend in Eiswasser gekühlt. Die endogene Peroxidase wurde durch mit 30 %igem Hydrogenperoxid versetzten PBS-Puffer (1 Liter PBS-Puffer = 8 g NaCl + 0,2 g KCl + 1,44 g NaH₂PO₄ + 0,24 g KH₂PO₄ in 1 l Aqua bidest.) blockiert, in dem die Schnitte für 30 min belassen wurden. Nach jedem dieser Schritte wurden die Gefäßpräparate 10 min mit PBS-Puffer (pH 7,4) gespült.

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

in Mayers Hämalau durchgeführt. Die Gefäßschnitte wurden in Gelatine (Aquatex, Merck 8562) eingebettet.

2.2.5 Morphometrische Auswertung der Gefäßpräparate

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

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

Die Umfänge der Adventitia (Lamina elastica externa), und der Lamina elastica interna sowie die Flächen die von ihr eingeschlossen wird und die Lumenfläche konnten direkt gemessen werden (s.auch Abb. 3).

Der Gesamtgefäßdurchmesser (Adventitiadiameter), der Lumenradius, die Plaquefläche und die Wanddicke wurden folgendermaßen berechnet:

Wandstärke

$$\text{Adv.Diameter} = \frac{\text{Adv.Umfang}}{\pi}$$

$$\text{Med.Fläche} = \pi \left(\frac{\text{Med.Umfang}}{2\pi} \right)^2$$

$$\text{Lumenfläche} = \pi \left(\frac{\text{Lamina aelastica interna}}{2\pi} \right)^2$$

$$\text{Plaquefläche} = \text{Med.Fläche} - \text{Lumenfläche}$$

$$r(\text{Lumen}) = \sqrt{\frac{\text{Lumenfläche}}{\pi}}$$

$$r(\text{Adv.}) = \sqrt{\frac{\text{Adv.Fläche}}{\pi}}$$

$$\text{Wandstärke} = r(\text{Adv.}) - r(\text{Lumen})$$

Bei diesen Berechnungen wurde davon ausgegangen, dass die Plaques konzentrisch und gleichmäßig angeordnet waren, also eine annähernd gleichmäßige Stärke hatten, und dass die Schnittfläche des Gefäßes einem Kreis entspricht. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt.

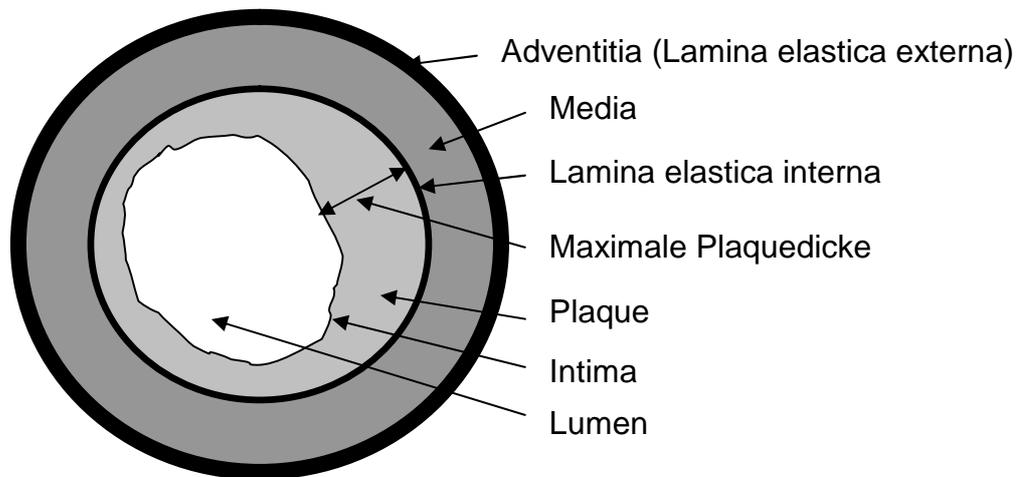


Abb. 3: Schematische Darstellung der Durchföhrung der morphometrischen Messungen.

2.3 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm GraphPad InStat (Version 3.06, GraphPad Software Inc., USA). Im Text, in den Tabellen und Abbildungen werden jeweils der arithmetische Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes als MW \pm SD angegeben.

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) und Homogenität der Varianzen (Bartlett-Test). Für den Vergleich zweier Gruppen wurde hierfür ein ungepaarter t-Test verwendet. Wurden aller drei Gruppen miteinander verglichen, wurden eine ANOVA und der Tukey-Kramer Test als Anschlussstest verwendet. Das α -Signifikanzniveau lag bei 0,05.

Zur Prüfung auf vorhandene Korrelationen wurde der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient berechnet.

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede der Labordaten wurde die Regressionsgerade der Werte im Verlauf der ersten 16 Wochen und der letzten 8 Wochen errechnet. Für die CT-Daten wurde die Regressionsgerade über die gesamte Versuchsdauer errechnet. Die Regressionsgerade wurde mittels folgender Formel errechnet:

$$b = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

Berechnet wurden die Werte in Microsoft Excel. Die einzelnen Regressionsgeraden wurden mit dem Programm GraphPad InStat verglichen und die Ergebnisse in Tabellen (Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8) zusammenfassend dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Futtermittelaufnahme, Cholesterinaufnahme und Körpergewicht

3.1.1 Futtermittelaufnahme

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

Die tägliche Futtermittelaufnahme der 0,5 %-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe (n=2) schwankte zwischen durchschnittlich 68 ± 15 g und 155 ± 4 g (Abb. 4). In der Kontroll-Gruppe war sie zu allen Zeitpunkten höher als in der 0,5 %-Gruppe, bei der die Futtermittelaufnahme im Durchschnitt der 16-wöchigen Phase mit Cholesterinfütterung 90 ± 22 g/d betrug. Auch nach Absetzen des Cholesterinfutters verbesserte sich die Futterzufuhr nicht wesentlich. Die Tiere der Kontroll-Gruppe nahmen im Durchschnitt der 24-wöchigen Versuchsdauer 126 ± 17 g/d auf.

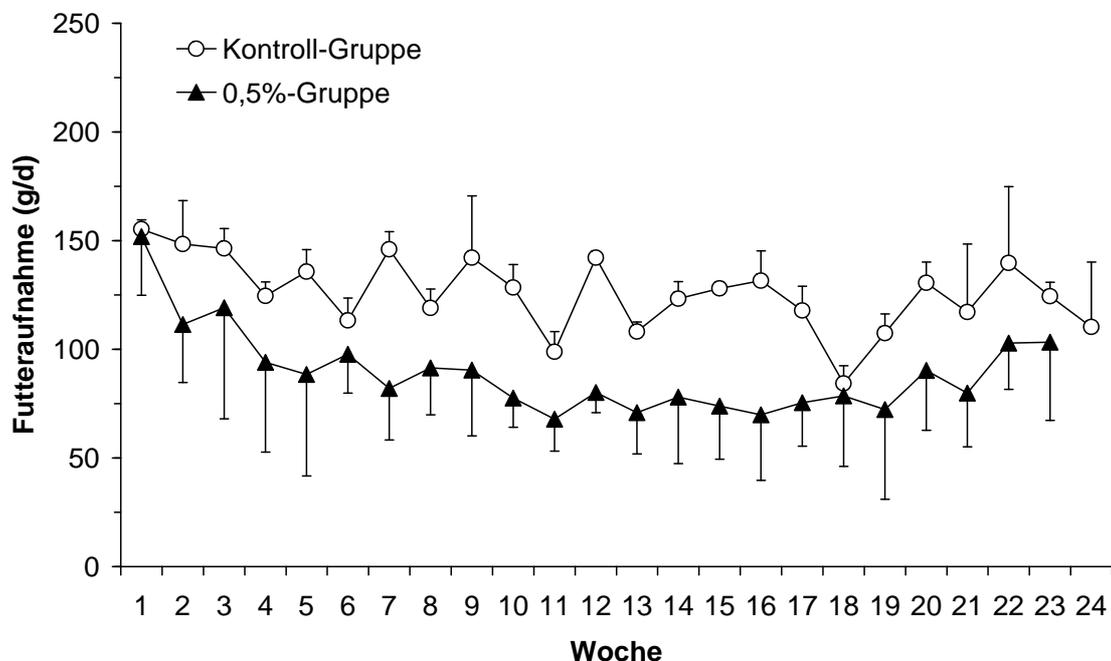


Abb. 4: Futtermittelaufnahme in g/d der 0,5 %-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

Futteraufnahme der 1 %-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Bei der 1 %-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe (n=4) schwankte die tägliche Futteraufnahme zwischen durchschnittlich $56,9 \pm 35,4$ g/d und $173,5 \pm 31,7$ g/d. Auch hier war die durchschnittliche Futteraufnahme in der Kontroll-Gruppe höher als bei der 1 %-Gruppe, bei der die Futteraufnahme im Durchschnitt der 16-wöchigen Phase mit Cholesterinfütterung $79,5 \pm 31,9$ g/d betrug. Die Tiere der Kontroll-Gruppe nahmen während der 24-wöchigen Versuchsdauer durchschnittlich $123,8 \pm 17,5$ g/d auf. Nach Absetzen des Cholesterinfutters verbesserte sich die Futteraufnahme in der 1 %-Gruppe (Abb. 5).

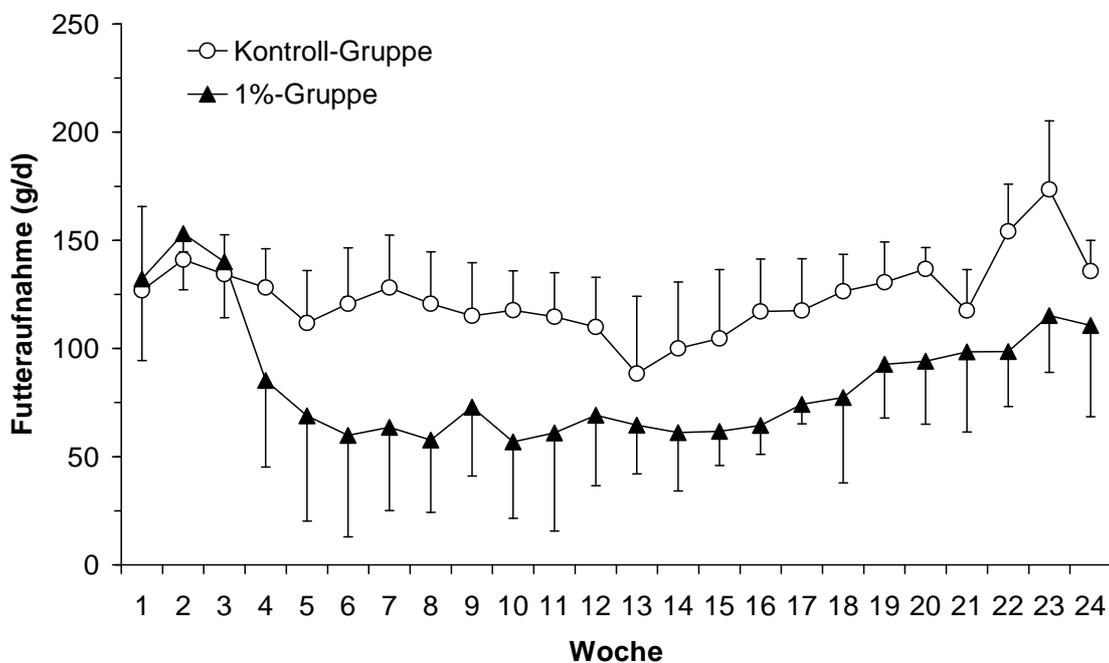


Abb. 5: Futteraufnahme in g/d der 1 %-Gruppe und Kontroll-Gruppe.

3.1.2 Cholesterinaufnahme

Die Cholesterinaufnahme der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe wurde aus der aufgenommenen Futtermenge berechnet. In den ersten drei Wochen war die Aufnahme in der 1 %-Gruppe am höchsten. Im weiteren Versuchsverlauf nahm die aufgenommene Cholesterinmenge ab und blieb bis zum Absetzen der Cholesterindiät nahezu konstant (Abb. 6). Die Tiere der 1 %-Gruppe nahmen erwartungsgemäß durchschnittlich 88,4 % mehr Cholesterin auf als die der 0,5 %-Gruppe.

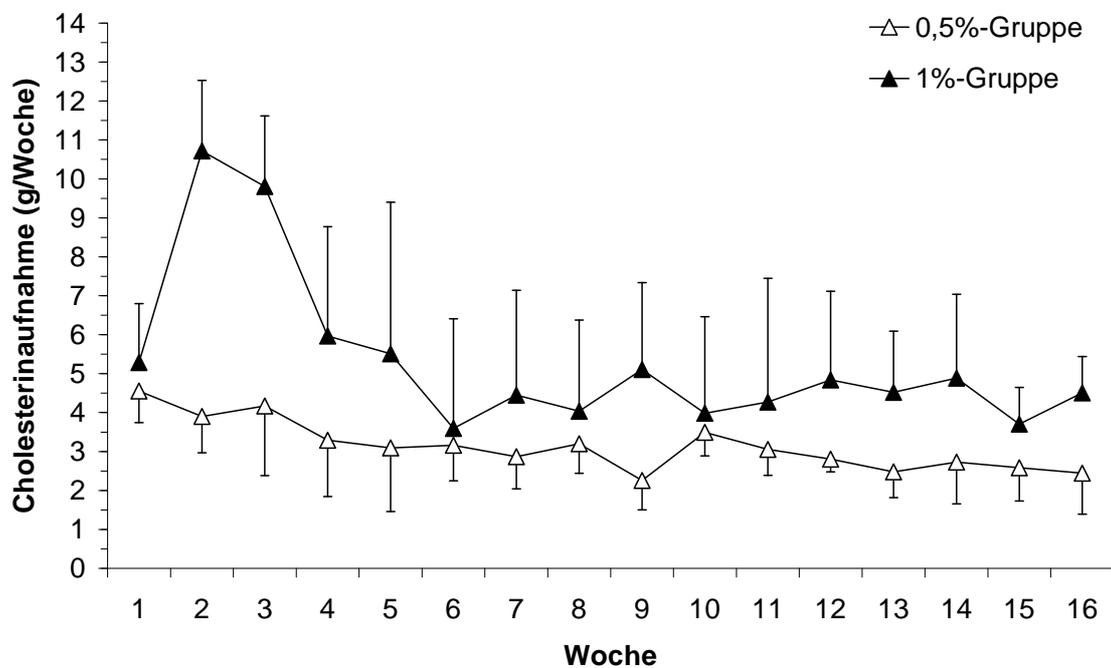


Abb. 6: Vergleich der Cholesterinaufnahme pro Woche zwischen der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe.

Kumulative Gesamtcholesterinaufnahme

In Abb. 7 ist die durchschnittliche kumulative Gesamtcholesterinaufnahme der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe während der 16-wöchigen Cholesterinfütterung dargestellt. Die Tiere der 1 %-Gruppe, die bis zu diesem Zeitpunkt im Versuch waren, nahmen wie erwartet mit $94,4 \pm 11,8$ g ($n=6$) annähernd doppelt so viel Cholesterin auf wie die Tiere ($n=8$) der 0,5 %-Gruppe ($50,1 \pm 10,3$ g Cholesterin). Damit unterschieden sich die Trendlinien beider Gruppen mit einem p von 0,0075 signifikant.

Der steilere Kurvenanstieg der 1 %-Gruppe zum Zeitpunkt 12 Wochen kommt durch das Ausscheiden von zwei Tieren zustande, deren Futteraufnahme in den Wochen zuvor niedrig gewesen war. Zum 14-Wochen-Termin schied ein weiteres Tier aus dem Versuch aus. Die Tiere der 0,5 %-Gruppe überlebten alle die 16 Wochen unter Cholesterinfütterung.

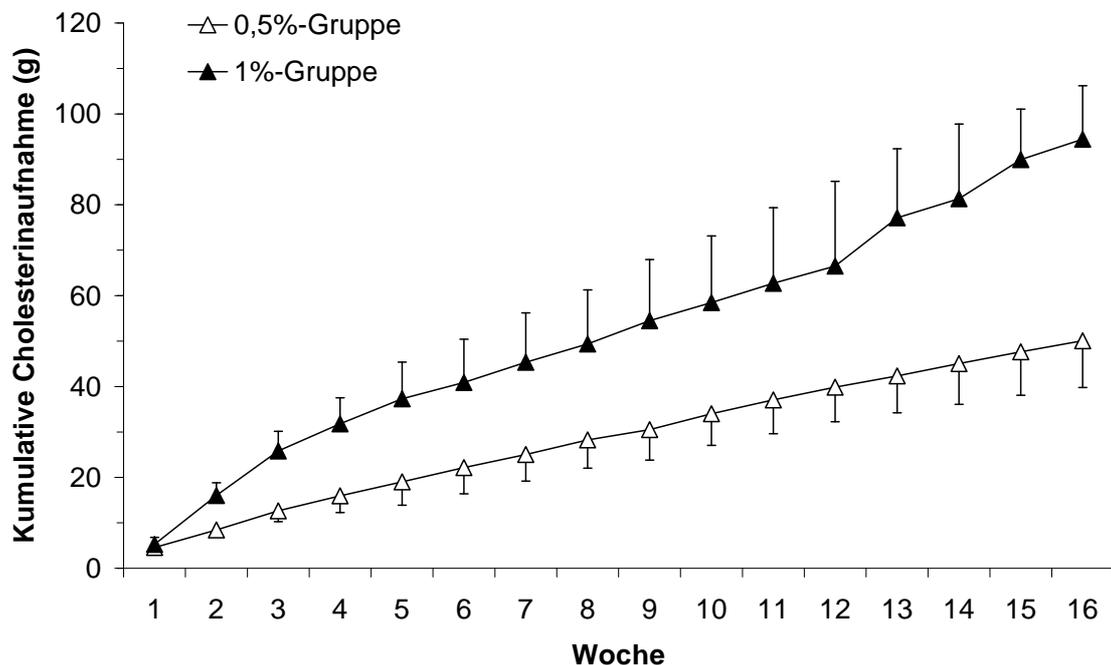


Abb. 7: Kumulative Gesamtcholesterinaufnahme der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe unter der 16-wöchigen Cholesterinfütterung.

3.1.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht der 0,5 %-Gruppe (3828 ± 325 g) und Kontroll-Gruppe (3590 ± 552 g) war zu Versuchsbeginn annähernd gleich (Abb. 8). Dies änderte sich im weiteren Verlauf, da die Tiere der Kontroll-Gruppe leicht an Gewicht zunahmen, die Tiere der 0,5 %-Gruppe dagegen eine Gewichtsreduktion zeigten. Am Ende betrug das mittlere Körpergewicht der Kontroll-Gruppe 4250 ± 834 g und das der 0,5 %-Gruppe 3353 ± 229 g. Die große Standardabweichung der Kontroll-Gruppe ist durch ein überdurchschnittlich schweres Tier (4840 g) bedingt. Die Abnahme des Körpergewichts der Tiere der 0,5 %-Gruppe war durch die geringere Nahrungsaufnahme und die Verschlechterung des Allgemeinzustands bedingt.

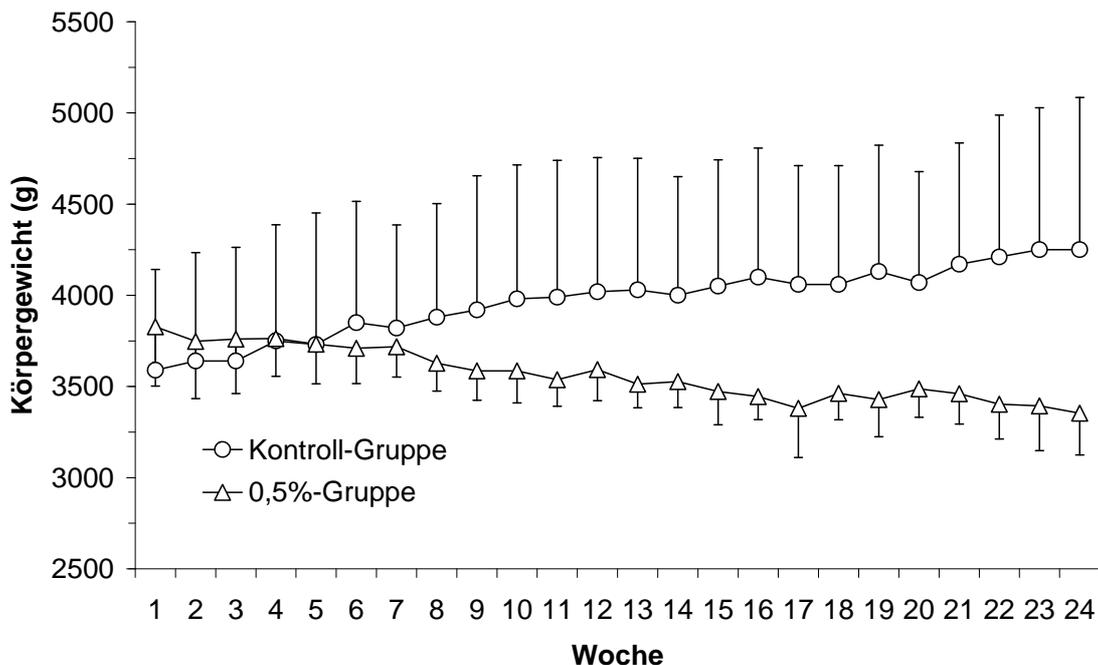


Abb. 8: Vergleich des Körpergewichts zwischen der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

Körpergewicht der 1 %-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Das Körpergewicht der 1 %-Gruppe (3573 ± 244 g) und der Kontroll-Gruppe (3700 ± 642 g) war zu Versuchsbeginn annähernd gleich (Abb. 9). Bei Versuchsbeginn betrug das mittlere Körpergewicht der Kontroll-Gruppe 4330 ± 549 g und das der 1 %-Gruppe 3680 ± 456 g. Die temporäre Reduzierung des Körpergewichts im Verlauf des Versuchs (zwischen Woche 4 und 12) kam durch die geringere Futtermittelaufnahme der 1 %-Gruppe und durch die Auswirkungen der Cholesterindiät zustande (Verschlechterung des Allgemeinzustands). Zur Abnahme des mittleren Körpergewichts kam es um die Wochen 12 und 17, in denen sich der Zustand von vier Tieren so stark verschlechterte, dass sie vorzeitig aus dem Versuch genommen werden mussten. Der Allgemeinzustand und das Körpergewicht der übrigen Tiere der 1 %-Gruppe verbesserten sich nach dem Absetzen der Cholesterindiät.

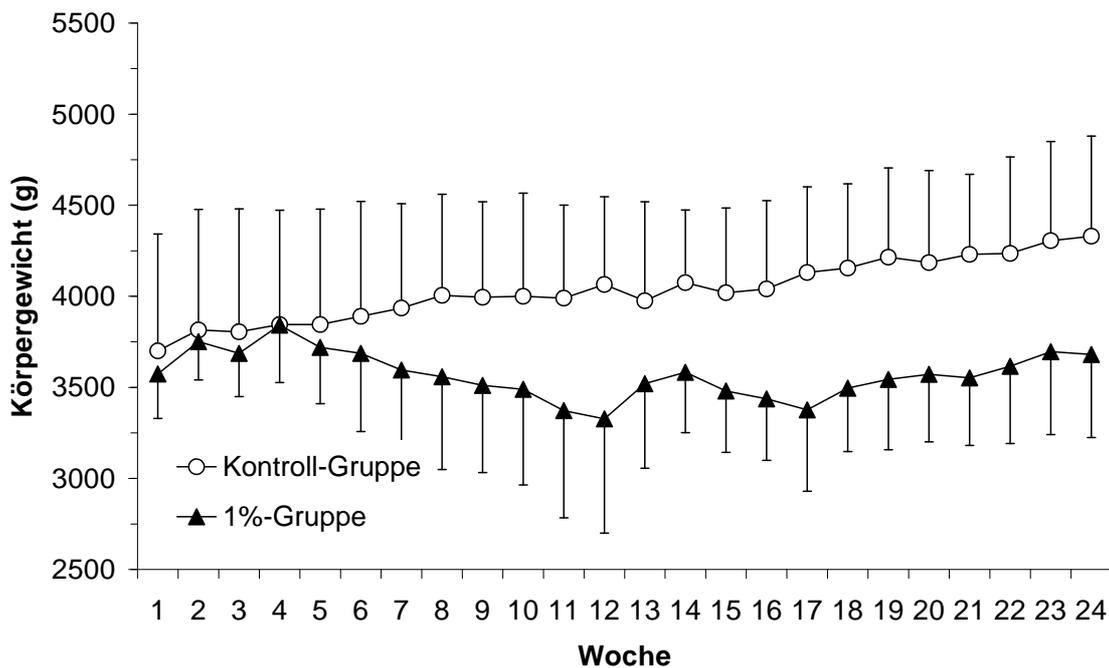


Abb. 9: Vergleich des Körpergewichts zwischen der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

Körpergewicht der 0,5 %- und 1 %-Gruppe

Bei einem direkten Vergleich der beiden cholesteringefütterten Gruppen fällt auf, dass die Gewichtsentwicklung annähernd gleich verlief. Allerdings war die Streuung in der 1 %-Gruppe, in der deutlich mehr Cholesterin als in der 0,5 %-Gruppe aufgenommen wurde, größer.

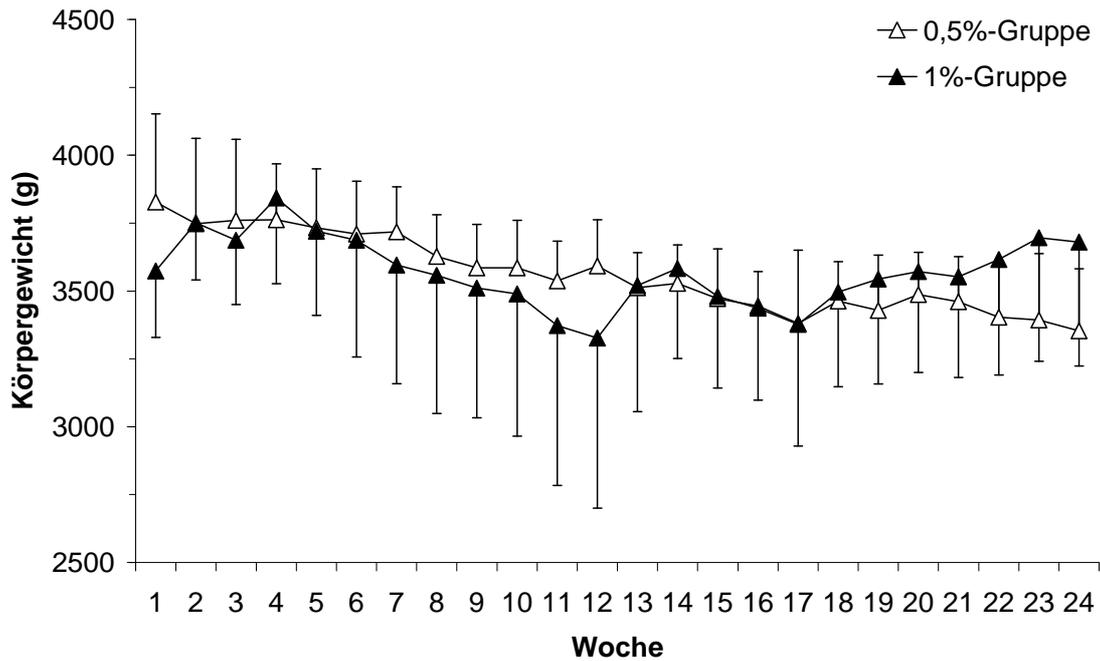


Abb. 10: Vergleich des Körpergewichts zwischen der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe.

3.2 Lipid- und Lipoproteinkonzentration

In dieser Studie am Weißen Neuseelandkaninchen wurden durch Cholesterinfütterung stark erhöhte Plasmalipoproteinkonzentrationen induziert. Die Gesamt-Cholesterinkonzentration im Plasma erreichte ein Maximum von 1609 ± 537 mg/dl in der 0,5 %-Gruppe und 2056 ± 1060 mg/dl in der 1 %-Gruppe, die maximale LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration betrug 794 ± 425 mg/dl für die 0,5 %-Gruppe und 983 ± 423 mg/dl in der 1 %-Gruppe.

Die Gesamt-Cholesterinkonzentration stieg zu Versuchsbeginn rasch an und fiel nach Absetzen der Cholesterindiät nach 16 Wochen langsam wieder ab. Dies konnte sowohl bei der 0,5 %-Gruppe als auch bei der 1 %-Gruppe beobachtet werden. Die Gesamt-Cholesterinkonzentration der Kontroll-Gruppe sowohl im ersten als auch im zweiten Versuchsteil war konstant gering und bewegte sich zwischen 11,0 und 39,5 mg/dl (Abb. 13).

Die HDL-Cholesterinkonzentration der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe stieg zu Versuchsbeginn nicht so deutlich und konstant an wie die Gesamt-Cholesterinkonzentration und die LDL-Cholesterin-Konzentration. Auch konnte hier schon in Woche 20 in der 0,5 %-Gruppe bzw. 12 Wochen in der 1 %-Gruppe, also noch unter Cholesterinzufütterung (1 %-Gruppe) eine Angleichung der Werte an die Werte der Kontrolltiere beobachtet werden.

3.2.1 Gesamt-Cholesterin

Die Gesamt-Cholesterinkonzentration im Plasma der Versuchstiere nahm unter der cholesterinhaltigen Fütterung wie erwartet zu. Nach Absetzen der Diät fiel der sie wieder ab, war jedoch bei Versuchsende mit 601 ± 379 mg/dl im Vergleich zu den Kontrolltieren mit 17 ± 4 mg/dl immer noch deutlich erhöht. Auffällig ist die große Spannweite, so waren in beiden Versuchsgruppen Tiere mit Spitzwerten (0,5 %-Gruppe: 1190 mg/dl, 1 %-Gruppe: 1227 mg/dl) sowie mit für die Gruppe sehr geringen Werten (0,5 %-Gruppe: 206 mg/dl, 1 %-Gruppe: 201 mg/dl) vorhanden.

Zwischen den einzelnen Tieren waren große Unterschiede in der Reaktion auf die Cholesterinfütterung festzustellen. Es ließen sich jedoch in der Reaktion des Plasma-Cholesterinkonzentration auf die aufgenommene Cholesterinmenge folgende Muster erkennen(s.auch Abb. 11):

Responder: Tiere, die auf die Cholesterinaufnahme mit einem direkten Anstieg der Plasma-Cholesterinkonzentration reagieren (#2).

Late-Responder: Tiere, die trotz Cholesterinaufnahme erst nach einigen Wochen einen Anstieg der Plasma-Cholesterinkonzentration zeigten (#5, #8).

Adaptors: Tiere, die sich nach anfänglichen Schwankungen gegen Ende auf einem Niveau einpendelten (#3, #6).

Non-Adaptors: Tiere, die unter der Cholesterinfütterung aufhörten zu fressen.

Auch Mischformen der dargestellten Muster kamen vor (#1, #4) sowie Tiere die sich nicht einordnen ließen (#7).³³

Cholesterinaufnahme und Plasmakonzentration der 0,5 %-Gruppe

In Abb. 11 ist die Reaktion der Plasma-Cholesterinkonzentration jedes Kaninchens der 0,5 %-Gruppe in Abhängigkeit von der kumulativen Cholesterinaufnahme aufgezeigt. Der Abstand auf der x-Achse zwischen zwei Messpunkten entspricht der Menge, die das Tier in 2 Wochen aufgenommen hat.

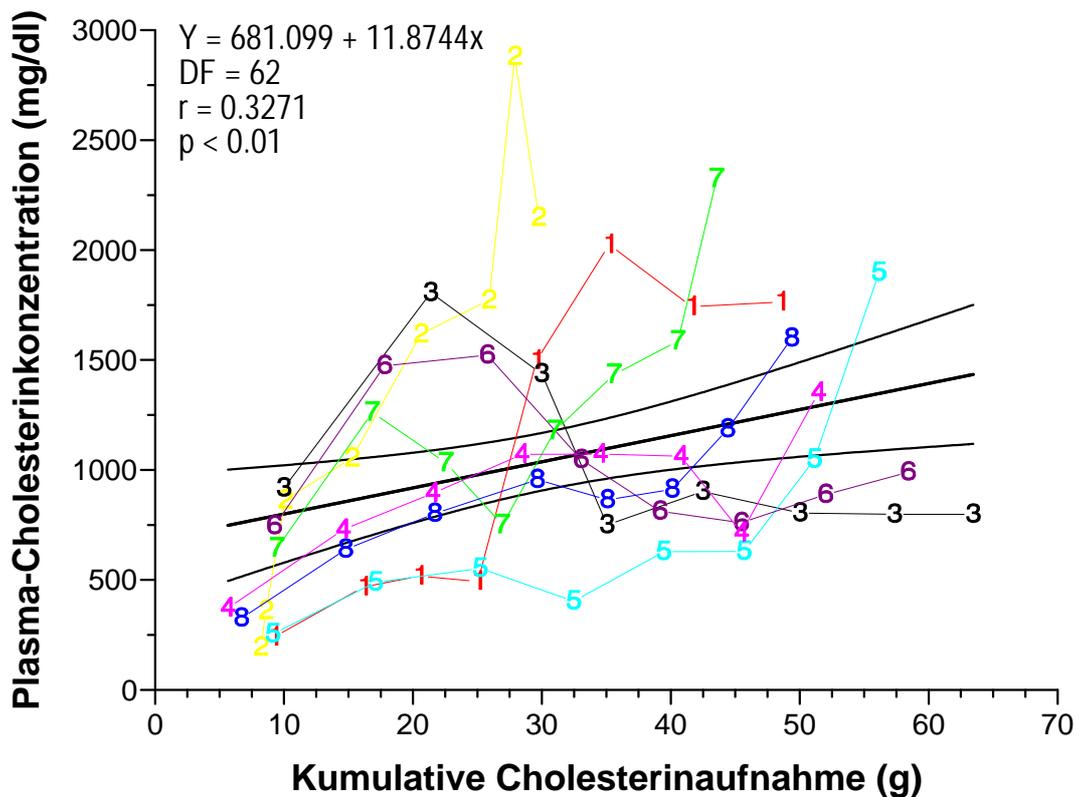


Abb. 11: Plasma-Cholesterinkonzentration in Abhängigkeit der kumulativen Cholesterinaufnahme der Tiere der 0,5 %-Gruppe.

Cholesterinaufnahme und Plasmakonzentration der 1 %-Gruppe

Auch in der 1 %-Gruppe war die Reaktion auf die Cholesterindiät sehr individuell. Die Tiere Nummer 3, 5 und 8 waren so genannte Responder. Nummer 4, 6 und 9 behielten trotz großer Cholesterineinfuhr eine relativ konstante Plasma-Cholesterinkonzentration. Tier Nummer 1 war ein Non-Adaptor und Nummer 2 und 7 ließen sich nicht eindeutig einer der Gruppen zuordnen. Die positive Korrelation von Cholesterinaufnahme und Konzentration im Plasma fällt bei der 1 %-Gruppe mit $r=0,532$ stärker aus als bei der 0,5 %-Gruppe mit $r=0,327$. Beide Korrelationen sind aber in Anbetracht der vielfältigen biologischen Zusammenhänge, die die Plasma-Cholesterinkonzentration beeinflussen deutlich.

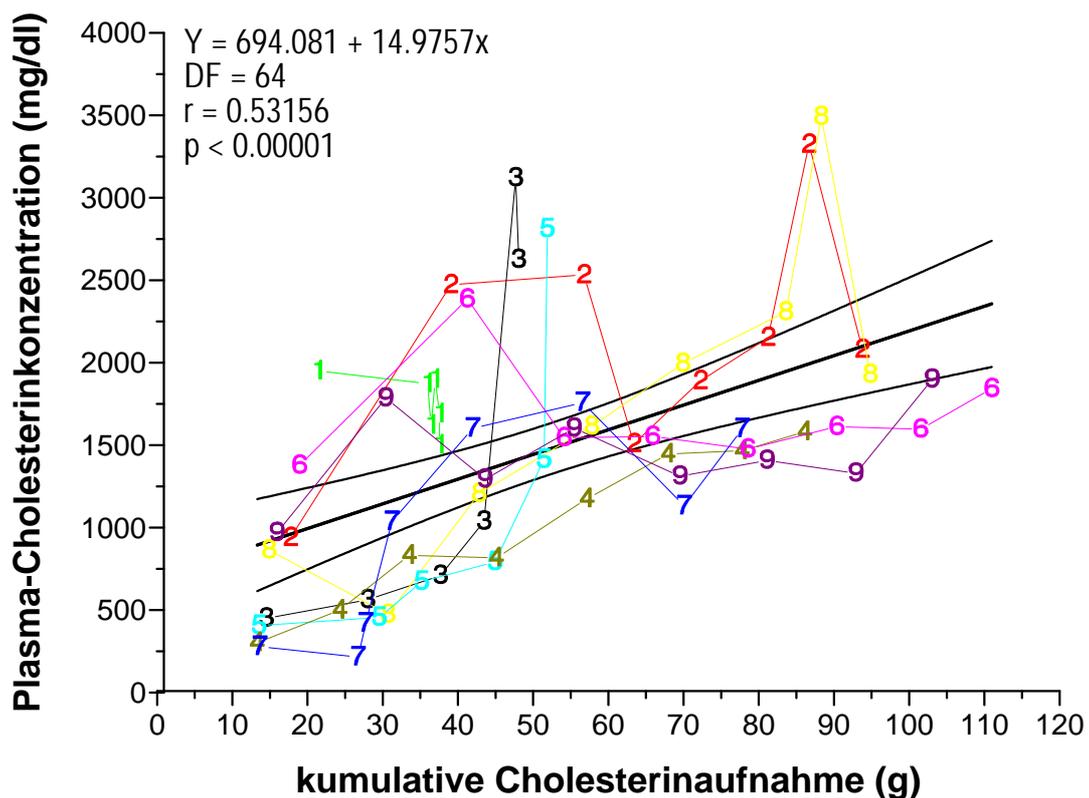


Abb. 12 Plasma-Cholesterinkonzentration in Abhängigkeit der kumulativen Cholesterinaufnahme der Tiere der 1 %-Gruppe.

Gesamt-Cholesterinkonzentration der 0,5 % und 1 %-Gruppe

Der Gesamt-Cholesterinspiegel der 0,5 %-Gruppe stieg innerhalb der ersten 16 Wochen bis 1609 ± 537 mg/dl. Nach der Futterumstellung fiel er innerhalb von 8 Wochen auf 536 ± 387 mg/dl. Bei der 1 %-Gruppe wurde die maximale Cholesterin-Konzentration (2056 ± 1060 mg/dl) nach 14 Wochen erreicht (Abb. 13). Innerhalb von 10 Wochen fiel die Cholesterinkonzentration wieder auf 667 ± 404 mg/dl ab. Die verminderte Cholesterinkonzentration zwischen Woche 14 und 16 könnte durch die verminderte Futtermittelaufnahme (siehe Kap. 3.1.1) bedingt sein.

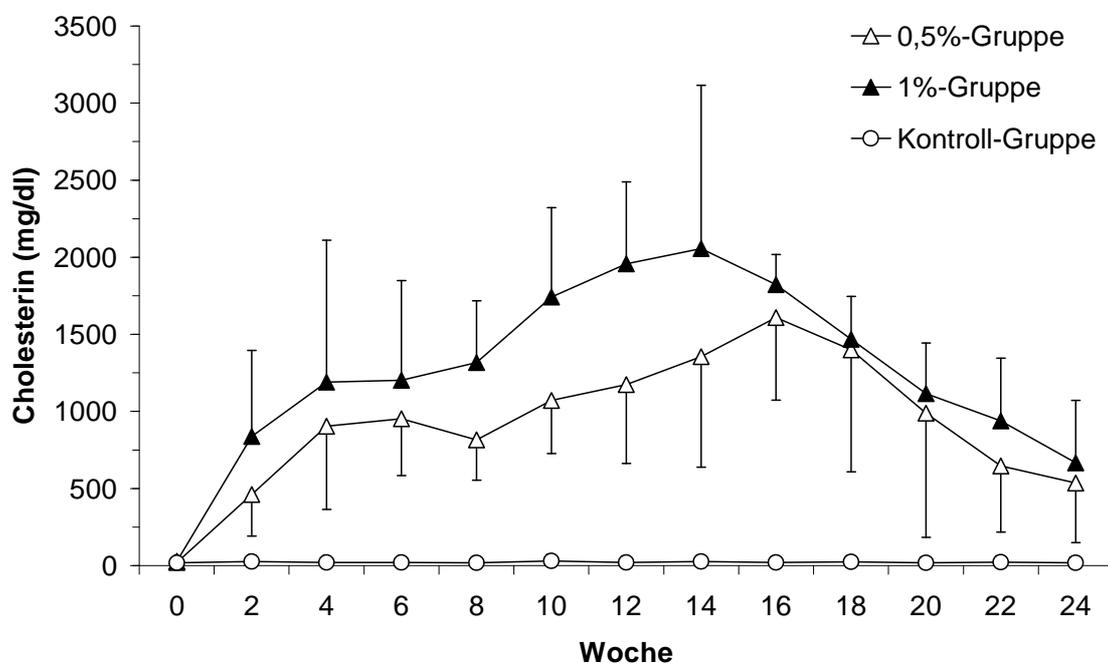


Abb. 13: Gesamt-Cholesterinkonzentration in der 0,5 %-Gruppe, der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe im Versuchsverlauf.

Area under the curve des Gesamtcholesterins

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

$$^a \text{AUC} = \left[\frac{\text{Chol0} + \text{Chol2}}{2} * 2\text{Wo} \right] + \left[\frac{\text{Chol2} + \text{Chol4}}{2} * 2\text{Wo} \right] + \left[\frac{\text{Chol4} + \text{Chol6}}{2} * 2\text{Wo} \right] + \text{usw.}$$

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

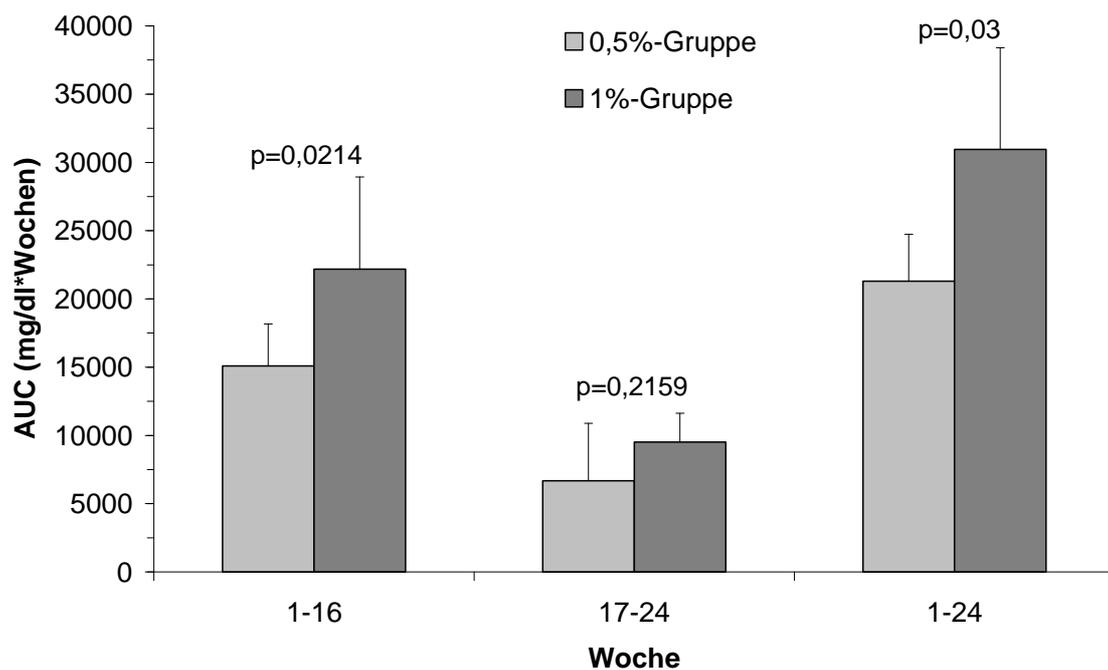


Abb. 14: Area under the curve (AUC) des Gesamt-Cholesterins in der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe getrennt nach Zeit unter Cholesterinfutter (Woche 1-16. Woche) und Normalfutter (Woche 17.-24.) sowie über die ganze Versuchsdauer.

3.2.2 LDL-Cholesterin-Konzentration

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

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

Die LDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe stieg analog zu den Gesamt-Cholesterinwerten zu Versuchsbeginn kontinuierlich an und erreichte nach 16 Wochen mit 794 ± 425 mg/dl ein Maximum (Abb. 15). Nach Absetzen des Cholesterinfutters begannen die Werte zu sinken. Der Abfall der LDL-Cholesterin-Konzentration war zwischen Woche 16 und 20 gering. Zwischen Woche 20 und Versuchsende war ein steiler Abfall bis auf 385 ± 246 mg/dl.

LDL-Cholesterin-Konzentration der 1 %-Gruppe

Die LDL-Cholesterin-Konzentration der 1 %-Gruppe stieg kontinuierlich steil an und erreichte nach 16 Wochen mit 983 ± 423 mg/dl das Maximum (Abb. 15). In den verbleibenden 8 Wochen Versuchsdauer unter Standardfutter fiel die Konzentration kontinuierlich auf 410 ± 199 mg/dl ab.

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

Beim direkten Vergleich der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe (Abb. 15) zeigten sich erwartungsgemäß höhere LDL-Cholesterin-Konzentrationen für die 1 %-Gruppe. Die AUC über 24 Wochen betrug für die 0,5 %-Gruppe 10200 ± 4072 mg/dl und für die 1 %-Gruppe 10974 ± 3619 mg/dl ($p=0,6836$).

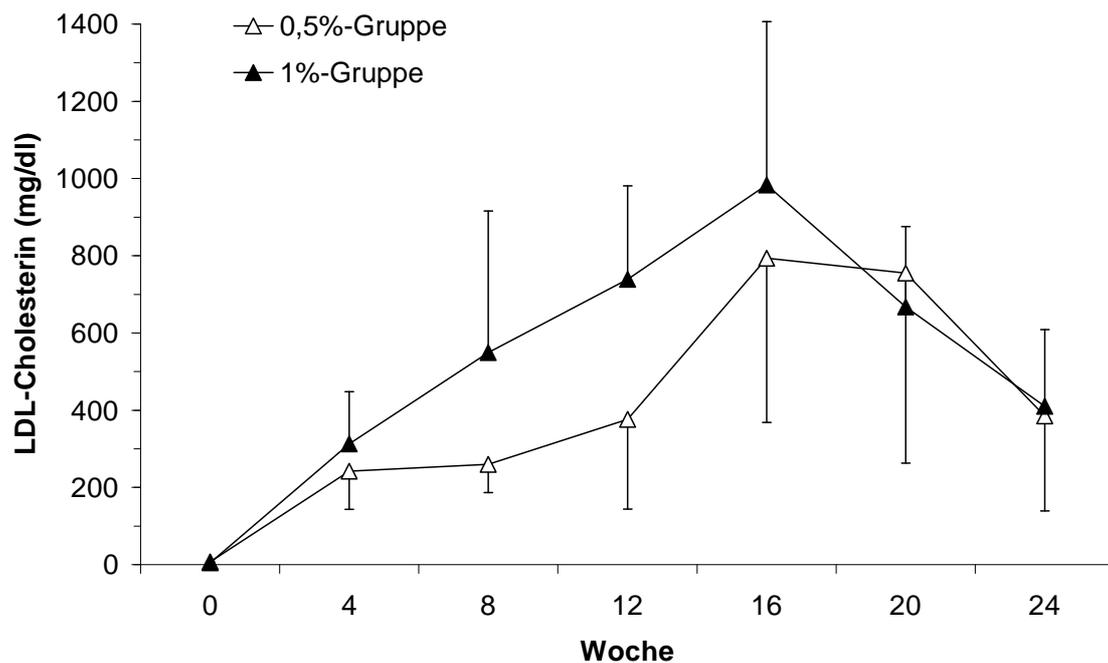


Abb. 15: Vergleich des LDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe pro Woche.

3.2.3 HDL-Cholesterin-Konzentration

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

Die HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe zeigte unter der Cholesterindiät einen Anstieg von $7,9 \pm 3,5$ mg/dl auf $21 \pm 6,4$ mg/dl innerhalb der ersten 12 Wochen (Abb. 16). Nach Umstellung auf Standardfutter erreichte die HDL-Cholesterin-Konzentration in Woche 20 das Niveau der Kontroll-Gruppe ($3,5 \pm 2,2$ mg/dl nach 20 Wochen). In der Kontroll-Gruppe war ein kontinuierlicher leichter Abfall von Woche 0 bis Woche 24 festzustellen.

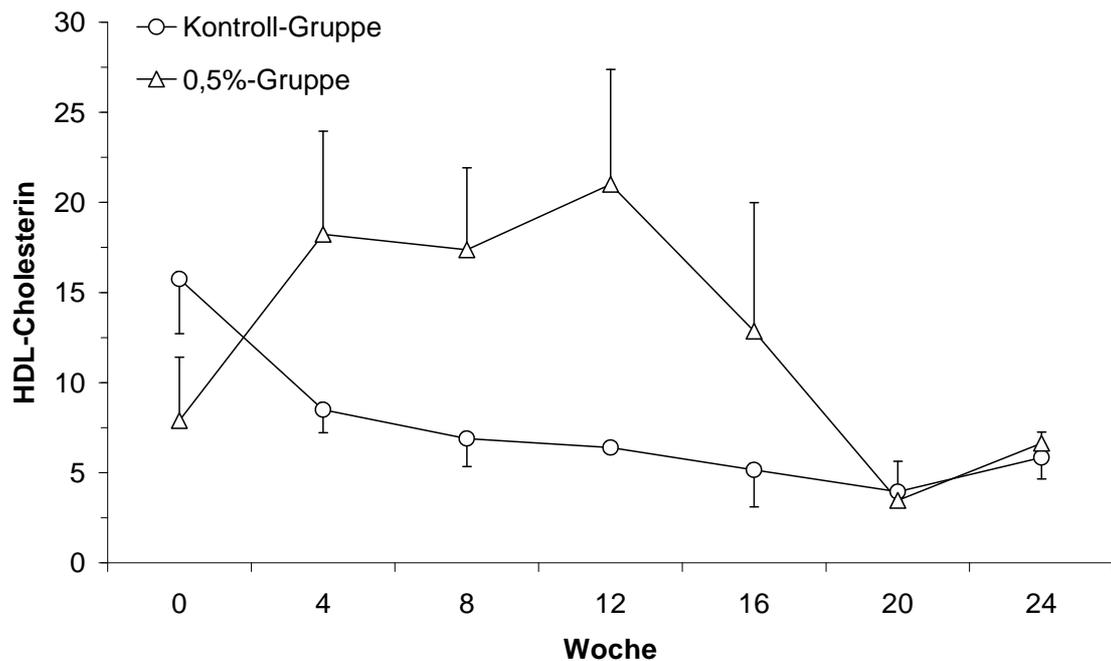


Abb. 16: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

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

Die HDL-Cholesterin-Konzentrationen veränderten sich im Versuchsverlauf nur gering im Vergleich zu den LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Die HDL-Cholesterin-Konzentration der 1 %-Gruppe war von Anfang an höher ($13,9 \pm 5,7$ mg/dl) als in der Kontroll-Gruppe ($9,8 \pm 6,8$ mg/dl) und zeigte zu Beginn der Cholesterindiät einen leichten Anstieg auf $16,2 \pm 6,9$ mg/dl in Woche 8 (Abb. 17). Bei der 12-Wochen-Untersuchung war die HDL-Konzentration wieder gesunken und blieb bis zum Versuchsende nahezu unverändert.

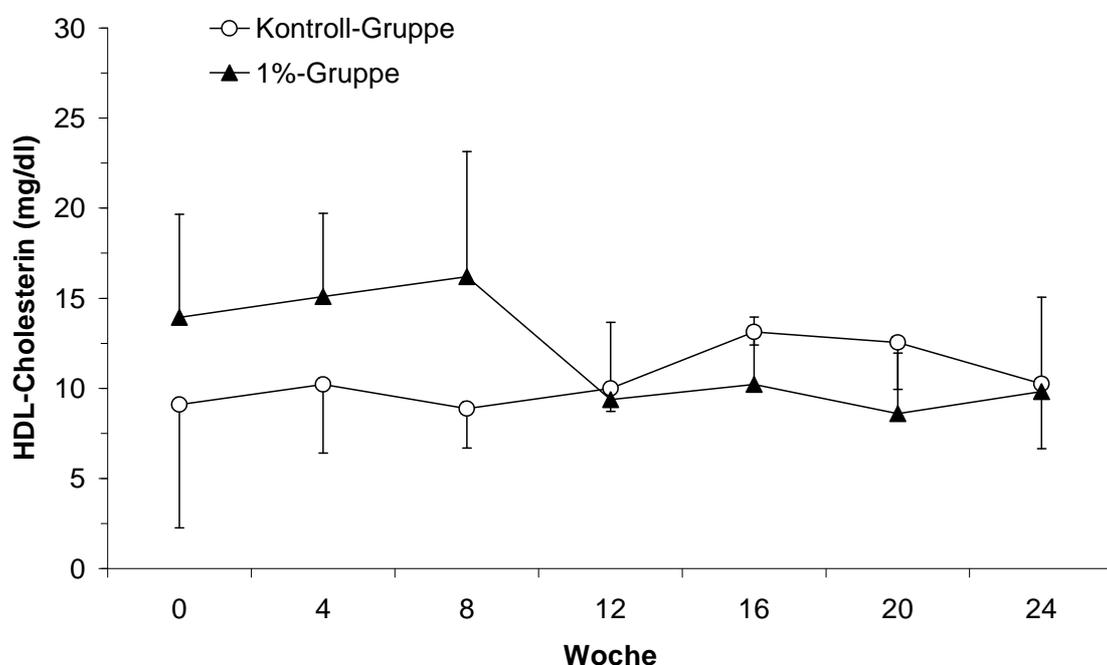


Abb. 17: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

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

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

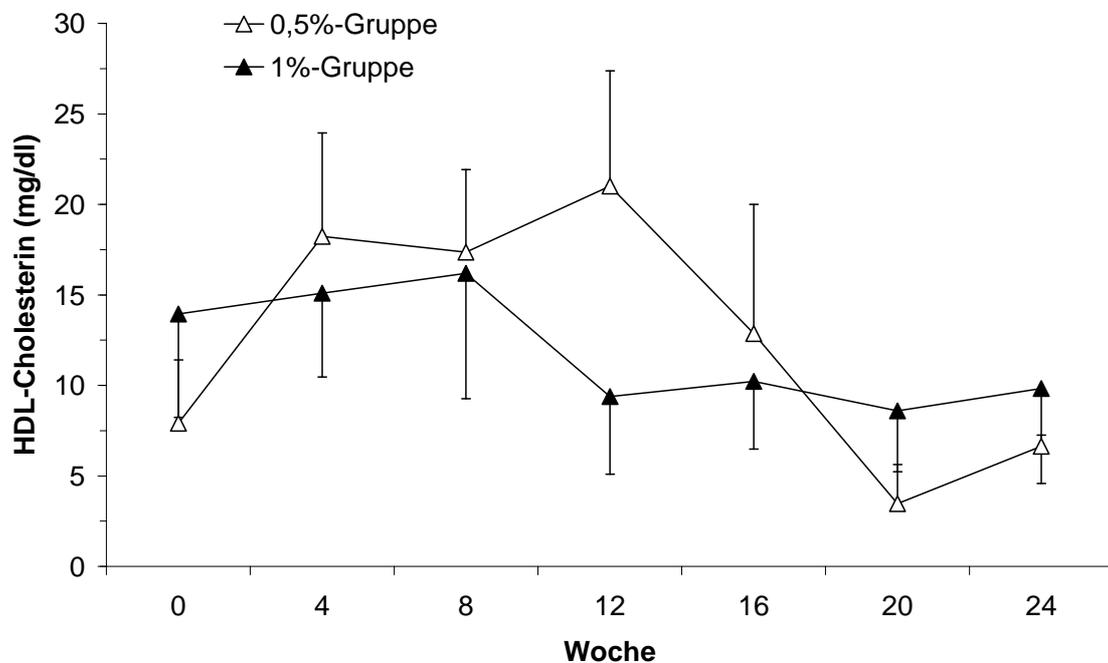


Abb. 18: Vergleich der HDL-Cholesterin-Konzentration zwischen der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe.

3.2.4 VLDL-Cholesterin-Konzentration

Die Kurven der VLDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf, bei dem die 1 %-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt einen höheren Mittelwert ausweist als die 5 %-Gruppe. Zu Beachten ist der Kurvenverlauf zwischen Woche 4 und 8 wo die Werte beider Gruppen unter cholesterinhaltiger Diet fallen. Ein weiter Abfall der VLDL-Cholesterin-Konzentration unter Cholesterinzufuhr ist in der 1 %-Gruppe zwischen Woche 12 und 16 festzustellen. In der Kontroll-Gruppe würden über den gesamten Versuchszeitraum kontinuierlich niedrige VLDL-Cholesterin-Konzentrationen gemessen.

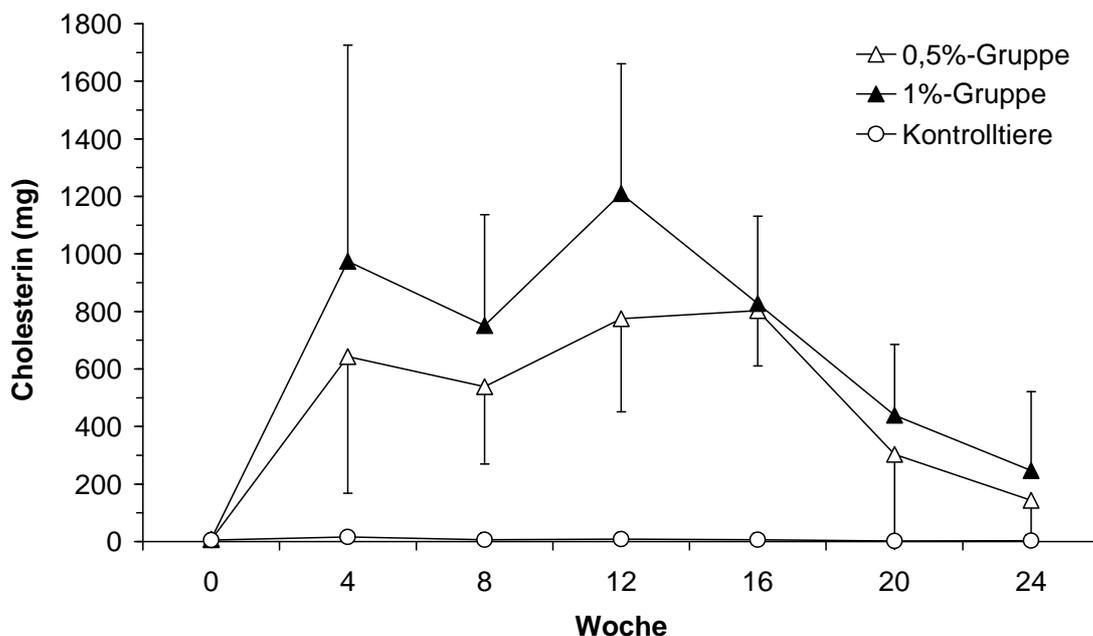


Abb. 19 Vergleich der VLDL-Cholesterin-Konzentration der 0,5 %-Gruppe, der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe über die 24 Versuchswochen

3.3 Klinisch-chemische Parameter

Im Folgenden werden einige ausgewählte Klinisch-chemische Parameter der drei Gruppen im Versuchsverlauf dargestellt. Die Werte der Kontroll-Gruppe weichen in den Diagrammen der 0,5 %- und 1 %-Gruppe voneinander ab, da die Daten der gleichen Blutentnahme und nicht die der gleichen Versuchswoche verwendet wurden. Dadurch können vorhandene Differenzen zwischen den Messungen besser berücksichtigt werden.

Während der 24 Versuchswochen verschlechterte sich der Allgemeinzustand einiger Tiere unter Cholesterindiät, so dass diese aus dem Versuch genommen wurden (siehe Kap. 2.1.2). Dadurch nimmt die Anzahl der Versuchstiere in im Verlauf der folgenden Diagramme ab. Die in Klammer gesetzten Zahlen geben die Anzahl der Tiere in Woche 0, Woche 16 und Woche 24 wieder.

3.3.1 Hämoglobinkonzentration

Der Normalwert des Hämoglobins (Hb) des Weißes Neuseelandkaninchens beträgt laut Züchterfirma (Charles River, Kißlegg) $13,6 \pm 0,8$ mg/dl. Der Mittelwert der in dieser Studie verwendeten Tiere in Woche 0 betrug $12,8 \pm 0,79$ mg/dl.

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

Der Hb der 0,5 %-Gruppe (Abb. 20), fiel während der Cholesterinfütterung der Tiere in den Wochen 0 bis 16 ab. Nach Absetzen der Diät, in Woche 16 näherte er sich wieder den Werten der Kontroll-Gruppe an. Die über den ganzen Versuchszeitraum konstanten Hb-Werte der Kontroll-Gruppe wurden jedoch bis zum Versuchsende nicht ganz erreicht.

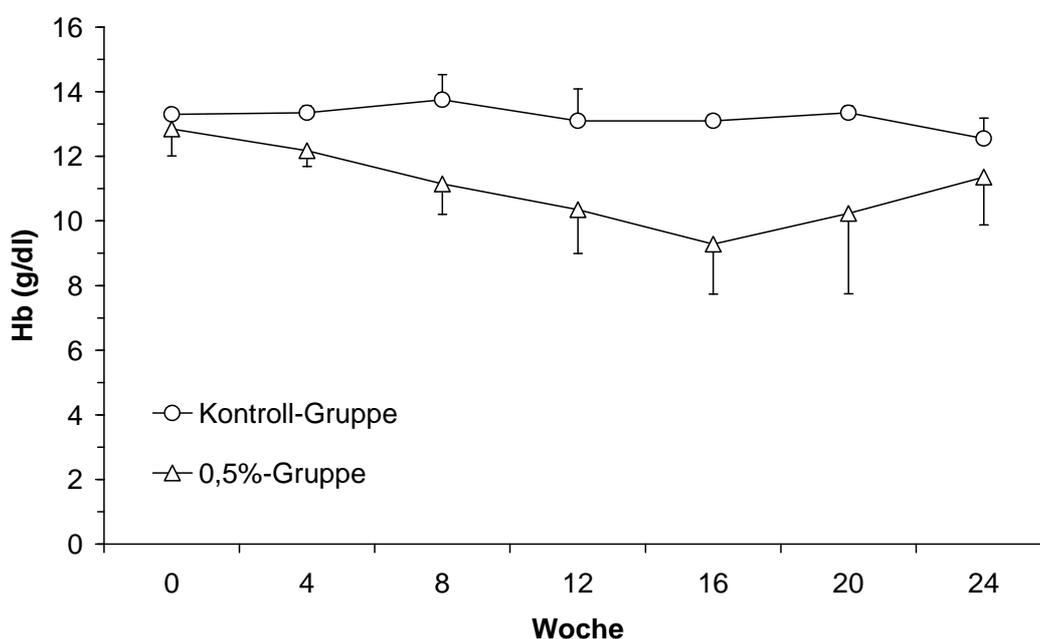


Abb. 20: Hämoglobinkonzentration der 0,5 %-Gruppe (n=8/8/5) und der Kontroll-Gruppe im Versuchsverlauf.

Hämoglobinkonzentration der 1 %- und der Kontroll-Gruppe

Die Hämoglobinkonzentration der 1 %-Gruppe (Abb. 21) zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die 0,5 %-Gruppe. Jedoch war der Abfall unter der Cholesterinfütterung deutlich höher. Ein Tier erholte sich nach Absetzen der Cholesterindiät nicht und seine Hb-Konzentration fiel bis zum Versuchsende auch unter Normaldiät weiter ab.

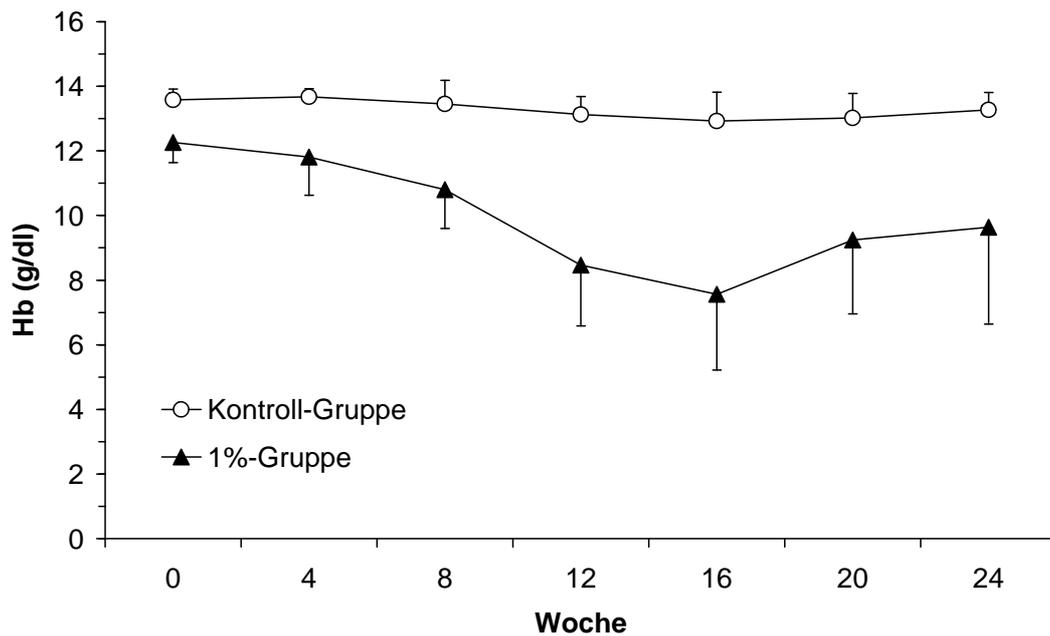


Abb. 21: Hämoglobinkonzentration der 1 %-Gruppe (n=9/6/5) und der Kontroll-Gruppe im Versuchsverlauf.

3.3.2 Transaminasen, De Rits-Quotient und Gamma-GT

GOT-Plasmakonzentration

Der Normalwert für die GOT-Konzentration im Plasma beträgt für das Weiße Neuseelandkaninchen $21,2 \pm 5,7$ U/l. Die mittlere GOT-Konzentration der in dieser Studie verwendeten Tiere betrug zu Versuchsbeginn $14,8 \pm 8,56$ U/l.

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

Die GOT-Plasmakonzentration der 0,5 %-Gruppe lag ab Woche 4 ständig über der der Kontroll-Gruppe. Allerdings wurden erst gegen Versuchsende mit maximal $22,8 \pm 6,2$ U/l Werte oberhalb des Normbereichs beobachtet (Abb. 22).

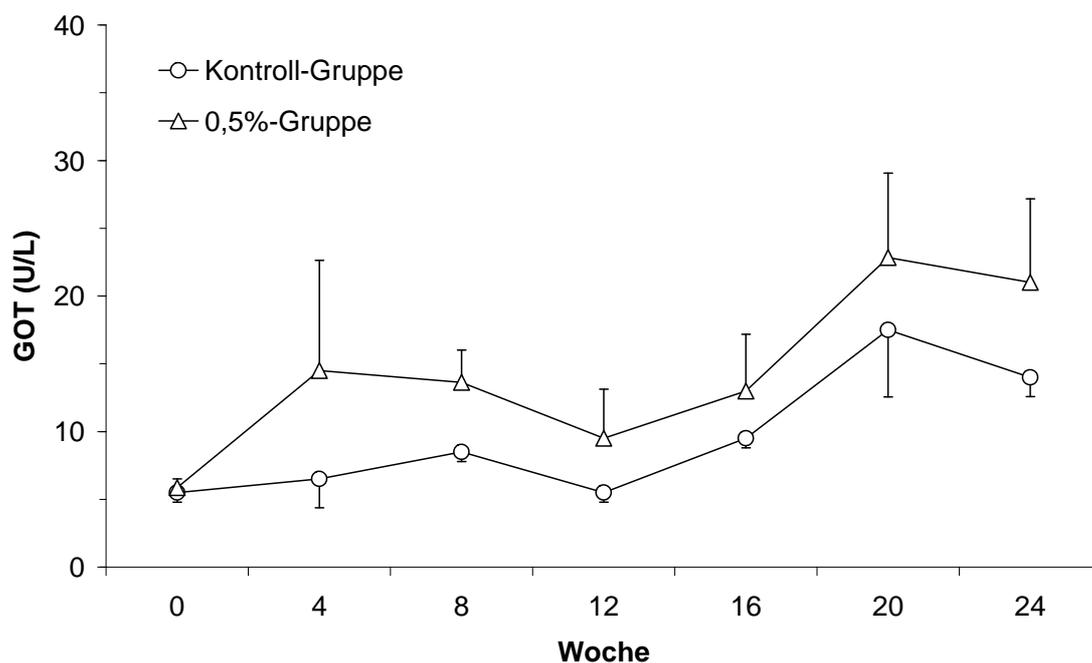


Abb. 22: GOT-Konzentration in der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

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

Die GOT-Konzentration der 1 %-Gruppe lag wie auch schon bei der 0,5 %-Gruppe deutlich über dem der Kontroll-Gruppe (Abb. 23). In der Periode der Cholesterinfütterung während der ersten 16 Wochen stieg die GOT-Konzentration der 1 %-Gruppe bis auf Werte von $57,9 \pm 31,3$ U/l an und fiel nach Absetzen des Cholesterinfutters bis Woche 24 auf $29,8 \pm 12,4$ U/l. Im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe war die GOT-Konzentration zu Versuchsende noch leicht erhöht.

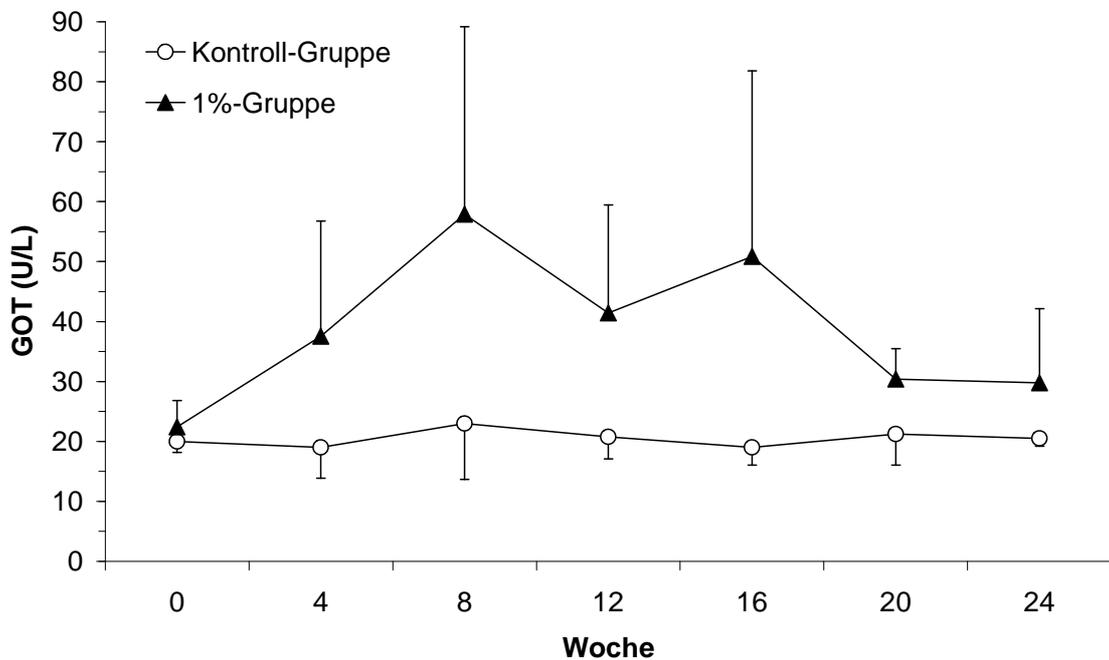


Abb. 23: GOT-Plasmakonzentration in der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

GPT-Plasmakonzentration

Die starke Erhöhung der GPT-Plasmakonzentration der 0,5 %-Gruppe ($127 \pm 8,5$ U/l) und ihrer Kontroll-Gruppe ($127 \pm 4,2$ U/l), in Woche 20, sowie die generell höheren Werte für GOT und GPT im zweiten Versuchsteil bei der 1 %-Gruppe und ihrer Kontroll-Gruppe, sind wahrscheinlich laborbedingt. Dafür spricht auch die Normalisierung der Werte der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe in Woche 24. Zur Beurteilung der gemessenen Plasmaparameter wurden als Referenzwerte die von der Züchterfirma (Charles River, Kißlegg) angegebenen Normalwerte der Leberparameter GOT und GPT mit $21,2 \pm 5,7$ U/l und $34,3 \pm 9,2$ U/l verwendet. Die mittlere GPT-Konzentration aller Tiere in Woche 0 war $29,9 \pm 13,28$ U/l

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

Die Plasma-GPT-Konzentration wies keinen deutlichen Anstieg auf. Zwischen der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe war kein Unterschied festzustellen (Abb. 24).

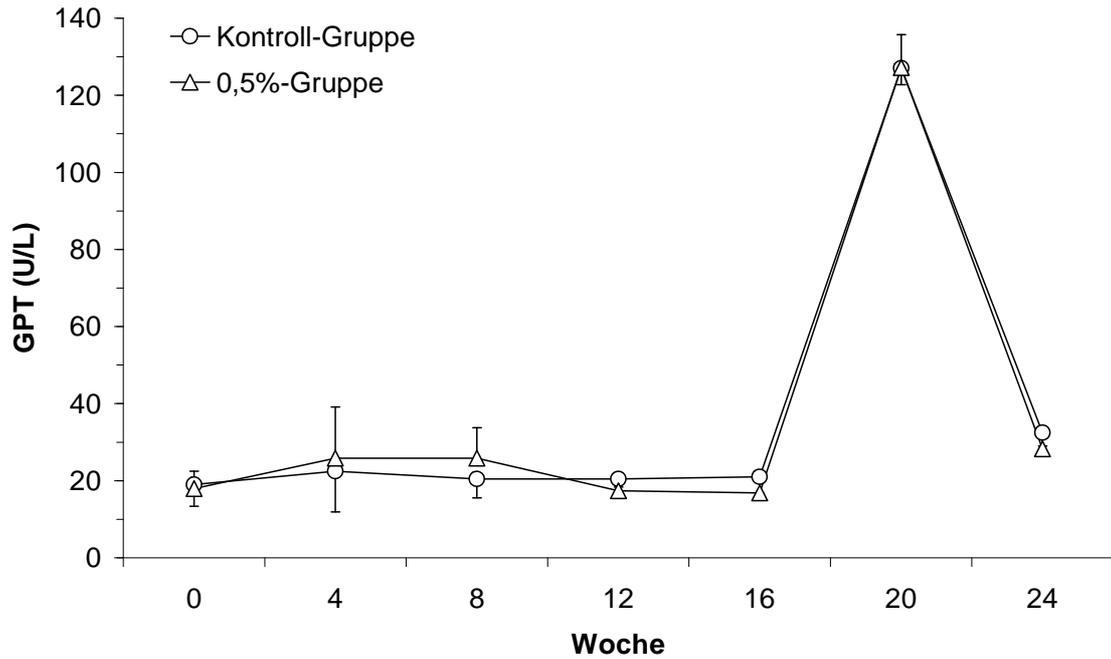


Abb. 24 GPT-Plasmakonzentration in der 0,5 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

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

Die GPT-Plasmakonzentration der 1 %-Gruppe zeigte bis Woche 8 einen steilen Anstieg auf $69,6 \pm 30,6$ U/l (Abb. 25). Wie auch bei der GOT-Konzentration, normalisierten sich die Werte nach Absetzen des Cholesterinfutters wieder. Der GPT-Spiegel der Kontroll-Gruppe blieb die ganze Zeit annähernd konstant.

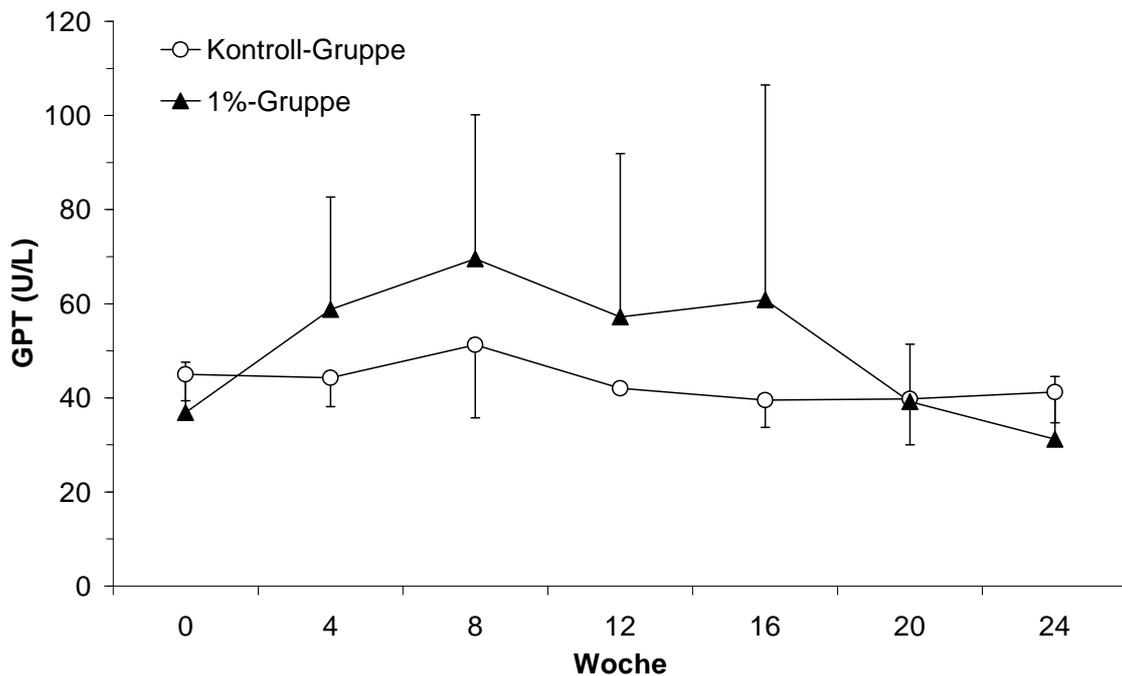


Abb. 25: GPT-Plasmakonzentration in der 1 %-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

De Ritis-Quotient

Bei Betrachtung der Verlaufskurve des De Ritis-Quotienten der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe (Abb. 26) liegt der Verdacht einer cholesterininduzierten Fettleber nahe (s. auch Kap. 2.2.2). Der starke Abfall der 0,5 %-Gruppe zum 20-Wochen-Termin ist vermutlich laborbedingt (s.o.). Zum 16-Wochen-Termin wurde der 1 %-Gruppe nicht mehr in die Wertung aufgenommen, da die GOT-Konzentration (112 U/l) stark erhöht und die GPT (10 mg/l) abgesunken war. Das Tier schied kurz darauf aus dem Versuch aus.

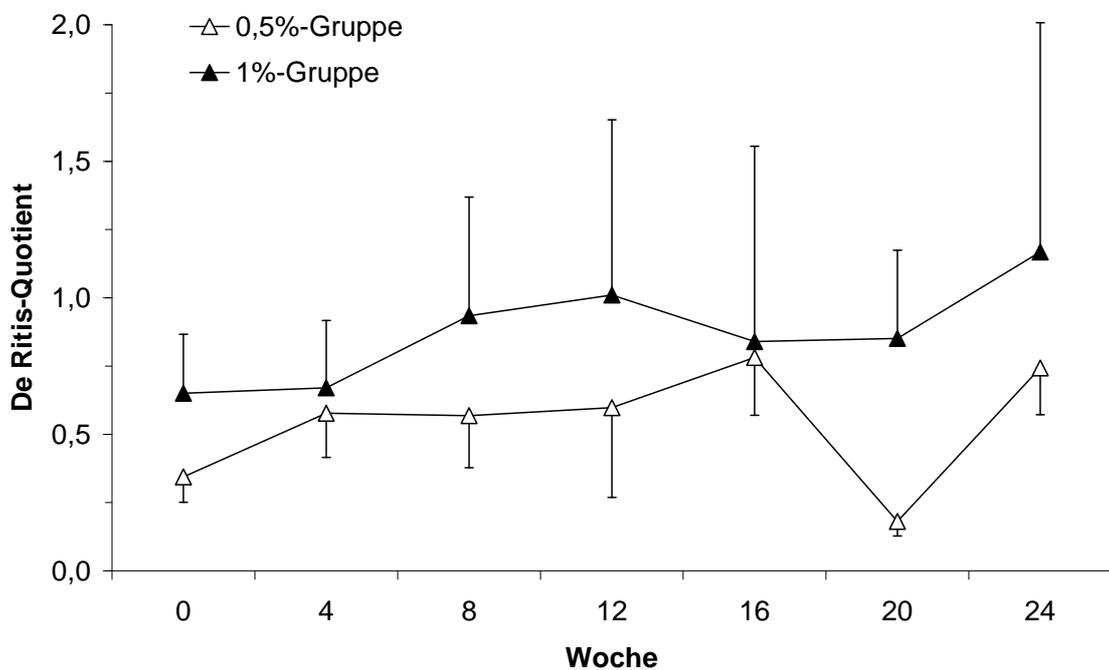


Abb. 26: Vergleich des De Ritis-Quotient der 0,5 %- und der 1 %-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

Gamma-GT

Der Normalwert für die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) beträgt 8 ± 6 U/l. Der Mittelwert aller Versuchstiere in Woche 0 lag bei $2,4 \pm 1,5$ U/l. Die Kontrolltiere behielten dieses gemessen am Normalwert niedrige Niveau bei. Die cholesteringefütterten Gruppen zeigen einen Anstieg bis auf das 15,9fache (0,5 %-Gruppe) in Woche 16 bzw. 50fache (1 %-Gruppe) in Woche 8, des Durchschnittwertes der Kontrolltiere in der jeweiligen Woche (Abb. 27).

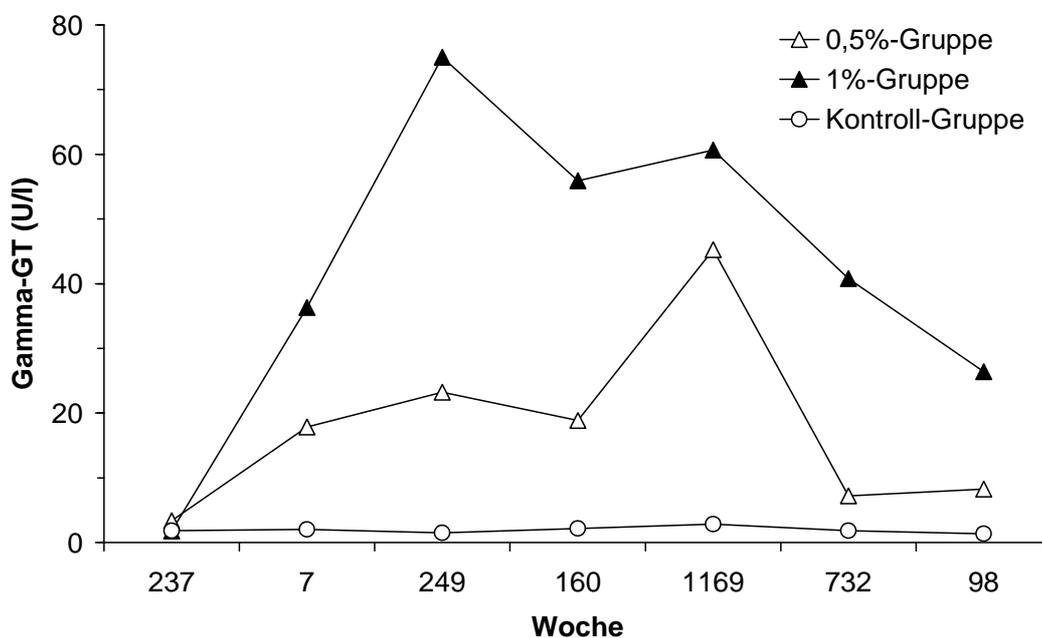


Abb. 27 Gamma-Glutamyl-Transferasekonzentration der 0,5 %-Gruppe, 1 %-Gruppe und Kontroll-Gruppe bei den 4-wöchentlichen Untersuchungsterminen.

3.3.3 Kreatinin und Harnstoffkonzentration

Die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff wurden alle 4 Wochen bestimmt.

Kreatininkonzentration

Der Normalwert der Kreatininkonzentration wird von der Züchterfirma des Weißen Neuseelandkaninchens mit $0,87 \pm 0,1$ mg/dl angegeben. Alle unsere Versuchstiere lagen mit Werten von 0,9 bis 1,2 mg/dl in Woche 0 über diesem Wert. Die Plasma-Kreatininkonzentration stieg wie in Abb. 28 dargestellt während des Versuches auf Werte bis 2,1 mg/dl. Zum Versuchsende nahm sie wieder auf Werte zwischen 1 mg/dl und 1,4 mg/dl ab. Die Erhöhung in der 1 %-Gruppe zum Zeitpunkt Woche 12 ist wahrscheinlich durch äußere Umstände bedingt, da sowohl die Kontrolltiere wie die Tiere der 1 %-Gruppe ähnliche Veränderungen zeigen. Die 0,5 %-Gruppe jedoch in diesem Zeitraum (W8 bis W16) keine Veränderungen zeigt (Abb. 28).

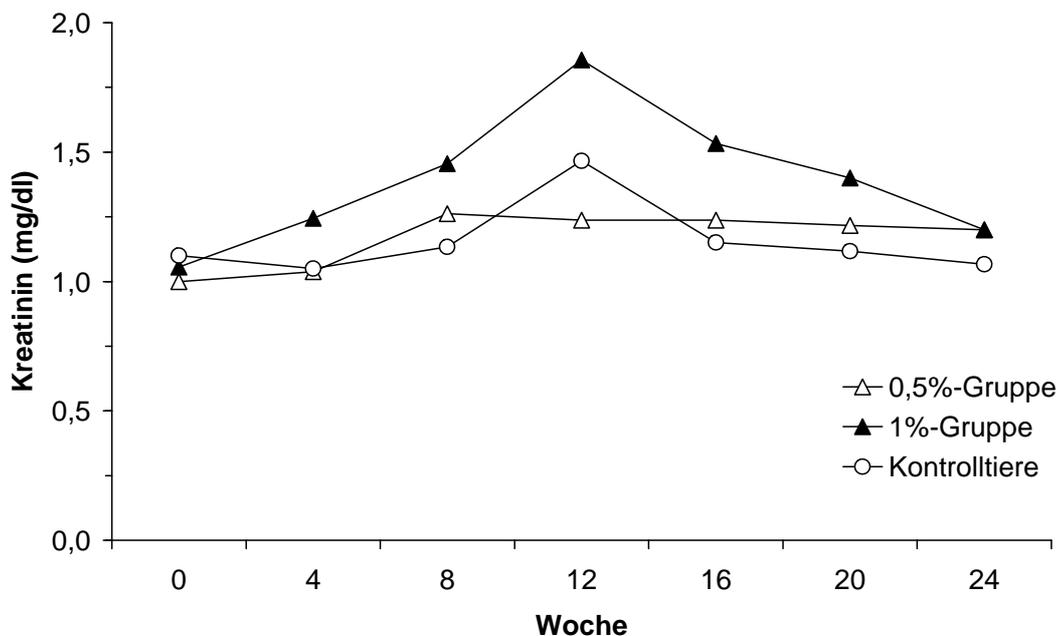


Abb. 28: Kreatininplasmakonzentration der beiden Versuchsgruppen und der Kontrolltiere bei den vierwöchentlichen Laboruntersuchungen.

Harnstoffkonzentration

Auch die für die Harnstoffplasmakonzentration angegebenen Normalwerte von $23,3 \pm 2,7$ mg/dl wurden schon bei der ersten Messung überschritten. Die Werte unserer Versuchstiere (Abb. 29) bewegten sich zu Versuchsbeginn zwischen 39 mg/dl und 50 mg/dl und zwischen 32 mg/dl und 54 mg/dl zu Versuchsende. Für einen Ausreißer mit 133 mg/dl sorgte ein präfinales Tier der 1 %-Gruppe in Woche 16, dass kurz darauf aus dem Versuch ausschied.

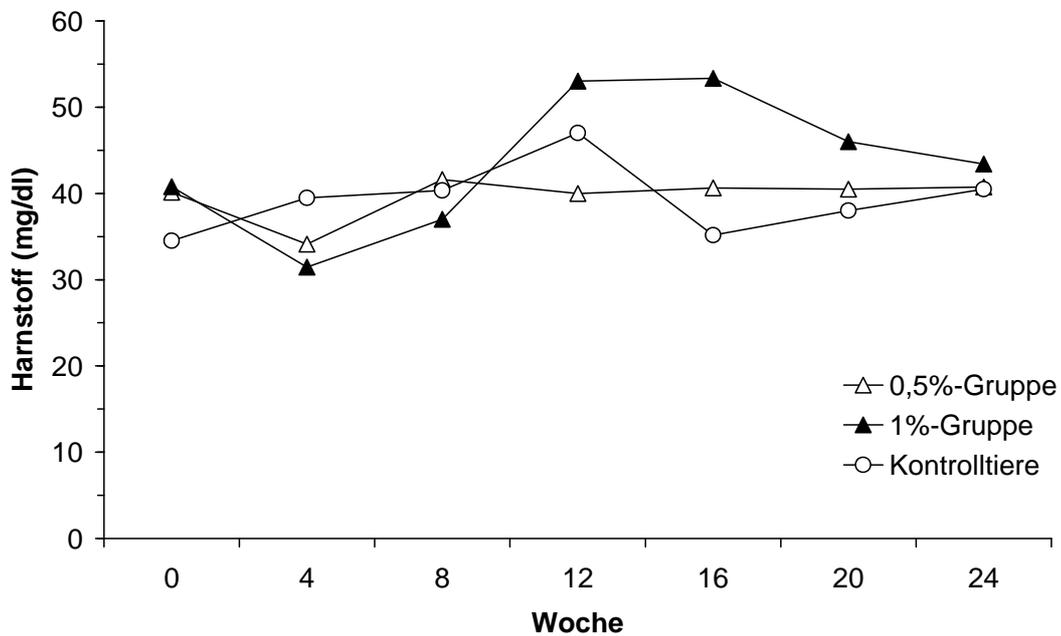


Abb. 29: Harnstoffkonzentration der beiden Versuchsgruppen und der Kontrolltiere bei den vierwöchentlichen Laboruntersuchungen.

3.4 Organe

Inspektion

Als einzige Organe fielen die Lebern der cholesteringefütterten Tiere bei der Inspektion auf. Im Gegensatz zu einer gesunden Leber mit rotbraunem Aussehen, glatter, spiegelnder Oberfläche und weicher Konsistenz waren die Lebern der cholesteringefütterten Versuchstiere ockergelb mit ausgebeulter Oberfläche und inhomogener Konsistenz. Zudem war eine deutliche Verfettung erkennbar.

Organgewichte

Die Organgewichte der Tiere unterscheiden sich kaum. Die Lebern der cholesteringefütterten Tiere sind zwar im Mittel mit $141,8 \pm 50$ g (1 %-Gruppe) und $127,4 \pm 42,9$ g (0,5 %-Gruppe) etwas schwerer als die der Kontrolltiere mit $118 \pm 26,9$ g, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Das Milzgewicht der Versuchstiere nimmt im Mittel unter Cholesterindiät von $2,5 \pm 0,6$ g (Kontroll-Gruppe) über $5,1 \pm 2,7$ g (0,5 %-Gruppe) bis auf $7,7 \pm 4,5$ g (1 %-Gruppe) zu. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Abb. 30). Um den unterschiedlichen Allgemeinzustand der Versuchstiere zu berücksichtigen, wurden die Organgewichte auch prozentual auf das Körpergewicht bezogen. Hierbei fiel das relative Nierengewicht der 1 %-Gruppe von $0,41 \pm 0,1$ % auf, das als einziger Parameter im Vergleich zur Kontroll-Gruppe $0,29 \pm 0,06$ % signifikant erhöht war (Tab. 2).

Tab. 2: Organgewichte absolut (g) und in Prozent des Körpergewichts (%)

	Kontrolltiere	0,5 %-Gruppe	1 %-Gruppe
Körpergewicht (g) bei Versuchsende	4255 ± 503	3247 ± 284	3202 ± 729
Herz (g)	7,2 ± 1,0	8,4 ± 2,9	6,8 ± 0,7
(%)	0,17 ± 0,02	0,25 ± 0,09	0,22 ± 0,05
Lunge (g)	23,8 ± 1,4	20,0 ± 4,8	24,8 ± 11,1
(%)	0,56 ± 0,04	0,62 ± 0,16	0,81 ± 0,45
Leber (g)	117,9 ± 26,9	127,4 ± 43,0	141,9 ± 50,1
(%)	2,77 ± 0,47	3,9 ± 1,15	4,39 ± 1,10
Milz (g)	2,5 ± 6,6	5,1 ± 2,7	7,7 ± 4,5
(%)	0,06 ± 0,02	0,16 ± 0,09	0,26 ± 0,18
Nieren (g)	12,2 ± 2,9	11,3 ± 1,5	12,5 ± 1,7
(%)	0,29 ± 0,06	0,35 ± 0,05	0,41 ± 0,10

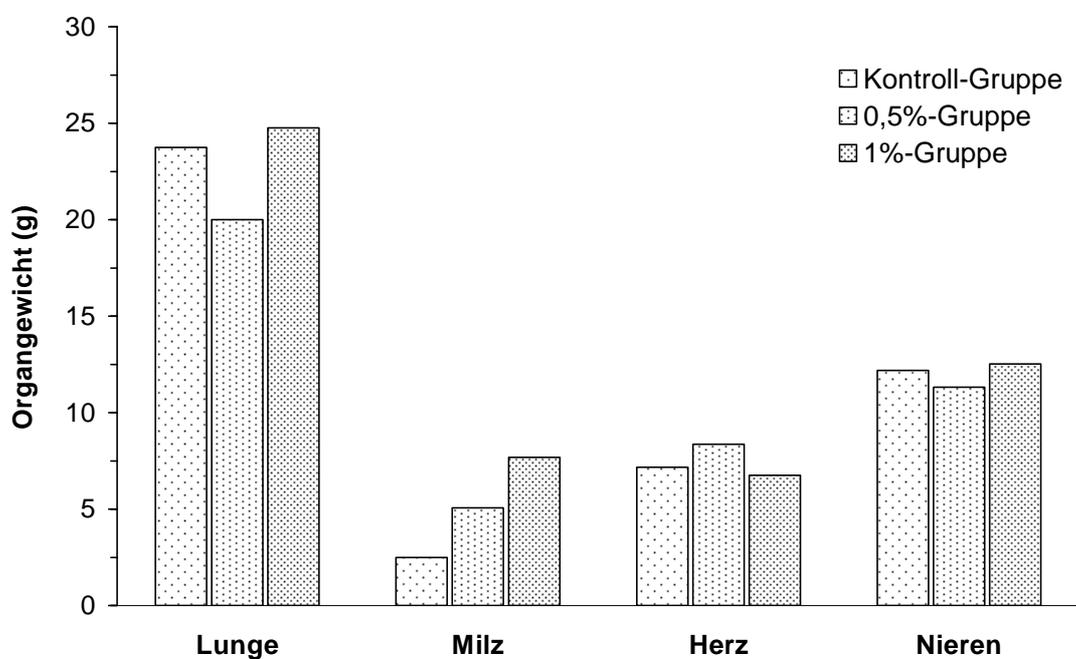


Abb. 30: Organgewichte der 3 Gruppen bei Versuchsende

3.5 Auswertung der CT-Daten

Im Folgenden sind die Ergebnisse der bei den 4-wöchentlichen CT-Untersuchungen gewonnenen Daten dargestellt. Es handelt sich um die, wie in Tab. 1 (Kap. 2.2.1) dargestellt, zusammengefassten Messpunkte in verschiedenen Aortenabschnitten.

Abgänge des Aortenbogens

Die Lumen der Aortenbogenabgänge der 3 Versuchsgruppen zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf. In Woche 8 und 12 lag das Lumen der Tiere der 1 %-Gruppe um durchschnittlich 0,37mm (W8) und 0,31mm (W12) über den Mittelwerten der Kontroll- und 0,5 %-Gruppe. Das entspricht 20,7 % in Woche 8 und 18,3 % in Woche 12. Die Entwicklung der einzelnen Messpunkte zwischen den Untersuchungsterminen zeigte bis auf den Anstieg in der 1 %-Gruppe zwischen Woche 4 und 8 einen gleichen Verlauf, was Zunahme bzw. Abnahme des Durchmessers betrifft.

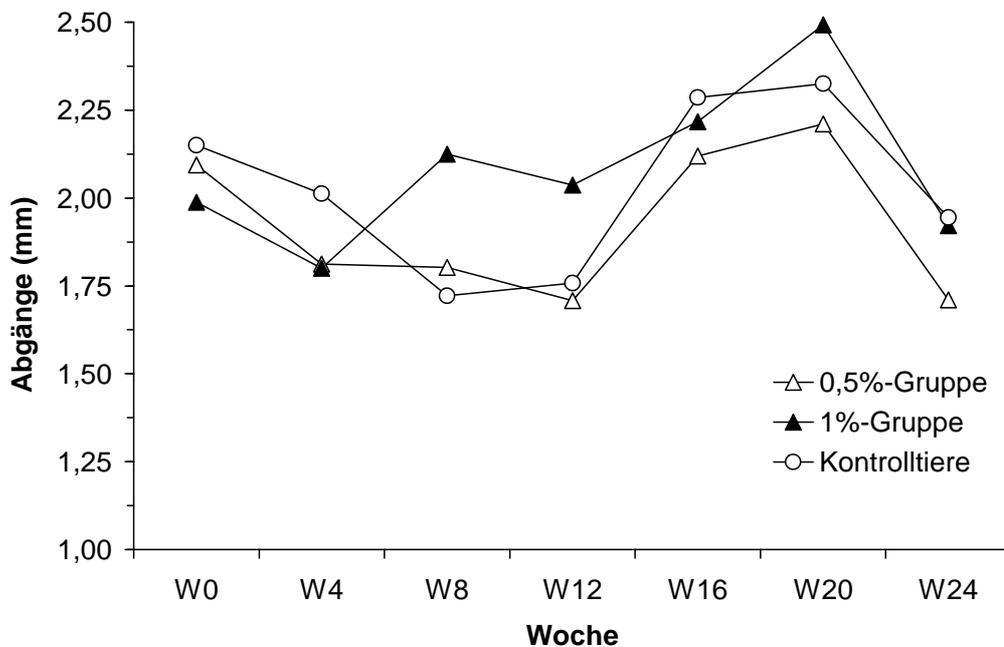


Abb. 31: Gefäßlumen der Abgänge des Aortenbogens

Die Steigung der Regressionsgeraden der durchschnittlichen Gefäßentwicklung sind in Tab. 3 aufgeführt. Hier zeigten die Kontrolltiere den größten Lumenzuwachs. Beim statistischen Vergleich der Gruppen errechnete sich ein p von 0,84. Ein signifikanter Unterschied wurde somit zwischen keiner der 3 Gruppen festgestellt.

Tab. 3: Steigung der Regressionsgeraden, der Lumen der Aortenbogenabgänge

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontroll-Gruppe	0,0470
0,5 %-Gruppe	0,0182
1 %-Gruppe	0,0245

Aortenbogen

Im Aortenbogen waren über den gesamten Versuchsverlauf die Lumen der 1 %-Gruppe am größten. Gefolgt von den Durchschnittswerten der Kontrolltiere die nur in Woche 0 und Woche 16 kleiner waren als die der 0,5 %-Gruppe. Die Steigungen zwischen den Untersuchungen haben jedoch nur zwischen Woche 12 und 16 ein einheitliches Vorzeichen, ein einheitlicher Trend ist nicht zuerkennen.

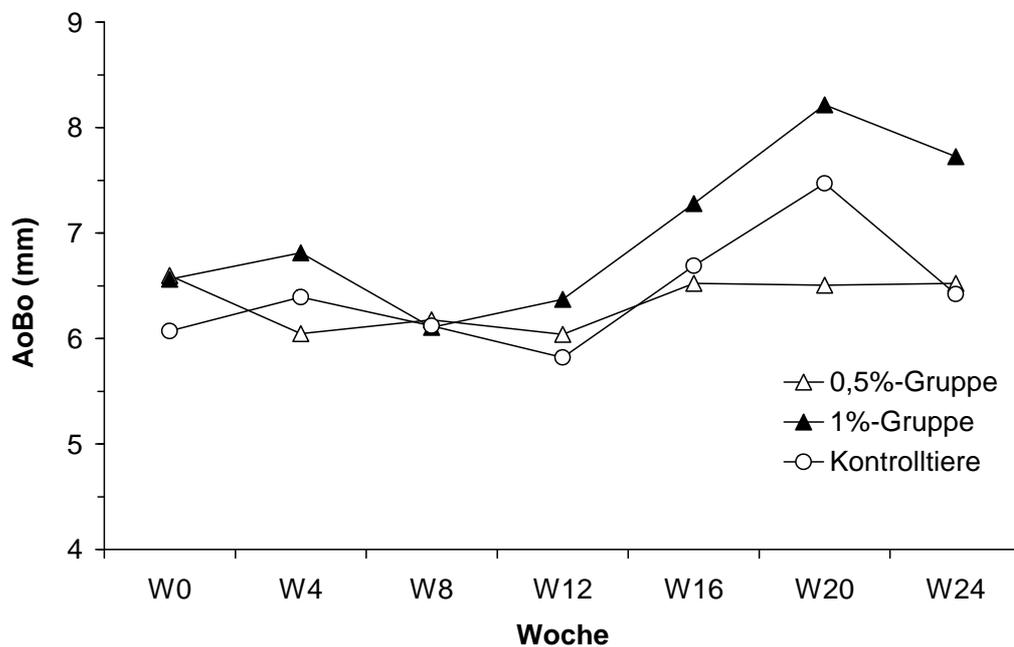


Abb. 32: Lumen des Aortenbogens

Im Aortenbogen haben sich die Lumina der 1 %-Tiere am stärksten vergrößert. Die Steigungen der Regressionsgeraden (Tab. 4) unterschieden sich bei einem p von 0,1 jedoch nicht signifikant.

Tab. 4: Steigung der Regressionsgeraden der Lumen des Aortenbogens

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontroll-Gruppe	0,1349
0,5 %-Gruppe	0,0098
1 %-Gruppe	0,2666

Aorta Thoracalis

Auch im thoracalen Abschnitt der Aorta hatten die Tiere der 1 %-Gruppe die größten Gefäßdurchmesser. Eine Entwicklung mit einheitlichem Anstieg der 3 Gruppen wurde zwischen Woche 12 und Woche 20 festgestellt.

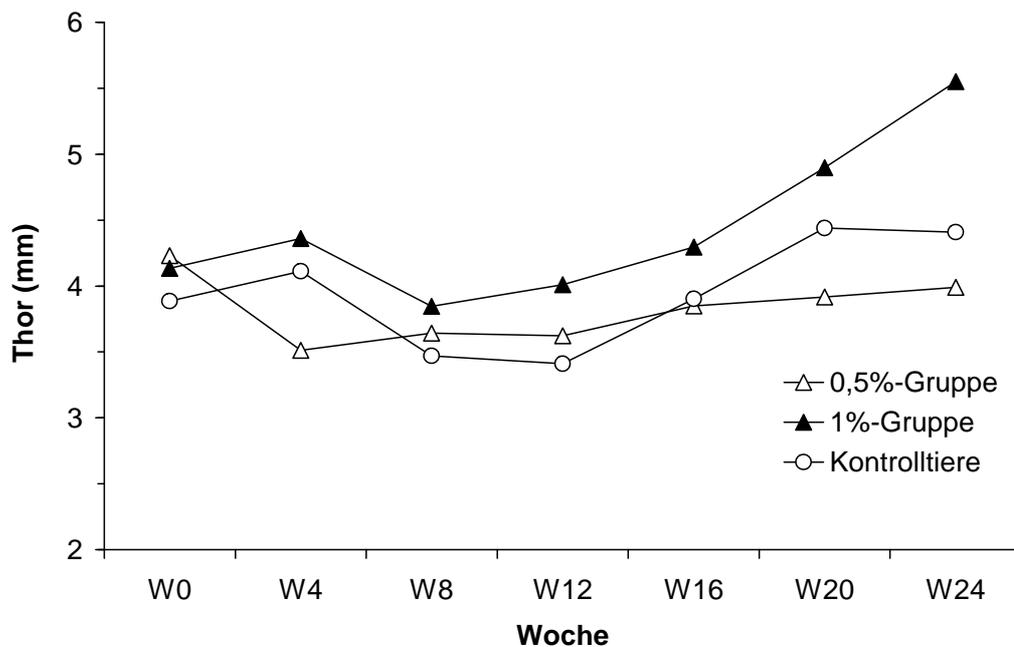


Abb. 33: Lumen der Aorta Thoracalis

Die Steigung der Regressionsgeraden im Bereich der Aorta Thoracalis (Tab. 5) war in der 1 %-Gruppe mit 0,144 am größten und in der 0,5 %-Gruppe mit -0,014 als einziger Steigungswert einer Regressionsgeraden im Versuch negativ. In der ANOVA wurde ein p-Wert von 0,079 ermittelt. Somit wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen knapp verfehlt.

Tab. 5 Steigung der Regressionsgeraden der Lumina der Aorta Thoracalis

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontrolltiere	0,0980
0,5 %-Tiere	-0,0149
1 %-Tiere	0,1441

Arteria Renalis und Aorta zwischen Ihren Abgängen

In der Arteria Renalis und der Aorta zwischen Ihren Abgängen wurden in der 1 %-Gruppe die größte Lumina gemessen. Die Kontrolltiere und die 0,5 %-Gruppe verhielten sich sehr ähnlich. Den Maximalwert erreichte die 1 %-Gruppe mit 2,40 mm in Wochen 24, den geringsten Durchmesser in diesem Bereich hatten die Kontrolltiere mit 1,61 mm in Woche 12. Die Vorzeichen der Steigungen zwischen den 7 Untersuchungen waren zwischen Woche 4 und 8 sowie 12 bis 20 gleich.

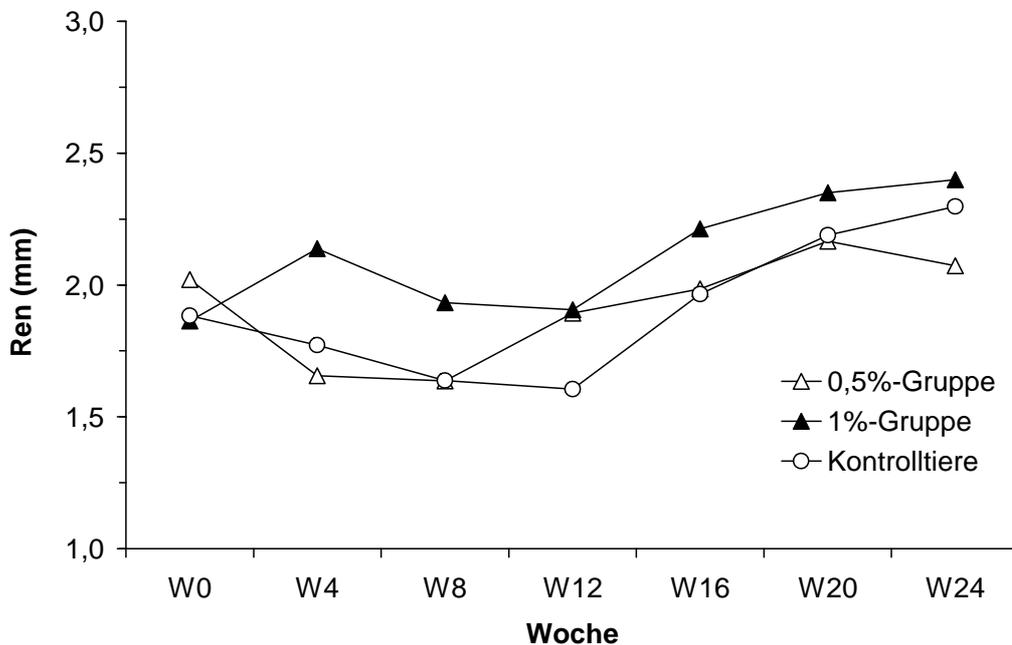


Abb. 34: Lumen der Arteria Renalis und der Aorta zwischen Ihren Abgängen

Verglichen mit Anderen Bereichen der Aorta waren die Steigungen der Regressionsgeraden (Tab. 6) der 3 Gruppen in diesem Bereich am ähnlichsten. Die ANOVA ermittelte einen p-Wert von 0,546 also keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 6 Steigung der Regressionsgeraden, der Lumina, der Arteria Renalis und der Aorta zwischen Ihren Abgängen

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontrolltiere	0,0810
0,5 %-Tiere	0,0415
1 %-Tiere	0,0775

Aorta Abdominalis

Im Bereich der Aorta Abdominalis entwickelte sich die Kontroll-Gruppe vom mit 2,07 mm kleinsten Durchmesser in Woche 0 zur Gruppe mit dem größten Durchmesser in Woche 24 mit 2,66 mm. Den Maximalwert in diesem Bereich erreichte in Woche 20 die 1 %-Gruppe mit 2,90 mm. In diesem Messbereich hatten die Steigungen nur zwischen Woche 12 und Woche 16 das gleiche Vorzeichen.

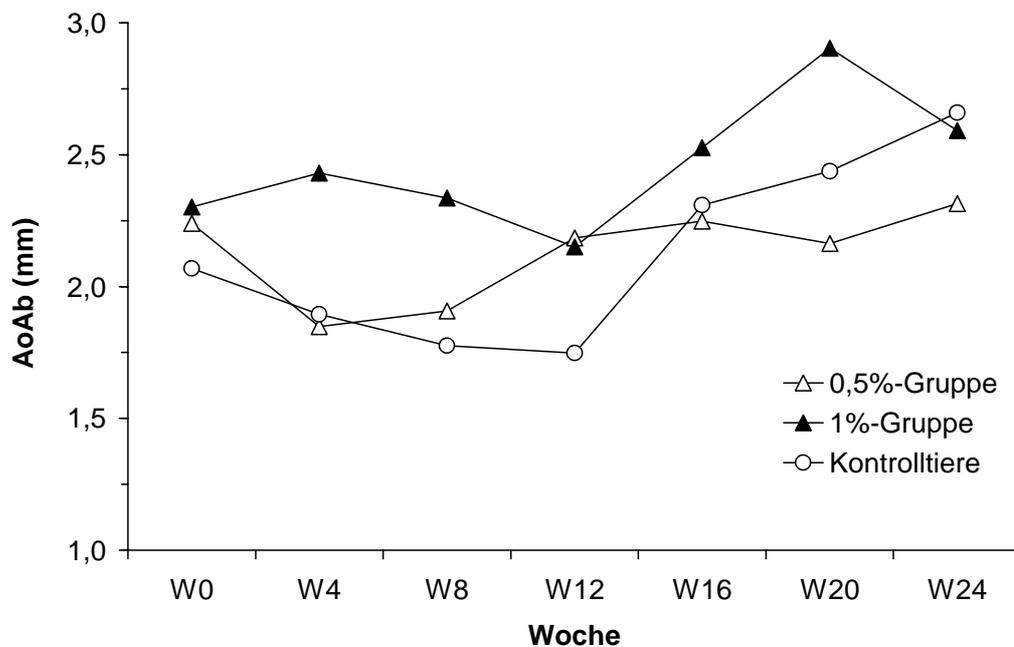


Abb. 35: Lumen der Aorta Abdominalis

Die Regressionsgerade mit der größten Steigung hatte im Bereich der Aorta Abdominalis die Kontroll-Gruppe (Tab. 7). Der Unterschied zwischen den Steigungen der Regressionsgeraden der Tiere in den einzelnen Gruppen war mit einem p von 0,407 nicht signifikant.

Tab. 7 Steigung der Regressionsgeraden der Lumina, der Aorta Abdominalis

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontrolltiere	0,1082
0,5 %-Tiere	0,0297
1 %-Tiere	0,0661

Iliaca

Die Mittelwerte der Gruppen schwankten in Bereich der Arteria Iliaca sehr. Den Höchstwert erreichte die 1 %-Gruppe mit 1,95 mm in Woche 8, den kleinsten Lumendurchschnitt hatte die Kontroll-Gruppe in Woche 4 mit 1,18 mm. Zwischen Woche 0 und 4 sowie Woche 16 bis 24 wiesen die Steigungen der 3 Gruppen ein einheitliches Vorzeichen auf.

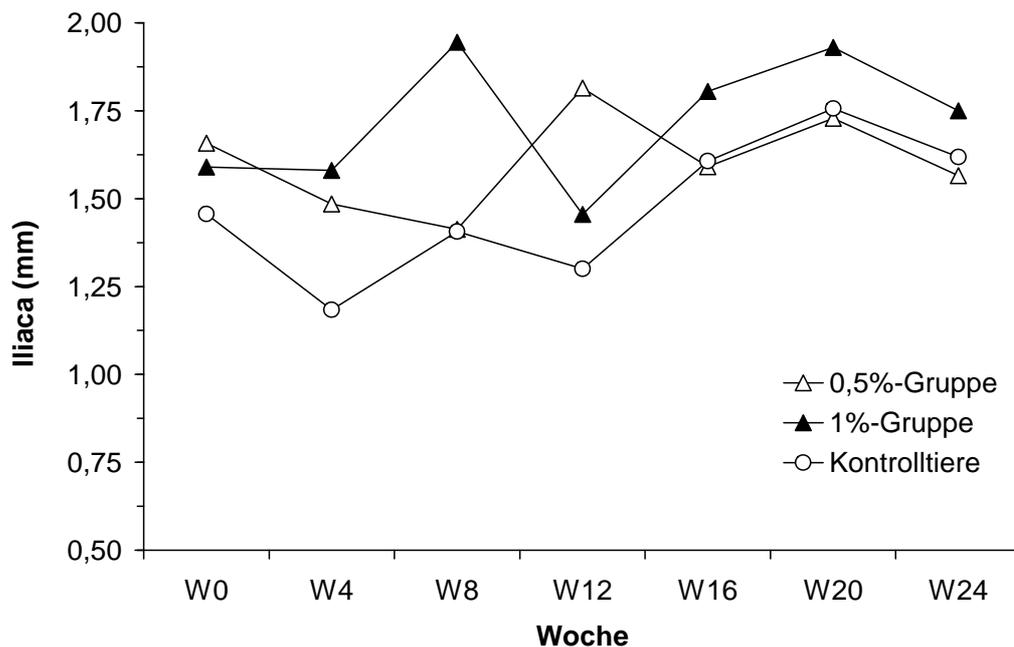


Abb. 36: Lumen der linken und rechten Arteria iliaca

Zwischen den Steigungen der Regressionsgeraden der 3 Gruppen (Tab. 8) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,575$).

Tab. 8 Steigung der Regressionsgeraden der Lumina, der Iliacalgefäße

Gruppe	Steigung der Regressionsgeraden
Kontrolltiere	0,0550
0,5 %-Tiere	0,0067
1 %-Tiere	0,0371

3.6 Morphologische Auswertung der Gefäßpräparate

Kapitel 3.6 stellt die morphologische Auswertung der Gefäßpräparate der Abgänge des Aortenbogens, des Aortenbogens, der Aorta Thoracalis und der Nierengefäße mit der Aorta zwischen den Nierenarterienabgängen dar. Die Aorta Abdominalis und die Iliacalgefäße werden nicht dargestellt, da in diesen Bereichen morphologisch keine Plaques feststellen ließen.

3.6.1 Gefäßdurchmesser

Abb. 37 zeigt die Mittelwerte der Lumendurchmesser von den Abgängen des Aortenbogens, des Aortenbogens, der Aorta Thoracalis und der Nierengefäße mit der Aorta zwischen den Nierenarterienabgängen.

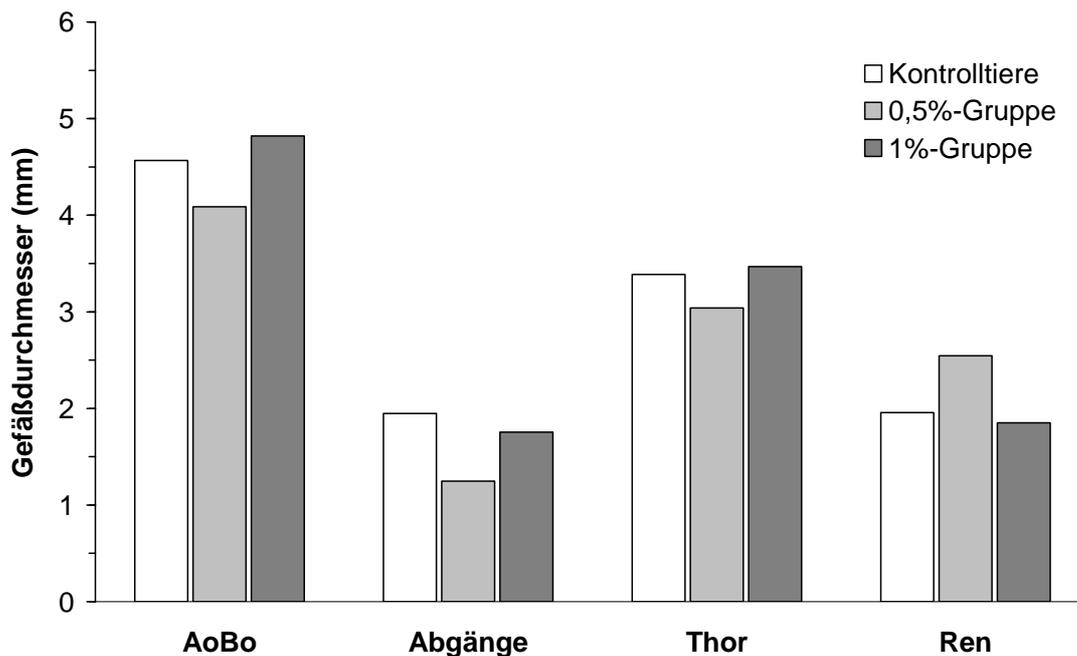


Abb. 37: Mittelwerte der Gefäßdurchmesser in den 3 Versuchsgruppen an verschiedenen Stellen des Gefäßsystems

Aortenbogen

Im Aortenbogen unterschieden sich die Lumendurchmesser der 0,5 %- und der 1 %-Gruppe ($p < 0,01$) signifikant voneinander. Zur Kontroll-Gruppe weist weder die 0,5 %- noch 1 %-Gruppe einen signifikanten Unterschied auf.

Abgänge des Aortenbogens

Im Bereich der Abgänge des Aortenbogens sind die Durchmesser der 0,5 %-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ($p < 0,01$) sowie im Vergleich zur 1 %-Gruppe ($p < 0,05$) signifikant kleiner. Die Werte der Kontroll-Gruppe und der 1 %-Gruppe waren nicht unterschiedlich.

Aorta Thoracalis

In der Aorta Thoracalis verhielten sich die Durchmesser wie die der Abgänge des Aortenbogens. Wieder sind die Werte der 0,5 %-Gruppe signifikant kleiner als die der Kontroll-Gruppe ($p < 0,001$) und der 1 %-Gruppe ($p < 0,001$). Die Kontroll-Gruppe und die 1 %-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Nierenarterien und Aorta zwischen ihren Abgängen

Im Bereich der Nierenarterien und ihrer Abgänge (Abb. 37) ist der Durchmesser der 0,5 %-Gruppe größer als der der Kontroll-Gruppe und der 1 %-Gruppe. Dies liegt daran, dass die Präparate der Nierenarterienabgänge der 0,5 %-Gruppe morphologisch nicht auswertbar waren und dadurch ein zu großer Wert errechnet wurde. Jedoch zeigt sich selbst beim Vergleich dieser erhöhten Werte keine signifikante Erhöhung der Gefäßdurchmesser der 0,5 %-Gruppe ($p = 0,0739$).

3.6.2 Wandstärke der Gefäße

Die cholesteringefütterten Tiere zeigten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in allen Gefäßabschnitten eine deutlich verdickte Gefäßwand (Abb. 38). Die großen Standardabweichungen der Werte der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe zeigen, die von Messpunkt zu Messpunkt sowie von Kaninchen zu Kaninchen stark schwankende Verdickungen der Gefäßwand (Tab. 9). Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe sind die Standardabweichungen der cholesteringefütterten Tiere in jedem Messbereich der Aorta höher. Da der Ermittlung der Wandstärke die gleichen Präparate wie der Bestimmung der Durchmesser zugrunde liegen, liegt auch hier wieder eine Verzerrung der Werte vor und die Wandstärke der 0,5-Gruppe im Bereich der Nierenarterien und der Aorta zwischen ihren Abgängen kann nicht verglichen werden.

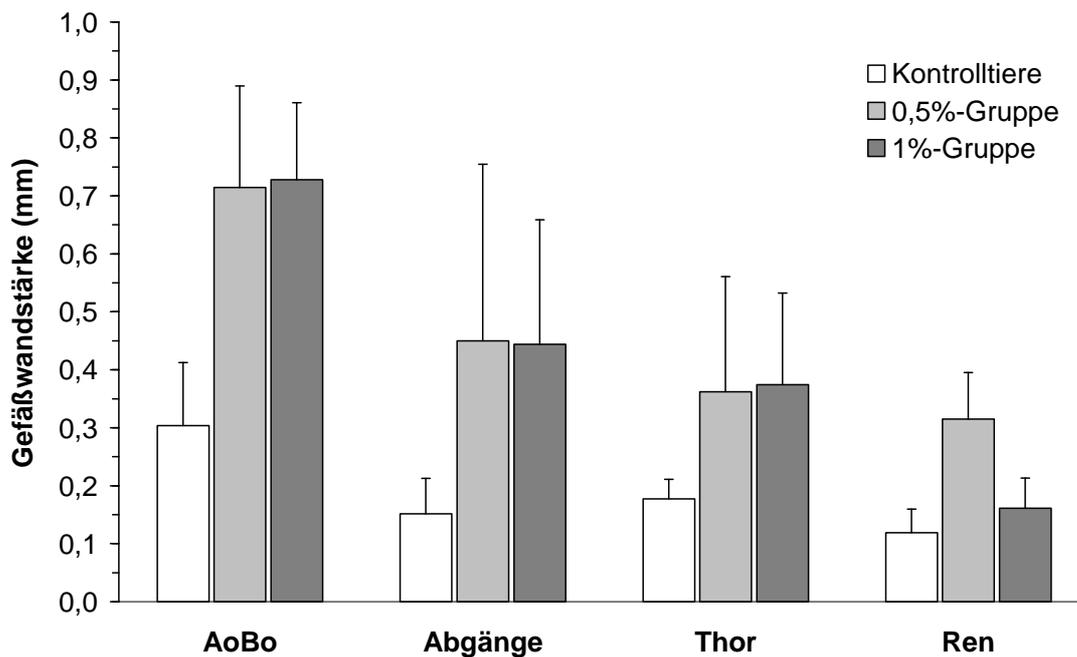


Abb. 38 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Gefäßwandstärke, der 3 Versuchsgruppen an verschiedenen Stellen des Gefäßsystems.

Tab. 9 Standardabweichung der Versuchsgruppen in mm und % der Kontroll-Gruppe

	Kontroll-Gruppe	0,5 %-Gruppe	1 %-Gruppe
AoBo	0,108	0,175	0,1329
(% Kontroll-Gruppe)	(100 %)	(161 %)	(122 %)
Abgänge	0,060	0,304	0,214
	(100 %)	(502 %)	(354 %)
Thor	0,033	0,198	0,157
	(100 %)	(591 %)	(469 %)
Ren	0,040	0,080508164	0,052
	(100 %)	(197 %)	(128 %)

Aortenbogen

Im Aortenbogen unterschieden sich die Wandstärken der cholesteringefütterten Tiere von den Werten der Kontroll-Gruppe (0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe $p < 0,001$), während zwischen den beiden Gruppen bei einem p von $> 0,5$ kein signifikanter Unterschied bestand.

Abgänge des Aortenbogens

Die Wandstärken der den Aortenbogen Abgänge zeigten ähnliche Wert wie die des Bogens selber. Mit einem p von jeweils $< 0,05$ unterschieden sich die 0,5 %-Gruppe und die 1 %-Gruppe signifikant von der Kontroll-Gruppe. Zwischen den cholesteringefütterten Tieren wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Aorta Thoracalis

In der Aorta Thoracalis wurden die geringsten p-Werte zwischen den cholesteringefütterten Tieren (p jeweils $<0,001$) und der Kontroll-Gruppe berechnet. Bei einem p von $>0,05$ unterschieden sich die 0,5 %- und die 1 %-Gruppe sich auch in diesem Gefäßabschnitt nicht.

Nierenarterien und Aorta zwischen ihren Abgängen

Die Wandstärken im Bereich der Nierenarterien und der Aorta zwischen ihren Abgängen der 0,5 %-Gruppe sind wegen fehlender Präparate nicht interpretierbar. Die 1 %-Gruppe und die Kontroll-Gruppe unterschieden sich bei einem p von $>0,05$ nicht signifikant voneinander.

3.7 Analyse der atherosklerotischen Plaques

Die gefundenen Plaques können aufgrund ihrer Morphologie (s.auch Kap. 3.6) und der hier beschriebenen Lipid-, Kalk- und Makrophagenanteile durchgehend als Läsionen vom Typ III und IV identifiziert werden.

Lipidanteil an der Plaque

Bei der Untersuchung der Plaques im Aortenbogen wurde ein Lipidanteil von $63,2 \pm 1,8 \%$ bei der 0,5 %-Gruppe und $63,4 \pm 1,0 \%$ bei der 1 %-Gruppe gemessen (Abb. 39). In der Aorta Thoracalis ergab sich für die 0,5 %-Gruppe ein Lipidgehalt von $62,2 \pm 2,1 \%$ und $63,5 \pm 2,0 \%$ für die 1 %-Gruppe. Die Gruppen unterschieden sich weder im Aortenbogen noch in der Aorta Thoracalis signifikant.

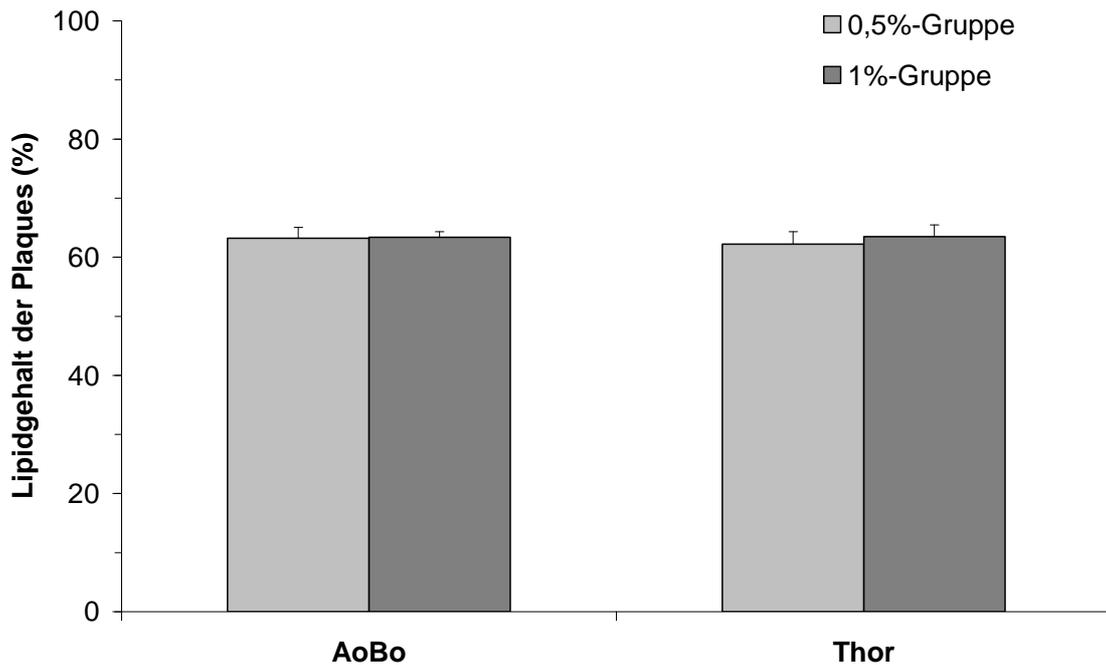


Abb. 39: Durchschnittlicher Lipidanteil an Plaques der 0,5 %-Gruppe und der 1 %-Gruppe im Aortenbogen und der Aorta Thoracalis in Prozent.

Makrophagenanteil der Plaques

Ähnlich wie schon beim Lipidgehalt ergaben sich auch für den Anteil an Makrophagen in der Plaque hohe Werte (Abb. 40). Dabei wurde für die 0,5 %-Gruppe $62,1 \pm 1,5$ % im Aortenbogensegment 1, $61,2 \pm 2,2$ % im Segment 3 und $60,3 \pm 2,4$ % im 1. Aorta Thoracalis Segment gemessen. In der 1 %-Gruppe wurde $61,5 \pm 3,0$ % im Aortenbogensegment 1, $60,9 \pm 2,9$ % im Segment 3 und $61,4 \pm 2,9$ % im 1. Aorta Thoracalis Segment gemessen. Auch hier konnte mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied zwischen der 0,5 %- und der 1 %-Gruppe festgestellt werden.

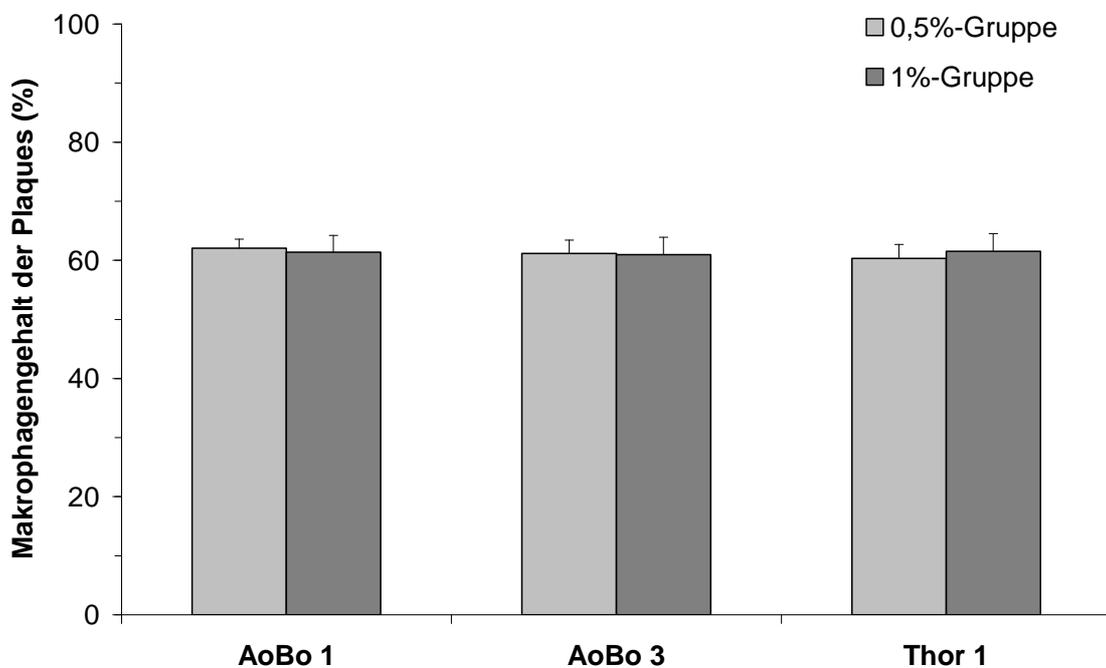


Abb. 40: Durchschnittlicher Makrophagenanteil der Plaques in Prozent.

Kalkanteil der Plaques

Bei der Auswertung der nach von Kossa gefärbten Präparate konnte keine relevante Verkalkung der atherosklerotischen Läsionen festgestellt werden.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Messungen der 3 Versuchsgruppen wurden miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht (Tab. 10).

- ▲ signifikante Erhöhung des Messwertes in der jeweiligen Gruppe
- ▼ signifikante Verringerung des Messwertes in der jeweiligen Gruppe
- kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

Tab. 10 Zusammenfassung der Ergebnisse

	0,5 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. 0,5 %-Gruppe
Körpergewicht (W 0-24)	▼	▼	—
Cholesterin- Aufnahme (W 0-16)	▲	▲	▲
LDL (W 0-16)	▲	▲	—
LDL (W 16-24)	▲	▲	—
HDL (W 0-16)	—	—	▼
HDL (W 16-24)	—	—	—
VLDL (W 0-16)	—	▲	—
VLDL (W 16-24)	▲	▲	—
Hb (W 0-16)	▼	▼	▼

Tab. 10 Fortsetzung

	0,5 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. 0,5 %-Gruppe
Hb (W 16-24)	—	—	—
Lebergewicht (absolut) / (%/KG)	— / —	— / —	— / —
Lungengewicht (absolut) / (%/KG)	— / —	— / —	— / —
Nierengewicht (absolut) / (%/KG)	— / —	— / ▲	— / —
Milzgewicht (absolut) / (%/KG)	— / —	— / —	— / —
Herzgewicht (absolut) / (%/KG)	— / —	— / —	— / —
Durchmesser der Abgänge (CT)	—	—	—
Durchmesser des AoBo (CT)	—	—	—
Durchmesser der Thor (CT)	—	—	—
Durchmesser der Ren (CT)	—	—	—
Durchmesser der AoAb (CT)	—	—	—
Durchmesser der Ili (CT)	—	—	—
Durchmesser des AoBo (Histologie)	—	—	▲

Tab. 10 Fortsetzung

	0,5 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. Kontroll- Gruppe	1 %-Gruppe vs. 0,5 %-Gruppe
Durchmesser der Abgänge (Histologie)	▼	—	▲
Durchmesser der Thor (Histologie)	▼	—	▲
Durchmesser der Ren (Histologie)	Nicht Auswertbar	—	Nicht Auswertbar
Wandstärke des AoBo (Histologie)	▲	▲	—
Wandstärke der Thor proximal (Histologie)	▲	—	—
Wandstärke der Thor distal (Histologie)	—	—	—

4 Diskussion

4.1 Literaturübersicht

4.1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine progrediente Erkrankung, die durch die Anhäufung von Lipiden und fibrösen Elementen in der Intima und Media mittlerer und großer Arterien sowie damit einhergehenden entzündlichen Prozessen gekennzeichnet ist.^{1,2,3}

Eine folgenschwere Komplikation der Atherosklerose ist der Verschluss betroffener Arterien, entweder durch den progredienten Verschluss des Gefäßlumens durch stenosierendes Plaquewachstum oder den Verschluss distal der atherosklerotischen Veränderung gelegenen Arterienabschnitte infolge der Ruptur einer instabilen Plaque. Die klinische Manifestation dieser Vorgänge ist je nach Lage des Verschlusses unterschiedlich. Am Herzen führt die Atherosklerose der Herzkranzgefäße zur koronaren Herzkrankheit (KHK), die sich als Herzinfarkt, als Angina pectoris (AP), als Herzrhythmusstörung oder auch als ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzversagen und im plötzlichen Herztod manifestieren kann. Weitere Folgen der Atherosklerose können Schlaganfall, Bluthochdruck, renale Hypertonie und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sein.³⁴

In den westlichen Industrieländern sowie in Japan ist die Atherosklerose mit ihren resultierenden klinischen Manifestationen die häufigste Todesursache. Hier sind 50 % aller Todesfälle, ab einem erreichten Lebensalter von 75 Jahren sogar über 70 % der Todesfälle darauf zurückzuführen. Aber auch in den Entwicklungsländern steigt die Inzidenz der KHK an. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die KHK bis 2010 auch dort die häufigste Todesursache sein.^{35,36,37}

Die Atherosklerose ist keine „neue“ Erkrankung. In 3500 Jahre alten ägyptischen Mumien wurden atherosklerotische Läsionen nachgewiesen.

Schon Hippokrates (469-377 v. Chr.) und Erasistratos (ca. 300 v. Chr.) haben mit dem plötzlichen Herztod sowie der Claudicatio intermittens zwei typische atherosklerotische Symptome beschrieben. Der Bezug zwischen Degenerationen der Koronargefäße und der Angina pectoris wurde 1799 erstmals hergestellt. Im Jahr 1835 führte Lobstein in seinem „Lehrbuch der pathologischen Anatomie“ den Begriff „Atherosklerose“ ein, und 1914 wurde die Bedeutung der Ansammlung von Cholesterin in den Gefäßwänden für die Entwicklung der Atherosklerose zum ersten Mal durch Anitschkow beschrieben. Anitschkow forschte am cholesteringefütterten Kaninchen, einen Tiermodell für die Atheroskleroseforschung, dem auch heute noch eine große Bedeutung auf diesem Gebiet zukommt. Seine Arbeiten markieren den Beginn der modernen Atheroskleroseforschung. Auf morphologischen, immunhistologischen und molekularen Methoden basierend folgten viele wichtige Ergebnisse wie z. B. die Entdeckung der LDL-Rezeptoren oder die response to injury Hypothese von Ross and Glomset.^{38,39}

4.1.2 Klassifikation und Pathomechanismus der Atherosklerose

Eine einheitliche Beschreibung atherosklerotischer Veränderungen und damit eine Klassifikation der Läsionen ist von fundamentaler Bedeutung für die Atheroskleroseforschung, da sie die Vergleichbarkeit von Ergebnissen ermöglicht. Die heute gängige Einteilung geht im Wesentlichen auf die von Sary et al. und der American Heart Association (AHA) 1992 vorgestellten Klassifikation zurück und umfasst acht Stadien, die sich morphologisch und pathophysiologisch unterscheiden (Tab. 11).^{24,25,26,27}

Frühe Läsionen

Typ I und II Läsionen werden als frühe Läsionen bezeichnet und in der Literatur zusammenfassend auch „fatty streaks“ genannt.

Die Typ I Läsion ist das erste erkennbare Zeichen atherosklerotischer Veränderungen in der Gefäßwand. Sie fällt durch kleine, vereinzelte Makrophagenherde und Lipidtröpfchen enthaltende Makrophagen (Schaumzellen) auf. In Folge kommt es zu einer adaptiven Verdickung der Intima. Diese Veränderungen sind minimal, makroskopisch kaum sichtbar und bereits bei 45 % aller acht Monate alten Säuglinge nachweisbar.

In Typ II Läsionen nimmt sowohl die Zahl der Makrophagen ohne als auch die der Makrophagen mit Lipideinschlüssen zu. Die Schaumzellen organisieren sich zu makroskopisch als gelbe Steifen sichtbaren Schaumzellbeeten. Diese Steifen gaben den frühen Läsionen den Namen „fatty streaks“. Zudem können auch die glatten Muskelzellen der Intima im Stadium II Lipidtröpfchen enthalten.

Intermediäre Läsion

Die intermediäre Läsion (Typ III) wird als Prä-Atherom bezeichnet und ist durch das Auftreten von extrazellulären Lipiden gekennzeichnet. Diese Lipide sammeln sich in den tiefen Schichten der Intima und bilden kleine Zusammenschlüsse, die makroskopisch erkennbar sind und beginnen die Matrix der Zellwand zu ersetzen. Die Wandstärke nimmt hierdurch bemerkbar zu.

Fortgeschrittene Läsionen

Den weiter fortgeschrittenen Läsionen (Typ IV, V, VI, VII und VIII) ist gemeinsam, dass die Gefäßwand strukturell gestört ist und dass klinische Symptome auftreten können, jedoch nicht müssen. Die Typ VI Läsion hat die am meisten ausgeprägte Tendenz symptomatisch zu werden und wird am häufigsten als Ursache tödlicher Ereignisse identifiziert.

Die Typ IV Läsion, das Atherom ist durch einen lipidreichen Kern charakterisiert, der durch den Zusammenschluss der extrazellulären Lipidpools entsteht. Die Gefäßwand ist deutlich verdickt, stenosierte das Gefäßlumen

jedoch noch nicht klinisch relevant. Rupturen und atherothrombotische Ereignisse wurden berichtet, sind aber nicht typisch für dieses Stadium.

Das Fibroatherom, die Typ V Läsion, unterscheidet sich vom Atherom durch das Vorhandensein einer den Lipidkern zum Lumen hin abgrenzende fibrösen Kappe, welche das Hauptcharakteristikum eines Fibroatheroms ist und woher es seinen Namen hat. Des Weiteren ist der Lipidkern im Vergleich zum Atherom größer. Die Typ V Läsion ist am instabilsten und ist am ehesten rupturgefährdet. Die folgenden drei Läsionstypen entstehen auf der Basis der Typ V Läsion.

Wenn die fibröse Kappe des Fibroatheroms einreißt und der Inhalt des Kerns in Kontakt mit Blut kommt, spricht man von einer Typ VI Läsion, der so genannten thrombohämorrhagischen Komplikation. Durch die dann stattfindende Gerinnungsaktivierung mit Bildung eines Clots kann es in dieser Situation zur rapiden Verengung oder zum kompletten Verschluss des Gefäßlumens kommen.

Bei der kalzifizierten Läsion (Typ VII) bleibt die fibröse Kappe erhalten, jedoch verändert sich der Lipidkern. Nekrosen im Kern verkalken und verhärten die Beschaffenheit der Arterien. Diese Kalzifizierungen sind makroskopisch sichtbar sowie tastbar und haben zum Begriff „Arterienverkalkung“ geführt.

Als Endzustand der atherosklerotischen Veränderungen ist die Typ VIII Läsion, die fibrotische Läsion anzusehen. Sie ist ein narbiger Ausheilungszustand, in dem zellarmes kollagenes Bindegewebe vorherrscht.

Tab. 11 Schematische Darstellung der Läsionen vom Typ I bis IV nach Stary et al. 1995.⁴⁰

Läsionsstyp	Histologisches Bild	Wachstum	Auftreten	Klinik
Typ I (Initialläsion) kleine, isolierte Makrophagenherde und Makrophagen, die Lipidtröpfchen enthalten		Wachstum hauptsächlich durch Akkumulation von Lipiden	ab dem 1. Lebensjahr	stumm
Typ II (fatty streak) Schaumzellen organisieren sich zu makroskopisch als gelbe Streifen sichtbaren „Schaumzellbeeten“				
Typ III (Intermediärläsion) extrazelluläre Lipide			ab dem 3. Lebensjahrzehnt	
Typ IV (Atherom) lipidreicher Kern, der durch den Zusammenschluss der extrazellulären Lipidpools entsteht				
Typ V (Fibroatherom) fibröse Kappe, die den Lipidkern zum Lumen abgrenzt		beschleunigte Muskel- und Kollagenbildung	ab dem 4. Lebensjahrzehnt	stumm oder auffällig
Typ VI (Atherothrombose) thrombohämorrhagische Komplikation		Ruptur Blutung Thrombus		

4.1.3 Plaquestabilität

Atherosklerotische Läsionen weisen häufig einen Aufbau aus einem weichen, lipidreichen, so genannten atheromatösen Kern, sowie aus hartem, kollagenreichem, sklerotischem Gewebe auf. In dieser Konstellation wird Bindegewebe als stabilisierende Komponente angesehen, während der atheromatöse Kern der Läsion destabilisierend wirkt. Meist weisen Gefäße mit instabilen Plaques ein immer noch gut durchgängiges Lumen auf. Die Plaques haben einen lipidreichen Kern und eine dünne, leicht verletzliche, fibröse Kappe. Im Kern kommen hauptsächlich lipidreiche Makrophagen (Schaumzellen) vor, von denen neben Elastin und Kollagenase ein prokoagulierender Faktor, der sogenannte Tissue Factor (TF), exprimiert wird. Dieser Tissue Factor löst bei Kontakt mit Blut eine Thrombusbildung aus. Daher ist die fibröse Kappe eines Fibroatheroms von entscheidender Bedeutung für dessen Stabilität, da sie verhindert, dass der Tissue Factor und das Blut in Kontakt kommen und sich dabei ein Thrombus bildet, der zu Gefäßverschlüssen führen kann.^{41,42}

Die fibröse Kappe ist aufgebaut aus einer dichten extrazellulären Matrix mit den Proteinbestandteilen Kollagen Typ I, Kollagen Typ III und Elastin, die von glatten Muskelzellen synthetisiert werden. Das Einreißen der fibrösen Kappe einer atherosklerotischen Läsion mit Thrombusbildung gilt als die häufigste Ursache eines akuten arteriellen teilweisen oder kompletten Gefäßverschlusses. Das Risiko des Einreißen eines Atheroms nimmt in Abhängigkeit von der Stärke der fibrösen Kappe und der zunehmenden Größe des Lipidkerns zu. Das größte Risiko einer Plaqueruptur besteht für lipidreiche Fibroatherome mit dünner Kappe und erhöhter Entzündungsaktivität die durch eine erhöhte Makrophageninfiltration gekennzeichnet sind. Durch Scherkraftwirkung auf die Typ IV oder Typ V Läsionen entstehen Fissuren in der Intima. Dies kann unter Umständen auch bei risikoarmen Fibroatheromen geschehen. Dadurch kommt es zu Hämatomen, Ablagerung von thrombotischem Material, einer schnellen Ausdehnung der Läsion und schließlich zu klinischen Symptomen.^{43,44,45,46,47}

Fissuren entstehen vorwiegend in Plaques mit hohem Rupturrisiko. Insgesamt gehören nur 10-20 % aller Läsionen (dünne Kappe, großer Lipidkern) dieser Gruppe an, sind aber für 80-90 % der akuten klinischen Ereignisse verantwortlich.⁴⁶

Allerdings werden thrombotische Ablagerungen nicht nur durch Einrisse der Läsionsoberfläche verursacht, sondern auch durch einen Verlust von funktionstüchtigen Endothelzellen oder durch Veränderungen im Blutfluss. Durch ständiges Fortschreiten der Lipidablagerungen bzw. Ablagerungen thrombotischen Materials auf Intimafissuren kann sich das Gefäßlumen weiter verengen. Weiterhin wirkt eine erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration aktivierend auf die Plättchenfunktion, was die Thrombusbildung fördert.⁴⁸

Als Folge der Koronarstenose kommt es zum chronischen koronaren Syndrom bzw. zur KHK. Eine Zunahme des Stenosegrades und ein allmählicher Gefäßverschluss müssen nicht zwangsläufig einen Infarkt nach sich ziehen, da bei langsamer Okklusion adaptive Mechanismen den drohenden Verschluss zu kompensieren versuchen. Zu diesen Mechanismen werden unter anderem die Bildung von Kollateralen, die ischämische Wiederversorgung sowie Remodelling-Effekte innerhalb der Gefäßwand gezählt. Aber auch kleinere Thromben können gefährlich werden, wenn sie sich zu einem großen intraluminalen Thrombus zusammenschließen, der den plötzlichen Verschluss eines Gefäßes verursacht. Dadurch kann z. B. eine instabile Angina pectoris oder ein Myokardinfarkt ausgelöst werden.^{7,49}

Da etwa der Hälfte aller Infarkte in gering stenosierte Gefäßen (bis maximal 50 %) und nur 15 % der Infarkte in hochgradig stenosierte Gefäßen (über 70 %) entstehen, muss der Beurteilung der Plaquemorphologie große Bedeutung zugesprochen werden. Dies wird auch durch die angiographischen Untersuchungen von Giroud et al.⁵⁰ belegt. Von den in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen 52 % einen Stenosegrad von <20 % auf. Bei keinem Patienten konnte ein Stenosegrad >90 % in dem Koronarsegment

nachgewiesen werden, welches für den nachfolgenden Infarkt ausschlaggebend war.^{51,52,50,53}

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Aufbrechen kleiner Plaques mit dünner fibröser Kappe, aktiver Entzündung und hohem Cholesteringehalt von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese des akuten Myokardinfarkts oder anderer akuter arterieller Verschlussereignisse (z. B. zerebrale Ereignisse) ist. Im Gegensatz dazu kommt es bei schon lange bestehenden hochgradigen Stenosen, die möglicherweise zum kompletten Verschluss des betroffenen Gefäßes führen, zu keinem oder einem stummen Infarkt, da sich Kollateralkreisläufe gebildet haben. Bei ca. 50 % der Herzinfarkte ist das Infarktereignis das Erstsymptom der koronaren Herzerkrankung, der Patient litt also bis zu diesem Ereignis unter keiner typischen Beschwerdesymptomatik. Eine Früherkennung risikoreicher Läsionen durch verschiedene diagnostische Methoden (MRT, MDCT, EBCT, Angiographie und andere) ist, wie diese Zusammenhänge zeigen, von großer Bedeutung, um plötzlich auftretende Ereignisse frühzeitig zu erkennen und diese eventuell zu verhindern.^{54,55,56}

4.1.4 Bedeutung der CT für die Koronararterienerkrankungen

Die klinische Bedeutung der Erkrankung der Herzkranzgefäße hat die Entwicklung der Methoden zur nicht-invasiven Darstellung des Herzens und seine Blutversorgung in den letzten Jahren stark vorangetrieben. Im Folgenden werden die gängigen klinischen Anwendungsgebiete der CT-gestützten kardialen Bildgebung beschrieben.²²

Koronares Kalzium-Scoring

Das erste Scoring-System wurde 1990 von Agatston et. al.⁵⁷ beschrieben und beruhte auf der Kombination der Anzahl der gefundenen Kalziumdepots, ihrer Röntgendichte (in Hounsfield Einheiten (HE)) und ihrer Lokalisation. Die

allgemein gültigen Grenzwerte sind: 0 HE für kein koronares Kalzium, 1-100 HE für milde Atherosklerose, 100-400 HE für mäßige Atherosklerose und >400 HE für umfangreiche koronare Kalziumdepots.

Viele Studien haben die Nützlichkeit des koronaren Kalzium-Scorings zur Quantifizierung der koronaren Atherosklerose gezeigt. Es hat eine hohe Sensitivität und eine hohe negative Voraussagewahrscheinlichkeit ($\geq 80\%$) für die koronare Gefäßerkrankung, kann jedoch die kritische Stenose (culprit lesion) oder instabile, nicht-kalzifizierte Plaques nicht erkennen. Dies liegt vor allem daran, dass die culprit lesion nicht zwingend die meist „verkalkte“ Stelle sein muss und dass atherosklerotische Plaques im Stadium V nach Stary am instabilsten sind, aber erst im Stadium VII viel Kalk eingelagert haben.^{40,58}

Die Aussagekraft der CT-gestützten Bestimmung der koronaren Kalziumlast wurde vom Expertenkonsens der American Heart Association und des American College of Cardiology zusammengefasst:²²

- Ein negatives Testergebnis macht die Anwesenheit atherosklerotischer Plaques, einschließlich instabiler Plaques sehr unwahrscheinlich.
- Ein negatives Testergebnis ist bei Vorhandensein einer signifikant stenosierenden Gefäßerkrankung sehr unwahrscheinlich.
- Die meisten Patienten mit einem negativen Testergebnis haben angiographisch unauffällige Herzkranzgefäße.
- Ein negatives Testergebnis könnte mit einem niedrigen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zwei bis fünf Jahren in Einklang stehen.
- Ein positives CT bestätigt das Vorhandensein einer Plaque in den Herzkranzgefäßen.
- Je größer die Menge an Kalzium ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden koronaren Gefäßerkrankung,

jedoch besteht keine 1-zu-1-Beziehung und die Ergebnisse müssen nicht ortsspezifisch sein.

- Das Gesamtkalzium korreliert am stärksten mit der Anzahl der atherosklerotischen Plaques, die wahre Plaqueanzahl wird jedoch unterschätzt.
- Ein hoher Kalzium-Score könnte mit einem mäßig erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zwei bis fünf Jahren einhergehen.

Das koronare Kalzium-scoring war in den letzten zwei Dekaden eine Domäne des Elektronenstrahl-CTs, wird jedoch, seit die Multidetektor-CTs wesentlich schneller geworden sind und die EBCT mehr und mehr ersetzt, heutzutage größtenteils mit MDCTs durchgeführt. Die Ergebnisse der MDCTs korrelieren gut mit denen der EBCTs.⁵⁹

Kontrastverstärkte CT-Koronarangiographie

Abnormalitäten der Herzkranzgefäße sind oft der Grund für den plötzlichen Herztod, speziell bei jungen, sportlichen Menschen. Die Informationen über Ursprung und den anatomischen Verlauf aberranter Gefäße, die ein MDCT liefert, übertreffen die der konventionellen Angiographie. Die Aussagekraft von MRT Untersuchungen ist in Bezug auf die distalen Herzkranzgefäße limitiert. Deswegen ist das CT das bevorzugte Instrument zur Darstellung von Anomalien der Herzkranzgefäße sowie von kleinen Kollateralgefäßen und Fisteln.²²

Darstellung der Koronararterien

Wegen der hohen Prävalenz der KHK in der westlichen Welt ist das Interesse an einer nicht-invasiven Evaluierung der Herzkranzgefäße groß. Jedoch ist dies wegen ihrer geringen Größe, der geschlängelten 3-dimesionalen Anatomie und der Tatsache, dass sie sich stetig und schnell bewegen, noch keinem Cut-plane

Instrument gelungen. Die kontrastverstärkte CT-Koronarangiographie liefert im Vergleich zum MRT eine gute Kombination aus Erfassungsgeschwindigkeit, räumlicher Auflösung und Zuverlässigkeit und erfüllt derzeit die Erfordernisse der nicht-invasiven morphologischen Darstellung der Herzkranzgefäße am besten.

An der Verbesserung der Genauigkeit der CT-Koronarangiographie zur nicht-invasiven Detektion von Stenosen in den Herzkranzgefäßen wird derzeit geforscht. Die Sensitivität von 4- und 16-Zeilen CTs zur Detektion von koronaren Stenosen (> 50 % des Gefäßlumens) der proximalen Gefäße liegt zwischen 80 % und 90 %. Jedoch wurden, um diese Ergebnisse zu erreichen, Patienten oder Gefäße ausgeschlossen, die die nötige zeitliche und räumliche Auflösung nicht hatten. Des Weiteren spiegelten die Auswahlkriterien nicht immer den klinischen Bedarf wider.^{22,60,61}

Darstellung von koronaren Bypässen

Die nicht-invasive Evaluierung der Durchgängigkeit oder des Verschlusses eines Bypasses ist ein weiteres Feld, auf dem die Möglichkeiten der MDCT erprobt werden. Die Beurteilung eines Bypasses lässt sich aber laut Lu et al.⁶² nicht auf „durchgängig“ oder „verschlossen“ reduzieren, sondern muss eine komplexe, funktionale Beurteilung des Flusses durch den Bypass sowie eine genaue Darstellung des Bypasses und der distalen Anastomose beinhalten. Diesen Ansprüchen konnten in älteren Arbeiten die 4-Zeilen-Geräte und das EBCT nicht gerecht werden. Erste Erfahrungen mit der neuen Generation der 64-Zeilen MDCTs lassen vermuten, dass diese Technik in der Lage sein könnte, eine Bildqualität zu liefern, die zur Beurteilung von Bypässen ausreicht.^{62,63,22}

Darstellung von koronaren Stents

Die Anzahl an Patienten, welche sich einer Koronarangioplastie mit Stentimplantation unterziehen, steigt ständig, weswegen an der Beurteilung dieser Stents mittels MDCT geforscht wird. Die Schwierigkeit bei der

Beurteilung des Stentlumens ist die Bildung einer neuen Intima im Stentlumen. Die Prozesse im Stentlumen sind aufgrund unzureichender zeitlicher und geringer räumlicher Auflösung und wegen Abschwächungen innerhalb des Stents, die auf Artefakte, verursacht durch die Metallstruktur des Stents zurückzuführen sind, schwer zu beurteilen. Die Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung in den letzten Jahren haben nicht zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit geführt. So wurden in einer Studie von Herzog et al.²² an einem 64-Zeilen MDCT bei einer räumlichen Auflösung von 0,4x0,4x0,3 mm und einer zeitlichen Auflösung von 82-164 ms die Stenose überschätzt und das freie Lumen unterschätzt. Die Gruppe kommt zu dem Ergebnis, dass die räumliche Auflösung das größere Problem darstellt. Eine weitere Arbeit von Maintz et al.⁶⁴ sagt aus, dass die Artefakte, die von den Metallstreben des Stents verursacht werden, eines der größten Hindernisse der Darstellung von koronaren Stents mit Hilfe des MDCT sind. Aus diesen Gründen wird die Darstellung von koronaren Stents mittels MDCT in der klinischen Routine derzeit nicht durchgeführt.^{22,64,65}

4.1.5 Plaquedarstellung

Um atherosklerotisch veränderte Gefäße darzustellen, stehen verschiedene invasive und nicht-invasive Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die Standardverfahren messen Größen wie den Lumendurchmesser, Stenosegrad, Wandstärke und Plaquevolumen. Im Folgenden sollen die bedeutendsten Methoden vorgestellt werden.⁶⁶

Invasive Verfahren

Angiographie

Der „Goldstandard“ zur Darstellung koronarer, karotischer und peripherer atherosklerotischer Gefäßläsionen ist die Katheteruntersuchung, die Angiographie. In Deutschland stieg zwischen 1995 und 2000 die Zahl der Angiographien pro Jahr von 409.000 um 45 % auf 594.000. Die koronare

Angiographie wurde 1958 erstmals durchgeführt und stellt seit her die wichtigste Untersuchung zur Diagnose stenosierender Prozesse in den Herzkranzgefäßen dar. Die aktuelle Weiterentwicklung der Angiographie zur Darstellung der Koronargefäße ist die so genannte DSA, die digitale Subtraktionsangiographie. Die DSA basiert auf herkömmlicher Röntgentechnik. Mit dieser Technik werden von einer Videokamera, die an den Ausgang einer Bildverstärkerröhre angeschlossen ist, durch Röntgenstrahlen erzeugte Bilder auf einem Bildschirm dargestellt. Die gewonnenen Daten werden digital gespeichert und sind in dieser Form leicht weiter zu verarbeiten, es können z. B. Filme vom Bewegungsabläufen erstellt werden oder zu verschiedenen Zeitpunkten gemachte Aufnahmen miteinander verglichen werden. Zur digitalen Subtraktionsangiographie wird ein primär aufgenommenes so genanntes Leer- oder Maskenbild digital von einem danach mit intravenöser oder intraarterieller Kontrastmittelgabe aufgenommenen Bild subtrahiert. Bis heute ist keine anderes Verfahren in der Lage, die Herzkranzgefäße in der gleichen, hohen Auflösung darzustellen wie die Röntgenangiographie. Mit ihrer Hilfe können der Stenosegrad, fortgeschrittene Läsionen, rupturierte Plaques, Atherothrombose und Kalzifikationen dargestellt werden. Der Nachteil der Röntgenangiographie ist, dass sie nur intraluminale Ereignisse erkennt. Die Gefäßwand sowie die Zusammensetzung der Plaques sind nicht beurteilbar. So werden Veränderungen in der Gefäßwand nicht erkannt. Bei großflächigen atherosklerotischen Veränderungen wird deswegen die Stenosierung unterschätzt. Auch bei auswärts gerichtetem Remodelling, bei welchem das Lumen nicht einengt wird, erscheint das Gefäß trotz vorhandener Erkrankung gesund. Des Weiteren stellt die Katheteruntersuchung durch die Punktion und Katheterisierung sowie die Kontrastmittelgabe eine nicht unerhebliche Belastung des Patienten dar. Wegen dieser Nachteile der Röntgenangiographie ist das Interesse an nicht oder minimal invasiven diagnostischen Verfahren, die sowohl eine Beurteilung des Gefäßlumens als auch der Gefäßwand in aussagekräftiger Qualität vereinen, groß.^{66,67,68}

Intravaskulärer Ultraschall

Der katheterbasierte intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist ein Verfahren, das die Darstellung der Gefäßwand sowie des Lumens in Echtzeit erlaubt. Die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung der Herzkranzgefäße wird Intrakoronarer Ultraschall (ICUS) genannt. Bildgebung mittels Ultraschall basiert auf dem Aussenden und Empfangen von hochfrequenten Schallwellen. Die Zeit zwischen dem Senden und Empfangen der Schallwellen korreliert direkt mit der Entfernung von Sender und der den Schall reflektierenden Struktur. Zur IVUS-Untersuchung wird ein Ultraschallgerät verwendet, dessen Schallkopf in einen Katheter eingebaut ist. Dieser Katheter hat einen Durchmesser von 0,96 bis 1,17 mm und ist in der Lage, hochauflösende Bilder zu liefern. Momentan sind zwei Formen von Umwandlern im Schallkopf üblich. Mechanische Wandler, die über eine Welle im Katheter angetrieben mit 1800 U/min rotieren, und Katheter, die über 64 zirkulär angeordnete Wandler verfügen, die nacheinander angesteuert werden. Die mechanischen Katheter liefern ein höher aufgelöstes Bild, die elektrischen sind leichter zu handhaben.⁶⁹

Im IVUS erscheinen lipidreiche Läsionen echoarm, fibromuskuläre Läsionen ergeben Echos von niedriger Intensität, fibrotische oder kalzifizierte Läsionen erzeugen echoreiche Signale. Die diagnostischen Anwendungsgebiete des IVUS beinhalten das Auffinden röntgenangiographisch stummer Erkrankungen wie Stenosierungen mit unsicherer Größe (40 bis 75 % Stenosierung) und der Risikobeurteilung atherosklerotischer Läsionen. Verglichen mit der Röntgenkontrastuntersuchung hat der IVUS Vorteile bei der direkten Darstellung der Plaques und der Plaquekalzifizierung sowie bei der Beurteilung des Restlumens und der Identifizierung von bei Katheteruntersuchungen entstandenen Verletzungen.^{66,70,4,69}

Nicht-invasive Verfahren

Nicht-invasive Untersuchungsmethoden, die atherosklerotische Veränderungen zeigen und charakterisieren können und auch sowie klinisch eine Rolle spielen, sind vor allem das MDCT und das MRT.

MDCT

Die Darstellung des Herzens mit Hilfe von mechanischen CT-Systemen begann mit Ein-Zeilen-CTs. Grundlegende Ansätze zur EKG-gesteuerten Aufnahme mit Hilfe von Spiral-CTs wurden 1998 entwickelt. Die momentan verwendeten MDCT-Systeme sind in der Lage 4, 8, 16, 32 oder 64 Bildzeilen pro Rotation gleichzeitig aufzunehmen. Die MDCT unterscheidet sich von Ein-Schicht Spiral-CTs prinzipiell durch die Anordnung der Detektorreihen und den Aufbau des Datenerfassungs-Systems. Bei diesem System ist es möglich, die Detektorreihen elektronisch einzustellen, um mehrere Ebenen variabler Schichtdicke gleichzeitig aufzunehmen. So können in den modernen 16-Zeilen-MDCTs 16 Schichten mit normalerweise 0,75 mm Schichtdicke (für Herz-CTs) gleichzeitig aufgenommen werden (die Spanne liegt zwischen 0,75 mm und 3 mm). Momentan überwiegen im klinischen Gebrauch zahlenmäßig noch die 4-Zeilen-MDCTs gegenüber den 16-Zeilen-MDCTs.^{71,72}

Bei den MDCT-Systemen wie auch bei den Ein-Schicht-Spiral-CTs ist die Strahlenquelle auf einem um den Patienten rotierenden Schlitten montiert. Die Detektoren sind der Strahlenquelle gegenüber angebracht, so dass sich der Patient in der Mitte des Strahlengangs befindet. Durch Verändern der Stromstärke (mA) innerhalb der Strahlenquelle kann die Menge der emittierten Photonen pro Bild eingestellt werden. In diesem Punkt unterscheiden sich MDCTs von EBCT-Systemen, welche eine festgelegte Stromstärke verwenden.⁷²

MDCT-Systeme haben prinzipiell zwei Möglichkeiten zu scannen. Diese sind davon abhängig, ob der CT-Tisch mit dem Patient stationär (axial mode) ist

oder mit gleichmäßiger Geschwindigkeit durch die CT-Spirale gefahren wird (helical mode).

Mit modernen MDCT-Systemen kann das gesamte Herz innerhalb einer Atemanhalte-Periode aufgenommen werden, wodurch die Dauer des Scanvorgangs deutlich reduziert wird. Die zeitliche Auflösung für einen Punkt im Zentrum des Messfelds entspricht der halben Rotationszeit. Für ein 16-Zeilen-System mit 0,42 s Rotationszeit beträgt die zeitliche Auflösung folglich 210 ms für einen Punkt im Zentrum. Zu beachten ist jedoch, dass die zeitliche Auflösung für unterschiedliche Punkte im "field of measurement" (FOM) je nach Lage unterschiedlich ist, was zu einer totalen zeitlichen Auflösung von 245 ms führt.^{73,74}

Bewegungsartefakte treten besonders in den Koronararterien auf und dort wiederum am stärksten in der rechten Koronararterie, die sich während eines Herzzyklus um das Zwei- bis Dreifache ihres Durchmessers bewegt. Diese Bewegungsartefakte sind abhängig von der Herzfrequenz. So ist für Aufnahmen am Herzen eine Herzfrequenz von <65/min erstrebenswert, da es bei höheren Herzfrequenzen zu starker Artefaktbildung kommen kann. Neuere Studien haben gezeigt, dass auch Pulsfrequenzen um 81/min noch toleriert werden können.^{74,72}

Gegenwärtig liegt die zeitliche Auflösung für MDCT-Systeme in der Regel zwischen 220 und 500 ms und 100 ms für EBCT-Systeme (Tab. 12). Studien haben gezeigt, dass eine zeitliche Auflösung von 19 ms nötig wäre, um alle pulmonal oder kardial verursachten Bewegungsartefakte vollständig zu eliminieren. Folglich kann eine vollständige Elimination der Bewegungsartefakte derzeit nicht erreicht werden. Die zeitliche Auflösung von 4-Zeilen-CTs liegt bei 250 ms im Gegensatz zu 16-Zeilen-CTs, die normalerweise eine zeitliche Auflösung von 210 ms (normale Röhre; mit Straton-Röhre 165 ms) haben.^{75,72}

Tab. 12: Vergleich von MDCT- und EBCT-Parametern zur Darstellung der Koronararterien.^{51,72,76}

Parameter	MDCT	EBCT
Strahlenquelle	1 rotierender Röntgenstrahler	1 stationärer Röntgenstrahler
Detektoren	bis zu 16 Detektorzeilen	1 Detektor
Scanbewegung	rotierender Schlitten	abgelenkter Elektronenstrahl
Röhrenstrom (mA)	einstellbar	fest eingestellt
Strahlenbelastung	ca. 7,7 mSv	1,5 mSv
Zeitliche Auflösung	ca. 250 ms	100 ms
Maximale Pulsfrequenz	<65/min	<110/min
Räumliche Auflösung	0,6x0,6x1 mm	0,8x0,8x2,5 mm
Auflösung in z-Richtung	≤1,0 mm	1,5 mm

Die räumliche Auflösung für MDCT beträgt derzeit 0,6x0,6x1,0 mm und 0,8x0,8x2,5 mm für EBCT. Damit können im MDCT Strukturen von 0,9 bis 1 mm dargestellt werden. Da die Koronararterien (in dieser Arbeit die Kaninchenaorta) Durchmesser von 3 bis 6 mm aufweisen, wäre eine Lumeneinengung von bis zu 33 % an der äußersten Auflösungsgrenze. Außerdem kann es zu einem Effekt kommen, der "partial volume averaging" genannt wird. Dies bedeutet, dass z. B. ein kontrastreiches Objekt mit extrem unterschiedlichen Dichtewerten dargestellt wird, je nachdem, ob es innerhalb nur eines Schnittes liegt oder in zwei aufgeteilt wird. Dieser Effekt würde durch Verbesserung der räumlichen Auflösung kleiner werden.^{77,51,78,79,80,81}

Die Computertomographie hat sich als hochsensitive Methode zur nicht-invasiven Detektion koronarer Kalzifikationen etabliert. Sie ist in der Lage, frühe, nicht-kalzifizierte Plaquestadien in verschiedenen Gefäßterritorien wie z.

B. den Karotiden oder den Koronararterien unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel zu detektieren.^{82,83,84,85}

EBCT

Die EBCT (auch "Ultrafast-CT" genannt, GE/Imatron Inc., South San Francisco, CA, USA) wurde in den frühen 1980ern in der Klinik eingeführt. Bei diesem Verfahren wird eine Technologie angewendet, die ultraschnelle Scan-Zeiten ermöglicht. Momentan liegt die Aufnahme-Zeit bei 33 ms und kann auf 50 ms, 100 ms und ein Vielfaches von 100 ms bis zu 1,5 s pro Schicht verlängert werden. Der C-100-Scanner wurde über den C-150 (1993), den C-300 (2000) bis zu dem im Jahr 2003 entwickelten „e-speed“-Scanner (GE/Imatron) weiterentwickelt. Mit dem „e-speed“-Scanner ist es möglich, einen kompletten Herz- oder Körperscan in der Hälfte der Zeit, die beispielsweise C-150- oder C-300-Scanner benötigen, durchzuführen. Außerdem ist er in der Lage, einzelne Schichten mit einer zeitlichen Auflösung von 33 ms zu scannen.⁷²

Bei der EBCT wird ein rotierender Elektronenstrahl benutzt, der mit einer stationären Strahlenquelle und von einander getrennten Detektoren kombiniert ist. Dies liefert gleichmäßige, fortlaufende Dünnschichttomographie-Scans in Synchronisation mit dem Herzzyklus. Die EBCT verwendet für die Scans einen durch Magnetfelder abgelenkten Elektronenstrahl statt einer traditionellen Röntgenröhre mit einer mechanisch rotierenden Strahlenquelle und Detektoren. Dadurch unterscheidet sich die EBCT von Einfach- oder Multidetektor-Spiral-CTs. In der klinischen Anwendung wird die EBCT vor allem zur Bestimmung koronarer Kalzifikationen verwendet, von denen auf das tatsächliche Ausmaß der atherosklerotischen Gefäßveränderungen geschlossen werden kann (z. B. mit der Methode nach Agatston⁵⁷).^{72,86,87,88}

Das EBCT wird hauptsächlich zur Darstellung verkalkter koronarer atherosklerotischer Läsionen benutzt. Der Grad der Gefäßverkalkungen eines Patienten, zusätzlich zu konventionellen Risikofaktoren, wird als ein möglicher und nützlicher Marker zur Vorhersage künftiger akuter koronarer Ereignisse angesehen. Die klinische Wertigkeit ist auch 20 Jahre nach Einführung der

EBCT immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Das EBCT macht die Messung eines proprietären Agatston-Scores (Wert für den gesamten Kalkgehalt der Koronararterien) aufgrund seines willkürlich gewählten Dichtefaktors unpräzise. Einer der Gründe, warum sich das EBCT bisher im klinischen Alltag nicht etabliert hat, ist der Standard von 3 mm Schichtdicke bei EBCT-Systemen. Damit ist es unmöglich, Plaques oder z. B. den Zustand von Stents verlässlich zu beurteilen. Der eigentliche Grund aber ist die Tatsache, dass die EBCT keine Ganzkörper-Untersuchungen erlaubt und nur spezifisch für kardiale/thorakale Untersuchungen eingesetzt werden kann.^{74,89}

Heutzutage ist auch die MDCT in der Lage, koronare Verkalkungen zu messen und kommt dabei zu vergleichbaren Ergebnissen wie die EBCT. Ein Vorteil der MDCT gegenüber der EBCT ist die Möglichkeit der absoluten Massenbestimmung einer koronaren Kalzifizierung in mg Ca-Hydroxyapatit. Der größte Vorteil des MDCT ist neben seiner allgemein schon großen Verfügbarkeit die geringe Schichtdicke in hochauflösenden Protokollen, die für die nicht-invasive Koronarangiographie verwendet werden. Bei der Verwendung eines MDCT-Systems können nicht nur koronare Verkalkungen, sondern auch nicht-verkalkte Plaques in kontrastverstärkten Arterien nicht-invasiv dargestellt werden. Weiterhin ist es möglich, durch Dichtemessungen innerhalb der Plaques deren Zusammensetzung zu bestimmen.^{81,90,91,92,84,93}

MRT

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) wird der Patient einem lokalen Magnetfeld von 1,5 Tesla ausgesetzt, wodurch sich die Protonen im Körper dem Magnetfeld entsprechend ausrichten. Diese Protonen (oder "spins") werden durch einen elektrischen Hochfrequenz-Puls (elektromagnetischer Puls) angeregt. Das dabei entstehende elektro-magnetische Induktionsfeld wird von Detektorspulen aufgezeichnet. Der Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) und die Protonen müssen die gleiche Geschwindigkeit und Frequenz haben. Abhängig von der Kernrelaxationszeit unterscheidet man zwei Relaxationszeiten: T1 (ca.

300-2000 ms) und T2 (30-150 ms). Das empfangene Signal ist abhängig von der Protonendichte, Bewegung und Fluss, molekularer Diffusion, T1- und T2-Zeit, Sequenztyp, Parameterwahl und weiteren Faktoren. Um ein Bild zu erhalten, werden bestimmte HF-Impulse wiederholt. Das Zeitintervall zwischen zwei Pulsen wird als Repetitionszeit bzw. TR ("time to repeat") bezeichnet. Die Zeit vom ersten HF-Impuls bis zum Auftreten eines Echos wird Echozeit oder TE ("time to echo") genannt.^{66,51}

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

Bei der MRT entspricht "weiß" einer hohen Signalintensität und "schwarz" einer geringen. Dabei unterscheidet man nach Fayad und Fuster (2001)⁶⁶ zwischen:

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

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

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

Konzentration, Wassergehalt, physikalischer Zustand, Molekularbewegung und Diffusion. Außerdem liefert die MRT Bilder, ohne ionisierende Strahlung (im Gegensatz zu MDCT, EBCT, Angiographie) zu verwenden. Oftmals kann auch auf die Verwendung von Kontrastmittel verzichtet werden. Dadurch ist die MRT für den Patienten kaum belastend und kann daher oft wiederholt werden. In vivo werden Bilder zur Plaquedarstellung und Charakterisierung durch die MRT gewonnen, indem man sich einer hoch auflösenden, Hochkontrast-MRT-Sequenz bedient, der sogenannten "black blood"-Sequenz. Dabei wird das Signal des Blutflusses durch spezielle Pulse schwarz gerechnet, um die angrenzende Gefäßwand besser darstellen zu können. Im Gegensatz dazu wird eine "bright blood"-Sequenz verwendet, um die Stärke und morphologische Zusammensetzung der Fibrinkappen über den Plaques zu ermitteln. Bei dieser Sequenz wird das Signal des fließenden Blutes verstärkt, und eine Kombination aus T2 und Protonen-dichtem Kontrast hebt die Fibrinkappe hervor. Die Charakterisierung atherosklerotischer Plaques basiert generell auf der Signalintensität und dem morphologischen Erscheinungsbild in T1-gewichteten, Protonendichte-gewichteten und T2-gewichteten Sequenzen wie bei Fayad und Fuster (2001)⁶⁶ sowie Yuan et al.(2001)⁹⁴ beschrieben.^{51,95,96}

Eine der größten Herausforderungen für die MRT ist die Darstellung der Koronararterien. Das Problem ist die Größe und Lage, aber auch die kardial und pulmonal bedingte Bewegung der Koronararterien. Seit der Veröffentlichung der ersten klinischen Ergebnisse im Jahr 1993 wurden bei der koronaren Magnetresonanz Angiographie (KMRA) zahlreiche technische Verbesserungen eingeführt. Es werden drei Generationen von KMRA-Techniken unterschieden: Die 2D-Atemanhalte-KMRA-Technik, die 3D-retrospektiv atemgesteuerte KMRA-Technik und die 3D-Atemanhalte-KMRA-Technik.^{97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109}

Die MRT wurde zum Studium atherosklerotischer Läsionen in humanen Karotiden, der Aorta und den Koronararterien verwendet. In einigen dieser Studien wurden die Plaques auch bezüglich ihrer Zusammensetzung, Größe und dem Zustand der Fibrinkappe charakterisiert. Die räumliche Auflösung lag

dabei in der Regel zwischen 0,25x0,25x2,0 mm und 0,4x0,4x3,0 mm. In einer von Fayad et al.¹¹⁰ im Jahre 2000 durchgeführten Studie zur Darstellung der Koronararterien betrug sie 0,46x0,46x2,0 mm.^{111,95,110,112,113,42,110}

Bisher gibt es allerdings noch keine MR-Technik, welche die gleiche Sensitivität und Spezifität zur Diagnose von atherosklerotischen Läsionen aufweist wie die herkömmlichen kontrastmittel-gestützten DSA. Alle bisher genannten Techniken (EBCT, MDCT und MRT) weisen Limitationen in zeitlicher und räumlicher Auflösung auf, bei Maximalwerten von 1 mm³ Voxelgröße (MDCT) und 100 ms zeitlicher Auflösung (EBCT)(Tab. 13). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass bei diesen Techniken im Vergleich zur DSA die Datengewinnung über mehrere Herzzyklen verläuft, was zu Bewegungsartefakten führen kann.⁵¹

Tab. 13: Gegenüberstellung verschiedener Methoden zur Visualisierung der Herzkranzgefäße

Methode	Stenose	Wand	Lipidgehalt	Fibrin	Thrombus	Kalzium
DSA	●○□	---	---	---	?	?
IVUS	●○□	●○□	●○□	●○□	●○□	●○□
MDCT	●○□	●○□	●○□	●○□	●○□	●○□
MRT	?○□	?○□	?○□	?○□	?○□	?○□

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

4.1.6 Tiermodell

Die Beobachtung von Krankheiten am Menschen ist die wichtigste Quelle für Hypothesen zur Entstehung von Krankheiten, aber aus gegebenen ethischen Gründen können diese meist nicht am Menschen verifiziert werden. Deshalb sind Tiermodelle notwendig, um Hypothesen über Pathomechanismen unter kontrollierten Bedingungen zu überprüfen. Zellkulturuntersuchungen sind eine Möglichkeit, um diese Pathomechanismen darzustellen, aber sie zeigen die Mechanismen nicht im meist sehr komplexen Zusammenhang der Erkrankung. Das ideale Tiermodell bewegt sich in der Mitte dieser beiden Extreme, es sollte repräsentativ für die menschliche Erkrankung und trotzdem leicht steuerbar sein.¹¹⁴

In der Atheroskleroseforschung kommen viele Tiermodelle in Frage. Die Maus, deren Genom gut erforscht ist, kommt besonders im transgenetischen Bereich zum Einsatz. Verschiedene Kaninchenpezies, wie das Weiße Neuseelandkaninchen (NZW) und das Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbit (WHHL), die durch Cholesterinfütterung bzw. spontan Plaques entwickeln und in einigen Versuchen sogar spontan rupturierende instabile Plaques zeigten können eingesetzt werden. Auch Makaken der Subspezies Cynomolgus-Makaken und Rhesus-Makaken, deren atherosklerotische Veränderungen in allen Stadien denen des Menschen besonders ähnlich sind werden eingesetzt. Die Wahl des Tiermodells hängt von verschiedenen Faktoren ab, idealerweise nur von den Faktoren, die die zu erforschenden Mechanismen direkt beeinflussen, aber auch von Rahmenbedingungen wie der Messbarkeit der Zielparameter mit gegebenen Möglichkeiten, der Anzahl der benötigten Versuchstiere oder den zur Verfügung stehenden Mitteln.^{115,116,117,118}

Das Kaninchenmodell

Eines der meistverwendeten Tiermodelle in der Atheroskleroseforschung ist das Kaninchenmodell. Besonders zwei Subspezies, das NZW und das WHHL werden oft eingesetzt.³²

Das WHHL exprimiert genetisch bedingt keine LDL-Rezeptoren, sodass die Plasmacholesterinkonzentration auch ohne Cholesterinfütterung 10-20fach erhöht ist. Unter diesen hohen Werten entwickeln sich atherosklerotische Veränderungen, an deren Komplikationen (Herzinfarkte, Aortenaneurysma) die Tiere ab dem 3. Lebensjahr sterben. Auswirkungen der Hypercholesterinämie lassen sich schon an neugeborenen WHHL nachweisen, die Mikroplaques und fatty streaks an Gefäßabzweigungen aufweisen.^{119,120}

Die NZW entwickeln spontan keine Atherosklerose. Werden die Tiere jedoch mit 0,1-2 %igem Cholesterinfutter ernährt, erhöht sich die Plasma-Cholesterinkonzentration schnell vom Normalwert um 50 mg/dl auf Werte bis zu 3000 mg/dl. Unter diesen Bedingungen entwickeln sich abhängig von der erreichten Plasmacholesterinkonzentration und der Dauer der Cholesterinfütterung innerhalb von etwa sechs Wochen histologisch nachweisbare atherosklerotische Plaques in den Gefäßen der Tiere.^{121,31}

Eine Besonderheit des Kaninchenmodells ist, dass sich der Cholesterinmetabolismus der Pflanzenfresser von dem des Menschen unterscheidet. Beim Menschen liegt der Hauptteil des Plasmacholesterins als LDL-Cholesterin vor, beim Kaninchen hingegen bildet das VLDL-Cholesterin die größte Lipidfraktion im Plasma. Zur Art der atherosklerotischen Veränderungen im Kaninchenmodell gibt es widersprüchliche Aussagen in der Literatur. So beschreiben Rosenfeld et al. (1987)¹²², dass sich die atherosklerotischen Veränderungen des NZW und des WHHL gleichen, wohingegen Nolte et al. (1990)¹²³ sowie Atkinson et al. (1989)¹²⁴ Unterschiede fanden und die Läsionen des WHHL als die den menschlichen ähnlicher beschreiben.^{123,124,122,125}

In der internationalen Literatur zeigen die Ergebnisse der laborchemischen Blutuntersuchung eine große Spannweite. Diese Spannweite ist multifaktoriell begründet. Hauptfaktoren sind die Abnahme und das Handling der Proben, die analytische Methode und die verwendeten Reagenzien sowie die

tierbezogenen Faktoren wie Alter, Art, Stamm, Geschlecht, Diät, Lebensumstände und die Behandlung der Tiere.^{33,126}

Zusammenfassend lässt sich zum Kaninchenmodell sagen, dass es als repräsentatives Modell für die Simulation der humanen Plaqueentwicklung gilt und durch Weiterentwicklungen z. B. in den Bereichen steuerbar rupturierender Plaques oder im transgenetischen Bereich wie z. B. dem heterozygoten WHHL oder dem St. Thomas Kaninchen auch in Zukunft einen festen Platz in der Atheroskleroseforschung haben wird.^{114,124,127,128}

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Cholesterinfütterung, Blutfettwerte

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem CT-gestützte Monitoring, der Genese artherosklerotischer Veränderungen und deren Erscheinungsbild im CT befassen. Diese Aspekte wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Hierzu wurde Weiße Neuseelandkaninchen 0,5 % und 1 % Cholesterin über das Futter verabreicht. Die Tiere der 0,5 %-Gruppe nahmen insgesamt über die gesamte Versuchsdauer $50,1 \pm 10,3$ g Cholesterin und die der 1 %-Gruppe $94,4 \pm 11,8$ g Cholesterin auf. Dadurch stieg die mittlere Plasma-Cholesterinkonzentration der 0,5 %-Gruppe von initial 20 ± 7 mg/dl auf 1609 ± 537 mg/dl in Woche 16 und bei der 1 %-Gruppe von 28 ± 11 mg/dl auf 2056 ± 1060 mg/dl an. Die AUC der 1 %-Gruppe war um 31,2 % größer ($p=0,03$) als die der 0,5 %-Gruppe. In der vorliegenden Studie unterschied sich die Plaque-Entwicklung zwischen der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe trotz unterschiedlich hoher Cholesterinaufnahme und daraus resultierender unterschiedlich hoher Cholesterin-Plasmakonzentrationen nicht signifikant.¹²⁹

Ähnliche Beobachtungen machten 1996 Wong et al.¹³⁰, in einer Studie in welcher auch eine cholesterinhaltige Diät verfüttert wurde. Die Autoren stellten unter einer 2 %igen Cholesterindiät über acht Wochen einen Anstieg der Cholesterinkonzentration im Plasma auf 1100 mg/dl fest. In zwei weiteren Studien führte eine geringere Dosierung (0,3 % Cholesterin) und eine längere Fütterungsphase (17 bzw. 26 Wochen) zu Plasma-Cholesterinkonzentrationen, die Werte um 1000-1500 mg/dl erreichten.^{114,131,132,130}

Plasma-Cholesterinkonzentrationen, die im Bereich der gemessenen Werte der eigenen Studie liegen, wurden auch von Böger et al.¹³³ 1997 gemessen. In diesem Versuch an Weißen Neuseelandkaninchen, die vier Wochen 1 % und im Anschluss daran 12 Wochen 0,5 % Cholesterin im Futter erhalten hatten, wurden die Auswirkungen von L-Arginin und Lovastatin auf die Plaqueentwicklung, Endothelfunktion und Plasmalipidkonzentration untersucht. Dabei wurde nach vier Wochen eine Plasma-Cholesterinkonzentrationen von

1902 ± 179 mg/dl erreicht, die im weiteren Verlauf unter Fütterung mit 0,5 % Cholesterin im Futter über 12 Wochen auf 1427 ± 118 mg/dl abfiel.

Organe

Die Lebern der Versuchstiere waren bei der Inspektion deutlich verändert. Im Gegensatz zu einer gesunden Leber mit rotbraunem Aussehen, glatter, spiegelnder Oberfläche und weicher Konsistenz waren die Lebern der Versuchstiere ockerfarben bis gelb mit ausgebeulter Oberfläche und inhomogener Konsistenz. Zudem war eine deutliche Verfettung zu sehen. Diese Veränderungen wurden erstmals von Anitschkow (1885-1964) und Chaladow beschrieben. Es handelt sich um intrahepatische Cholesterin Ansammlung und die Auswirkungen der Hepatotoxizität des cholesterinhaltigen Futters. Antischkow kam nach der Entdeckung zur Erkenntnis, dass Atherosklerose und cholesterinhaltige Nahrung in Zusammenhang stehen.^{33,134}

CT-Untersuchungen

Bei der Erstellung dieser Studie wurde angenommen, dass im Verlauf mittels der CT-Untersuchungen atherosklerotische Veränderungen in den Gefäßen direkt beobachten werden können. Dies war jedoch nicht der Fall. Es gelang zu keinem Zeitpunkt, die Plaques vom Gefäßlumen und dem umgebenden Gewebe abzugrenzen. Somit konnten anhand der MDCT keine Aussagen über die Plaques oder deren Zusammensetzung und Dichte gemacht werden.

Als Ursache, weshalb die Plaques nicht dargestellt werden konnten, sind besonders drei Aspekte von Bedeutung. Dies sind zum einen kompensatorische Remodellingprozesse der Arterien, die in der Frühentwicklung atherosklerotischer Veränderungen die Verjüngung der betroffenen Gefäße kompensieren. Zum anderen scheint die Zusammensetzung der Plaques (lipidreich und nicht verkalkt), die eine Abgrenzung vom umgebenden Gewebe wegen ähnlicher Dichtewerte in Hounsfield Einheiten stark zu erschweren. Und drittens, dass nicht

ausreichende Auflösungsvermögen des verwendeten MDCT, um Strukturen von unter 1,2 mm Größe darzustellen.

Auch die Gefäßwanddicke war aus den CT-Aufnahmen nicht ermittelbar, da zum einen die Gefäßwände mit $0,575 \pm 0,222$ mm an den stärksten Stellen sehr dünn waren und zum anderen sich die Dichtwerte der Wandstrukturen und des die Wand umgebenden Gewebes nicht stark genug unterschieden. Zudem wurden die Strukturen der Gefäßwand in einigen Aufnahmen auch durch die starke Kontrastierung des Lumens überstrahlt.

Die Gefäßlumina der verschiedenen Versuchsgruppen unterschieden sich in der CT-gestützten Messung nicht signifikant voneinander. Auch die Auswertung der histologischen Präparate zeigte, dass die atherosklerotischen Läsionen der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe zu keinen signifikanten Lumeneinengungen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe führten. Diesem Phänomen liegt das Remodelling zugrunde. Darunter wird ein Prozess verstanden, bei dem es durch Umbauvorgänge innerhalb der Gefäßwand zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Gesamtgefäßdurchmessers kommt. Dabei vergrößert sich die Media-Intimafläche, wobei die Wand nach außen wächst und so das Lumen konstant bleibt. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe war feststellbar, dass sich die Adventitiadiameter nicht signifikant von der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe unterschieden, jedoch wiesen die 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe signifikant dickere Gefäßwände auf. Vor allem im Aortenbogen waren die Gefäßwände der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe deutlich dicker als die der Kontroll-Gruppe ($p < 0,05$).

Mit einem histologisch gemessenen, durchschnittlichen Lumendurchmesser im Aortenbogen von $5,2 \pm 0,8$ mm entsprachen die untersuchten Kaninchenaorten ungefähr der Größe menschlicher Koronararterien (3 bis 6 mm).¹³⁵

Die atherosklerotischen Wandveränderungen waren im AoBo am stärksten ausgeprägt und nahmen im Verlauf der Aorta nach peripher stetig ab. Die Art der Wandverdickung war konzentrisch und kontinuierlich. Durch kompensatorische Remodellingprozesse war einer Stenosierung des Lumens

entgegengewirkt worden. Aus diesem Grund kam es trotz ausgeprägtem Plaquebefall der Gefäße nur zu minimalen, nicht signifikanten Lumenunregelmäßigkeiten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Rosenfeld et al.¹²⁵, die 1987 an WHHL und cholesteringefütterten NZW-Kaninchen licht- und elektronenmikroskopisch untersuchten, wo atherosklerotische Veränderungen zuerst erkennbar sind. In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass sich die Veränderungen zuerst im Aortenbogen in Form eines Leukozytenanstiegs im Gefäßendothel und ersten Schaumzellen in der Intima manifestiert. Diese Veränderungen erfassen nach dem Aortenbogen die Aorta thoracalis und abdominalis.

Die konzentrische und kontinuierliche Art der Gefäßwandveränderungen, welche für das Frühstadium der Atherosklerose typisch ist, erschwerte die Detektion mittels MDCT zusätzlich.

Plaueanalyse

Die histologisch nachgewiesenen Plaques wurden durchgehend als Läsionen vom Typ III und IV identifiziert. Die intermediäre Läsion (Typ III) wird als Präatherom bezeichnet und ist durch das Auftreten von extrazellulären Lipiden gekennzeichnet. Diese Lipide sammeln sich in den tiefen Schichten der Intima und bilden kleine Zusammenschlüsse, die makroskopisch erkennbar sind und beginnen, die Matrix der Zellwand zu verändern. Die Wandstärke nimmt bemerkbar zu. Die Typ IV Läsion, das Atherom, ist durch einen lipidreichen Kern charakterisiert, der durch den Zusammenschluss der extrazellulären Lipidpools entsteht. Die Gefäßwand ist deutlich verdickt, stenostiert das Gefäßlumen jedoch noch nicht klinisch relevant. Rupturen und atherothrombotische Ereignisse wurden berichtet, sind aber nicht typisch für dieses Stadium.^{24,25,26,27}

Läsionen vom Typ III und IV sind lipidreich und weisen noch keine Verkalkung auf und konnten in der vorliegenden Studie im MDCT nicht nachgewiesen werden. Dies führte zum CT-diagnostischen Eindruck von atherosklerotisch unbelasteten Gefäßen.

Dass die Entwicklung verschiedener Plaquetypen beim NZW von der Konzentration des Cholesterins im Futter abhängig ist, stellten auch Kolodgie et al.¹³⁶ 1996 fest. Bei einer Cholesterinkonzentration von <0,15 % im Futter entwickelten sich vor allem Läsionen vom Typ II, die reich an Makrophagen und arm an glatten Muskelzellen waren. Bei einer Cholesterinkonzentration >0,15 % wurden Läsionen vom Typ Va bis VI beobachtet, die eine mit dem Atherom des Menschen vergleichbare Zusammensetzung hatten. Außerdem wurde eine große individuelle Variabilität bei der Qualität der Plaques beobachtet, die davon abhing, wie gut das einzelne Tier auf die Cholesterindiät ansprach.

Kopp et al.⁹³ führten 2001 eine Studie durch, in der die Möglichkeiten des MDCT zur Differenzierung der koronaren Plaque-Morphologie untersucht wurden. Die Autoren verglichen die Messungen der MDCT-Untersuchung mit den durch intrakoronaren Ultraschall gewonnenen Ergebnissen. Die Plaques wurden im MDCT anhand der verschiedenen gemessenen Hounsfield Einheiten (HE) unterschieden. Für lipidreiche Plaques wurden HE-Werte von 6 ± 28 HE bzw. 5 ± 25 HE, für fibröse von 83 ± 17 HE bzw. 51 ± 19 HE und für kalzifizierte Plaques von 489 ± 372 HE bzw. 423 ± 111 HE gemessen. Autoren zeigten, dass es möglich war, die Plaquezusammensetzung in Übereinstimmung mit dem intrakoronaren Ultraschall (ICUS) eindeutig zu differenzieren und zuzuordnen. Damit könnte es künftig mit dem MDCT nicht-invasiv möglich sein, auch lipidreiche und rupturgefährdete Plaques bei Patienten mit KHK darzustellen und ein genaues Risikoprofil zu erstellen.

Leber et al.¹³⁷ führten 2004 eine ähnliche Studie durch. Sie untersuchten 46 Patienten mit ICUS, von denen zwei wegen Niereninsuffizienz und sieben wegen zu hoher Herzfrequenz ausgeschlossen wurden. Die MDCT-Untersuchung wurde mit einem Sensation 16 von Siemens durchgeführt. Es wurden an 37 Patienten 68 Gefäße mittels ICUS und CT untersucht, wovon 58 CT-Untersuchungen eine zur Beurteilung ausreichender Qualität aufwiesen. Die Gefäße wurden in 3 mm lange Abschnitte unterteilt. Das MDCT konnte 62 von 80 (78 %) Abschnitte mit im Ultraschall hypodensen Plaquearealen, 87 von 112 (78 %) Abschnitte mit hyperdensen Plaquearealen

und 150 von 158 (95 %) Abschnitte mit kalzifizierten Plaques korrekt klassifizieren. In 484 von 525 (92 %) Abschnitten wurden atherosklerotische Läsionen korrekterweise ausgeschlossen. Die CT-gestützten Dichtemessungen in den Gefäßläsionen zeigten signifikante Unterschiede in der Röntgendurchlässigkeit in Hounsfield Einheiten, 49 ± 22 HE für hypodense, 91 ± 22 HE für hyperdense und 391 ± 156 HE für kalzifizierte Läsionen. Diese Ergebnisse zeigen, dass das kontrast-verstärkte MDCT eine Bildqualität liefern kann, die es ermöglicht, die koronare Plaquelast zu identifizieren und durch die Messung der Dichtewerte in den Plaques auf die Echogenität der Veränderung zu schließen.

Nikolaou et al.¹³⁸ untersuchten in einer Arbeit 17 menschliche Herzen post mortem im MDCT und verglichen ihre Ergebnisse mit den histologischen Untersuchungen. Des Weiteren verglichen sie die Erkenntnisse später mit 94 koronaren MDCT-Angiogrammen von Patienten mit Verdacht auf KHK. In der Ex-vivo-Studie zeigt das MDCT eine hohe Sensibilität für fortgeschrittene Stadien der Atherosklerose bei eingeschränkter Sensitivität für frühe Gefäßwandveränderungen (AHA-Typ III). Beim Nachweis wurden in der MDCT-Untersuchung sogar zehn Läsionen detektiert, die in der histologischen Untersuchung übersehen worden waren. In der CT-Untersuchung konnte den verschiedenen mikroskopisch identifizierten Plaquetypen spezifische Dichtewerte zugeordnet werden: für Präatherome und Atherome 45 ± 16 HE, für Fibroatherome 54 ± 16 HE, für fibrokalzifizierte Plaques 97 ± 31 HE im fibrösen Anteil und 287 ± 125 HE im kalzifizierten Anteil. Fibrotische Plaques hatten eine Dichte von 97 ± 31 HE.

Die aufgeführten Arbeiten zeigen, dass es möglich ist, auch nicht kalzifizierte, atherosklerotische Veränderungen darzustellen und zuzuordnen. Die vorliegende Arbeit hat versucht zu zeigen, ab welchem Stadium dies möglich ist. Es kann die Aussage getroffen werden, dass es in Gefäßen mit Lumendurchmessern von $4,383 \pm 0,574$ mm im Aortenbogen und $3,294 \pm 0,226$ mm in der Aorta thoracalis und Wandstärken von $0,575 \pm 0,222$ mm im Aortenbogen und $0,281 \pm 0,135$ mm in der Aorta

thoracalis, wie sie bei den Versuchstieren vorlagen, unter den gegebenen Umständen nicht möglich war, frühe atherosklerotische Wandveränderungen im Stadium III und IV nach Stary im 16-Zeilen -DCT zu visualisieren.

Tiermodell

Die Lokalisation der atherosklerotischen Veränderungen und die erhöhte Letalität der Versuchstiere unter cholesterinhaltiger Diät decken sich mit Erkenntnissen von Kolodgie et al.¹³⁶, die die frühen Veränderungen hauptsächlich im Aortenbogen und der Aorta thoracalis beobachteten und feststellten, dass eine Fütterung mit hohem Cholesteringehalt (1-2 %) über einen längeren Zeitraum wegen der Hepatotoxizität mit einer erhöhten Letalität einhergeht.

4.2.1 Material und Methodenkritik

Versuchsspanne

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die Erfahrungen aus der Klinik, dass sich späte artherosklerotische Veränderungen (spätestens in Stadium VII) gut mittels MDCT darstellen und beurteilen lassen, legt die Vermutung nahe, dass der Versuch zu früh beendet wurde. In einem Folgeversuch müsste der Versuchszeitraum verlängert werden, um die Plaquentwicklung in weiter fortgeschrittenen Stadien zu beobachten, um so den Zeitpunkt, ab dem die Veränderung im MDCT detektierbar wird, zu erfassen. Von diesem Zeitpunkt an könnte dann die Entwicklung beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang müsste auch erwogen werden, ab der Erstdetektion regelmäßig Gefäße zur morphologischen Untersuchung zu entnehmen, um das exakte histologische Korrelat zur CT-Informationen zu kennen.

Gegen eine Verlängerung der Versuchszeit spricht die Tatsache, dass sich der Allgemeinzustand der Versuchstiere unter Cholesterinfütterung gegenüber dem der Kontrolltiere verschlechtert. Dies ist auf die Hepatotoxizität der

cholesterinreichen Diät zurückzuführen, welche zumindest in hohen Konzentrationen eine Verlängerung der Versuchszeit limitiert.³³

Lokalisation der Mess-Stellen im Gefäß

An einigen Abschnitten der Aorta war es bei der Aufarbeitung der CT-Daten nicht immer möglich, an genau derselben Stelle zu messen. Dies galt im Besonderen für die Aorta thoracalis und abdominalis, wo auf langen Strecken kaum Gefäßabgänge zur Orientierung vorhanden waren. Hier wird durch mehrfaches Messen der Durchmesser (A. Thoracalis 8-10 Messungen, A. Abdominalis 6-8 Messungen) in gleichen Abständen und das Mitteln der Messwerte eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Scanzeitpunkte erreicht.

Tiermodell

Die Morphologie der atherosklerotischen Läsionen des NZW kann durch die Dauer und die Intensität der Cholesterinfütterung modifiziert werden. Eine Studie von Kolodgie et al.¹³⁶ ergab, dass eine Ernährung mit cholesterinhaltigem Futter (>2 %) über einen kurzen Zeitraum stark schaumzellhaltige Läsionen ergibt, wohingegen eine Fütterung mit einer geringen Cholesterinkonzentration über einen längeren Zeitraum zu Läsionen führt, die reich an glatten Muskelzellen sind und Cholesterindepots enthalten, welchen den menschlichen Veränderungen ähnlicher sind. Des Weiteren legen die Ergebnisse nahe, dass eine intermittierende Cholesterindiät fortgeschrittenere Läsionen als eine kontinuierliche Diät hervorbringt.

Es wäre zu bedenken die Versuchsdauer länger auszurichten, um Läsionen zu erhalten, die den atherosklerotischen Veränderung in menschlichen Gefäßen ähnlicher sind, da auch berichtet wird, dass ältere Kaninchen fortgeschrittenere Läsionen entwickeln. So ergab eine Studie von Spagnoli et al.¹³⁹ dass ältere Kaninchen (3-4,5 Jahre) fibrotische Plaques zeigten wohingegen in jungen

Kaninchen (4 Monate) solchermaßen fortgeschrittene Läsionen nicht gefunden wurden.

Auch eine Diät mit weiteren Zusätzen wie zum Beispiel Casein oder Butterfett wäre denkbar, um fortgeschrittenere Plaques zu induzieren, wie Arbeiten von Hunt und Duncan (1985)¹⁴⁰ oder Rogers und Karnovsky (1988)¹⁴¹ belegen.

4.2.2 Limitationen der Studie und Ausblick

Die histologisch detektierten Plaques waren zu klein, um sie im MDCT darstellen zu können. Jedoch lassen neue Techniken und immer feiner werdende räumliche und zeitliche Auflösungen ein großes Potential für die Zukunft erwarten. Besonders nach der Einführung der neuen Technologien wie des 64-Zeilen Multidetector CTs und der dual source CT Technologie (Abb. 41), wird das CT immer mehr das Mittel der Wahl zur nicht-invasiven Darstellung der Koronararterien. Bei der dual source Computer Tomographie wurden anstatt einer Strahlenquelle und einem Detektor zwei Strahlenquellen und zwei Detektoren im rechten Winkel zueinander in den Gantry des CTs montiert. Hierdurch werden die zeitliche Auflösung erhöht und die Scanzeit sowie die Strahlendosis gesenkt. Bei der z-flying focal spot Technologie wird abwechselnd von zwei Strahlenquellen auf den gleichen Detektor gestrahlt (Abb. 42). Dadurch entstehen überlappende Bilder, aus denen ein Bild mit einer höheren räumlichen Auflösung bis zu einer Voxelgröße von 0,4 mm und einer hohen zeitlich Auflösung von 83-165 ms errechnet wird. Diese Entwicklungen versprechen detailliertere Aufnahmen, speziell von sich schnell bewegenden Organen wie zum Beispiel das Herz und die Koronararterien.^{22,142,143}

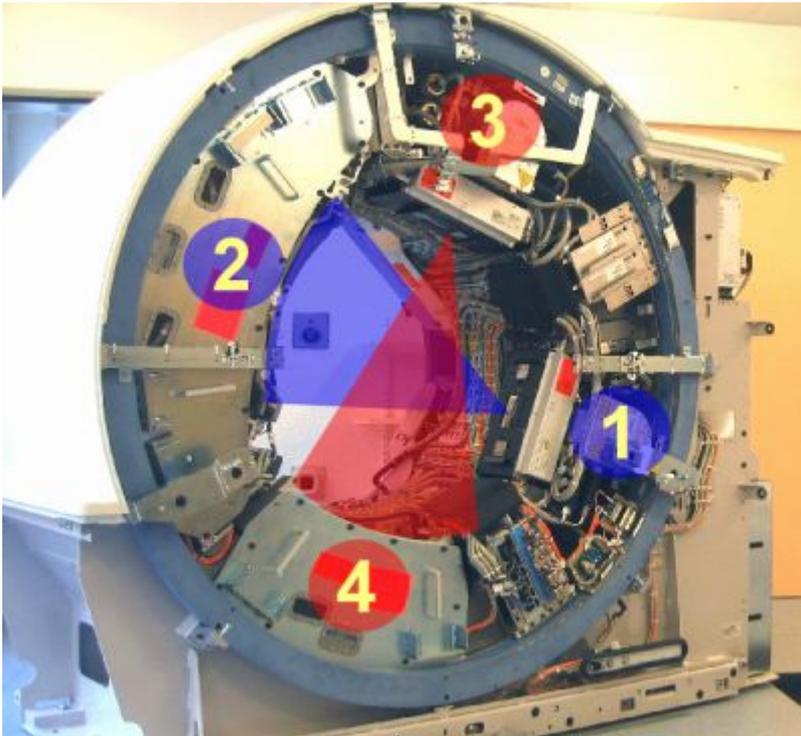


Abb. 41. Gantry mit dual source CT Technologie. 1: Quelle #1, 2: Detektor #1, 3: Quelle #2, Detektor #2 ¹⁴⁴

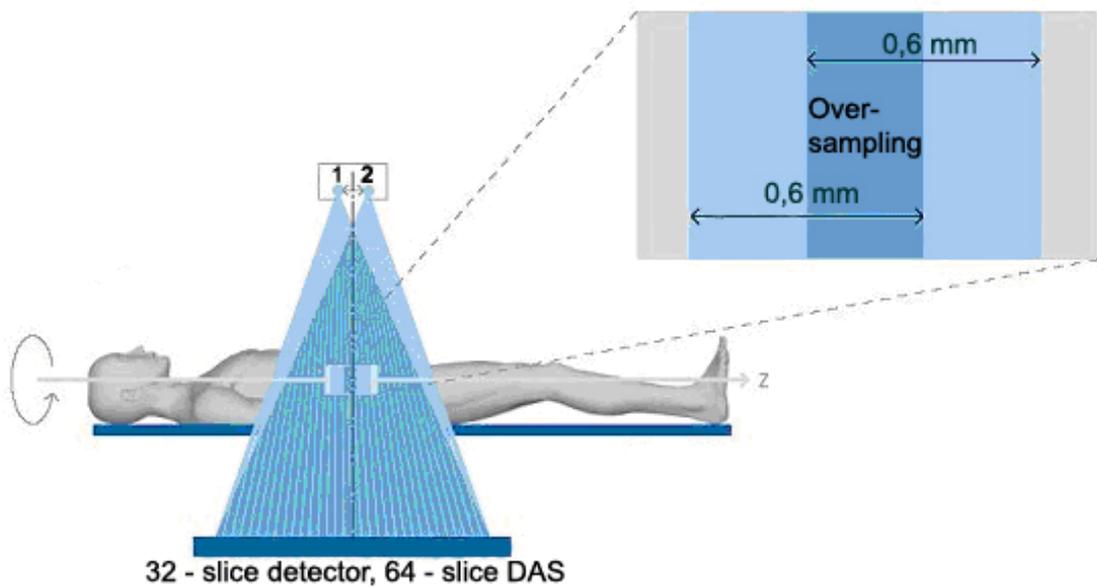


Abb. 42: Die z-flying focal spot Technologie. ¹⁴⁵

5 Zusammenfassung

Die Atherosklerose ist eine Gefäßerkrankung, die bei Menschen häufig schon in jungen Jahren nachgewiesen werden kann. Durch ihr Auftreten in den Koronararterien und den daraus resultierenden gravierenden Krankheitsbildern ist die Atherosklerose die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Eine frühzeitige und exakte Darstellung atherosklerotischer Plaques stellt insbesondere in den Koronararterien sowohl für nicht-invasive als auch invasive bildgebende Verfahren weiterhin eine große Herausforderung dar. Eine frühere Diagnose der atherosklerotischen Veränderungen bzw. eine präzisere bildgeberische Darstellbarkeit der Plaquemorphologie könnte eine verbesserte Risikoeinschätzung sowie mittels individualisierter Therapieansätze eine Prognoseverbesserung für betroffene Patienten bedeuten.

Zur Überprüfung der Möglichkeiten der Multidetektor Computertomographie (MDCT) bezüglich Detektion und Charakterisierung früherer atherosklerotischer Läsionen wurden Untersuchungen an Weißen Neuseelandkaninchen durchgeführt. Hierzu wurden 24 Versuchstiere in drei Gruppen eingeteilt, nach dem ausscheiden von drei Tieren während der Studie ergaben sich folgende Gruppen: 0,5 %-Gruppe (n=8), 1 %-Gruppe (n=9) und Kontroll-Gruppe (n=4). Die Gruppen wurden den Namen entsprechend mit 0,5 % und 1 %igem Cholesterin- bzw. Standardfutter (Kontroll-Gruppe) über einen Zeitraum von 16 Wochen (0,5 %- und 1 %-Gruppe) bzw. 24 und 48 Wochen (Kontroll-Gruppe) gefüttert. Die Tiere der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe erhielten im Anschluss an die ersten 16 Wochen für weitere acht Wochen Standardfutter. Alle zwei Wochen wurden Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaparameter durchgeführt. Ab Woche 0 und anschließend alle vier Wochen wurden die Tiere einer MDCT-Untersuchung (16-Zeilen-CT) zur Darstellung und Charakterisierung der atherosklerotischen Läsionen unterzogen. Danach wurde die Aorta in toto entnommen, perfusionsfixiert, in Segmente aufgeteilt (vier Segmente des Aortenbogens (AoBo) sowie 16 Segmente der Aorta thoracalis) und zum Vergleich mit den MDCT-Daten histologisch aufbereitet und analysiert.

Im Rahmen der Blutuntersuchungen wurden Cholesterinkonzentrationen im Plasma von durchschnittlich 1609 ± 537 mg/dl für die 0,5 %-Gruppe und 2056 ± 1060 mg/dl für die Tiere der 1 %-Gruppe erreicht. Die kumulative Cholesterinaufnahme ($p < 0,0001$) und die Gesamt-Cholesterin-Belastung ($p = 0,03$) der 1 %-Gruppe lagen damit signifikant über denen der 0,5 %-Gruppe.

In der histologischen Untersuchung zeigten sich deutliche atherosklerotische Läsionen vom Typ IV-Va (nach American Heart Association). Dabei konnten keine Unterschiede in der Plauegröße zwischen der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe festgestellt werden ($p > 0,05$). Im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe konnte keine Lumeneinengung beobachtet werden ($p > 0,05$). Die Gefäßwanddicke der untersuchten Aorten-Segmente der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe war jedoch im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe im Aortenbogen und der proximalen Aorta thoracalis verdickt ($p < 0,05$; für die 1 %-Gruppe nur im Aortenbogen). Die maximale Plaue Dicke, gemessen im Aortenbogen, betrug 1,2 mm. In den Plaques der 0,5 %- und 1 %-Gruppe wurde ein Lipidanteil von 63 % ($p > 0,05$) und ein Makrophagenanteil von 61 % ($p > 0,05$) nachgewiesen. Die Plaques wiesen in der von-Kossa-Färbung keine nennenswerten Kalzifikationen auf. Histologisch war ein kontinuierlicher und konzentrischer atherosklerotischer Befall der Aortenwand festzustellen, der mit zunehmender Entfernung vom Herzen abnahm.

In den MDCT-Untersuchungen gelang es zu keinem Zeitpunkt, die Plaques zu identifizieren bzw. vom Gefäßlumen und dem umgebenden Gewebe zu differenzieren. Somit konnten anhand der MDCT-Ergebnisse keine Aussagen über die Plaques oder deren Zusammensetzung gemacht werden.

Als Ursache, weshalb die Plaques nicht dargestellt werden konnten, sind besonders drei Aspekte von Bedeutung. Als führend muss das momentan noch nicht ausreichende Auflösungsvermögen des MDCT angesehen werden, welches derzeit bei der Darstellung von Strukturen im Sub-Millimeter-Bereich an seine technischen Auflösungsgrenzen stößt. Außerdem zu erwähnen sind die kompensatorischen Remodellingprozesse der Arterien, die in der

Frühentwicklung atherosklerotischer Veränderungen eine Verjüngung des betroffenen Gefäßes kompensieren, die zumindest mit Hilfe eines intravasalen Kontrastmittels darstellbar wäre. Außerdem erschwert die physikalische Zusammensetzung der Plaques, die in einem frühen Stadium lipidreich und noch nicht verkalkt sind, aufgrund dadurch ähnlicher Röntgen-Dichtewerte eine Abgrenzung vom umgebenden Gewebe.

Bei Betrachtung aller histologisch gemessener Segmente korrelierten die Werte der Lumendurchmesser mit der MDCT-Messung bei der 0,5 %- ($r=0,66$), 1 %- ($r=0,71$) und der Kontroll-Gruppe ($r=0,75$).

Ergänzend ist anzumerken, dass bereits Studien am Menschen gezeigt haben, dass die MDCT großes Potenzial zur nicht-invasiven Detektion und Charakterisierung von atherosklerotischen Läsionen besitzt. Um diese Methode in der klinischen Routine zur Früherkennung atherosklerotischer Gefäßveränderungen einsetzen zu können, sind jedoch im Vergleich zum Versuchszeitpunkt dieser Arbeit noch weitere Verbesserungen hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Auflösung der MDCT sowie einer Optimierung der Untersuchungsprotokolle nötig.

Sobald die technischen Voraussetzungen der MDCT hinsichtlich räumlicher und zeitlicher Auflösung gegeben sind, wird die direkte Darstellung atherosklerotischer Plaques mittels MDCT einen entscheidenden Beitrag zur frühzeitigen Diagnostik, Risikoabschätzung, Prävention und damit zur Therapie der Atherosklerose liefern.⁴

Abstract

Die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern ist die Gefäßerkrankung Atherosklerose. Eine frühere Diagnose der atherosklerotischen Veränderungen bzw. eine präzisere bildgeberische Darstellbarkeit könnte eine Prognoseverbesserung für betroffene Patienten bedeuten.

Zur Überprüfung der Möglichkeiten der Multidetektor Computertomographie (MDCT) bezüglich Detektion und Charakterisierung früherer atherosklerotischer Läsionen wurde Weißen Neuseelandkaninchen eine 0%ige, 0,5%ige und 1%ige Cholesterindiät über 16 Wochen verabreicht. Die Tiere der 0,5 %-Gruppe und 1 %-Gruppe erhielten ab Woche 16 für weitere acht Wochen Standardfutter. Alle zwei Wochen wurden Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaparameter durchgeführt. Ab Woche 0 und anschließend alle vier Wochen wurden die Tiere einer MDCT-Untersuchung (16-Zeilen-CT) zur Darstellung und Charakterisierung der atherosklerotischen Läsionen unterzogen. Danach wurde die Aorta in toto entnommen, perfusionsfixiert, in Segmente aufgeteilt und zum Vergleich mit den MDCT-Daten histologisch aufbereitet und analysiert.

Die Cholesterinkonzentrationen im Plasma der cholesteringefütterten Tier waren signifikant erhöht. In der histologischen Untersuchung zeigten sich deutliche atherosklerotische Läsionen Typ IV-Va (nach American Heart Association).

In den MDCT-Untersuchungen gelang es zu keinem Zeitpunkt, die Plaques zu identifizieren. Somit konnten anhand der MDCT-Ergebnisse keine Aussagen über die Plaques oder deren Zusammensetzung gemacht werden.

Drei Ursachen sind von Bedeutung. Als führend muss das momentan noch nicht ausreichende Auflösungsvermögen des MDCT angesehen werden. Außerdem zu erwähnen sind die kompensatorischen Remodellingprozesse der Arterien, die in der Frühentwicklung atherosklerotischer Veränderungen eine

Verjüngung des betroffenen Gefäßes kompensieren, die zumindest mit Hilfe eines intravasalen Kontrastmittels darstellbar wäre. Außerdem erschwert die physikalische Zusammensetzung der Plaques, die in einem frühen Stadium lipidreich und noch nicht verkalkt sind, aufgrund dadurch ähnlicher Röntgen-Dichtewerte eine Abgrenzung vom umgebenden Gewebe.

6 Literaturverzeichnis

1. Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000;**407**:233-241
2. Libby P: Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;**91**:3A-6A
3. Libby P: Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002;**286**:46-55
4. Schoenhagen P, White RD, Nissen SE, Tuzcu EM: Coronary imaging: angiography shows the stenosis, but IVUS, CT, and MRI show the plaque. *Cleve Clin J Med* 2003;**70**:713-719
5. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, III, Herderick EE, Cornhill JF: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;**281**:727-735
6. Zhdanov VS, Sternby NH: Monitoring of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004;**95**:39-42
7. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ: Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;**105**:939-943
8. Ravn HB, Falk E: Histopathology of plaque rupture. *Cardiol Clin* 1999;**17**:263-270
9. Dalager-Pedersen S, Ravn HB, Falk E: Atherosclerosis and acute coronary events. *Am J Cardiol* 1998;**82**:37T-40T
10. Sosnovik DE, Muller JE, Kathiresan S, Brady TJ: Non-invasive imaging of plaque vulnerability: an important tool for the assessment of agents to stabilise atherosclerotic plaques. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;**11**:693-704
11. Herity NA, Ward MR, Lo S, Yeung AC: Review: Clinical aspects of vascular remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;**10**:1016-1024
12. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;**316**:1371-1375
13. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM: Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;**89**:2570-2577

14. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM: Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:297-306
15. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, Suzuki H, Ohnishi T, Kakuta Y, Nakano T, Yeung AC: Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:63-69
16. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K: Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:106-111
17. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**:297-303
18. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ: Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;**105**:939-943
19. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;**362**:801-809
20. Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**:365-372
21. Ardehali R, Nasir K, Kolandaivelu A, Budoff MJ, Blumenthal RS: Screening patients for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis* 2007;**192**:235-242
22. Herzog C, Zangos S, Zwerner P, Costello P, Vogl TJ, Schoepf UJ: CT of coronary artery disease. *J Thorac Imaging* 2007;**22**:40-48
23. Lembcke A: Coronary artery calcifications: a critical assessment of imaging techniques. *Blood Purif* 2007;**25**:115-119
24. Kadar A, Glasz T: Development of atherosclerosis and plaque biology. *Cardiovas Surg* 2001;**9**:109-121
25. Sary HC: Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;**421**:277-290
26. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-

- prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;**85**:391-405
27. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;**89**:2462-2478
 28. Hoffmann U, Butler J: Noninvasive detection of coronary atherosclerotic plaque by multidetector row computed tomography. *Int J Obes* 2005;**29 Suppl 2**:S46-S53
 29. Fischer S.: Cardiac CT takes off. *Medical Solutions* 2007;www.medical.siemens.com/siemens/en_INT/rg_marcom_FBAs/files/brochures/News/Care_Piloten_Internet.pdf
 30. Finking G, Hanke H: Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997;**135**:1-7
 31. De Meyer GR, Herman AG: Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;**39**:325-342
 32. Wissler RW, Vesselinovitch D: Differences between human and animal atherosclerosis. 1974;
 33. Yanni AE: The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim* 2004;**38**:246-256
 34. Leys D: Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovasc Dis* 2001;**11 Suppl 2**:1-4
 35. Kannel WB: Overview of atherosclerosis. *Clin Ther* 1998;**20 Suppl B**:B2-B17
 36. Fan J, Watanabe T: Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003;**10**:63-71
 37. Puska P., Mendis S., Porter D.: Cardiovascular Disease (CVD). 2003;
 38. Finking G, Hanke H: Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997;**135**:1-7
 39. Hanke H, Lenz C, Finking G: The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis--a review. *Acta Chir Belg* 2001;**101**:162-169

40. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;**92**:1355-1374
41. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D: Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;**86**:2839-2843
42. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;**91**:2844-2850
43. Brasen JH, Niendorf A: Atherosclerosis. Formal pathogenesis, classification and functional significance. *Pathologe* 1997;**18**:218-227
44. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:1262-1275
45. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C: Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:13-21
46. Davies MJ, Woolf N: Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993;**69**:S3-11
47. Falk E: Why do plaques rupture? *Circulation* 1992;**86**:III30-III42
48. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, Schlezinger S, Hayek T, Keidar S: Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;**31**:39-45
49. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS: Angina reassessed: pain or protector? *Lancet* 1996;**347**:1159-1162
50. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;**69**:729-732
51. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C: Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002;**106**:2026-2034

52. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;**326**:310-318
53. Petursson MK, Jonmundsson EH, Brekkan A, Hardarson T: Angiographic predictors of new coronary occlusions. *Am Heart J* 1995;**129**:515-520
54. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF: Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:1337-1345
55. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;**326**:242-250
56. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, Kern MJ, Laskey WK, O'Laughlin MP, Oesterle S, Popma JJ, O'Rourke RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Douglas PS, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Tracy CM, Waters DD, Winters WL, Jr.: American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:2170-2214
57. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:827-832
58. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT: The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001;**103**:1051-1056
59. Schoepf UJ, Becker CR, Ohnesorge BM, Yucel EK: CT of coronary artery disease. *Radiology* 2004;**232**:18-37
60. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ: Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;**293**:2471-2478
61. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S: Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003;**107**:664-666

62. Lu B, Dai RP, Jing BL, Bai H, He S, Zhuang N, Wu QY, Budoff MJ: Evaluation of coronary artery bypass graft patency using three-dimensional reconstruction and flow study on electron beam tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2000;**24**:663-670
63. Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Baum U, Giesler T, Derlien H, Moshage W, Bautz WA, Daniel WG, Kalender WA, Achenbach S: Investigation of aortocoronary artery bypass grafts by multislice spiral computed tomography with electrocardiographic-gated image reconstruction. *Am J Cardiol* 2001;**88**:792-795
64. Maintz D, Seifarth H, Raupach R, Flohr T, Rink M, Sommer T, Ozgun M, Heindel W, Fischbach R: 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *Eur Radiol* 2006;**16**:818-826
65. Mahnken AH, Seyfarth T, Flohr T, Herzog C, Stahl J, Stanzel S, Küttner A, Wildberger JE, Gunther RW: Flat-panel detector computed tomography for the assessment of coronary artery stents: phantom study in comparison with 16-slice spiral computed tomography. *Invest Radiol* 2005;**40**:8-13
66. Fayad ZA, Fuster V: Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2001;**89**:305-316
67. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD: Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:831-839
68. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;**92**:2333-2342
69. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksich W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De S, I, DiMario C, .: The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;**91**:623-630
70. Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;**103**:604-616
71. Kachelriess M, Kalender WA: Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998;**25**:2417-2431

72. Rumberger JA: Tomographic plaque imaging with CT: technical considerations and capabilities. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;**46**:123-134
73. Kopp AF, Ohnesorge B, Flohr T, Georg C, Schroder S, Kuttner A, Martensen J, Claussen CD: [Cardiac multidetector-row CT: first clinical results of retrospectively ECG-gated spiral with optimized temporal and spatial resolution]. *Rofo* 2000;**172**:429-435
74. Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H, Stierstorfer K, Simon J, Suess C, Schaller S: Image reconstruction and performance evaluation for ECG-gated spiral scanning with a 16-slice CT system. *Med Phys* 2003;**30**:2650-2662
75. Ritchie CJ, Godwin JD, Crawford CR, Stanford W, Anno H, Kim Y: Minimum scan speeds for suppression of motion artifacts in CT. *Radiology* 1992;**185**:37-42
76. Trabold T, Buchgeister M, Küttner A, Heuschmid M, Kopp AF, Schröder S, Claussen CD: Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo* 2003;**175**:1051-1055
77. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD: Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:831-839
78. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD: Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:831-839
79. Yoon HC, Goldin JG, Greaser LE, III, Sayre J, Fonarow GC: Interscan variation in coronary artery calcium quantification in a large asymptomatic patient population. *Am J Roentgenol* 2000;**174**:803-809
80. Flohr T, Prokop M, Becker C, Schöpf UJ, Kopp AF, White RD, Schaller S, Ohnesorge B: A retrospectively ECG-gated multislice spiral CT scan and reconstruction technique with suppression of heart pulsation artifacts for cardio-thoracic imaging with extended volume coverage. *Eur Radiol* 2002;**12**:1497-1503
81. Becker CR, Schöpf UJ, Reiser MF: Methods for quantification of coronary artery calcifications with electron beam and conventional CT

- and pushing the spiral CT envelope: new cardiac applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;**17**:203-211
82. Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schöpf UJ, Brüning R, Haberl R, Reiser MF: Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999;**9**:620-624
83. Becker CR, Knez A, Leber A, Treede H, Haberl R, Reiser MF: [Angiography with multi-slice spiral CT. Detecting plaque, before it causes symptoms]. *MMW Fortschr Med* 2001;**143**:30-32
84. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schöpf UJ, Reiser MF: Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 2000;**175**:423-424
85. Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, Ruckley CV, Collie DA: Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation. *Am J Neuroradiol* 1999;**20**:897-901
86. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:827-832
87. Erbel R, Schmermund A, Mohlenkamp S, Sack S, Baumgart D: Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J* 2000;**21**:720-732
88. Rich S, McLaughlin VV: Detection of subclinical cardiovascular disease: the emerging role of electron beam computed tomography. *Prev Med* 2002;**34**:1-10
89. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:243-252
90. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schöpf UJ, Haberl R, Reiser MF: Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;**176**:1295-1298
91. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schöpf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF: Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* 2000;**217**:564-571

92. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR: Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Heart* 2001;**85**:576-578
93. Kopp AF, Schröder S, Baumbach A, Küttner A, Georg C, Ohnesorge B, Heuschmid M, Kuzo R, Claussen CD: Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *European Radiology* 2001;**11**:1607-1611
94. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR: Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001;**221**:285-299
95. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Shinnar M, Chesebro JH, Fuster V: In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000;**101**:2503-2509
96. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;**102**:959-964
97. Manning WJ, Li W, Edelman RR: A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;**328**:828-832
98. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Fayad ZA, Rodriguez OJ, Zaman AG, Fallon JT, Badimon JJ: Noninvasive in vivo magnetic resonance imaging of experimental coronary artery lesions in a porcine model. *Circulation* 2000;**101**:2956-2961
99. Duerinckx AJ: Coronary MR angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;**17**:467-469
100. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, de Cock CC, Valk J, Visser CA: Clinical utility of two-dimensional magnetic resonance angiography in detecting coronary artery disease. *Eur Heart J* 1997;**18**:426-433
101. Botnar RM, Stuber M, Danias PG, Kissinger KV, Bornert P, Manning WJ: Coronary magnetic resonance angiography. *Cardiol Rev* 2001;**9**:77-87
102. Huber A, Nikolaou K, Gonschior P, Knez A, Stehling M, Reiser M: Navigator echo-based respiratory gating for three-dimensional MR

- coronary angiography: results from healthy volunteers and patients with proximal coronary artery stenoses. *Am J Roentgenol* 1999;**173**:95-101
103. Muller MF, Fleisch M, Kroeker R, Chatterjee T, Meier B, Vock P: Proximal coronary artery stenosis: three-dimensional MRI with fat saturation and navigator echo. *J Magn Reson Imaging* 1997;**7**:644-651
104. Nikolaou K, Huber A, Knez A, Scheidler J, Petsch R, Reiser M: Navigator echo-based respiratory gating for three-dimensional MR coronary angiography: reduction of scan time using a slice interpolation technique. *J Comput Assist Tomogr* 2001;**25**:378-387
105. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, Valk J, Visser CA: Three-dimensional respiratory-gated MR angiography of coronary arteries: comparison with conventional coronary angiography. *Am J Roentgenol* 1996;**166**:1399-1404
106. Sandstede JJ, Pabst T, Beer M, Geis N, Kenn W, Neubauer S, Hahn D: Three-dimensional MR coronary angiography using the navigator technique compared with conventional coronary angiography. *Am J Roentgenol* 1999;**172**:135-139
107. van Geuns RJ, de Bruin HG, Rensing BJ, Wielopolski PA, Hulshoff MD, van Ooijen PM, Oudkerk M, de Feyter PJ: Magnetic resonance imaging of the coronary arteries: clinical results from three dimensional evaluation of a respiratory gated technique. *Heart* 1999;**82**:515-519
108. Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, Kessler W, Laub G, Daniel WG, Moshage W: Noninvasive detection of coronary artery stenosis using contrast-enhanced three-dimensional breath-hold magnetic resonance coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:44-50
109. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, Hulshoff M, van Ooijen PM, de Feyter PJ, Oudkerk M: MR coronary angiography with breath-hold targeted volumes: preliminary clinical results. *Radiology* 2000;**217**:270-277
110. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Sharma SK: Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;**102**:506-510
111. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL: Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996;**94**:932-938
112. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Small R, Davies JW, Kerwin WS, Hatsukami TS: In vivo accuracy of

- multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001;**104**:2051-2056
113. Yuan C, Beach KW, Smith LH, Jr., Hatsukami TS: Measurement of atherosclerotic carotid plaque size in vivo using high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;**98**:2666-2671
114. Rekhter MD: How to evaluate plaque vulnerability in animal models of atherosclerosis? *Cardiovascular Research* 2002;**54**:36-41
115. Desurmont C, Caillaud JM, Emmanuel F, Benoit P, Fruchart JC, Castro G, Branellec D, Heard JM, Duverger N: Complete atherosclerosis regression after human ApoE gene transfer in ApoE-deficient/nude mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:435-442
116. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N: Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science* 1992;**258**:468-471
117. Wissler RW, Vesselinovitch D, Hughes R, Turner D, Frazier L: Arterial lesions and blood lipids in rhesus monkeys fed human diets. *Exp Mol Pathol* 1983;**38**:117-136
118. Fan J, Watanabe T: Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2000;**7**:26-32
119. Aliev G, Mironov A, Cirillo R, Mironov A, Jr., Gorelova E, Prosdociami M: Evidence for the presence of early vascular lesions in newborn Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *Atherosclerosis* 1993;**101**:17-24
120. Dalessandri KM, Wedemeyer W, Tsukamoto H, Bogren H, Brock J, Tinker D, Rucker RB, Eisele P, Parker J, Bjorkerud S: Watanabe hyperlipidemic rabbit as a model of aortic degeneration of the medial lamellar elastin unit. *J Invest Surg* 1992;**5**:19-23
121. Finking G, Hanke H: Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997;**135**:1-7
122. Rosenfeld ME, Tsukada T, Chait A, Bierman EL, Gown AM, Ross R: Fatty streak expansion and maturation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1987;**7**:24-34
123. Nolte CJ, Tercyak AM, Wu HM, Small DM: Chemical and physicochemical comparison of advanced atherosclerotic lesions of similar size and

- cholesterol content in cholesterol-fed New Zealand White and Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbits. *Lab Invest* 1990;**62**:213-222
124. Atkinson JB, Hoover RL, Berry KK, Swift LL: Cholesterol-fed heterozygous Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new model for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989;**78**:123-136
125. Rosenfeld ME, Tsukada T, Gown AM, Ross R: Fatty streak initiation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1987;**7**:9-23
126. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Brodeck M, Falk HB, Ruhren R: Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environ Health* 1986;**18**:161-188
127. Yanni AE: The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim* 2004;**38**:246-256
128. Bosze Z, Hiripi L, Carnwath JW, Niemann H: The transgenic rabbit as model for human diseases and as a source of biologically active recombinant proteins. *Transgenic Res* 2003;**12**:541-553
129. Becker CR, Nikolaou K, Muders M, Babaryka G, Crispin A, Schoepf UJ, Loehrs U, Reiser MF: Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 2003;**13**:2094-2098
130. Wong KK: Effect of a cholesterol-rich diet on the excitability of rabbit aorta. *Biochem Mol Biol Int* 1996;**40**:389-393
131. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK, Libby P: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998;**97**:2433-2444
132. De Meyer GR, Hoylaerts MF, Kockx MM, Yamamoto H, Herman AG, Bult H: Intimal deposition of functional von Willebrand factor in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:2524-2534
133. Boger RH, Bode-Boger SM, Brandes RP, Phivthong-ngam L, Bohme M, Nafe R, Mugge A, Frölich JC: Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997;**96**:1282-1290
134. Finking G, Hanke H: Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997;**135**:1-7

135. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD: Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:831-839
136. Kolodgie FD, Katocs AS, Jr., Largis EE, Wrenn SM, Cornhill JF, Herderick EE, Lee SJ, Virmani R: Hypercholesterolemia in the rabbit induced by feeding graded amounts of low-level cholesterol. Methodological considerations regarding individual variability in response to dietary cholesterol and development of lesion type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;**16**:1454-1464
137. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P: Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1241-1247
138. Nikolaou K, Becker CR, Wintersperger BJ, Rist C, Trumm C, Leber A, Babaryka G, Reiser MF: Evaluating multislice computed tomography for imaging coronary atherosclerosis. *Radiologe* 2004;**44**:130-139
139. Spagnoli LG, Orlandi A, Mauriello A, Santeusanio G, de Angelis C, Lucreziotti R, Ramacci MT: Aging and atherosclerosis in the rabbit. 1. Distribution, prevalence and morphology of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1991;**89**:11-24
140. Hunt CE, Duncan LA: Hyperlipoproteinaemia and atherosclerosis in rabbits fed low-level cholesterol and lecithin. *Br J Exp Pathol* 1985;**66**:35-46
141. Rogers KA, Karnovsky MJ: A rapid method for the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. *Am J Pathol* 1988;**133**:451-455
142. Flohr T, Stierstorfer K, Raupach R, Ulzheimer S, Bruder H: Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot. *Rofo* 2004;**176**:1803-1810
143. Nikolaou K, Flohr T, Knez A, Rist C, Wintersperger B, Johnson T, Reiser MF, Becker CR: Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;**20**:535-540
144. : Institut für diagnostische Radiologie Universitätsspital, Zürich. 2007;
145. : Siemens Medical, Forchheim. 2007;

7 Anhang

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

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

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

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

Danksagung

Mein Dank gilt Allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben!

Für ihre sachkundige Unterstützung danke ich besonders meinen Betreuern Dr. U. Brehme und Dr. A. Küttner, und meinem Berichterstatter Prof. Dr. A. Kopp.

Für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit bedanke ich mich beim Institut für Physiologie, insbesondere bei Herrn Prof. H. Heinle sowie dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Für ihre große Unterstützung möchte ich besonders meinen Eltern sowie Carolin Lorenz danken.

Vielen herzlichen Dank

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jan Grundgeiger
Geburtsdatum	24.01.1977
Geburtsort	Stuttgart
Familienstand	ledig
Eltern	Ilona Grundgeiger Eberhard Grundgeiger
Geschwister	Tobias Grundgeiger

Ausbildung

1983 – 1988	Pestalozzi Grundschule, Stuttgart
1988 – 1989	Robert Koch Realschule, Stuttgart
1989 – 1994	Zeppelin Realschule, Singen
1994 – 1997	Technisches Gymnasium, Singen
1997 – 1998	Zivildienst auf der DRK Rettungswache, Singen
1998 – 2001	Ausbildung zum Rettungsassistenten und praktische Tätigkeit als RA im luft- und bodengebundenen Rettungsdienst sowie als Ausbilder an einer Berufsfachschule für den Rettungsdienst
ab 2001	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität, Tübingen
2001 – 2003	Studentische Hilfskraft im Wachzimmer der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, UKT
2003	Physikum
2003 – 2005	Studentische Hilfskraft in der chirurgischen Ambulanz, UKT
ab 2006	Mitarbeit im Institut für Katastrophenmedizin an der Eberhard Karls Universität, Tübingen
27.05.2008	Ärztliche Prüfung

Famulaturen

2004	Kinderchirurgie (Uni Klinik Tübingen)
2005	Allgemein Medizin (Antigua, Guatemala)
2005	Innere Medizin (Tauranga, Neuseeland)
2006	Notfallmedizin (Tweed Heads, Australien)

PJ

1. Terial:	Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart / Mona Vale Hospital, Lehrkrankenhaus der Universität Sydney, Australien
2. Terial:	Zentrum für Anästhesie und Intensivmedizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
3. Terial	Zentrum für Allgemein-, Visceral- und Unfallchirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart