

Technische Universität München  
Klinik für Gefäßchirurgie des Klinikums rechts der Isar  
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H.-H.G.U. Eckstein)

Analyse der Plaquestruktur von Präparaten der Arteria carotis mittels  
intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und virtueller Histologie (VH) in Korrelation  
zu histomorphologischen Parametern

Martina Theresia Henschelchen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. H.-H.G.U. Eckstein
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 12.12.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

# ***Inhaltsverzeichnis***

## **1. Einleitung**

<b>1.1. Cerebrale Durchblutungsstörungen</b>	5
1.1.1. Epidemiologie	5
1.1.2. Ätiologie	5
1.1.3. Klinische Aspekte und therapeutische Ansätze	7
<b>1.2. Die vulnerable Plaque</b>	9
<b>1.3. Diagnostik und Detektion vulnerabler Plaques</b>	9
<b>1.4. Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)</b>	11
1.4.1. Erstbeschreibung und technische Durchführung	12
1.4.2. Möglichkeiten und Verwendung	13
<b>1.5. Stellenwert der intravaskulären Ultraschallmessung</b>	14
<b>1.6. Fragestellung</b>	15

## **2. Material und Methoden**

<b>2.1. Patienten</b>	17
2.1.1. Einschlusskriterien	17
2.1.2. Ausschlusskriterien	17
<b>2.2. Datenerhebung</b>	17
2.2.1. Anamnese	17
2.2.2. Apparative Diagnostik	18
2.2.3. Präparation der Carotis	18
2.2.4. Datenaquirierung	18
2.2.4.1. Technik der ex-vivo IVUS Messungen	19
2.2.4.2. Technik der VH-Kodierung	21
2.2.5. Histologische Aufarbeitung der Plaques	23
<b>2.3. VH IVUS und histopathologische Korrelation</b>	27
<b>2.4. Stabilitätskriterien</b>	27
<b>2.5. Statistische Auswertung</b>	28

<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Patienten	29
3.2. Eigene histologische Bilder in verschiedenen Stadien der Atherosklerose	30
3.3. Plaquehistologie vs. IVUS und VH-IVUS Bilder	32
3.4. Plaquestabilität	35
3.4.1. Neurologie und IVUS Stabilität	35
3.4.2. VH-IVUS Stabilität und histologische Stabilität	36
3.4.3. VH-IVUS Stabilität und Volumenparameter	39
3.4.4. Plaquefläche und Plaquelast in Korrelation zum Gefäßvolumen	41
3.5. Plaquekompositionen	44
3.5.1. VH-IVUS Stabilität und fibröses Gewebe	44
3.5.2. VH-IVUS Stabilität und lipidreiches Gewebe	45
3.5.3. VH-IVUS Stabilität und Kalzium	46
3.5.4. VH-IVUS Stabilität und nekrotisches Gewebe	47
3.6. Optimale Entscheidungsregel	48
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Hintergrund	50
4.2. Studiendesign	51
4.3. Patienten	51
4.4. Methodik	52
4.4.1. VH-IVUS Validierung	52
4.4.2. Histologische Validierung	53
4.5. Messergebnisse	54
4.5.1. Neurologie und Plaquestabilität	54
4.5.2. Histologie und VH-IVUS Stabilität	56
4.5.3. Plaquekomposition	57
4.5.4. Aussagekraft der Cut-Off-Werte	59
4.6. Schlussfolgerung	60

<b>5. Zusammenfassung</b>	61
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	63
<b>7. Anhang</b>	79
7.1. Beispiel für VH-IVUS Messung	79
7.2. Fragebogen der Patientenevaluation	80
7.3. Begleitblatt der IVUS Messungen	81
7.4. Messergebnisse Optimale Entscheidungsregel mit Youdenindex	82
7.5. Abkürzungsverzeichnis	85
<b>8. Danksagung</b>	87

# **Einleitung**

## **1.1. Cerebrale Durchblutungsstörungen**

### **1.1.1. Epidemiologie**

Cerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen stellen in den westlichen Industrieländern nach kardialen Erkrankungen und malignen Neoplasien die dritthäufigste Todesursache dar.

Laut Statistischem Bundesamt starben 2011 in Deutschland 23.041 Männer und 36.025 Frauen an cerebrovaskulären Krankheiten, das sind 5,7 % bzw. 8,1 % aller Sterbefälle.<sup>120</sup>

Die Sterblichkeit der Frauen an diesen Krankheiten liegt mit 93,1 je 100.000 Einwohner wesentlich höher als die der Männer (59,4). Bei 47,1% der cerebrovaskulär bedingten Sterbefälle ist die Todesursache ein tödlicher Schlaganfall.<sup>120</sup>

Cerebrovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache bei Frauen und Männern über dem 65. Lebensjahr, obwohl die Sterberate insgesamt bei dieser Todesursache seit 1980 um etwa die Hälfte gesunken ist.

Nach *Wiebers und Meissner et al.*<sup>113</sup> beträgt die Inzidenz cerebrovaskulärer Erkrankungen bis 353 pro 100.000 Einwohner und Jahr weltweit, wobei Frauen und Männer annähernd gleich häufig betroffen sind.<sup>113</sup>

Nach dem Erlanger Schlaganfallregister beträgt die jährliche Inzidenzrate in der Gesamtbevölkerung 182/100.000 Einwohner. Demnach ereignen sich in Deutschland rund 165.000 Schlaganfälle jährlich.<sup>121</sup>

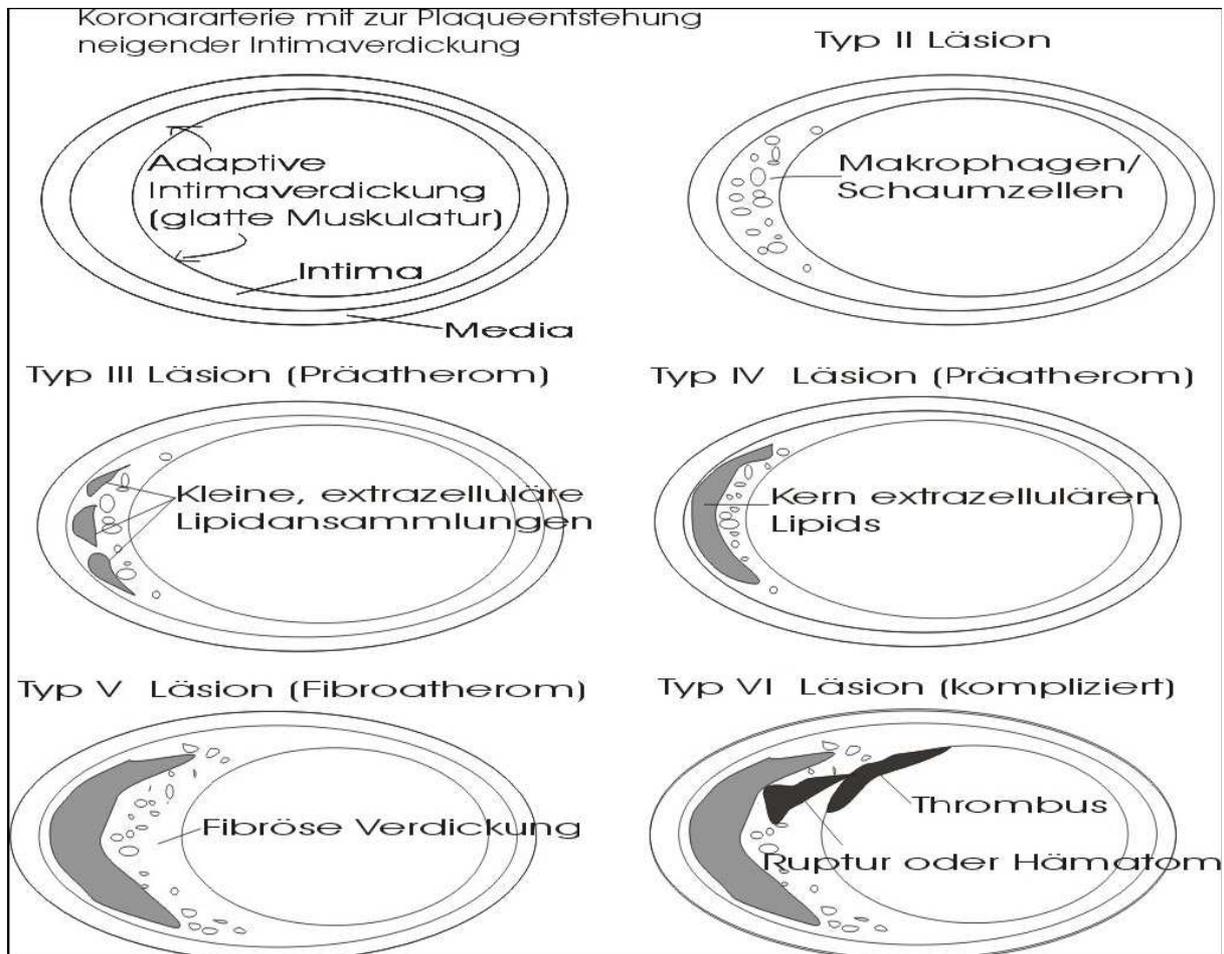
Extrakranielle Carotisstenosen lassen sich bei ein bis drei Prozent der Bevölkerung nachweisen. Allerdings steigt die Prävalenz einer mehr als 50-prozentigen Stenose ab dem 65. Lebensjahr auf sechs bis acht Prozent an,<sup>28;37</sup> sogar auf bis zu 35 Prozent bei Vorliegen anderer klinischer Manifestationen der Atherosklerose, wie die koronare Herzkrankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit.<sup>14;42;81</sup>

### **1.1.2. Ätiologie**

Die Ursachen der cerebralen Verschlusskrankheit entsprechen den Risikofaktoren der Atherosklerose, welche sowohl eine eigenständige Erkrankung ist, als auch ein Prozess, der den Hauptanteil zur Pathogenese des Myokardinfarkts, des

ischämischen Hirninfarkts und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beiträgt.<sup>92</sup> Kennzeichen sind die chronisch fortschreitende Degeneration der Arterien. Die progressiven Veränderungen der Gefäßwand führen zur Akkumulation von Kollagen und Proteoglykanen, sowie intra – und extrazelluläre Ablagerungen von Cholesterinkristallen, Lipiden und Kalk, was im weiteren Verlauf zu einer Verhärtung und Verengung der betroffenen Gefäßabschnitte führt und in einer verringerten Elastizität resultiert.<sup>109</sup>

Herbert C. Stary, ein amerikanischer Pathologe erarbeitete eine histologische Klassifikation, welche die oben genannten atherosklerotischen Veränderungen in sechs Stadien einteilt.<sup>100;108</sup>



**Abbildung 1:** Schemazeichnung der atherosklerotischen Läsionen Stadium I-VI (Herbert C. Stary, Circulation, 1995).<sup>100</sup> Erläuterungen im Text.

Die initiale Typ I Läsion ist charakterisiert durch die intimale Verdickung, das Vorhandensein von einzelnen Makrophagen und Schaumzellen. Es besteht kein Gewebeschaden.

Typ II Läsionen bestehen in erster Linie aus mehreren Schichten Schaumzellen sowie lipidbeladenen Muskelzellen, welche als sogenannte „fatty streaks“ imponieren.

Die ersten beiden Stadien besitzen wenig Krankheitswert und sind meist „klinisch stumm“, gelten jedoch als Vorläufer atherosklerotischer Veränderungen.

Typ III Läsionen werden als Präatherome bezeichnet, es finden sich Ansammlungen von verstreuten Lipidtröpfchen.

Diese extrazellulären Lipidablagerungen sind die direkten Vorboten der größeren, konfluierenden Lipidkerne, welche von einer kollagenreichen, fibrösen Kappe lumenwärts bedeckt sind und das charakteristische Merkmal von Typ IV Läsionen darstellen. Die hämodynamisch relevante Lumeneinengung tritt in der Regel ab Stadium V auf. Typ Va Läsionen oder Fibroatherome besitzen einen Lipidkern, doch wird dieser von einer kollagenreichen Schicht aus fibrotischen Fasern bedeckt. Der Gehalt an fibrotischen Fasern ist erhöht und entzündliche Infiltrate als Kompensationsmechanismus lassen sich nachweisen. Bei Vorliegen von Kalzifikationen spricht man von Vb Läsionen. Bei fehlendem oder minimalem Lipidkern handelt es sich um eine Läsion Typ Vc. Hier findet sich ein hoher Gehalt an fibrotischem und kollagenem Material, eventuell treten Mikrokalzifikationen auf.

Bei den sogenannten „komplizierten“ Läsionen (Typ VI) treten Fissuren, Hämatome, Dissektionen, Thrombusformationen oder Plaquerupturen auf. Die Läsion Typ VIa kennzeichnet hierbei eine Plaqueruptur, VIb ein intravaskuläres Hämatom und VIc Plaques mit thrombotischer Auflagerung (siehe Abbildung 1).

### **1.1.3 Klinische Aspekte und therapeutische Ansätze**

Die Ermittlung des Stenosegrades der A. carotis interna ist von elementarer Bedeutung, da hiervon die Indikationsstellung zur operativen oder konservativen Therapie des Gefäßes abhängt.

Zwei große multizentrische Studien – NASCET und ECST<sup>117;118</sup> - haben unabhängig voneinander gezeigt, dass Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose von mehr als 70-prozentiger Lumenreduktion durch die durchgeführte Carotisoperation

eine deutliche Reduktion ihres Schlaganfallrisikos im Vergleich zu der alleinigen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern erfahren.

Die ACAS- Studie <sup>119</sup> belegte eine Reduktion des 5-Jahresrisikos für das Erleiden eines Schlaganfalles bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose mit mehr als 60-prozentiger lokaler Lumenreduktion um 53 % bei offen-chirurgischer Carotisoperation. <sup>119</sup> Bei fehlender chirurgischer Therapie beträgt die 2-Jahres-Rate eines ipsilateralen Schlaganfalls 26 % für einen schweren und 13,1 % für einen fulminanten Schlaganfall. <sup>1;27;106</sup>

Aufgrund des oben genannten Benefits der Thrombendarteriektomie, welcher durch weitere Studien noch unterstrichen wurde <sup>102</sup>, gilt folgendes Indikationsschema für die Durchführung einer chirurgischen Carotisoperation. <sup>1;27</sup>

Im klinischen Stadium I ist die Stenose asymptomatisch, die Patienten profitieren von einer Operation bei hochgradigen Stenosen (>70 %). Die Apoplexierate beträgt bei maximaler konservativer Therapie nach der ACAS Studie zwei Prozent/Jahr, nach operativer Behandlung ein Prozent/Jahr. <sup>119</sup>

Eine klare Indikation ergibt sich im Stadium II (transitorische ischämische Attacke= TIA und prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit = PRIND). Unter konservativer Therapie ergibt sich eine Apoplexierate von 26 % laut der NASCET Studie, im Vergleich zur operierten Gruppe von 9 % nach zwei Jahren. Das heißt, es erfolgt eine Absenkung des relativen Risikos um 65 %. <sup>117</sup>

Im Stadium des manifesten Insults (Stadium III) ist eine Operationsindikation nur in seltenen Fällen bei fehlender Bewusstlosigkeit gegeben. Das Stadium IV ist gekennzeichnet durch einen abgelaufenen Insult mit persistierender Symptomatik. Die Operationsindikation richtet sich nach der neurologischen Symptomatik.

Zu weiteren therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten zählen die Dilatation und Stentangioplastie der Arteria carotis, jedoch werden die berichteten Ergebnisse weiterhin kontrovers diskutiert. <sup>20;21;46;47;55</sup> Mehrere prospektiv randomisierte Studien (SPACE I, CREST) <sup>7;22</sup> konnten bislang hierzu keine Überlegenheit der interventionellen Therapie im Vergleich zur Operation zeigen. <sup>21;114</sup>

## 1.2. Die vulnerable Plaque

Viele heutzutage geltende Kriterien für die „Vulnerabilität“ einer Plaque stammen aus der Kardiologie.

Die Plaques, die zur Ruptur oder Erosion neigen und auch Risikoplaques (Synonym „plaque at risk“ oder „plaque prone to rupture“) genannt werden, erhielten 1990 erstmals durch Little den Namen „vulnerable Plaque“<sup>60</sup> und wurden geprägt von James Muller im Jahre 1992.<sup>66</sup>

Histologisch sind sie durch einen hohen Lipidanteil, also ein Atherom gekennzeichnet, eine verringerte Anzahl an fibrösen und kollagenen Fasern, sowie eine dünne fibröse Kappe, welche charakteristisch einen hohen Anteil an Makrophagen, Zytokinen und Entzündungszellen aufweist.<sup>8;15;16;24;25;34</sup>

Gefährlich für diese Klasse der Plaquestruktur ist die hohe Thrombogenitätsneigung, da sie einen hohen Gehalt an Gewebefaktoren („tissue factors“) entwickeln.<sup>15</sup>

Lipidanreicherung, Ausdünnung der fibrösen Kappe, insuffiziente Reparaturprozesse und von Makrophagen induzierte Entzündungsprozesse erhöhen das Risiko einer Plaqueruptur.<sup>8;58;116</sup> Prädilektionsstelle für eine Ruptur der Kappe ist die Schulterregion der atherosklerotischen Plaques.<sup>88</sup> In dieser Region, in der es an kollagenproduzierenden Fibroblasten und glatten Muskelzellen mangelt und zugleich die höchste Präsenz an Makrophagen aufweist, findet sich eine fibröse Kappe mit dem geringsten Kollagengehalt.<sup>15;89</sup>

Gerade diese sogenannten „thin cap fibroatheroma“,<sup>108</sup> welche mit einem hohen Potential einer Plaqueruptur assoziiert sind, sollten in der Zukunft sicher ermittelt werden, um die Risiken von akuten Ereignissen wie instabiler Angina pectoris, akutem Herzinfarkt, plötzlichem Herztod und akuten ischämischen Schlaganfällen zu minimieren.<sup>41;43;56;57;86;87;90</sup>

## 1.3 Diagnostik und Detektion vulnerabler Plaques

Die Detektionsmöglichkeiten dieser histologisch gesicherten Stabilitätskriterien mit verschiedenen invasiven und nicht-invasiven bildgebenden Verfahren hat in den letzten Jahren zu einem Anstieg der Publikationen geführt.<sup>29;33;62;95</sup>

Zurzeit gibt es keine allgemein akzeptierte Nachweismethode, welche die prospektive Erkennung von vulnerablen Plaques erlauben würde.<sup>88</sup> Die optimale Methode müsste zur Erkennung der Rupturgefahr eine morphologische,

mechanische und biochemische Komponente enthalten. Da neben der Plaquemorphologie auch diverse funktionelle Eigenschaften eine entscheidene Rolle spielen, wie Entzündungsreaktion, Endothelfunktion und diverse systemische Faktoren, findet sich ein multifunktionseller Ansatz der Detektionsmöglichkeiten. Anhand von Biomarkern wie Matrix Metalloproteinasen und Entzündungsfaktoren bleiben die Ergebnisse weiterhin vielversprechend, aber leider nicht eindeutig und damit kontrovers diskutiert.<sup>36;80</sup> Die Untersuchung von serologischen Parametern in Kombination mit diagnostischen Untersuchungsmethoden als Prädiktoren zum Auftreten von neurologischen Symptomen ist eine weitere Detektionsmöglichkeit.<sup>36</sup>

Bildgebendes Verfahren	Auflösung	Eindringtiefe	Fibröse Kappe	“Lipid Core”	Entzündung	Kalzium	Thrombus	Derzeitiger Stand
<b>IVUS</b>	100 µm	Gut	+	++	-	+++	+	CS/CA
<b>Angiografie</b>	UK	schwach	+	++	-	-	+++	CS/CA*
<b>OCT</b>	10 µm	schwach	+++	+++	+	+++	+	CS
<b>Thermografie</b>	0.5 mm	schwach	-	-	+++	-	-	CS
<b>Raman Spektroskopie</b>	NA	schwach	+	++	++	++	-	PCS
<b>Intravaskuläres MRT</b>	160 µm	Gut	+	++	++	++	+	PCS

**NA=** Indikation nicht bewiesen; **CS=** Klinische Studien; **CA=** Klinisch erprobt für kommerziellen Einsatz; **OCT=** optische Kohärenztomografie:

**CA\* =** Klinisch erprobt, kommerzieller Einsatz in Japan; **PCS =**präklinische Studien;

**UK =**unbekannt.

Sensitivität: **[+++]** =>90%; **[++]** =80 bis 90%; **[+]** = 50% bis 80%; **[-]** =<50%.

**Tabelle 1:** Vergleich von Nicht-invasiven und invasiven bildgebenden Verfahren für die Detektion von individuellen Charakteristika von vulnerablen Plaques (MacNeill BD,ATVB, 2003).<sup>62</sup>

Im Bereich der nicht-invasiven Diagnostik zur Plaqueerkennung besteht die Möglichkeit des Einsatzes der Kernspintomografie (siehe Tabelle 1). Diese Untersuchungsmethode erlaubt, ohne Einsatz von Röntgenstrahlen, eine bessere

Abschätzung der fibrösen Kappe, sowie die Darstellung des Lipidkernes. Damit besteht die Möglichkeit eine Abschätzung der Vulnerabilität zu treffen.<sup>10</sup> Eine klare Limitation dieser Methode stellt die durch Kalkablagerungen entstehenden Artefakte dar, die die endgültige Beurteilbarkeit der fibrösen Kappe erschwert.<sup>35</sup> Vergleichbar mit den MRT Untersuchungen sind die PET-CT und Mehrzeilenspiral Computertomografie.<sup>18</sup> Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Angiografie, welche immer noch den heutigen Goldstandard in der Diagnostik von Gefäßstenosen darstellt. Der deutliche Vorteil liegt hier in der Möglichkeit der Interventionsbereitschaft. Leider ist auch hier eine definitive Aussage über die Plaquemorphologie nicht zu treffen.

Die invasive Diagnostik stützt sich auf intravaskuläre Darstellungen der Gefäßmorphologie. Eine Methode, welche nicht in die Klinik eingeführt wurde, ist die Thermografie.<sup>95</sup> Diese Methode beruht auf Temperaturunterschieden, welche auf eine entzündliche Reaktion sowie auf vulnerable Plaques hinweisen können. Die geringe Eindringtiefe und die fehlende Darstellung der Plaquecharakteristika stellt die klare Limitation dieser Methode dar (siehe Tabelle 1).<sup>62</sup>

Eine weitere Methode zur Detektion mikroembolischer Signale stellt die Farb-Doppler-Ultraschallmethode dar.<sup>2</sup> Hier wird die Richtung des Blutflusses in Bezug auf den Schallkopf farbkodiert in Rot und Blau dargestellt. Leider lässt sich auch hier keine Aussage bezüglich der räumlichen intravaskulären Ausdehnung der atherosklerotischen Plaques treffen.<sup>44</sup>

#### **1.4. Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)**

Ein in das Gefäßlumen eingebrachter Katheter ermöglicht einen detaillierten Einblick über die Architektur der Gefäßwand. Während die Angiografie das kontrastmittelgefüllte Lumen darstellt, liefert der IVUS ein genaues Abbild der erkrankten Gefäßwand. Besonders bei frühen Veränderungen und Umbauprozessen, welche mit der Atherosklerose einhergehen, stellt der IVUS ein wertvolles Instrument dar. In der Kardiologie werden IVUS Untersuchungen häufig für die Darstellung der Koronararterien eingesetzt.<sup>111</sup>

Die Genauigkeit des IVUS hinsichtlich der quantitativen Parameter wurde in diversen histologischen und kardiologischen Studien nachgewiesen.<sup>59;73</sup> So finden sich

bezüglich Lumenfläche, Lumendurchmesser, Plaquedicke und Wanddicke des Gefäßes eine gute Korrelation.<sup>59;73;75;83</sup>

Verschiedene plaquebildende Gewebetypen ergaben unterschiedliche Ultraschallintensitäten bei der in-vitro untersuchten Beurteilbarkeit von Plaquezusammensetzung – und Morphologie.<sup>48;51</sup>

Im Ultraschall erscheinen Lipidablagerungen echoarm, während fibröse und fibromuskuläre Strukturen eine mittlere Echogenität aufweisen. Kalzifikationen imponieren durch die dorsale Schallauslöschung sowie eine hohe Echogenität.

#### **1.4.1. Erstbeschreibung und technische Durchführung**

Aufgrund der fehlenden Gefäßwanddarstellung in der Angiografie und der damit verbundenen erheblichen Unterschätzbarkeit von Zusammensetzung und Ausdehnung der Plaquebildung, war die Entwicklung einer intravaskulären Gefäßwanddarstellung als bildgebendes Verfahren sinnvoll.

Bereits 1972 gab es den ersten Prototypen eines intravaskulären Ultraschallkatheters zur Darstellung intravaskulärer Strukturen.<sup>6</sup>

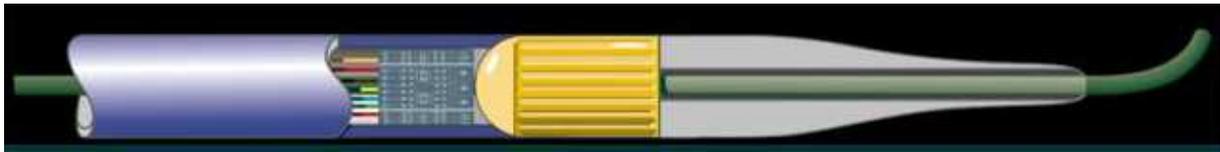
Das Grundprinzip der intravaskulären Sonographie besteht in der Visualisierung der Gefäßwand mittels Ultraschallwellen. Physikalisch liegt dem zunächst die Umwandlung von elektrischer Energie in Ultraschallwellen mittels piezoelektrischer Elemente zugrunde, welche von einem Ultraschallsender ausgeht. Diese Schallwellen breiten sich im Gefäßgewebe aus und werden an den Grenzflächen zweier Gewebetypen gestreut, absorbiert und reflektiert.

Der Empfänger des Ultraschalls registriert hierbei die unterschiedliche Stärke sowie die zeitliche Abfolge der zurückreflektierten Wellen. Aufgrund der unterschiedlichen Gewebebeschaffenheit werden mehr oder weniger Schallwellen absorbiert oder reflektiert. Das dadurch entstandene Signal wird wiederum von Ultraschallenergie durch den piezoelektrischen Effekt in elektrische Energie umgewandelt, gefiltert und letztendlich graphisch dargestellt (siehe Abbildung 2).

Die Ausstattung für eine IVUS- Untersuchung besteht aus einem miniaturisiertem Katheter, der den benötigten Bildwandler trägt, sowie einer externen Konsole, die mit der nötigen elektronischen Analysesoftware ausgestattet ist.

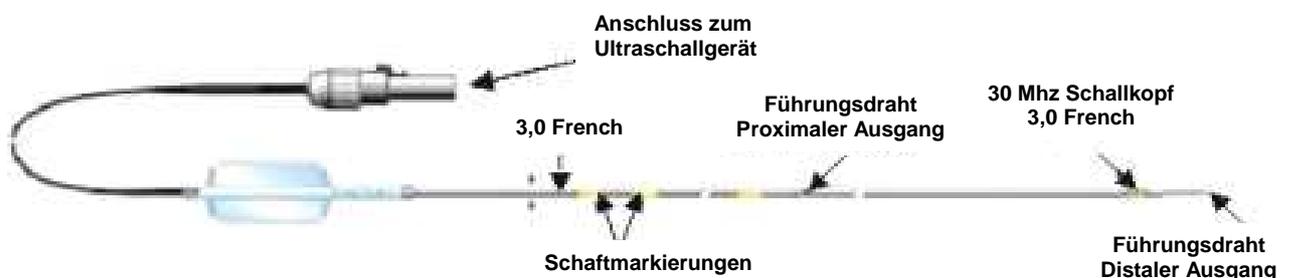
Ultraschallfrequenzen von 20 – 40 MHz ermöglichen eine Bildauflösung von etwa 80-100 µm. Für die Untersuchungen an der Arteria carotis werden derzeit Katheter mit

einem Durchmesser von 2,9 French verwendet (siehe Abbildung 3). Zwei unterschiedliche Ultraschallkonzepte sind etabliert. Zum einem gibt es mechanisch rotierende Ultraschallköpfe und zum anderen elektronische Systeme. Hier besteht die Sonde aus derzeit 64 elektronischen Einzelementen, deren Elemente abwechselnd nacheinander senden und empfangen.<sup>77</sup>



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des intravaskulären Ultraschallkatheters (Volcano Corporation®, USA).

#### Aufbau des intravaskulären Ultraschallkatheters



**Abbildung 3:** Schematischer Aufbau des intravaskulären Ultraschallkatheters (Volcano Corporation®, USA).

#### 1.4.2. Möglichkeiten und Verwendung

Das heutige Indikationsspektrum für die IVUS Untersuchungen lässt sich in diagnostische und peri-interventionelle Anwendungen, das heißt die Durchführung der IVUS Untersuchungen vor und nach einer therapeutischen Intervention, teilen. Hinsichtlich der diagnostischen Indikation ist ein wesentlicher Vorteil der IVUS Untersuchungen die Darstellung der Atherosklerose bei unauffälligen Angiografien, aber nachgewiesenen stenotischen Veränderungen der Gefäßwand. Die IVUS Untersuchungen erlangen neben einer zunehmenden klinischen Bedeutung vor

allem eine steigende wissenschaftliche Bedeutung im Rahmen von Plaqueregressions- und progressions-studien.<sup>76</sup>

IVUS Untersuchungen offenbaren gewöhnlich verborgene Veränderungen in angiografisch „normalen“ Gefäßwandstellen.<sup>38</sup> Gerade in unklaren Veränderungen der Gefäßmorphologie erlaubt die IVUS Untersuchung eine Quantifizierung der Läsion. Des Weiteren hat sich herausgestellt, dass IVUS Untersuchungen die optimale Methode zur Detektion von Transplantatvaskulopathien sind,<sup>61</sup> nicht zu vergessen die potentielle Anwendung zur Identifikation von rupturgefährdeten Atheromen.<sup>86</sup> Bei einigen Untersuchern finden die IVUS Messungen heutzutage Anwendung in der Beurteilung der am besten passenden interventionellen Therapiemöglichkeit.<sup>52;63;95</sup> Gerade nach Ballonangioplastien sind die hohe Restenosierung und negatives Remodeling die Hauptfaktoren für den späteren Lumenverlust.<sup>82</sup>

Die Möglichkeiten der Indikationen für IVUS Untersuchungen sind breit gefächert, doch finden sich invasive Detektionsmöglichkeiten hinsichtlich Plaquemorphologie und Stentoptimierung insbesondere auch aufgrund der hohen Kosten bis heute nicht im routinemäßigen Einsatz.<sup>30</sup>

Der *VH-IVUS* (virtuelle Histologie - intravaskulärer Ultraschall) eignet sich zur Charakterisierung der Plaquestruktur, indem die im IVUS ermittelten Grauwerte mithilfe einer komplexen Rechenoperation in die farbigen vier Komponenten

Kalk	(in weiß dargestellt),
nekrotische Areale	(in rot dargestellt),
bindegewebige Anteile	(in dunkelgrün dargestellt) und
gemischt fibrös-fettige Anteile	(in gelb-grün dargestellt)

charakterisiert werden, um das Gewebe der Gefäßwand zu rekonstruieren und letztendlich am lebenden Patienten (in vivo) zu beurteilen.

### **1.5. Stellenwert der intravaskulären Ultraschallmessung**

Nach derzeitiger Datenlage ist die Indikation zum routinemäßigen Einsatz von prä- und/oder postinterventionellem IVUS für kein interventionelles Verfahren gegeben. In prospektiven, randomisierten Studien ließ sich meist nur ein signifikant größerer initialer Lumengewinn nach IVUS-geführter Intervention im Vergleich zur angiografisch geführten Intervention nachweisen.<sup>41;43</sup> Zur Restenosierung nach

IVUS-geführter Intervention liegen divergente Ergebnisse vor. Sowohl gleiche, als auch tendenziell oder signifikant niedrigere Restenose-Raten werden berichtet.<sup>64</sup> Derzeit besteht der Konsens, dass der peri-interventionelle IVUS-Einsatz nur bei komplexer Stenosemorphologie mit hohem Restenosierungsrisiko sinnvoll ist, um durch Auswahl der optimalen Ballon- und Stentgröße oder durch die Ultraschallkontrolle der Stentimplantation möglichst ein initial großes Lumen zu schaffen. Dadurch könnte das angiografische Restenosierungsrisiko minimiert werden.

Die weiteren möglichen Indikationen für den IVUS Einsatz unterliegen momentan klinischen Studien für die Evaluation von Risiko/-Nutzenabschätzung.<sup>95;104</sup>

### **1.6. Fragestellung**

Diverse Studien haben gezeigt, dass neben der Ermittlung des Stenosegrades, gerade Plaqueulzerationen und rupturgefährdete Plaques potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines embolischen Schlaganfalles darstellen.<sup>53;99</sup>

Da gerade klinisch asymptomatische Patienten durch Komorbiditäten und aufgrund des häufig hohen Alters nicht zwingend von einer möglichen Operation profitieren,<sup>12</sup> ist es notwendig, den Schweregrad der Risikofaktoren und Plaquecharakteristiken für mögliche klinische Events mithilfe von intravaskulären Darstellungsmöglichkeiten zu identifizieren.<sup>5;85;88</sup> Da gerade die konventionelle B-Mode Ultraschallmethode eine fehlende Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Plaqueechogenität- und irregularität aufweist,<sup>17</sup> ist die Darstellung der Gefäßinnenwand inklusive der Blutflussgeschwindigkeit von elementarer Bedeutung.<sup>49;50;54;84;93;103</sup>

Ziel dieser Arbeit war es, die Einschätzung des intravaskulären Ultraschalls in Bezug auf die klinisch-neurologische Symptomatik sowie die Korrelation mit der Histologie der Carotisplaques zu überprüfen und des Weiteren die prädikative Wertigkeit der virtuellen Histologie in Bezug auf die Plaquemorphologie als prospektives Kriterium zu verwenden. Es wurde damit überprüft, ob Aussagen zu potentiell rupturgefährdeten Plaquekompositionen zu treffen sind.

Die Arteria carotis als extrakranielles Gefäß und Prädilektionsstelle für atherosklerotische Ablagerungen erfüllt wertvolle Kriterien für die Plaquegewinnung.

Die Möglichkeit der Entnahme von Plaquegewebe ohne Destruktion der räumlichen Struktur erlaubt die vergleichende Untersuchung der Plaquequalitäten sowohl am Präparat mittel VH-IVUS Analyse, als auch in der histologischen Aufarbeitung.

Aufgrund dieser Überlegungen lassen sich folgende Fragestellungen formulieren:

*Kann IVUS vulnerable Plaques identifizieren?*

*Kann die virtuelle Histologie Aussagen zur Plaquestabilität generieren?*

*Ist die Klassifikation der Plaque mit IVUS / VH möglich?*

*Ist die Korrelation histologischen Materials mit IVUS / VH möglich und valide?*

## ***Material und Methoden***

### **2.1. Patienten**

#### **2.1.1. Einschlusskriterien**

Für die Studie wurden alle konsekutiven Patienten erfasst, bei denen eine hämodynamisch relevante und operationspflichtige Stenose der Arteria carotis vorlag (Grad der Lumeneinengung > 60 %). Es wurden insgesamt 36 Patienten untersucht, davon waren 9 weiblich und 27 männlich.

#### **2.1.2. Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss aus der Studie kam es, wenn die gewonnenen Operationspräparate nicht in ausreichender dreidimensionaler Struktur gewonnen werden konnten und somit eine ex-vivo- Evaluierung und histologische Aufarbeitung nicht möglich waren.

### **2.2. Datenerhebung**

#### **2.2.1. Anamnese**

Nach der Aufnahme in die Studie wurde bei allen Patienten eine ausführliche und standardisierte Anamnese erhoben, sowie eine detaillierte körperliche Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurde ein besonderer Wert auf die typischen Risikofaktoren der Atherosklerose (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum) gelegt.

Als klinisch symptomatische Patienten wurde insbesondere Symptome wie eine Amaurosis fugax, eine TIA oder ein länger bestehendes passageres oder permanentes neurologisches Defizit angesehen.

In diesem Rahmen wurden auch weitere klinische Manifestationen der Arteriosklerose, wie kardiologische und periphere Gefäßerkrankungen erhoben. Des Weiteren wurde eine detaillierte Medikamentenanamnese erstellt sowie eine fachneurologische Untersuchung zur Evaluierung des klinischen Stadiums durchgeführt.

### **2.2.2. Apparative Diagnostik**

Bei allen Patienten wurde routinemäßig eine Farbduplex- Doppler Untersuchung zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit (PSV) und des Stenosegrades (in %) durchgeführt. Die Einteilung des Stenosegrades erfolgte nach ECST-Kriterien.<sup>1</sup>

### **2.2.3. Präparation der Carotis**

Die Carotis wurde nach standardisierter Methode mittels Thrombendarteriektomie (TEA) oder Eversionsendarteriektomie (EEA) präpariert und die dabei gewonnene Plaque vollständig extrahiert. Dabei wurde das Gefäß längsindiziert und das arteriosklerotische Verschlussmaterial ausgeschält. Die Inzision wurde anschließend direkt durch Naht (EEA) oder mittels Patchplastik (TEA) wieder verschlossen. Besonderer Wert wurde bei der Entnahme auf Vollständigkeit und Unversehrtheit der Plaques gelegt, damit die Dreidimensionalität bei der späteren Ultraschalluntersuchung gewährleistet wurde. Die Operation wurde durch Dr. Heider, ehemaliger leitender Oberarzt in der Klinik für Gefäßchirurgie, TU München durchgeführt.

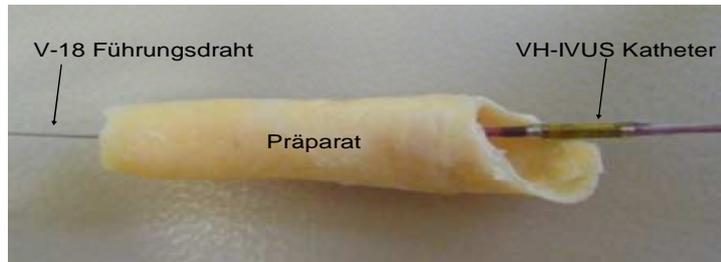
Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Präparat der Arteria carotis der sofortigen ex-vivo IVUS/VH- Untersuchung zugeführt. Anschließend erfolgte die Fixierung in Formalin und im Anschluss die histologische Analyse.

### **2.2.4. Datenakquisition**

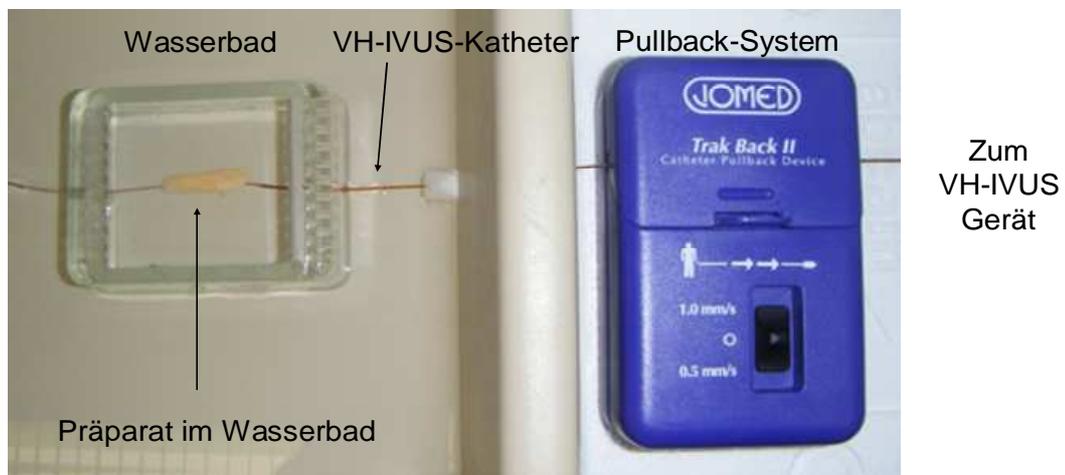
Alle Daten in dieser Studie wurden von Dr. Heider und Frau M. Henschelchen erhoben. Die histologischen Untersuchungen wurden von der technischen Assistentin der Gefäßchirurgie, TU München, Frau Hegenloh durchgeführt. Die histologische Auswertung wurde in einem Doppelblindverfahren zur virtuellen Histologie von dem Pathologen Dr. Seidel (Institut für Pathologie, TU München) und Dr. Pelisek (Klinik für Gefäßchirurgie, TU München) durchgeführt.

### 2.2.4.1. Durchführung der ex-vivo IVUS- Messungen

Die präparierten, vollständigen Gefäßsegmente wurden in einem Wasserbad untersucht (siehe Abbildung 4).



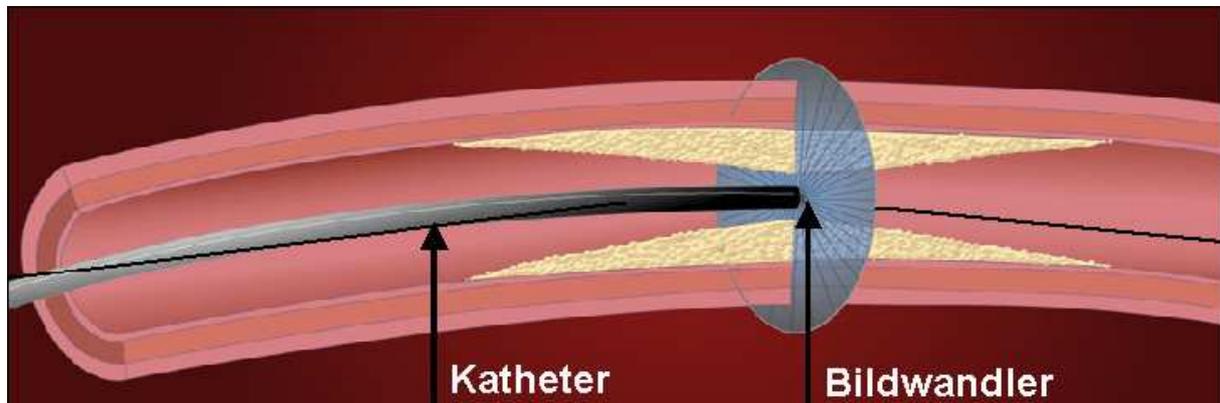
**Abbildung 4:** Versuchsaufbau der IVUS Messungen.



**Abbildung 5:** Versuchsaufbau der ex-vivo IVUS Messungen.

Nach Anschluss eines externen Elektrokardiografiesimulators (RR = 60/min) zur Simulation der in-vivo Pulsation des Gefäßes und Positionierung eines 0,014 Zoll-Führungsdrahtes über ein entsprechendes Fixationssystem (ausserhalb des Bildbereiches) wurde das Präparat mit einem 20 MHz phased-array IVUS Katheter (Eagle Eye Gold, Volcano Therapeutics®, USA) gemessen (siehe Abbildung 5).

Der elektronische IVUS-Katheter hat eine Länge von 150cm und einen Katheterdurchmesser von 2,9 F.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung des Eagle Eye Gold Katheters (Volcano Corporation®, USA)

Die Signalauflösung des Katheters beträgt 80-200µm und der piezoelektrische Schallkopf erlaubt eine intravaskuläre 360°-Grad Sicht.

An seiner Spitze befindet sich der Ultraschallkopf mit seinem Bildwandler, wo 64 Einzelultraschallelemente nacheinander aktiviert werden, so dass jedes Segment seine Signale separat aussendet und empfängt (siehe Abbildung 6). Die Führung des Katheters über dem Draht stabilisiert die Bewegung des Schallkopfes im Gefäß und gewährleistet eine gute Zentrierung und ein problemloses Vor- und Zurückschieben des Ultraschallkopfes innerhalb des Gefäßes.

Der Ultraschallkatheter wurde an seinem proximalen Ende in das automatische Pull-Back-System (Track Back II, Jomed® USA) eingespannt, welches eine konstante Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm pro Sekunde entlang des Gefäßes garantiert.

Dadurch erreicht man eine exakte Zuordnung von Veränderungen in der Gefäßwand auch in der Longitudinalebene, was den Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden ermöglicht.

Die Videoloop-Aufnahmen wurden auf einem internen Rechner der In-Vision-Gold Maschine (Volcano Corporation®, USA) gespeichert und waren damit stets reproduzierbar.

Die Videosequenzen aller Gefäßsegmente wurden Bild für Bild analysiert. Dafür war die exakte Umrandung mittels einer Konsole (Trakball, Volcano Corporation®, USA) notwendig.

Manuell wurden die Umrandungen für Lumen und Gesamtgefäß (Grenze Plaque und Adventitia) visuell abgeschätzt und korrigiert. Die manuelle Umrandung erfolgte durch Fr. M. Henschelchen.

Mit quantitativen Messungen (Tape Measure, Volcano Corporation®, USA) wurden folgende Parameter für jeden einzelnen Patienten ermittelt:

- Lumenfläche
- Maximaler Lumendurchmesser
- Minimaler Lumendurchmesser
- Gefäßfläche
- Maximaler Gefäßdurchmesser
- Minimaler Gefäßdurchmesser
- Lumenreduktion

Anhand dieser Daten konnten folgende Werte berechnet werden:

- Lumenexzentrizität =  $(\text{max. Lumendurchmesser} - \text{min. Lumendurchmesser}) / \text{max. Lumendurchmesser}$
- Plaque und Adventitia CSA (Plaquefläche) = Gefäßfläche - Lumenfläche
- Plaque Index =  $(\text{Plaquefläche} / \text{Gefäßfläche} * 100)$
- Plaqueexzentrizität =  $(\text{max. Plaque+Adventitia Durchmesser} - \text{min. Plaque+Adventitia Durchmesser}) / \text{max. Plaque+Adventitia Durchmesser}$
- Plaquelast =  $\text{Plaquefläche} / \text{Gefäßfläche}$

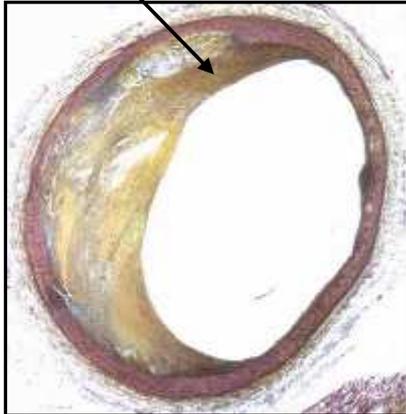
Nach der Auswertung dieser Daten wurden die gewonnenen Graubilder anhand der Stary Klassifikation (siehe unter „histologische Aufarbeitung“) eingeteilt, was für die spätere Korrelation hinsichtlich der Histologie und der VH-Analyse von Bedeutung war. Die Einteilung sowie Auswertung erfolgte durch Dr. Heider und Frau M. Henschelchen.

#### **2.2.4.2. Technik der VH-Kodierung**

Aufgrund der unterschiedlichen Reflexion der Schallwellen an dem differenzierten Plaquegewebe, ist die Klassifizierung in vier Subgruppen möglich. Die atherosklerotischen Veränderungen wurden mittels mathematischer, autoregressiver

Spektralanalyse der IVUS gespeicherten Daten (IVUS Lab Software, Volcano Therapeutics©, USA) charakterisiert. Im Folgenden sind die Detektionsmöglichkeiten des VH-IVUS aufgelistet (siehe Abbildung 7).

### Fibrös

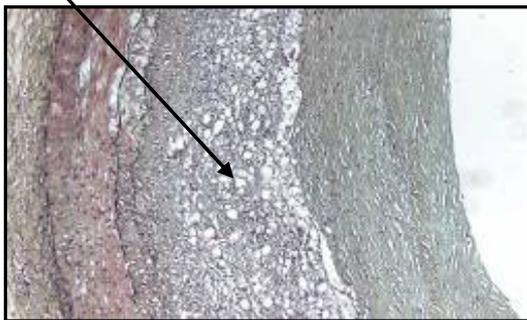


Dicht gepackte Kollagenfasern, kein Hinweis auf intrafibröse Lipidablagerungen.

Kein Hinweis auf makrophagäre Infiltration.

Im VH-IVUS **dunkelgrün** dargestellt.

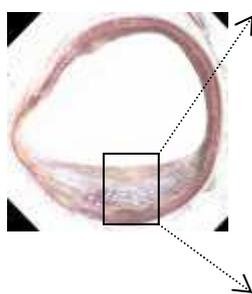
### Lipidreich



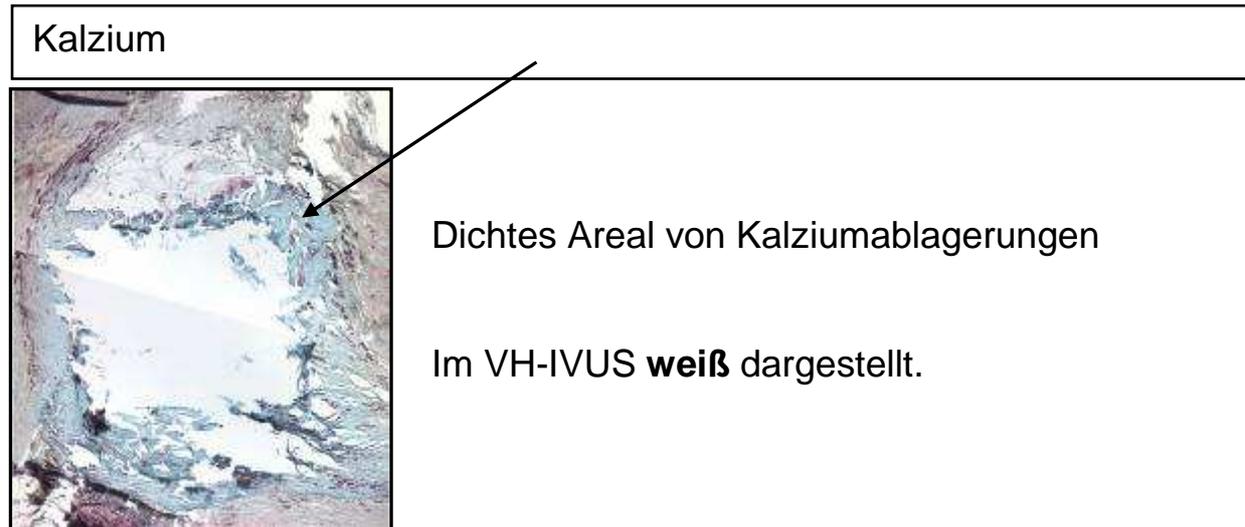
Lose Kollagenfaserbündel, mit Lipid- und Cholesterineinlagerungen.

Im IVUS VH **hellgrün** dargestellt.

### Nekrotisch



Keine Kollagenfasern sichtbar, dichte und konfluierende Regionen von Lipidablagerungen und Cholesterinkristallen mit Mikrokalzifizierungen, Im VH-IVUS **rot** dargestellt.



**Abbildung 7:** Detektionsmöglichkeiten der VH-IVUS Messungen (Nair et al, Euro Intervention, 2007).<sup>68</sup>

Die Plaquekompositionen wurden Bild für Bild als farbkodierte Abbildungen gespeichert. Die Analyse ergab die exakten Anteile der einzelnen Komponenten (fibrös, lipidreich, nekrotisch und kalzifiziert) an der vollständigen Plaquekomposition in Volumenfläche als auch deren prozentualen Anteil.

### 2.2.5. Histologische Aufarbeitung der Plaque

Alle entnommenen Präparate wurden unmittelbar nach der operativen Entfernung und der darauf folgenden Ultraschallmessung für 24 Stunden in 4%-iger Formaldehydlösung fixiert und anschließend nach einer alkoholischen Entwässerungsreihe in Paraffin eingebettet. Die untersuchten Gefäße wurden in einem Paraffinblock eingegossen und anschließend alle 0,5 mm, beginnend am proximalen Ende der Arterie carotis, mittels eines Mikrotoms in jeweils 4µm Abschnitte zugeschnitten.

Dann erfolgte die histologische Anfärbung der Präparate, zum einem mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung und zum anderen mittels Elastica-van-Gieson-Färbung. Die Durchführung der histologischen Aufarbeitung erfolgte im Institut für Pathologie des Klinikums rechts der Isar nach standardisierter Vorgehensweise.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist die bekannteste und am meisten genutzte Färbung. In einem ersten Schritt werden die Kerne mit einer Hämatoxylin Lösung gefärbt. Die Kerne erscheinen blau, dunkelviolet bis schwarz. Der zweite Schritt stellt dann eine Gegenfärbung mit einem Xanthen Farbstoff wie Eosin dar. Hier

werden Zytoplasma, Kollagen, Keratin und Erythrozyten rot dargestellt. Eine Unterscheidung der untersuchten Strukturen in normal, entzündlich, degenerativ-entzündlich und pathologisch ist hierdurch möglich. Mit der Elastica-van-Gieson Färbung ist dann eine noch genauere Differenzierung von nicht-zellulären Gewebebestandteilen erlaubt. Der van-Gieson Anteil färbt kollagene Fasern rot, während der Elastica Anteil die elastischen Fasern schwarzviolett färbt.

Die gefärbten histologischen Schnitte wurden anhand der Sary Klassifikation nach AHA <sup>108</sup> in acht Klassen eingeteilt:

Typ I	vereinzelt Makrophagen
Typ II	multiple Schaumzellen
Typ III	Präatherom (Lipidtropfen)
Typ IV	Atherom ( konfluierender Lipidkern)
Typ V	Endothelläsion, Hämatome, thrombotische Auflagerungen, fibröse Kappe
Typ VI	Typ V mit Einblutung oder Thrombus
Typ VII	Kalzifikationen
Typ VIII	kollagenes und fibröses Gewebe mit minimalen oder fehlendem Lipidkern)

**Tabelle 2:** Modifizierte Sary-Klassifikation nach AHA.(Herbert C. Sary, Circulation, 1994, 1995) <sup>100;101</sup>

Die exakte Einteilung in die verschiedenen Klassen erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie die Radiofrequenzanalyse der virtuellen Histologie.

Fibröses Gewebe wurde als dichte kollagene Fasern gewertet, fibrös-lipidreich mit deutlichem Lipidkern, nekrotische Areale zeichneten sich durch Cholesterinkristalle, Schaumzellen und Mikrokalzifikationen aus und als kalzifiziert wurde der Plaque bei deutlichen Kalkspangen mit fehlender Nekrose bezeichnet (siehe Tabelle 2 und 3).

Anschließend wurden die Präparate in maßstabsgetreuer Darstellung fotografiert (Carl Zeiss© Kamera) und mittels Adobe Photo Shop© (CS© 4) am Computer zusammengefügt.

Die Ausmessung der Flächen bei den einzelnen Schnitten wurde mit dem Programm Sigma Scan® (Pro 5) durchgeführt.

AHA-Klassifikation konventionell	AHA-Klassifikation modifiziert	VH-IVUS Plaque Klassifikation	Stary-Klassifikation	Stadium der Veränderung
Typ I: initiale Läsion mit Schaumzellen	Typ I – II: annähernd normale Wanddicke, kein Anhalt für Kalzifikation	Typ 1: adaptive intimale Verdickung (AIT), Plaque besteht überwiegend aus fibrous tissue (<5% of fibrofatty, calcification und/oder NC plaque).	Typ I: adaptive Intima-verdickung	"Early lesion"
Typ II: multiple Schaumzellen, Makrophageneinwanderung		Typ 2: pathologische intimale Verdickung (PIT). Plaque besteht überwiegend aus fibrous, fibrofatty (>5%) und necrotic core sowie wenig calcified tissue <5%.	Typ II: multiple Schaumzellen und Makrophagen	
Typ III: Präatherom mit extrazellulären Lipidansammlungen	Typ III: diffuse intimale Verdickung, kleine exzentrische Plaqueformationen ohne Kalzifikation	Typ 3a,b: Fibröse Kappe und signifikanter Necrotic Core Anteil (konfluierend NC >5% Anteil an gesamten Plaquevolumen) in fibrotic und/oder fibrofatty tissue <ul style="list-style-type: none"> <li>mit einem Anteil an Kalzifikation (&lt;5% Plaquevolumen).</li> <li>mit einem Anteil an Kalzifikation &gt;5% Plaquevolumen</li> </ul>	Typ III: Präatherom mit kleinen, extrazellulären Lipidansammlungen	"Intermediate lesion"
Typ IV: Atherom mit konfluierendem Lipidkern	Typ IV – V: Plaque mit Lipidkern oder nekrotischem Gewebe, umgeben von fibrösen Veränderungen, Kalzifikationen möglich	Typ 4a, b: Fibroatherom, kein Anhalt für fibröse Kappe, NC 5-10% Plaquevolumen <ul style="list-style-type: none"> <li>Kalzifikation &lt; 5%</li> <li>Kalzifikation &gt;5%</li> </ul>	Typ IV: Atherom mit konfluierendem Lipidkern	

<p>Typ V: Fibroatherom</p>		<p>Type 5a, b: Thin Cap Fibroatheroma (ID TCFA) NC&gt;10%, ohne Anhalt für fibröse Kappe im IVUS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalzifikation (&lt;5%) = Vulnerabilitätsindex 1 (VI 1)</li> <li>• Kalzifikation &gt;5% = Vulnerabilitätsindex 2 (VI 2)</li> </ul> <p>Type 5c, d: Thin Cap Fibroatheroma (ID TCFA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverse konfluierende Necrotic Cores, ( ein NC ohne Anhalt für fibröse Kappe), mögliche beginnende Rupturen mit Kalzifikationen = Vulnerabilitätsindex 3 (VI 3)</li> <li>• Hohes Risiko ID TCFA; häufigste pathologische Veränderung bei Untersuchungen bezüglich des plötzlichen Herztodes = Vulnerabilitätsindex 4 (VI 4)</li> </ul>	<p>Typ V: Fibroatherom mit fibrösem und lipidhaltigem Gewebe</p>	<p>„Advanced lesion“</p>
<p>Typ VI Komplexe Plaquefomation mit beginnendem Oberflächendefekt, Einblutung oder Thrombus</p>	<p>Typ VI: komplexe Plaquefomation mit beginnendem Oberflächendefekt, Einblutung oder Thrombus</p>	<p>Type 6: Fibrokalzifizierter Plaque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibröser Plaque mit Kalzifikation (&gt;5% Plaquevolumen).</li> <li>• Necrotic Core &lt;5% des Plaquevolumens</li> <li>• einzelne oder multiple Kalzifikation mit/ohne kritischer Gefäßverengung (tiefe oder oberflächliche Kalzifikationen)</li> </ul>	<p>Typ VI: Endothel-läsion mit Hämatom und thrombotischen Auflagerungen</p>	
<p>Typ VII: Kalzifikationen</p>	<p>Typ VII: Kalzifikationen</p>		<p>Typ VII: Kalzifikationen</p>	

**Tabelle 3:** Vergleichstabelle VH-IVUS, AHA Klassifikation und Stary Klassifikation. 100;101

### 2.3. VH IVUS und histopathologische Korrelation

Da der Abstand der zwischen den einzelnen histologischen Schnitten mit 0,5mm (Abstand des geschnittenen Gewebes) kalkuliert wurde und der Abstand zwischen jedem VH Image bei einem automatischen Pullback von 0,5mm/s folgendermaßen kalkuliert wurde:

Abstand zwischen zwei VH Images (mm) = R-R Intervall x 0,5,

wurde die Gesamtzahl der VH Images durch vier geteilt und die Mittelwerte der einzelnen Bildfelder dem korrespondierenden histologischen Schnitt zugeordnet und verglichen. Zu berücksichtigen war noch die Schrumpfung des Gewebes nach Fixierung für die histologische Aufarbeitung. Die Korrekturrate für das Gewebe beträgt 20-30 %.<sup>98</sup>

### 2.4 Stabilitätskriterien

Anhand der VH-IVUS Analyse wurden Plaquestrukturen unter folgenden Kriterien als stabil gewertet:

< 5 % lipidreich, kalzifiziert und nekrotisch (= intimale Verdickung, Stary I und II)

> 5 % lipidreich, nekrotisch und kalzifiziert < 5 % (= pathologische intimale Verdickung, Stary III)

konfluierender nekrotischer Kern > 5 %, dicke fibrotische Kappe vorhanden  
(= Fibroatherom, Stary V)

Als Instabilitätskriterien galten TCFA (= thin cap fibroatheroma), sowie

nekrotisch > 10 %, Kalzium < 5 % (VI = I, Stary IV)

nekrotisch > 10 %, Kalzium > 5 % (VI = II, Stary IV)

konfluierender nekrotischer Kern, (VI = III, Stary VI)

nekrotisch > 20 %, Kalzium > 5 % (VI = IV, Stary VI)

Kalzium > 10 % (Stary VII)

(Vulnerabilitätsindex = VI)

Histologisch wurden dieselben Kriterien angewandt, zusätzlich wurden thrombotische Auflagerungen oder lumeneinengende Thrombi, frische Einblutungen, sowie nicht organisierte Hämatome als instabil gewertet.

## **2.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows XP Version 15.0 (SPSS, Inc.© Chicago, Ill , USA).

Die deskriptiven Patientencharakteristika wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Gruppen, der Histologie und den Ergebnissen der intravaskulären Ultraschallmessung wurden anhand der linearen Regressionsanalyse und Korrelationskoeffizienten spezifiziert.

Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ( $p < 0,05$ ) wurde als statistisch signifikant gewertet, eine Fehlerwahrscheinlichkeit zwischen 5 und 10 % ( $p$  zwischen 0,05 und 0,10) als statistischer Trend.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Statistiker Dr. Ing. Tibor Schuster, des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München durchgeführt.

## Ergebnisse

### 3.1. Patienten

Die Patientencharakteristika, differenziert anhand der klinischen Symptomatik, sind in Tabelle 4 dargestellt.

	asymptomatisch	symptomatisch	Total	P-Wert
<b>Patienten</b>	19 (52.8)	17 (47.2)	36	0.330†
<b>Alter (in Jahren)</b>	70.58 ± 9.59	72.94 ± 7.63	71.69 ± 8.7	0.668#
<b>Geschlecht</b>				
Männer	16 (84.2)	11 (64.7)		
Frauen	3 (15.8)	6 (35.3)		
<b>Risikofaktoren</b>				
Hypertonie	16 (84.2)	13	29	0.564†
Hypercholesterinämie	11 (57.9)	9 (52.9)	20	0.505†
Niereninsuffizienz	0	1 (5.9)	1	0.778†
Diabetes mellitus Typ II	5 (26.3)	6 (35.3)	11	0.565†
Nikotinkonsum	7 (36.8)	10 (58.8)	17	0.739†
koronare Herzerkrankung	6 (31.6)	8 (47.1)	14	0.182†
<b>Medikamentenanamnese</b>				
Thrombozytosehemmer	16 (84.2)	16 (94.1)	32	0.352†
Statine	12 (63.2)	11 (64.7)	23	0.096†
β-Blocker	9 (47.4)	9 (52.9)	18	0.742†
ACE-Hemmer	3 (15.8)	1 (5.9)	4	0.352†
<b>Stenosegrad</b>	87,18 ± 9.9	84,12 ± 10.6	85,65 ± 10.3	0.334#

‡ Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Daten in () als %

# P-Wert mittels Mann-Whitney U Test bestimmt

† P-Wert mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt

**Tabelle 4:** Patientencharakteristika.

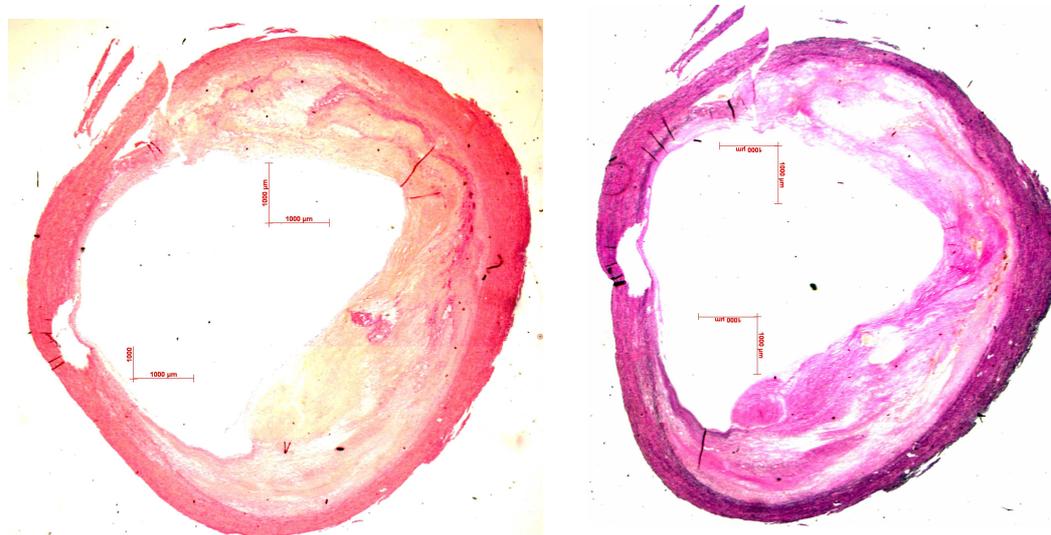
Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter, Geschlecht, koronares Risikoprofil, Medikamentenstatus und Risikofaktoren. Das mittlere Alter der Patienten betrug 72,9 Jahre. Die Präparate stammten von 9 Frauen und 27 Männern.

### 3.2. Eigene histologische Bilder in verschiedenen Stadien der Atherosklerose



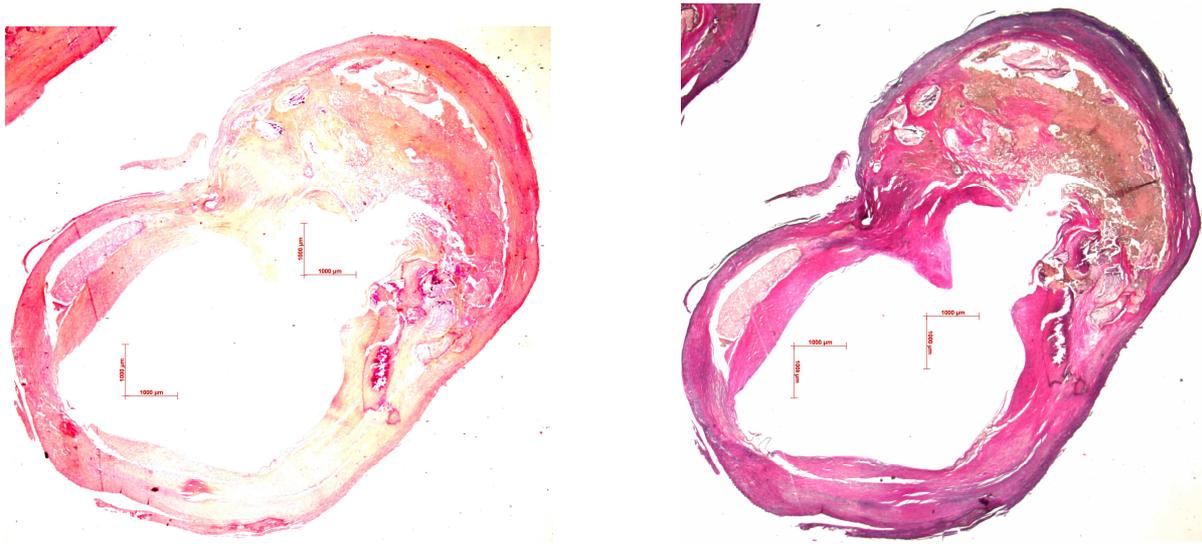
**Abbildung 9:** Carotisplaque nach Sary Klassifikation Typ III, links in HE Färbung, rechts in EvG Färbung.

Die abgebildeten histologischen Schnitte sind dem Sary Typ III zuzuordnen. Es finden sich hauptsächlich fibröse Fasern mit vereinzelt Lipidtropfen. Diese Plaqueformation wird als Präatherom bezeichnet und es handelt sich um eine stabile Plaquemorphologie (siehe Abbildung 9).



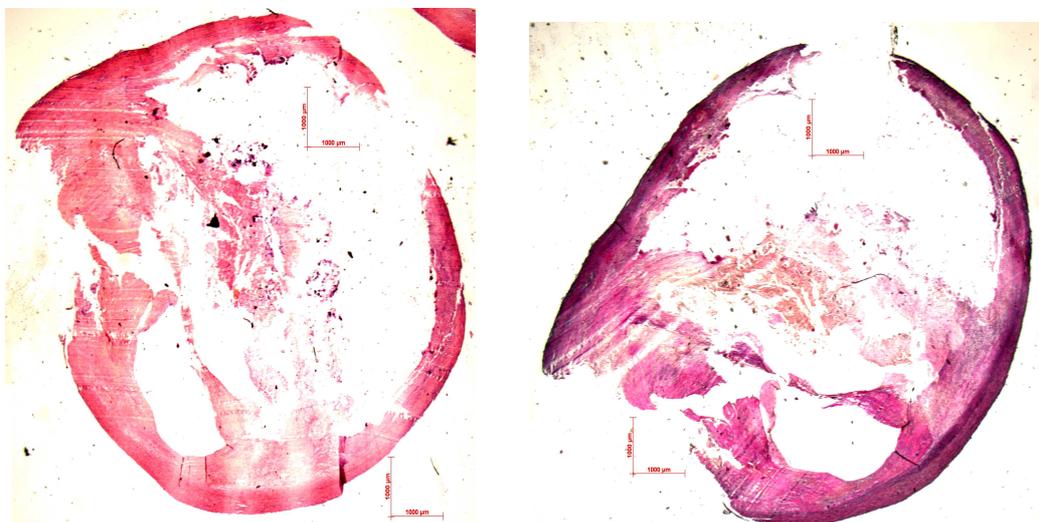
**Abbildung 10:** Carotisplaque nach Sary Klassifikation Typ V, links in HE Färbung, rechts in EvG Färbung.

Die hier dargestellten Plaqueformationen lassen sich nach Sary Typ V klassifizieren. Es finden sich einzelne Lipidtropfen, umgeben von fibrösen Fasern mit einem kleinen Hämatom unterhalb einer fibrösen Kappe. Diese Plaquemorphologie kann als stabil gewertet werden (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 11:** Carotisplaque nach Sary Klassifikation Typ VI, links in HE Färbung, rechts in EvG Färbung.

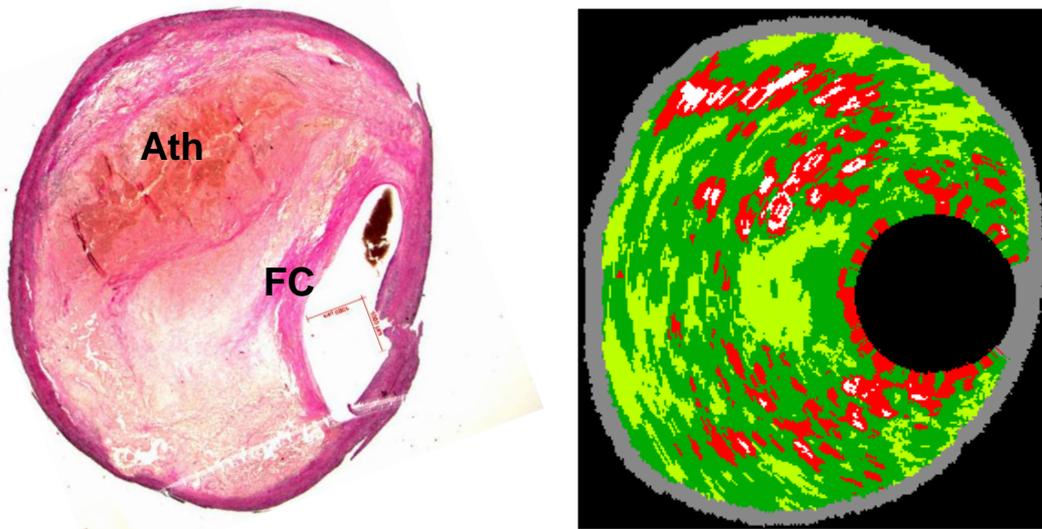
Diese Plaqueformation beinhaltet einen instabilen Charakter. Es zeigt sich ein großer atheromatöser Herd mit beginnender Thrombenorganisation und Ersatz durch kollagenes Bindegewebe. Es finden sich Defekte an der Oberfläche mit Ulzerationen, Thrombus und hämorrhagischem Infiltrat (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 12:** Carotisplaque nach Sary Klassifikation Typ VII, links in HE Färbung, rechts in EvG Färbung.

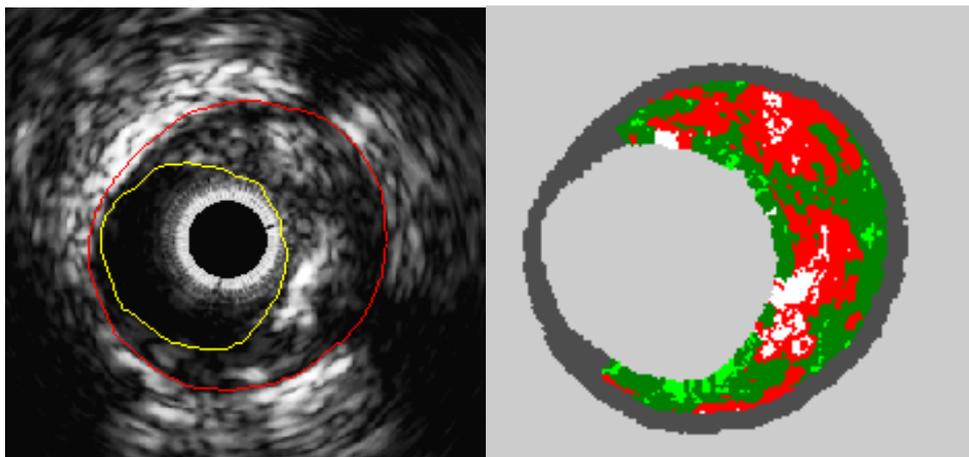
Hier findet sich ein maximal reduziertes Lumen. Es finden sich deutliche Kalkspangen, ein Lipidkern ist nicht oder nicht mehr nachweisbar. Die Kalkdepots sind größtenteils ausgewaschen. Es handelt sich um eine instabile Plaqueformation (siehe Abbildung 12).

### 3.3 Plaquehistologie vs. IVUS und VH-IVUS Bilder



**Abbildung 13:** Korrelation Histologie (links) mit virtueller Histologie (rechts).

Das linke Bild zeigt eine Plaqueformation, welche aus der Arteria carotis interna gewonnen wurde. Hier findet sich ein großes Atherom (Ath) mit einer in der Schulterregion liegenden stabilen dicken fibrösen Kappe (FC). Korrespondierend hierzu findet sich rechts das durch VH IVUS gewonnene Bild. Es zeigt ein Fibroatherom mit Regionen von Calciumablagerungen  $< 5\%$  (siehe Abbildung 13).

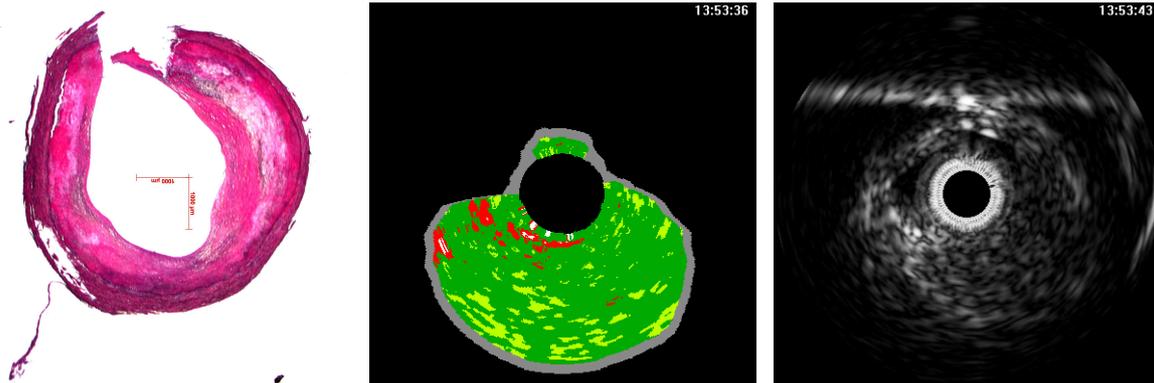


**Abbildung 14:** rekonstruiertes Graubild des IVUS und korrespondierendes VH-IVUS Bild.

Das gewonnene Graubild der IVUS Messung wurde manuell bearbeitet und das Lumen (gelb) sowie die Gefäßabgrenzung (rot) umrandet. Aus den gewonnenen Daten wurde eine virtuelle Histologie erstellt. Bei dem oben gezeigtem Beispiel

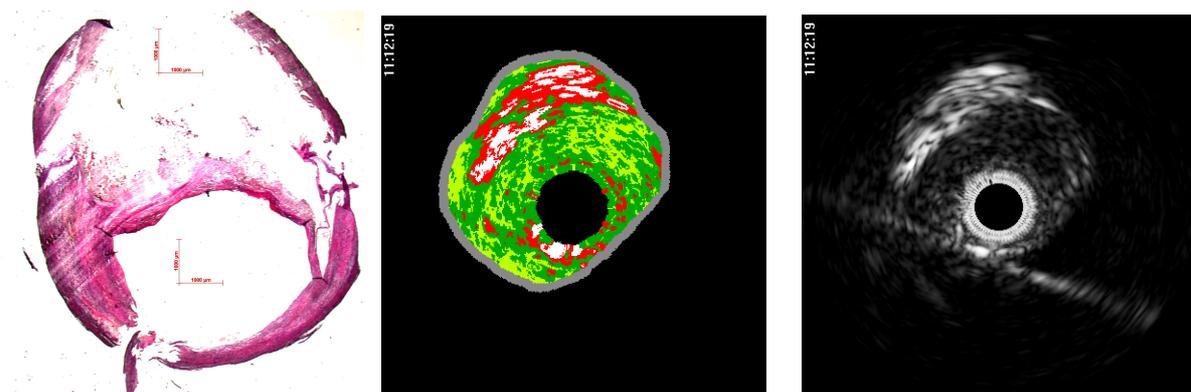
(siehe Abbildung 14) handelt es sich um ein TCFA (*thin cap fibroatheroma*) mit einem Stenosegrad  $>50\%$  (grün=fibrös, hellgrün=lipidreich, rot=nekrotisch, weiß=Calcium).

Die einzelnen Subklassen der IVUS- Darstellung in Korrelation mit der Histologie und der virtuellen Histologie sind in den Abbildungen 15 bis 18 dargestellt.



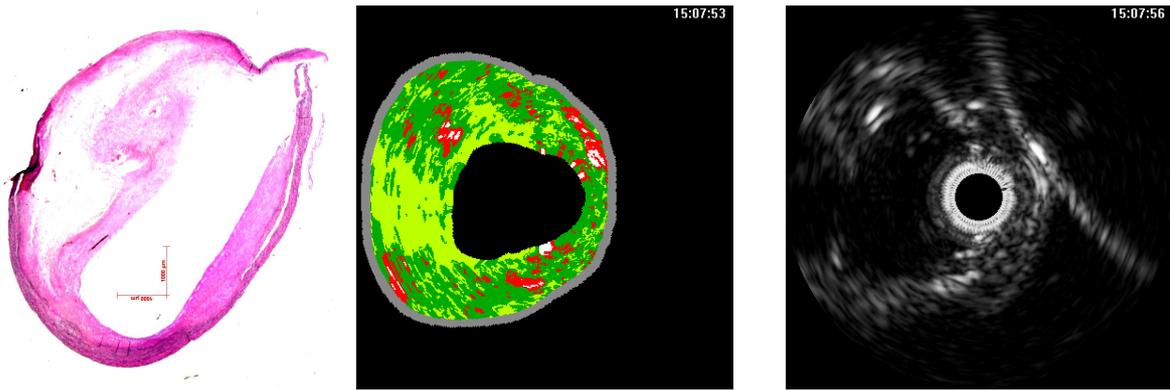
**Abbildung 15:** Beispiel der fibrösen Subklasse.

Fibröses Gewebe erscheint grün, das histologische Korrelat ist links dargestellt (siehe Abbildung 15).



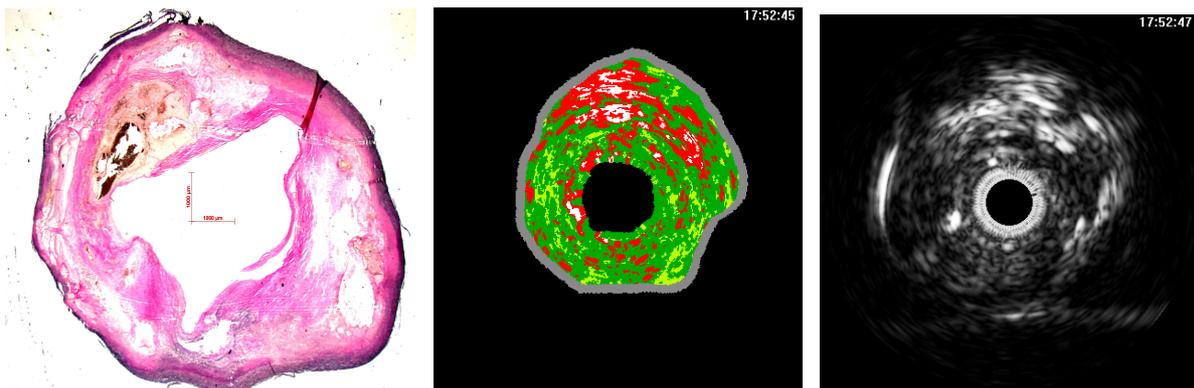
**Abbildung 16:** Beispiel der kalzifizierten Subklasse .

In Abbildung 16 zeigt sich ein großes Kalkareal im oberen Bildabschnitt, korrespondierend hierzu in der virtuellen Histologie weiße Kalkdepots und auch im Graubild zeigt sich die hohe Echogenität.



**Abbildung 17:** Beispiel der lipidreichen Subklasse.

Lipidreiches Gewebe zeigt sich in der virtuellen Histologie hellgrün, im Graubild erkennt man die echoarme Region (siehe Abbildung 17).

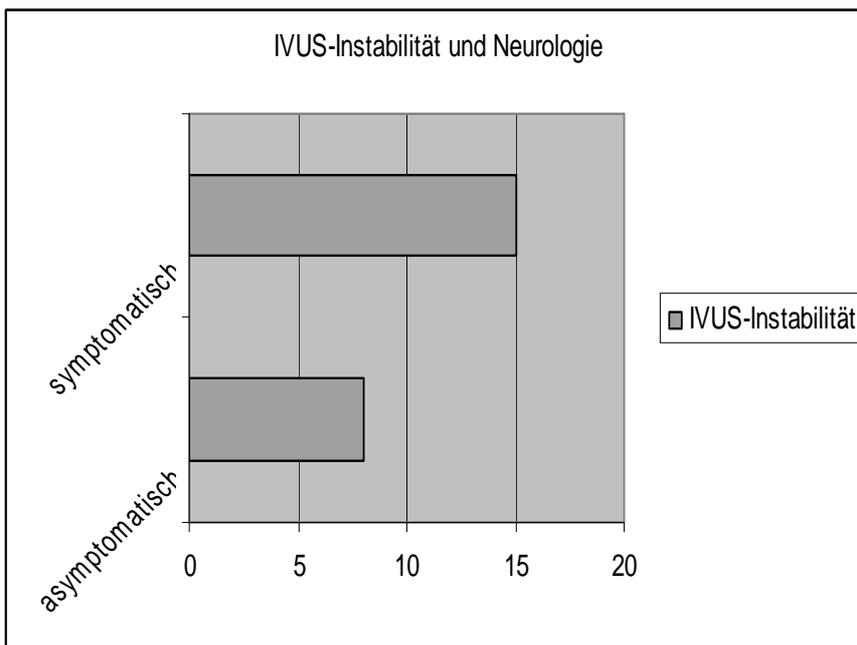
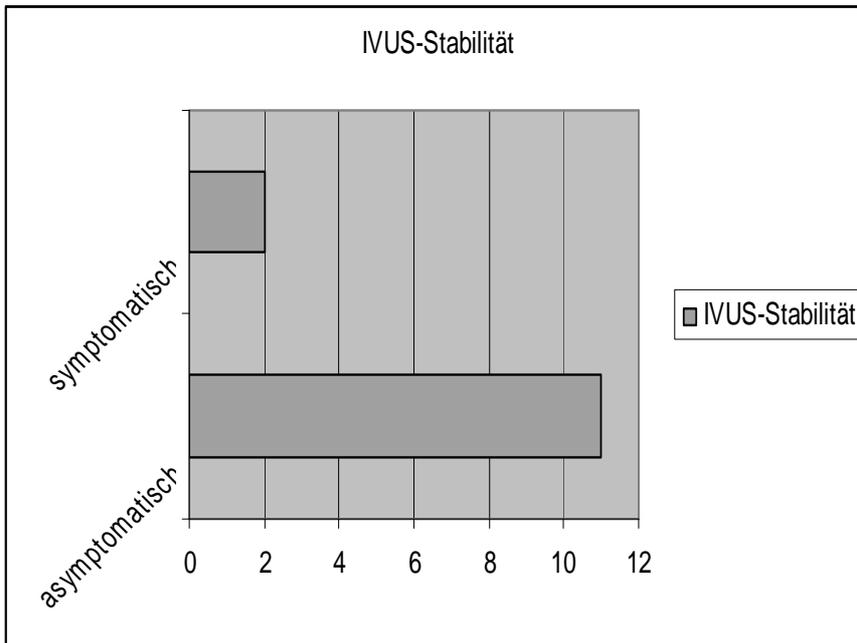


**Abbildung 18:** Beispiel der nekrotischen Subklasse.

Nekrotisches Material zeigt sich in der virtuellen Histologie rot, im histologischen Korrelat erkennt man einen Thrombus, welcher sich bereits im Remodeling befindet (siehe Abbildung 18).

### 3.4. Plaquestabilität

#### 3.4.1 Neurologie und IVUS Stabilität

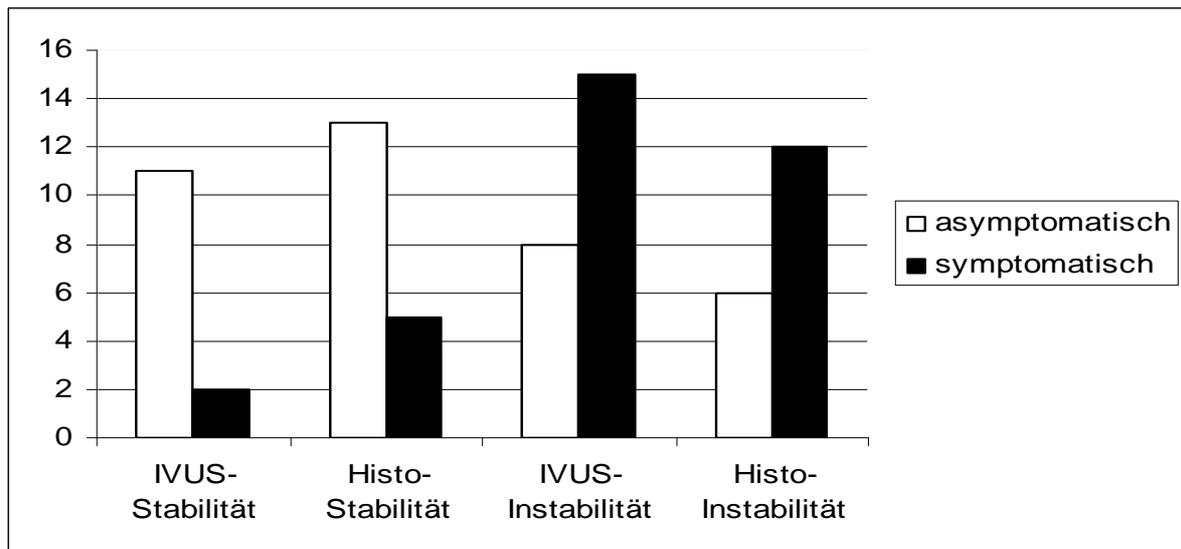


**Abbildung 19:** Einschätzung der Carotisplaques mit IVUS hinsichtlich der Plaquestabilität in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik ( $p = 0,003$ ).

Die Einteilung der Patienten erfolgte hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik. Die asymptotische Gruppe ( $n=19$ ) zeigte bei den gewonnenen IVUS Daten, die nach Sary hinsichtlich ihrer Stabilität klassifiziert wurden, 11 stabile und 8 instabile Plaqueformationen. Zum Vergleich finden sich in der Histologie 13 stabile und 6 instabile Plaqueformationen (siehe Abbildung 19).

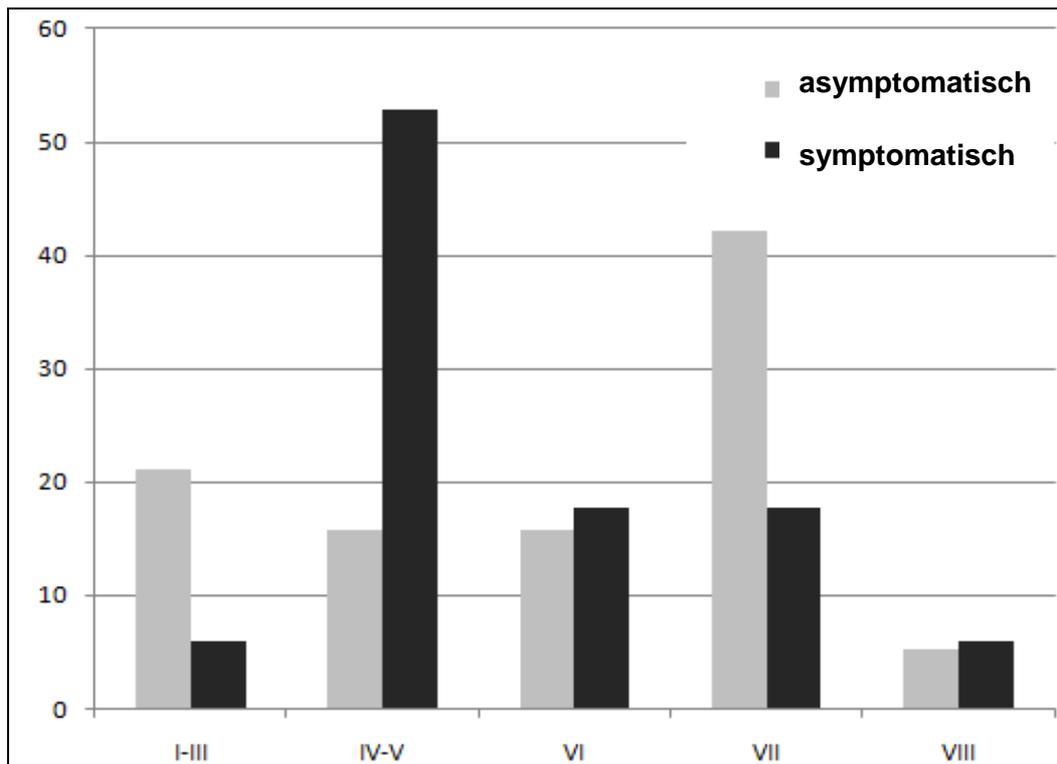
In der symptomatischen Gruppe (n=17) fanden sich nach der Einteilung der IVUS Messungen hinsichtlich der Stabilität 15 instabile und lediglich 2 stabile Plaqueformationen. In der histologischen Plaquestabilität wurden 5 stabile und 12 instabile Plaqueformationen detektiert (siehe Abbildung 19). Die Einschätzung der IVUS Messungen in Bezug auf die Stabilität des Plaques hinsichtlich der neurologischen Symptomatik ist signifikant ( $p=0,003$ ).

### 3.4.2. VH-IVUS Stabilität und histologische Stabilität



**Abbildung 20:** Korrelation der Plaquestabilität bei klinisch asymptomatischen und symptomatischen Patienten im Vergleich VH-IVUS mit der Histologie ( $p=0,005$ ).

Die Präparate der einzelnen Patienten wurden unabhängig voneinander histologisch und mittels VH-IVUS rein hinsichtlich ihrer Stabilität eingeteilt. Dabei zeigt sich, dass die Einschätzung der Plaquekonfiguration mit den verschiedenen Methoden bei allen Patienten zuverlässig korreliert ( $p=0,005$ ) (siehe Abbildung 20).



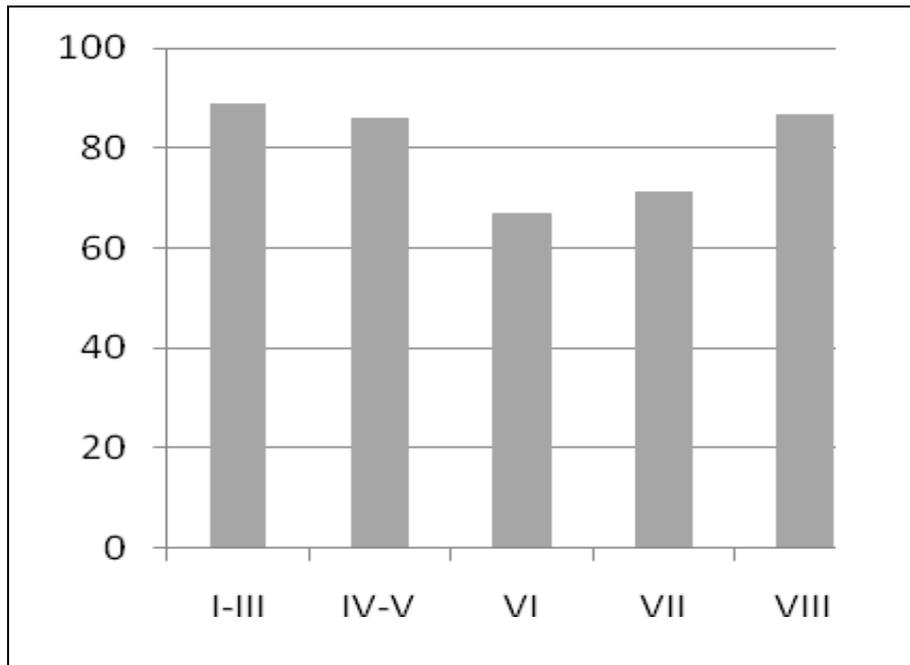
**Abbildung 21:** Histologische Validierung von stabilen und instabilen Plaquekompositionen bei Patienten mit klinisch symptomatischer oder asymptomatischer Stenose der Arteria carotis gemäß der AHA Kriterien ( $p = 0,03$ ).

Bei Patienten mit einer klinisch symptomatischen Stenose der Arteria carotis überwiegt Typ IV-V ( $n = 9$ , 52,9%), gefolgt von Typ VI ( $n = 3$ , 17,6%) und Typ VII ( $n = 3$ ; 17,6%) und VIII ( $n = 1$ ; 5,9%) und Typ I-III ( $n = 1$ ; 5,9%).

Bei Patienten mit einer klinisch asymptomatischen Stenose der Arteria carotis ist Typ VII führend ( $n = 8$ ; 42,1%), gefolgt von I-III ( $n = 4$ ; 21,1%), Typ IV-V ( $n = 3$ ; 15,8%), VI ( $n = 3$ ; 15,8%) and VIII ( $n = 1$ ; 5,3%) (siehe Abbildung 21).

Die Verteilung von instabilen Plaqueformationen zeigt eine hohe Signifikanz bezüglich klinisch symptomatischer und asymptomatischer Patienten (70,1% vs. 31,6%)

Der P-Wert beträgt 0,03.



**Abbildung 22:** Korrelation der Übereinstimmung der histologischen Klassifikation und der VH-IVUS Klassifikation (in %) ( $p = 0,005$ ).

Im nächsten Schritt erfolgt die Korrelation der im VH-IVUS als stabil eingeschätzten Präparate mit der histologischen Stabilität. In der Histologie als stabil bezeichnet wurden 18 Plaques, darunter fanden sich 5 klinisch symptomatische Patienten. Der Vergleich mit der Stabilität im VH-IVUS erbringt 11 Übereinstimmungen. Hier wurden 7 als instabil eingestuft. Allerdings waren 4 instabile Plaqueformationen bei neurologisch symptomatischen Patienten gefunden worden (siehe Abbildung 22).

Eine interessante Übereinstimmung zeigt sich bei den instabilen Plaqueformationen. Histologisch als instabil wurden 18 Plaques eingestuft, lediglich 2 wurden in den VH-IVUS Messungen als falsch positiv stabil gewertet, wobei ein Patient auch klinisch asymptomatisch war. Der Korrelationsquotient beträgt  $r = 0,485$ .

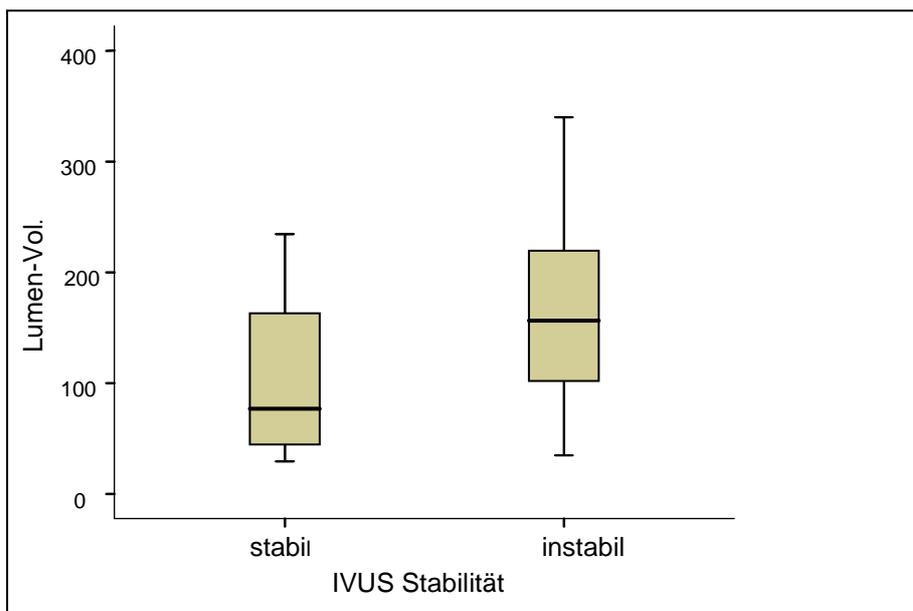
Die Korrelation bezüglich der IVUS Stabilität und der histologischen Stabilität zeigt eine hohe Signifikanz ( $p = 0,005$ ).

### 3.4.3. VH IVUS Stabilität und Volumenparameter

	IVUS Stabilität	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Lumen-Vol.	Stabil	12	103,77	71,013	20,49
	Instabil	23	185,62	136,91	28,54
Plaque-Vol.	Stabil	12	434,93	239,04	69,00
	Instabil	23	657,11	321,22	66,98
EEL-Vol.	Stabil	12	538,70	293,70	84,78
	Instabil	23	842,73	442,98	92,36

**Tabelle 5:** Vergleich VH-IVUS Stabilität und Volumen ( $p = 0,002$ ).

Das durchschnittliche Plaque Volumen betrug  $38,95 \text{ mm}^3 \pm 11,38 \text{ mm}^3$  in stabilen Plaques und  $50,51 \text{ mm}^3 \pm 34,1 \text{ mm}^3$  in instabilen Plaques ( $p = 0,001$ ). Gemäß hierzu war die Plaquelast signifikant niedriger in stabilen Plaques ( $70,7 \% \pm 7,9 \%$ ) als in instabilen Plaques ( $78,6 \% \pm 5,7 \%$ ) ( $p = 0,002$ ). Ebenso zeigte die Plaquefläche (in Relation zur Gefäßfläche) signifikant weniger Volumen in stabilen als in instabilen Plaques ( $73,11 \% \pm 7,65 \%$  vs.  $82,39 \% \pm 5,65 \%$ ) ( $p = 0,001$ ). Das durchschnittlich gemessene Plaquevolumen einer jeden Plaque ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich beider Gruppen ( $0,39 \text{ mm}^3 \pm 0,11 \text{ mm}^3$  vs.  $0,51 \text{ mm}^3 \pm 0,34 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0,187$ ) (siehe Tabelle 5).

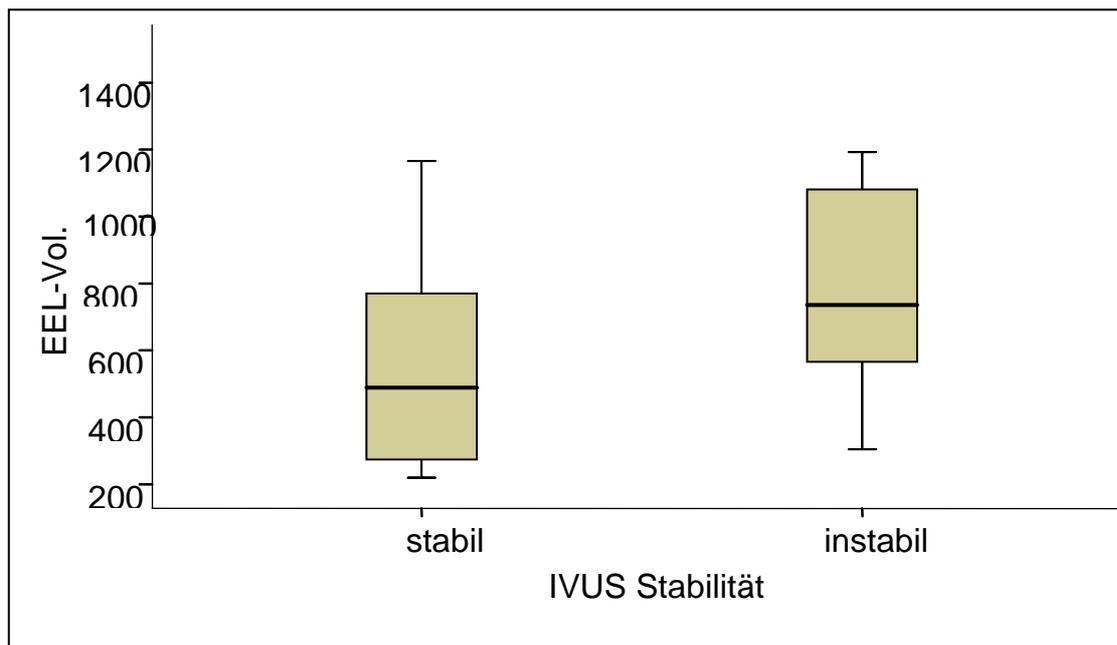


**Abbildung 23:** Korrelation Lumenvolumen und IVUS Stabilität ( $p = 0,026$ ).

Höhere Stenosegrade zeigten dabei weniger instabile Plaqueformationen als niedrigere Stenosegrade ( $p = 0,026$ ) (siehe Abbildung 23).

Die weitere Analyse soll klären, ob das Plaquevolumen einen Einfluss auf die Stabilität der Plaques hat.

Hinsichtlich der Einschätzung der IVUS Stabilität nach den oben genannten Kriterien, wurden 12 stabile und 23 instabile Plaqueformationen ermittelt.

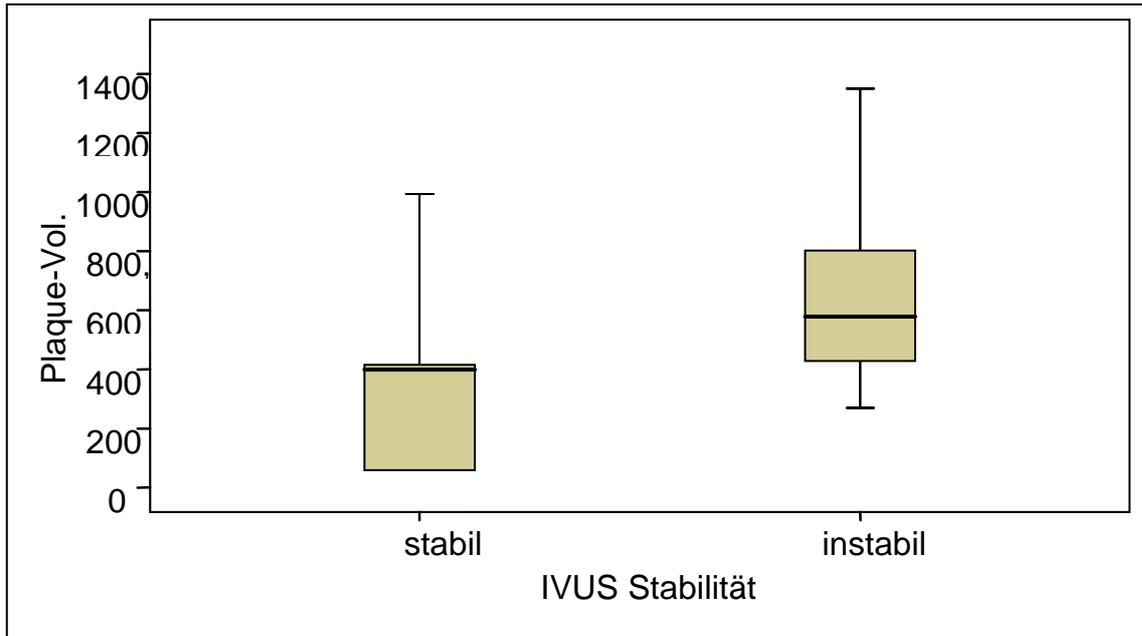


**Abbildung 24:** Korrelation EEL Volumen und IVUS Stabilität ( $p = 0,021$ ).

Die Korrelation mit dem Plaque-Volumen ergab bei den stabilen Plaques ein Mittelwert von  $103,77\text{mm}^3$ , interessanterweise bei den instabilen Plaques ein im Mittel um  $81,85\text{mm}^3$  größeres Plaquevolumen (Mittelwert =  $185,62\text{mm}^3$ ) (siehe Abbildung 21).

Bei der Größe des Gesamtgefäßes findet sich bei den instabilen Plaques ein im Durchschnitt um  $304,03\text{mm}^3$  größeres Volumen (Mittelwert =  $842,73\text{mm}^3$ ) als bei den stabilen Formationen (Mittelwert =  $538,70\text{mm}^3$ ) (siehe Abbildung 24).

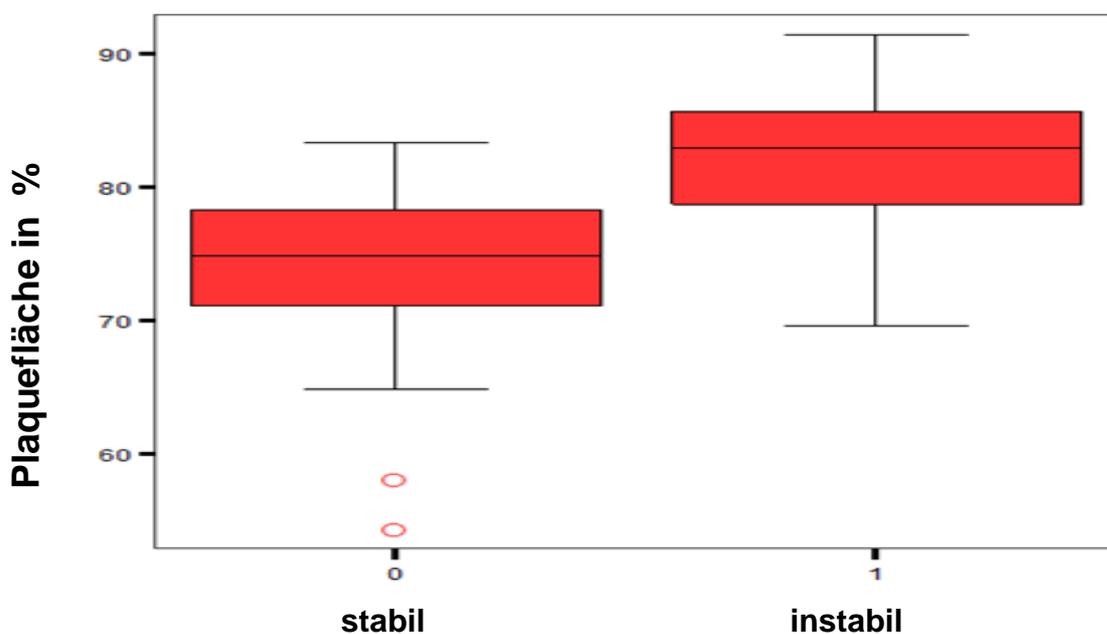
Aus diesen berechneten Werten lässt sich eine Plaquelast von  $434,93\text{mm}^3$  bei den stabilen Plaques ermitteln, diese ist durchschnittlich um  $222,18\text{mm}^3$  höher bei den instabilen Formationen.



**Abbildung 25:** Korrelation Plaquevolumen mit der im VH-IVUS eingeschätzten Stabilität ( $p = 0,028$ ).

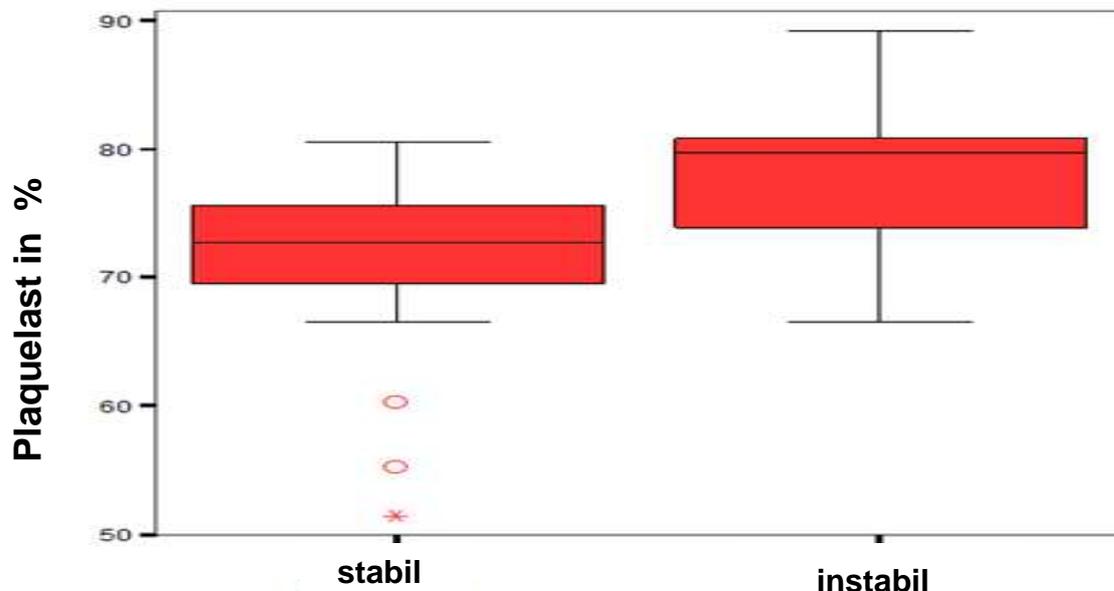
Der T-Test ergibt eine Signifikanz von  $p = 0,026$  für das Lumenvolumen,  $p = 0,021$  für das Gesamtgefäßvolumen und hinsichtlich des Plaquevolumens lässt sich ein  $p$ -Wert von  $0,028$  ermitteln. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Einschätzung der Plaquestabilität im VH IVUS signifikant mit allen Volumengrößen des Gefäßabschnittes korreliert (siehe Abbildungen 23 bis 25).

#### 3.4.4. Plaquelast und Plaquelast in Korrelation zum Gefäßlumen



**Abbildung 26:** Prozentualer Anteil von Plaquefläche in stabilen und instabilen Plaques.

Ebenso zeigte die Plaquelast (in Relation zur Gefäßfläche) signifikant weniger Volumen in stabilen als in instabilen Plaques ( $73,11 \% \pm 7,65 \%$  vs.  $82,39 \% \pm 5,65 \%$ ,  $p = 0,001$ ) (siehe Abbildung 26). Das durchschnittlich gemessene Plaquevolumen einer jeden Plaque ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich beider Gruppen ( $0,39\text{mm}^3 \pm 0,11\text{mm}^3$  vs.  $0,51\text{mm}^3 \pm 0,34\text{mm}^3$ ,  $p = 0,187$ ).



**Abbildung 27:** Prozentualer Anteil der Plaquelast in stabilen und instabilen Plaques.

Das durchschnittliche Plaque Volumen betrug  $38,95 \text{ mm}^3 \pm 11,38\text{mm}^3$  in stabilen Plaques und  $50,51\text{mm}^3 \pm 34,1\text{mm}^3$  in instabilen Plaques ( $p = 0,001$ ). Gemäß hierzu war die Plaquelast signifikant niedriger in stabilen Plaques ( $70,7 \% \pm 7,9 \%$ ) als in instabilen Plaques ( $78,6 \% \pm 5,7 \%$ ) ( $p = 0,002$ ) (siehe Abbildung 27).

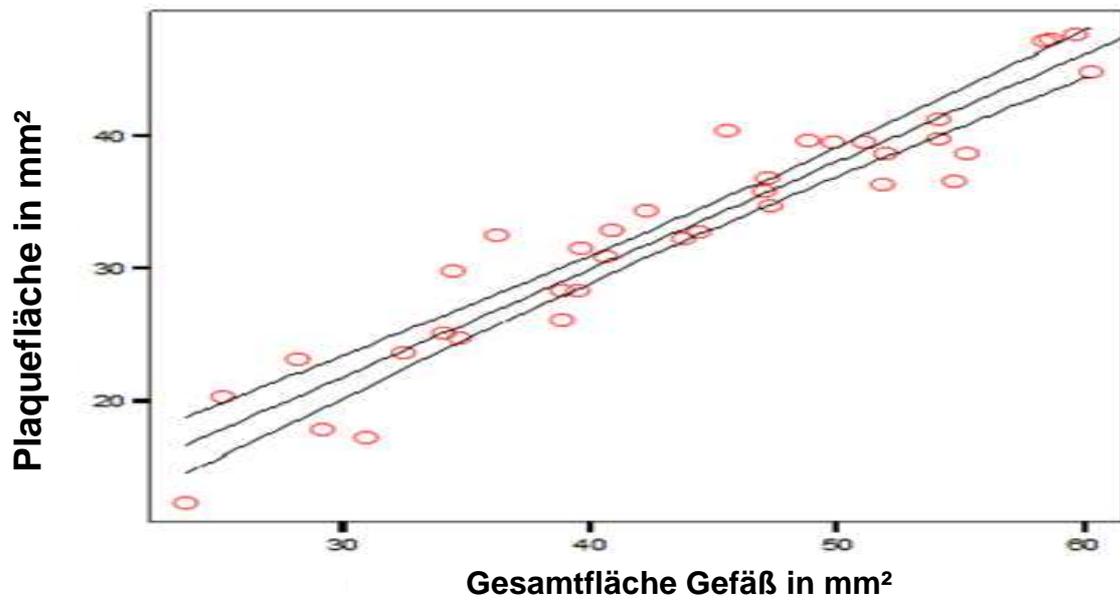


Abbildung 28: Korrelation der Plauefläche mit der Gesamtfläche des Gefäßes (in mm<sup>2</sup>).

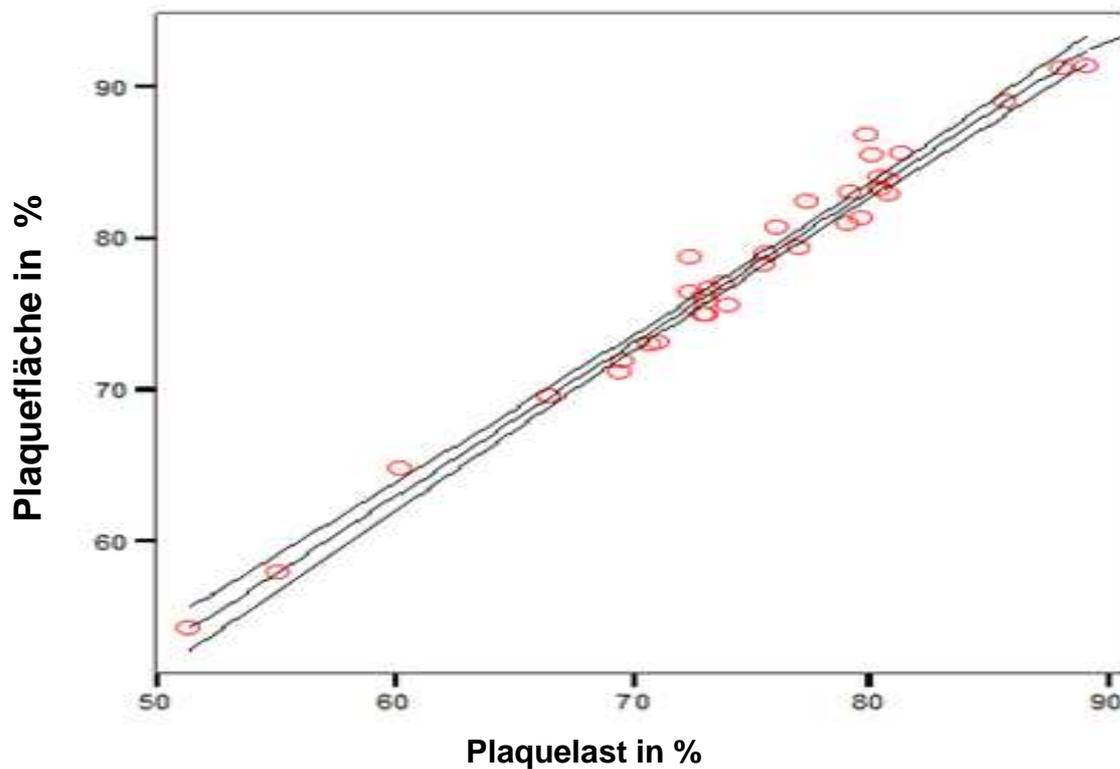
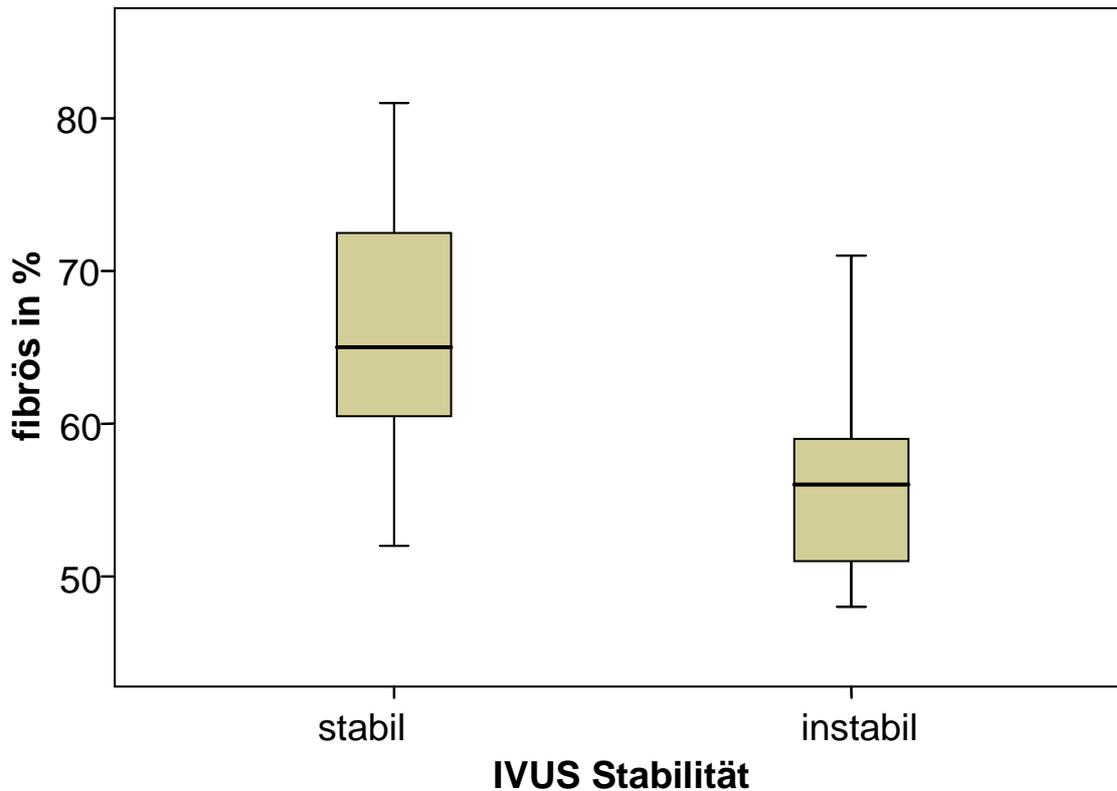


Abbildung 29: Korrelation der Plauelast mit der Plauefläche (in %).

Die relativ ermittelte Plauefläche der untersuchten Präparate ergab eine Korrelation bezüglich der Plauefläche ( $r=0,542$ ,  $p=0,001$ ). Das bedeutet, Plauefläche und die Gesamtfläche des Gefäßes im Bereich des maximalen Stenosegrades zeigt eine positive Korrelation ( $r = 0,498$ ,  $p = 0,01$ ) (siehe Abbildung 28 und 29).

### 3.5. Plaquekompositionen

#### 3.5.1. VH-IVUS Stabilität und fibröses Gewebe

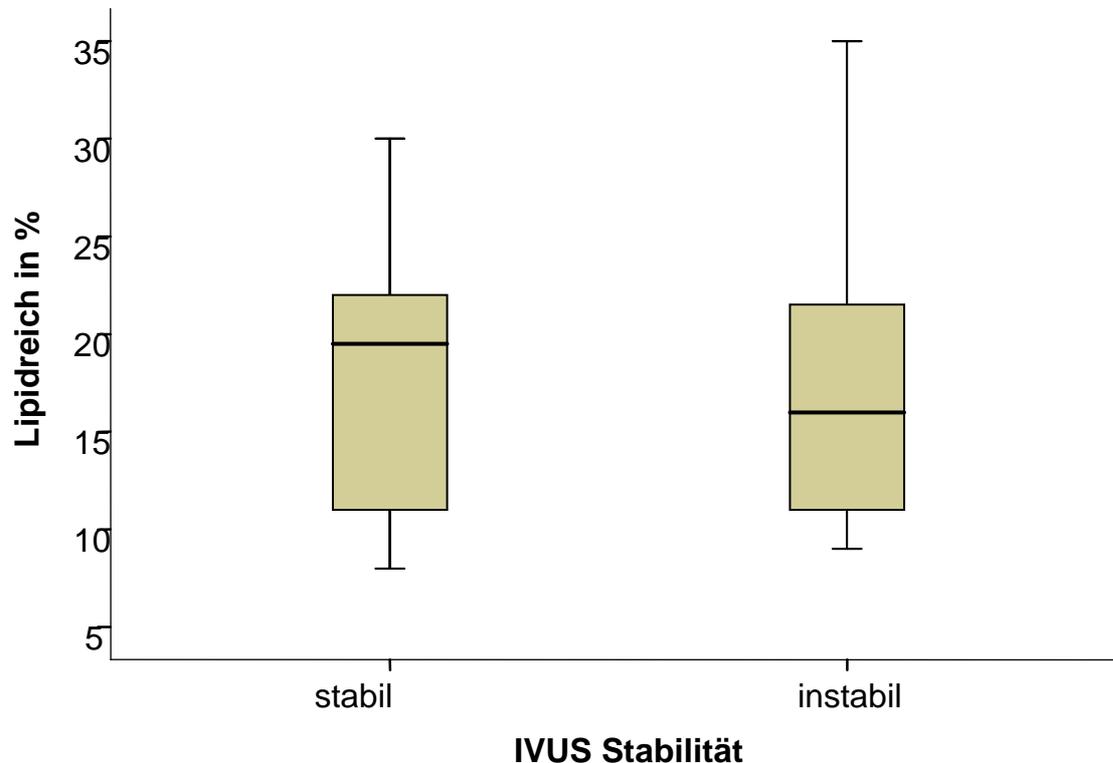


**Abbildung 30:** Korrelation der VH-IVUS Stabilität und fibröses Gewebe in % ( $r = 0,552$ ,  $p = 0,01$ ).

Die Pearson Korrelationsanalyse ergab hinsichtlich der beiden zu vergleichenden Gruppen bezüglich des prozentualen Anteils von fibrösem Gewebe an der Gesamtplaquekomposition einen signifikanten Unterschied. In der stabilen Gruppe fand sich ein Mittelwert von 62,99 % an fibrösem Anteil am Gesamtplaque. Das Minimum lag bei 52,7 % und der maximale Wert lag bei 80,9 % fibröser Anteil am Gesamtplaque. Im Bereich der instabilen Formationen hingegen wurde nur ein Mittelwert von 53,89 % erreicht, bei einem Minimum von 40 % und einem Maximum von 63,3 % (siehe Abbildung 30).

Der Pearson Korrelationsquotient zeigte die Tendenz mit  $r = 0,522$ ,  $p = 0,01$ . Daraus lässt sich schließen, je mehr fibröse Anteile sich in der Plaueformation befinden, desto stabiler ist die Plaue.

### 3.5.2. VH-IVUS Stabilität und lipidreiches Gewebe

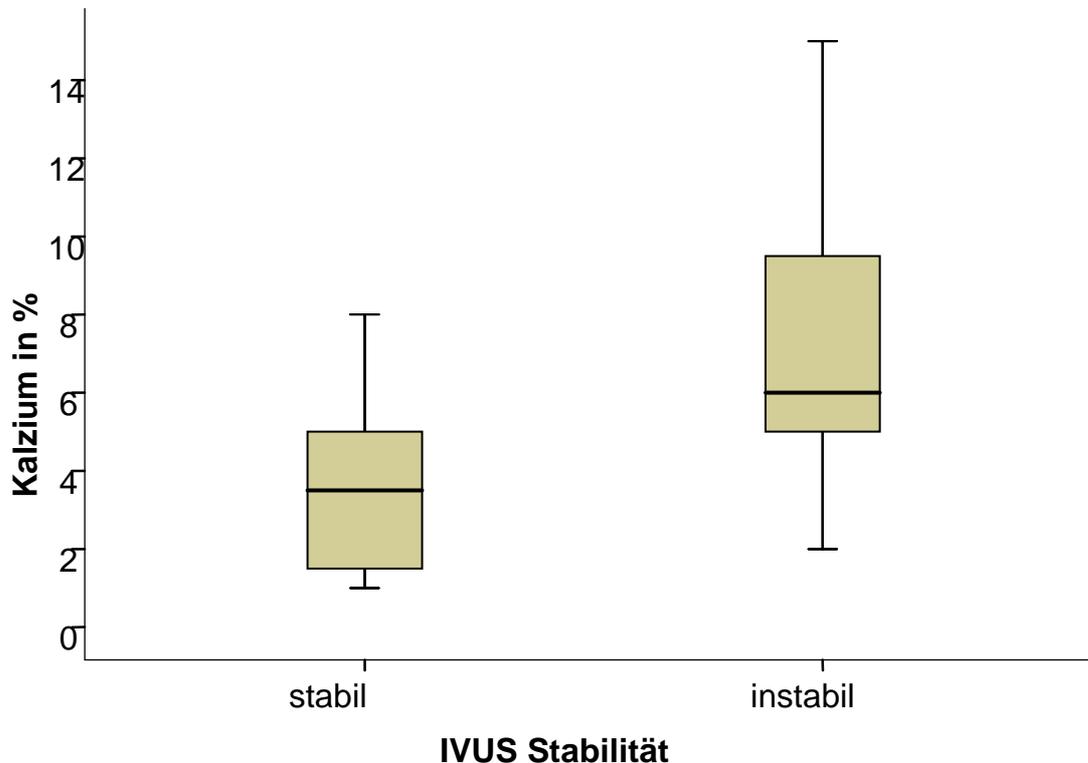


**Abbildung 31:** Korrelation der VH-IVUS Stabilität mit lipidreichem Gewebe in % ( $r = 0,030$ ,  $p = 0,866$ ).

Bei der Betrachtung des Lipidanteils an der Gesamtkomposition der Plaques ergaben sich in der stabilen Gruppe ein Mittelwert von 18,29 %, bei einem Minimum von 6,8 % und einem Maximum von 28,2 %. Bei den instabilen Formationen fanden sich ähnliche Ergebnisse, der Mittelwert lag bei 19,7 %, minimal fanden sich 4,5 % und maximal 48,7 % lipidreicher Anteil an der Gesamtkomposition (siehe Abbildung 31).

Die Stabilität der VH-IVUS Ergebnisse ergab keinen signifikanten Unterschied (Pearson Korrelationsanalyse  $r = 0,030$ ,  $p = 0,866$ ).

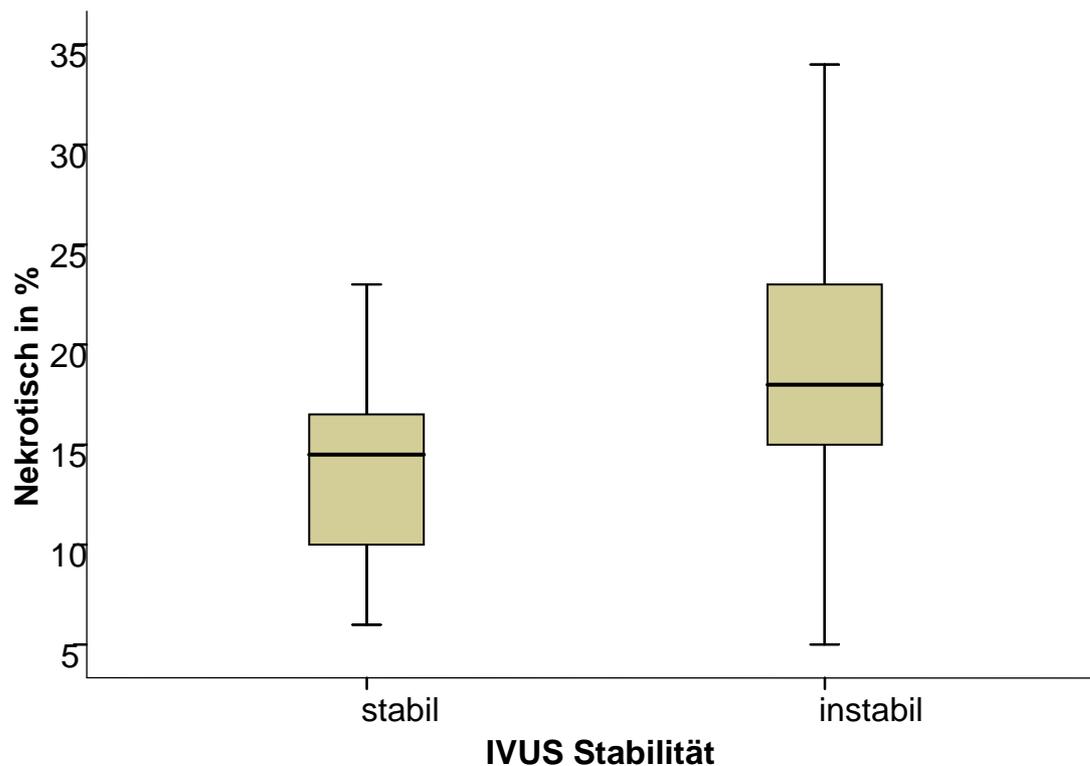
### 3.5.3. VH-IVUS Stabilität und Kalzium



**Abbildung 32:** Korrelation der VH-IVUS Stabilität mit kalzifiziertem Gewebe in % ( $r = 0,512$ ,  $p = 0,002$ ).

Die Untersuchung des prozentualen Kalziumgehalts an der Gesamtkomposition der Plaques ergab einen signifikanten Unterschied. Ein Mittelwert von 4,06 %, bei einem Minimum von 0,6 % und einem Maximum von 9 % waren die Ergebnisse in der stabilen Plaquegruppe. Vergleichend mit der instabilen Gruppe, bei denen im Mittel 6,22 % kalzifizierter Anteil am Gesamtplaque vorlag, wobei minimal 0 % und maximal 13,4 % Anteil am Kalziumgehalt vorkam, ergab der Pearson Korrelationsquotient  $r = 0,512$  und der P-Wert betrug 0,002 (siehe Abbildung 32). Das bedeutet, je höher der Kalziumgehalt einer Plaque, desto instabiler wird die Plaqueformation.

### 3.5.4. VH-IVUS Stabilität und nekrotisches Gewebe



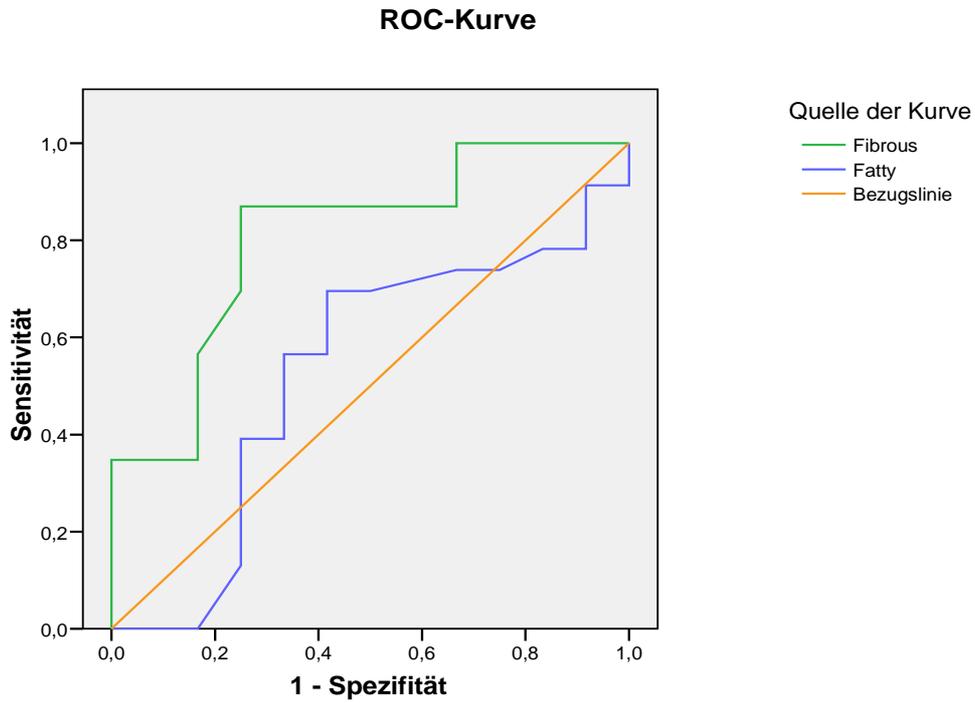
**Abbildung 33:** Korrelation der VH-IVUS Stabilität mit nekrotischem Gewebe in % ( $r = 0,385$ ,  $p = 0,022$ ).

Als letzte Subgruppenanalyse der VH-IVUS Analyse wurde noch der Anteil an nekrotischem Gewebe untersucht. Hier findet sich bei den stabilen Formationen ein Mittelwert von 14,55 %, bei einem minimalen Anteil von 8,5 % und einem Maximum von 21,8 %. Dahingegen findet sich bei den stabilen Plaques ein Mittelwert von 19,97 % bei einem Minimum von 3,5 % und einem Maximum von 34,3 % (siehe Abbildung 33).

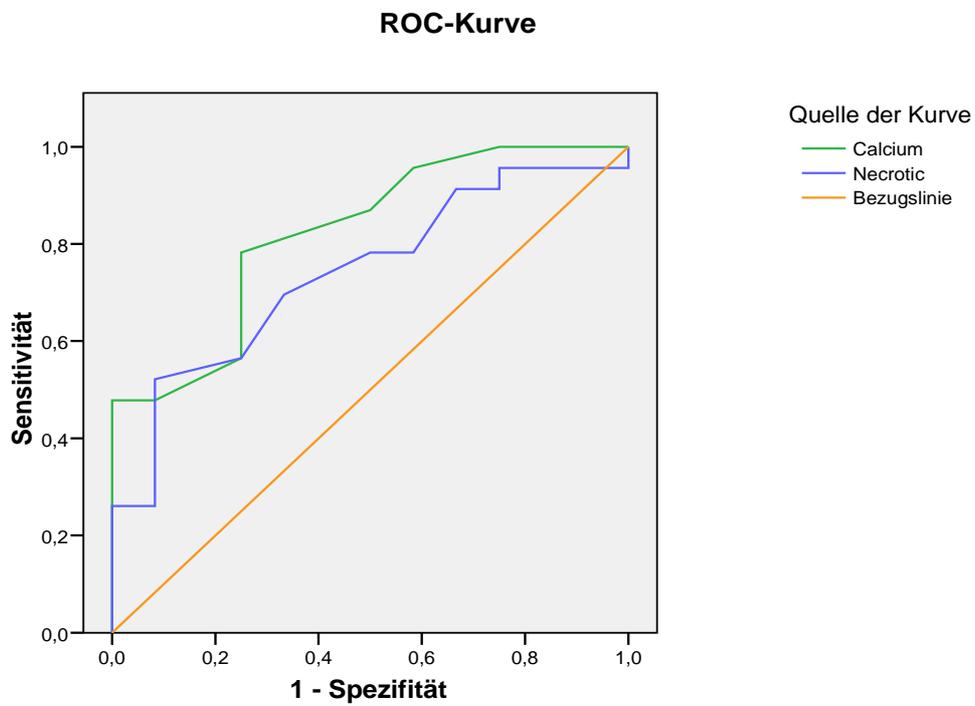
Die Pearson Korrelationsanalyse ergab einen r - Wert von 0,385 ( $p = 0,022$ ).

Analog dem Kalziumgehalt bedeutet dies, je mehr nekrotische Anteile vorliegen, desto instabiler ist die Plaque.

### 3.6. Optimale Entscheidungsregel



**Abbildung 34:** ROC Analyse bezüglich Sensitivität und Spezifität der Subklassen **fibrös** = grün, **lipidreich** = blau.



**Abbildung 35:** ROC Analyse bezüglich Sensitivität und Spezifität der Subklassen **Kalzium** = grün, **nekrotisch** = blau.

	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Youdenindex</b>
<b>Fibrös</b>	62,5	0,86	0,75	0,61
<b>Kalzium</b>	4,5	0,78	0,75	0,53
<b>Lipidreich</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Nekrotisch</b>	15,5	0,69	0,66	0,36

**Tabelle 6:** Optimale Entscheidungsregel mit Youdenindex der einzelnen Subklassen.

Die Korrelation der IVUS Untersuchungen erbrachte sowohl hochpositive Ergebnisse bezüglich der Histologie, als auch bezüglich der Neurologie. Zur Evaluation der Plaquezusammensetzung hinsichtlich ihrer Stabilität wurde eine ROC Analyse durchgeführt. Eine lineare Regressionsanalyse ermöglichte uns, eine eventuelle prädiktive Aussage bezüglich der Gefahr einer Plaqueruptur zu treffen.

In der gewohnten Typisierung der einzelnen Untergruppen wurde für den prozentualen **fibrotischen Anteil** an der Gesamtplaquefläche ein Cut Off von 62,5 % gefunden. Das bedeutet, dass mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 62 % hervorgesagt werden kann, dass ein Plaque mit einem fibrotischen Anteil von  $\leq 62,5$  % eine zunehmende Rupturgefährdung in sich birgt (siehe Abbildung 34 und Tabelle 6).

Die Analyse des **Kalziumsgehaltes** zeigte instabile Plaquerhältnisse, wenn der Wert  $\geq 4,5$  % betrug. Dieses Ergebnis zeigte eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 75 % (siehe Abbildung 34 und Tabelle 6).

Bei der Analyse des **lipidreichen Anteils** am Gesamtgehalt der Plaquefläche konnte kein signifikanter Wert ermittelt werden. Der Anteil an lipidhaltigem Gewebe erlaubt dementsprechend keine Aussage bezüglich der Plaquestabilität, im Gegensatz zu der Regressionsanalyse des **nekrotischen** Bestandteiles.

Hier fand sich eine optimale Entscheidungsregel von 15,5 %, das heißt der Plaque neigt zur Instabilität, wenn der prozentuale Anteil  $\geq 15,5$  % beträgt. Diese Aussage wird mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 67 % getroffen (siehe Abbildung 35 und Tabelle 6).

## ***Diskussion***

### **4.1. Hintergrund**

Die Darstellung der Gefäßwand mittels intravaskulären Ultraschall hat gerade in den letzten Jahren starken Zuwachs an der Anzahl der Publikationen gewonnen. Insbesondere für klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen finden IVUS Untersuchungen und die virtuelle Histologie große Resonanz. Die sichere Detektion von vulnerablen Plaques scheint heutzutage mehr denn je eine Herausforderung der klinischen Forschung zu sein. Die richtige Selektion der Patienten für eine optimale Behandlungsmöglichkeit erfordert das Erkennen von rupturgefährdeten Gefäßplaqueveränderungen.

Für Patienten, welche eine signifikante Lumeneinengung innerhalb der Carotis zeigen (Stenosegrad 70-99 %), ist der Benefit einer chirurgischen Intervention mittels Thrombendarrektomie gesichert.<sup>11;65</sup> Doch gerade bei Stenosen im Bereich von 50-79 % ist die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko einer chirurgischen Intervention besonders eng.<sup>112</sup>

Die fehlende Sensitivität und Spezifität ist für die Farb-Doppler-Ultraschallmethode beschrieben,<sup>45</sup> doch findet sich eine gute Aussagekraft bezüglich mikroembolischer Signale.<sup>2;3</sup> Sowohl die MR Angiografie als auch die digitale Substraktionsangiografie (DSA) können Okklusionen zwar sensitiver erkennen,<sup>74</sup> doch Aussagen bezüglich der Plaquestabilität sind nicht eindeutig zu treffen.<sup>79</sup> Eine computertomografische Untersuchung eignet sich zur Erkennung von Kalzifikationen, doch fehlen Studien bezüglich der Aussagekraft von Kalziumlast und der Entwicklung von Symptomen.<sup>69</sup>

*Burke et al.*<sup>9</sup> stellte 2006 die Hypothese auf, dass die virtuelle Histologie ein Prädiktor bezüglich der Plaquemorphologie ist. Die Darstellungsmöglichkeiten der oben genannten Methoden sind beschränkt, doch mit IVUS-VH bietet sich eine Möglichkeit der Beurteilung der Plaquemorphologie und der virtuellen Histologie in-vivo und in Echtzeit, welche potentiell für den klinischen Gebrauch einsetzbar ist.<sup>94</sup> Viele Studien belegen die Genauigkeit der IVUS-VH Technologie,<sup>9</sup> doch finden sich auch kontroverse Meinungen, wie zum Beispiel bei *von Schoenhagen*,<sup>96</sup> welcher keine Unterschiede in der Plaquemorphologie von stabilen und symptomatischen Patienten detektieren konnte.<sup>96</sup>

In dieser Studie wurde versucht, die Präzision der IVUS-VH Messungen in Bezug auf Histologie und Stabilität und vor allem auf eine differenzierte Plaquemorphologie genauer zu untersuchen und kritisch gegenüber weiteren radiologischen Untersuchungen gegenüberzustellen, wie zum Beispiel die Computertomographie oder die Magnet-Resonanztomographie.

Hier haben erste Untersuchungen von *Walker et al.*<sup>110</sup> im Jahre 2002 ergeben, welcher CT-Angiographien mit histopathologischen Präparaten verglichen hat, dass die Erkennung der Plaquemorphologie sowie die Darstellung von Ulzerationen im CT mit einer Sensitivität von 60 % und eine Spezifität von 74 % möglich ist.

Daraus hat sich die Fragestellung ergeben, ob durch invasivere Maßnahmen, wie beispielsweise der intravaskuläre Ultraschall, noch präzisere Aussagen getroffen werden können.

#### **4.2. Studiendesign**

Als primäres Zielkriterium wurde die Plaquezusammensetzung der beiden Gruppen gewählt. Da die neurologische Symptomatik das wichtigste Korrelat sowie das einzige Unterscheidungsmerkmal zwischen den Vergleichsgruppen darstellte, schien die Einteilung in diese Subgruppen gerechtfertigt. Ein späterer Vergleich bezüglich der Stabilität und der Deckungsgleichheit zwischen der virtuellen und der realen Histologie wurde ermöglicht.

*Diethrich E.B.*<sup>19</sup> führte im Jahr 2007 eine ähnliche Studie mit 30 Patienten durch.

#### **4.3. Patienten**

Um die oben genannte Fragestellung zu untersuchen, wurden die Plaquepräparate von operierten Patienten untersucht. Da die Aufnahme in die Studie die Dreidimensionalität des Plaquematerials voraussetzte und diese nicht immer gewährleistet war, wurden nur Plaques gemessen und ausgewertet, welche en bloc bei der Thrombendarrektomie gewonnen werden konnte. Daher konnte eine Randomisierung bzw. ein konsekutiver Patienteneinschluss nicht erfolgen.

Die Homogenität des Patientenkollektivs war gewährleistet, die einzelnen Gruppen in Bezug auf demographische Faktoren, Risikoprofil und Medikamentenstatus vergleichbar. Die vorliegende Therapie von Carotisstenosen entspricht den

Empfehlungen der American Heart Association und der American Academy of Neurology.<sup>11;65</sup>

#### **4.4. Methodik**

##### **4.4.1. VH-IVUS Validierung**

Mit Hilfe der gewonnenen Graubilder wird die farbkodierte virtuelle Histologie erstellt. Dabei werden die verschiedenen Ultraschallintensitäten und Reflexionen genutzt und in vier Subklassen unterteilt (fibrös, fibrös-lipidreich, nekrotisch und kalzifiziert). Leider wird bei der Einteilung nur der prozentuale Gesamtgehalt an der Gesamtplaquelast berücksichtigt. Die Tiefe und Verteilung der verschiedenen Morphologien, welche ebenfalls als potentielle Risikofaktoren gehandelt werden, kann mit Hilfe der Ultraschallintensitäten nicht gemessen werden. Hier fehlen Detektionsmöglichkeiten und Reproduktionsmöglichkeiten um die Tiefe der Veränderungen innerhalb der Gefäßwand später in die Berechnungen mit einzuschließen. Die qualitative Berechnung der einzelnen Anteile der spezifischen Untergruppen an der Plaquelast ist zwar gegeben, doch ob die quantitative Beurteilung darunter leidet, ist mit der bisherigen IVUS VH Technologie nicht zu ermesen.

Von elementarer Bedeutung für die Ermittlung der verschiedenen Anteile der Plaquelast ist natürlich die exakte Umrandung von Lumen und Adventitia mittels des Trackballs. Die fehlerhaften Vorschläge des Gerätes bezüglich der Gefäßgrenzen erfordern die manuelle Umrandung. Dies ist zum einen zeitaufwendig und zum anderen eine mögliche fehlerbehaftete Quelle. Gerade Plaques und Formationen, wie zum Beispiel cholesterinreiche Ablagerungen oder frische hämorrhagische Einblutungen, welche in Grenzbereichen von Adventitia und Media liegen, können als Gefäßgrenzen missinterpretiert werden. Damit kann es zu einer falsch positiven oder falsch negativen Plaquekomposition kommen. Ausserdem entstehen fehlerhafte Zahlen im Bereich des Volumenanteils.

Wünschenswert für die Durchführung der Untersuchungen wäre demnach, wenn nur eine Person die exakten Umrandungen vornehmen würde. Dies wurde für unsere Studie umgesetzt. Falls es zu einem gezielten klinischen Einsatz des Gerätes kommt, ist dies natürlich nicht immer zu gewährleisten. *Rodriguez-Granillo et al.*<sup>91</sup> untersuchte die Reproduzierbarkeit der IVUS Messungen mit zwei verschiedenen

Untersuchern in einer gedoppelten Blindstudie. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Resultate der VH-IVUS Messungen bezüglich der geometrischen und kompositionellen Leistungen innerhalb beider Untersucher akzeptabel reproduzierbar sind.<sup>91</sup> Hieraus kann man schließen, dass bei Einsatz von geschultem Fachpersonal dieser Fehler vernachlässigt werden kann.

Als einen weiteren bedeutsamen limitierenden Umstand ist jedoch die fehlende Detektion von intramuralen Thromben beschrieben worden. *Nasu et al.*<sup>73</sup> beschreibt die fälschliche Detektion als fibröses oder lipidreiches Gewebe. Dies lässt sich durch den natürlichen Umbauprozess in thrombogenem Gewebe erklären. Die frische Einblutung, also das Vorhandensein von Erythrozyten, zeigt die gleiche Intensität wie lipidreiches Cholesterin. Kommt es zur Organisation des Thrombus durch membranbedingte Reparaturvorgänge, wird zuerst die Ultraschallintensität von nekrotischem und darauf folgend die Intensität von fibrösem Gewebe erreicht.

Auch in unserer Studie zeigten sich hier Schwierigkeiten. Gerade lipidreiche Ablagerungen lumennah konnten leicht als Lumen verkannt werden. In dieser Studie wurde die Fehlerquelle minimiert, da es sich um ex-vivo Messungen handelte und damit das Präparat schon bei der Entnahme makroskopisch begutachtet werden konnte und vor Einbringen des Katheters das blutführende Lumen betrachtet werden konnte.

Bei der Klassifizierung der histologischen Präparate anhand der Stary Klassifikation wurden diese intramuralen Thromben berücksichtigt. Weitere Störfaktoren, welche allerdings von geringer Bedeutung für in-vivo Messungen sind, waren die wassergefüllte Schale und das Einbringen des Katheters in das stenosierte Gefäß. Dies kann tendenziell zur Ruptur der Plaueformation führen. Durch die Fixierung innerhalb der Wasserschale und das primäre Einbringen eines Führungsdrahtes zur Schonung der Gefäßwand, wurde versucht, diese störenden Faktoren weitestgehend auszuschalten.

#### **4.4.2. Histologische Validierung**

Das gewonnene Plaquematerial wurde histologisch aufgearbeitet und angefärbt. Durch die Fixierung entstehen unvermeidliche irreversible Veränderungen. Als erstes kommt es durch die Formaldehydlösung zu Schrumpfungen des Gefäßes und zur

Entkalkifizierung. Durch die anschließende Entwässerungsreihe kann es zu Verlusten von Cholesterinkristallen kommen und ganze nekrotische Areale können ausbrechen. Dies erschwert natürlich die anschließende Klassifikation in die verschiedenen Stary Subklassen.

Als begrenzende Determinante ist wohl die Einteilung in die verschiedenen Subgruppen anzusehen, da sie interindividuellen Schwankungen unterliegt und als untersucherabhängig zu werten ist.

Da die Einteilung jedoch von geschultem Fachpersonal vorgenommen wurde, kann auch hier dieser limitierende Faktor vernachlässigt werden.

## **4.5. Messergebnisse**

### **4.5.1. Neurologie und Plaquestabilität**

Die Stabilität der veränderten Gefäßinnenwand spielt eine entscheidende Rolle für die Entwicklung eines ischämischen Schlaganfalls. Große histologische Studien belegen, dass „vulnerable“ Plaques gekennzeichnet sind durch einen großen lipidreichen und nekrotischen Kern, überdeckt von einer dünnen fibrösen Kappe, Vorkommen von entzündlichen Infiltraten sowie neovaskuläres Wachstum und einer intramuralen Einblutung.<sup>100</sup> *Spagnoli et al.*<sup>99</sup> untersuchte histologisch 269 Carotisplaques, davon stammten 96 Plaques von symptomatischen Patienten, 91 Plaques wurden von Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und 82 Plaques wurden von asymptomatischen Patienten gewonnen.

Das Ergebnis präsentierte 71 (74 %) instabile Plaques in der symptomatischen Gruppe, 32 (35,2 %) in der TIA und lediglich 12 (14,6 %) in der asymptomatischen Gruppe. Die Plaquestabilität zeigt also durchaus eine hohe Korrelation mit der klinischen Symptomatik der Patienten. Weitere Studien bezüglich der Präsentation neurologischer Symptome bestätigen die Hypothese, dass die Plaquemorphologie eine entscheidende Rolle bezüglich der Genese eines thromboembolischen Ereignisses spielt.<sup>32;78</sup> Bei den untersuchten histologischen Schnitten wurde zwar eine Korrelation bezüglich ulzerierter Plaques und Neurologie bestätigt, allerdings bestehen unklare Zusammenhänge in Hinsicht auf hämorrhagische Einblutungen. Der Grad der Stenose wird als nicht verwertbares Kriterium definiert.<sup>4</sup>

Dasselbe Ergebnis findet sich auch bei *Verhoeven et al.*<sup>107</sup> Er untersuchte 404 Patienten, welche klinisch in asymptomatisch, symptomatisch, TIA und Amaurosis

fugax (AFX) eingeteilt wurden und zeigte als Resultat einen vergleichbaren Phänotyp von Plaquematerial bei Schlaganfall und TIA Patienten zum einen und AFX und asymptomatische Patienten zum anderen. Da bewiesen ist, dass die Plaquestabilität eng mit der Neurologie korreliert und die Histologie als Goldstandard bezüglich der Detektion gilt, müssen für eine prospektive Aussage die histologischen Kriterien erfüllt werden. Die bisherige Indikation zur operativen Sanierung der Carotisstenose wird duplexsonografisch gestellt, wohingegen der Grad der Stenose über keine Aussagekraft verfügt.

Diese Aussage wird durch eine Studie von *Esposito et al.*<sup>23</sup> gekräftigt. In dieser Studie wurden 191 Patienten mit einer magnetresonanztomografischer Plaquedarstellung untersucht und das Vorliegen von Diabetes mellitus Typ II dokumentiert. Die Plaques wurden anhand der MRI angepassten Klassifikation der American Heart Association eingeteilt. Vergleichbar zu den Ergebnissen unserer Untersuchungen der IVUS Messungen, wurde eine Übereinstimmung der Histologie mit der MRI Klassifikation von 91,7% gefunden. Die rupturgefährdeten Plaques der MRI Untersuchungen fanden sich überrepräsentiert bei diabetischen Patienten (n=29; 56,8%). Schlussfolgernd stellt Diabetes mellitus Typ II ein Risikofaktor für rupturgefährdete Plaques dar, aber der Grad der Stenose bleibt ohne Aussagekraft.

Auch unsere Studie zeigt eine signifikante Korrelation bezüglich der IVUS Messungen und der histologischen Stabilität ( $p = 0,005$ ). Damit ist die Korrelation hinsichtlich des Goldstandards der Histologie zur Detektion vulnerabler Plaques gegeben. Mithilfe von IVUS Messungen lassen sich also vulnerable Plaques detektieren.

Man muss als entscheidenden Vorteil der IVUS Messungen die „prädiktive Aussage“ gegenüber der retrospektiven Analyse der Histologie hervorheben.

In unserer Studie, verglichen zu *Spagnoli*,<sup>99</sup> welche ebenfalls auf neurologischen Symptomen von Patienten basiert, zeigen auch unsere gewonnenen Ergebnisse eine gute Korrelation. In der asymptomatischen Patientengruppe, welche eine Größe von 19 Patienten umfasst, fanden sich 11 stabile Plaqueformationen, neben 8 instabilen. In der symptomatischen Gruppe (n = 17) konnten 15 instabile Plaques detektiert werden, wohingegen der Goldstandard die Histologie nur 12 instabile Plaques aufzeigte.

Daraus lässt sich bezüglich der Detektion von Instabilitäten der Plaqueformationen dem intravaskulären Ultraschall eine bedeutende Rolle ableiten. Anhand der Neurologie, als bis heute geltender wertvollster prädiktiver Marker bezüglich der Indikation zum operativen Vorgehen, lässt sich die Erkennung der virtuellen Histologie hinsichtlich der Plaquestabilität durchaus vergleichen und statistisch mit einem p-Wert von 0,003 belegen.

#### 4.5.2. Histologie und VH IVUS Stabilität

Die VH IVUS Technologie hat in anderen Studien eine 80 bis 92 prozentige Präzision bei der Identifizierung der vier verschiedenen Typen der atherosklerotischen Plaques bei in vitro Messungen gezeigt.<sup>67</sup> 87,1 % für fibröse Plaques, 87,1 % für fibrös-lipidreich, 88,3 % für nekrotische Kerne und 96,5 % für Kalzifizierungen und im Jahre 2006 dann auch für in vivo Messungen.<sup>73</sup>

*Diethrich et al.*<sup>19</sup> untersuchte 2007 in einer prospektiven geblindeten Studie die „virtuelle“ mit der realen Histologie. Es zeigte sich eine strenge Korrelation bezüglich der vier analysierten Subgruppen. Dass die diagnostische Genauigkeit der virtuellen Histologie mit der realen Histologie übereinstimmt, zeigen folgende Ergebnisse für die verschiedenen Carotisplaques:

99,4% bei Thin-Cap-Fibroatheroma, 96,1% bei verkalkten Thin-Cap-Fibroatheroma, 85,9% bei Fibroatheroma, 85,5% bei fibrös-kalzifiziert, 83,4% bei der pathologischen Intimaverdickung und 72,4% für verkalkte Fibroatheroma.

In unserer Studie erfolgte die Korrelation anhand von Unterteilungen innerhalb der Sary-Klassifikation. Diese Ergebnisse zeigen ebenfalls eine hohe Korrelation bezüglich der Stabilitäten ( $p= 0,005$ ).

Die Präzision der VH-IVUS Messungen in Hinsicht auf die Stabilität und richtige Detektion der vier Subtypen von atherosklerotischen Plaques scheint also durchaus gegeben zu sein.

Die in der Histologie gesicherten vulnerablen Plaques werden als so genannte „Thin-Cap-Fibroatheroma“ beschrieben, doch auch die heutzutage geltende Wissenslage beschreibt keine sichere Methode zur Detektion dieser potentiell rupturgefährdeten gefäßmorphologischen Veränderungen. *Hong et al.*<sup>40</sup> untersuchte 2008 die Häufigkeit und Verteilung von VH-TCFA in Patienten mit akutem koronarem Syndrom (ACS) und stabilen Angina pectoris (SAP) Patienten. VH-TCFA waren charakterisiert

durch einen nekrotischen Kern oder ein Anteil von > 10 % des gesamten Plaqueanteils ohne bedeckendes Fasergewebe in einer Gesamtplaquebelastung > 40 %. Es fand sich eine signifikant höhere Dichte an rupturierten Plaques bei der ACS Gruppe.

Vielversprechend sind die Ergebnisse von *Cai et al.*<sup>10</sup> aus dem Jahr 2002. Hier wurden 60 Patienten mittels in vivo MRI Plaquedarstellung untersucht. Die Läsionen wurden anhand der geltenden American Heart Association Kriterien klassifiziert. Hier wurde eine Sensitivität und Spezifität der Läsionen Typ I-II von 67% und 100% gefunden. Bei Läsionen Typ III betrug der Wert 81% und 98%, Typ IV-V Läsionen, 84% und 90%, Typ VI Läsionen 82% und 91%, Typ VII Läsionen 80% und 94% sowie Typ VIII Läsionen 56% und 100%. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass MRI Untersuchungen eine Klassifikation von atherosklerotischen Veränderungen erlaubt, sowie eine Abschätzung von frühen, mittleren und fortgeschrittenen Veränderungen der atherosklerotischen Plaques.

#### **4.5.3. Plaquekomposition**

In dieser Studie fanden sich signifikante Veränderungen in der Morphologie der Plaques der klinisch symptomatischen und asymptomatischen Patientengruppe.

Fibröses Gewebe stellt einen Stabilitätsfaktor dar. Es fanden sich signifikant höhere Mengen in der asymptomatischen Gruppe (63 % vs. 54 %). Histologisch gesehen sprechen fibröse Fasern für funktionierende Reparaturvorgänge und sind nicht mit einer höheren Inzidenz an Plaquerupturen vergesellschaftet. Vielmehr spricht das Vorliegen einer dicken fibrösen Kappe und einem hohen Gehalt an fibrösem Material für die Stabilität der Gefäßmorphologie.

Anders sieht das im Bereich für lipidreiches Gewebe aus. Auch hier finden sich kontroverse Studien. Vielfach ist beschrieben worden, dass ein limitierender Faktor bei der Durchführung von IVUS Messungen die ungenügende Erkennung der echoreichen Struktur ist.<sup>83,115</sup>

Vielfach kommt es auch zu Missinterpretationen. Zum einen besitzen frische Thrombi und hämorrhagische Einblutungen dieselbe Ultraschallintensität, zum anderen zeigt auch der ständige Blutfluss im Lumen diese Intensität. Hier kann es gerade bei lumennahen Plaques zu Fehlinterpretationen kommen. Der Vergleich der Mittelwerte innerhalb beider untersuchten Gruppen (18,29% in der asymptomatischen vs.

19,7 % in der symptomatischen Gruppe) ergab keinen signifikanten Unterschied. *Hishikawa et al.*<sup>38</sup> beschreibt in einer ebenfalls ex vivo durchgeführten Studie im Jahr 2009 die Problematik des nekrotischen Areals. Wie in unserer Studie wurden die virtuellen Bilder der IVUS Messungen aus 37 Plaueformationen aus der Arteria carotis stammend mit den entsprechenden histopathologischen Schnittbildern verglichen. Intramurale Einblutungen wurden immunhistochemisch durch Glycophorin A markiert und postinterventionell verglichen. Das Areal der nekrotischen Veränderungen der virtuellen Bilder (Median 8 %, 5,0 % -13 %) war im Vergleich zu den histologischen Abbildungen (Median 50 %, 40 % - 63 %) bedeutsam kleiner ( $p = 0,0001$ ). Die Blind-Altman Analyse bestätigte eine minimale Übereinstimmung in den Messungen ( $p = 0,059$ ). Diese Studie bestätigt, dass durch die fehlende Identifizierung von intramuralen Thromben und hämorrhagischen Einblutungen in dem Algorithmus der virtuellen Histologie, die nekrotischen Areale deutlich unterschätzt bleiben. Auch in unserer Studie belegt die Fehlerhaftigkeit dieser Subgruppe, dass die einwandfreie und hundertprozentige Detektion der Plaueformationen nicht durchgeführt werden kann. Dies bestätigt sich statistisch, da die Regressionsanalyse keine optimale Entscheidungsregel benennen kann. Damit lässt sich schlussfolgern, dass anhand von nekrotischen Arealen keine Aussage bezüglich der Plauestabilität getroffen werden kann.

Bezüglich der Kalziumlast in atherosklerotischen Plaques ist die Studienlage kontrovers. Frühere Untersuchungen ergaben, dass ein erhöhter Kalziumgehalt ein häufiges Charakteristikum bei Plaquerupturen darstellte.<sup>26;105</sup> Hingegen einige post mortem Untersuchungen zeigen bei Koronararterien deutlich reduzierte Verkalkungen bei Verstorbenen, wo die Todesursache ein akutes Koronarsyndrom war.<sup>13;31</sup>

2004 wurde die Kalziumlast mittels CT Scan untersucht. Es wurde berichtet, dass Plauekalzifizierungen mit Stabilität assoziiert sind und eine potentielle Aussagekraft bezüglich des Schlaganfallrisikos für Spiral-CT Untersuchungen besteht.<sup>97</sup>

*Derlin T et al.*<sup>18</sup> stellte 2011 anhand der Aufnahme von <sup>18</sup>(F) sodium fluorid den Kalzifizierungsgrad einer Plaue dar und verglich diesen mit den Risikofaktoren der Atherosklerose. Es fand sich eine signifikant höhere Anzahl bei Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für atherosklerotische Ereignisse.

Auch in dieser Studie fanden sich signifikante Unterschiede bei der Untersuchung des Kalziumgehaltes. In der asymptomatischen Gruppe war ein mittlerer Gehalt von 4,06 % aufzufinden, während in der symptomatischen Gruppe ein Mittelwert von 6,22 % zu finden war.

Zu demselben Ergebnis kam auch *Nasu et al.*<sup>73</sup> im Jahre 2006 bei in vivo Messungen von Koronararterien (11,1 % vs. 4,1 %). Die höhere Dichte an Kalzifikationen bei symptomatischen Patienten scheint also durchaus eine Vorhersagekraft für Stabilität zu besitzen. Auch die Quantifizierung für nekrotisches Material stimmte mit den Ergebnissen von *Nasu et al.*<sup>73</sup> überein. Ein höheres Auftreten in der symptomatischen Gruppe (24,5 % vs. 10,4%) konnte auch in dieser Untersuchung festgestellt werden (19,97 % vs. 14,55 %).

Allerdings kann hier keine Aussage getroffen werden, ob es sich um ein Stabilitätskriterium handelt. Es kommt zwar zu einem gehäuften Auftreten in der symptomatischen Gruppe, doch mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte lediglich ein statischer Trend festgestellt werden.

#### 4.5.4. Aussagekraft der Cut-Off-Werte

Die derzeitige Studienlage gibt wenig Aufschluss über die Wertigkeit von optimalen Cut Off Werten. *Nandalur et al.*<sup>71</sup> untersuchte 2007 insgesamt 102 Patienten, welche eine Stenose  $\geq 50$  % nach NASCET Kriterien aufwiesen, mittels Multidetektor computertomografischen Angiografien.<sup>71</sup> Es wurden 35 symptomatische und 67 asymptomatische Patienten in diese Studie aufgenommen und totales Plaquevolumen, nicht-kalzifiziert, kalzifiziert und das Verhältnis kalzifiziert/total bestimmt. *Nandalur*<sup>71</sup> kam zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der Kalzifikation und nicht das absolute Volumen mit der Stabilität assoziiert ist und ein Wert  $\geq 45$  % mit dem Fehlen von neurologischen Symptomen einhergeht,<sup>69;70</sup> Dieses Ergebnis steht kontrovers zu unserem Resultat, wo ein steigender Kalzifizierungsgrad mit Stabilität assoziiert wird.

Bedauerlicherweise fehlt als entscheidendes Kriterium in beiden Studien, ob die Kalzifizierungen prozentual des Gesamtplaquevolumens nicht Schwankungen unterliegen. So können Mikrokalzifizierungen bis zu einem bestimmten Wert als

instabile Prädiktoren gelten, aber im späteren Verlauf bei Zunahme der Kalkmasse bis zu einem Maximalwert für Stabilität sorgen.

#### **4.6. Schlussfolgerung**

Als Ziel dieser Studie wurde die Genauigkeit der IVUS VH Technologie untersucht und quantifiziert. Diese Studie bestätigt die Erkennungsmöglichkeit der IVUS Messungen von definierten vulnerablen Plaquemorphologien.

Die Ergebnisse zeigen eine gute Korrelation bezüglich der histologischen Stabilität und der klinischen Symptomatik. Der hohe prozentuale Gehalt an fibrösem Gewebe spricht für Stabilität, wohingegen das Auftreten von Kalzium und nekrotischen Arealen mit Vulnerabilität, hoher Rupturgefahr sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung klinischer Symptome assoziiert wurde. Lipidreiches Gewebe stellt keinen Indikator hinsichtlich der Plaquestabilität dar.

Die genannte optimale Entscheidungsregel der einzelnen Subklassen als Hinweis für die Stabilität einer Plaque bleiben jedoch noch theoretische Werte.

Die Daten sollten allerdings in klinischen Studien erprobt werden und damit die Hypothese gefestigt werden, dass diese Parameter prädiktive Wertigkeit besitzen. Bezüglich des potentiellen Risikos zur Entwicklung von klinischen Symptomen besitzt die Plaquezusammensetzung eine hohe Aussagekraft.

Hiervon sollte die Indikationsstellung zur operativen Sanierung abhängen, so dass auch bei asymptomatischen Stenosen der Benefit einer Operation gesichert werden kann.

## **Zusammenfassung**

Atherosklerotische Veränderungen in der Gefäßwand der Arteria carotis sind in mehr als 30 % der Fälle für einen ischämischen Schlaganfall verantwortlich. Die bisher in der Praxis durchgeführten Routineuntersuchungen geben einen Hinweis auf den Grad der Stenosierung und der daraus resultierenden Blutflussgeschwindigkeit, es ist jedoch keine Aussage über die Plaquemorphologie zu treffen.

Diverse histologische Studien haben bereits nachgewiesen, dass vulnerable Plaques eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von neurologischen Symptomen spielen. Bildgebende Verfahren, welche rupturgefährdete Plaques in vivo erkennen befinden sich derzeit noch in wissenschaftlichen Fragestellungen.

Somit lässt sich bislang keine prädiktive Aussage bezüglich des Risikos zur Entwicklung eines Schlaganfalls treffen.

Eine Möglichkeit der Detektion ist der intravaskuläre Ultraschall. Hiermit lässt sich die räumliche Ausdehnung der atherosklerotischen Plaques dreidimensional darstellen. Es lassen sich Aussagen bezüglich der Gefäßfläche, Plaquefläche, Plaqueausbreitung- und last, sowie den Grad der Stenose treffen. Mithilfe der aus den verschiedenen Ultraschallintensitäten gewonnenen virtuellen Histologie lässt sich eine Analyse bezüglich der Plaquemorphologie durchführen.

Das Hauptziel dieser Studie war es, die Detektionsmöglichkeiten der verschiedenen Gewebeklassifikationen, sowie die Präzision der VH- IVUS Messungen an Plaques der Arteria carotis zu überprüfen und zu quantifizieren.

Es wurde eine Gesamtzahl von 36 Carotisplaques innerhalb 24 Stunden nach Thrombendariektomie mittels intravaskulärem Ultraschall untersucht. Hier wurde durch ex-vivo Messungen eine virtuelle Histologie erstellt und diese mit den korrespondierenden histopathologischen Bildern verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass Plaquekompositionen bei klinisch symptomatischen Patienten einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu klinisch asymptomatischen Patienten aufweisen.

Stabile Plaqueformationen zeichnen sich durch einen hohen Anteil an fibrösem Gewebe aus. Bei instabilen Plaques findet sich ein deutlich höherer Anteil an Cholesterinkristallen und Lipidablagerungen.

Des Weiteren findet sich ein deutlich erhöhter prozentualer Anteil an Kalziumablagerungen sowie nekrotischem Gewebe in instabilen Plaques.

Zudem wurde bewiesen, dass die durch IVUS Messungen gewonnene virtuelle Histologie mit der Histopathologie hoch signifikant korreliert.

VH-IVUS ist eine im klinischen Alltag durchführbare Methode zur Klassifikation von atherosklerotischen Veränderungen in Carotisplaques. Es finden sich vielversprechende Ergebnisse für die Spezifität und Sensibilität in der Detektion von fibrösem, kalzifiziertem und nekrotischem Gewebe. Lediglich die Detektion von lipidreichem Gewebe stellt einen limitierenden Faktor dar, da sich hier nicht ausreichend zwischen intramuralen Thrombi und lipidreichen Ablagerungen unterscheiden lässt.

Wie bereits in früheren Untersuchungen postuliert, wird auch in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen atherosklerotischen Plaqueflächen und instabilen Plaqueformationen aufgezeigt.

In diesen Untersuchungen lässt sich der positive Trend bestätigen.

Schlussfolgernd kann aus den hier erzielten Resultaten durch die Erstellung einer virtuellen Histologie mittels intravaskulärem Ultraschall eine prädiktive Aussage über die Stabilität von Carotisplaques getroffen werden. Dies kann in Zukunft die Therapiemöglichkeiten von Carotisstenosen positiv beeinflussen.

Die genannte optimale Entscheidungsregel der verschiedenen Gewebeklassifikationen sollte in in-vivo Studien überprüft werden und die prädiktive Aussagekraft in klinischen Studien evaluiert werden.

## ***Literaturverzeichnis***

1. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)  
1. *Lancet* 1998;351:1379-87.
2. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, and Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study  
1. *Stroke* 2005;36:1128-33.
3. Azarpazhooh MR and Chambers BR. Clinical application of transcranial Doppler monitoring for embolic signals 1. *J.Clin.Neurosci.* 2006;13:799-810.
4. Ballotta E, Da Giau G, and Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens 1. *J.Surg.Res.*2000;89:78-84.
5. Baroncini LA, Pazin FA, Murta Junior LO, Martins AR, Ramos SG, Cherri J, Piccinato CE. Ultrasonic tissue characterization of vulnerable carotid plaque: correlation between videodensitometric method and histological examination  
1. *Cardiovasc.Ultrasound* 2006;4:32.
6. Bom N, Lancee CT, and Van Egmond FC. An ultrasonic intracardiac scanner  
1. *Ultrasonics* 1972;10:72-6.
7. Brott TG, Hobson RW 2<sup>nd</sup>, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11-23

8. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, and Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly 1. *N.Engl.J.Med.* 1997;336:1276-82.
9. Burke AP, Joner M, and Virmani R. IVUS-VH: a predictor of plaque morphology? *Eur.Heart J.* 2006;27:1889-90.
10. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(11);1368-1373.
11. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J. Carotid endarterectomy--an evidence- based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 1. *Neurology* 2005;65:794-801.
12. Chaturvedi S, Madhavan R, Santhakumar S, Mehri-Basha M, and Raje N. Higher risk factor burden and worse outcomes in urban carotid endarterectomy patients 3. *Stroke* 2008;39:2966-8.
13. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, and Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation 2. *Circulation* 1993;87:1179-87.
14. Cina CS, Safar HA, Maggisano R, Bailey R, and Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease 5. *Journal of Vascular Surgery* 2002;36:75-82.
15. Dalager-Pedersen S, Ravn HB, and Falk E. Atherosclerosis and acute coronary events 1. *Am.J.Cardiol.* 1998;82:37T-40T.
16. Davies MJ and Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death 1. *N.Engl.J.Med.* 1984;310:1137-40.

17. de Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Descamp –Le Chevoir J, Launay JR, Luizy F, Sentou Y, Cales P. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques 1. *Cerebrovasc.Dis.* 1998;8:273-7.
18. Derlin T, Wisotzki C, Richter U, Apostolova I, Bannas P, Weber C. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using <sup>18</sup>F-sodium fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors. *J Nucl Med* 2011; 52(3);362-368.
19. Diethrich EB, Paulina MM, Reid DB, Burke A, Ramaiah V, Rodriguez-Lopez JA, Wheatley G, Olsen D, Virmani R. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study 6. *J.Endovasc.Ther.* 2007; 14:676-86.
20. Eckstein HH. Surgical therapy for extracranial stenosis of the carotid 4. *Chirurg* 2004;75:93-109.
21. Eckstein HH, Heider P, Wolf O, Barone M, and Hanke M. Controversies in the treatment of carotid stenoses. Present state of research and evidence-based medicine 2. *Chirurg* 2004;75:672-80.
22. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10);893-902
23. Esposito L, Saam T, Heider P, Bockelbrink A, Pelisek J, Sepp D, Feurer R, Winkler C, Liebig T, Holzer K, Pauly O, Sadikovic S, Hemmer B, Poppert H. MRI plaque imaging reveals high-risk carotid plaques especially in diabetic patients irrespective of the degree of stenosis *BMC Med Imaging* 2010;10;27.
24. Falk E and Fuster V. Angina pectoris and disease progression 1. *Circulation* 1995;92:2033-5.

- 25.** Falk E, Shah PK, and Fuster V. Coronary plaque disruption  
3. *Circulation* 1995;92:657-71.
- 26.** Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R.  
Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of  
coronary thrombosis in sudden coronary death 3. *Circulation* 1996;93:1354-63.
- 27.** Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J, and Warlow CP. Randomised trial  
of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the  
MRC European carotid surgery trial (ECST) 1. *Lancet* 1998;351:1379-87.
- 28.** Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS,  
D'Agostino RB. Precursors of Extracranial Carotid Atherosclerosis in the  
Framingham-Study 1. *Neurology* 1994;44:1046-50.
- 29.** Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Regar E, and Serruys PW.  
Diagnosis and treatment of coronary vulnerable plaques  
1. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 2008;6:209-22.
- 30.** Gaster AL, Slothuus Skjolborg U, Larsen J, Korsholm L, von Birgelen C,  
Jensen S, Thayssen P, Pedersen KE, Haghfelt TH. Continued improvement of  
clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound  
guided PCI: insights from a prospective, randomised study, *Heart*  
2003;89(9);1043-9
- 31.** Gertz SD and Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary  
arterial atherosclerotic plaques 1. *Am.J.Cardiol.* 1990;66:1368-72.
- 32.** Golledge J, Cuming R, Ellis M, Davies AH, and Greenhalgh RM. Carotid plaque  
characteristics and presenting symptom 1. *Br.J.Surg.* 1997;84:1697-701.
- 33.** Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid  
Atherosclerosis 1. *Neuroimaging Clin.N.Am.* 2002;12:421-35.

- 34.** Gronholdt ML, Dalager-Pedersen S, and Falk E. Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture. *Eur.Heart J.* 1998;19 Suppl C:C24-C29.
- 35.** Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, and Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging 12. *Circulation* 2000;102:959-64.
- 36.** Heider P, Pelisek J, Poppert H, and Eckstein HH. Evaluation of serum matrix metalloproteinases as biomarkers for detection of neurological symptoms in carotid artery disease 1. *Vasc.Endovascular Surg.* 2009;43:551-60.
- 37.** Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H, Schaub R, Borchelt M, and Steinhagen-Thiessen E. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin Ageing Study 5. *Journal of Internal Medicine* 2000;247:679-88.
- 38.** Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, and Miyamoto S. Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex vivo study 2. *Neurosurgery* 2009;65:146-52.
- 39.** Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, van den Bouwhuijsen QJ, Niessen WJ, Dippel DW, van der Lugt A. Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. *Stroke* 2011;42(2);367-372
- 40.** Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Lee JW, Park JH, Park DW, Lee SW, Kim YH, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. A three-vessel virtual histology intravascular ultrasound analysis of frequency and distribution of thin-cap fibroatheromas in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris 1. *Am.J.Cardiol.* 2008;101:568-72.
- 41.** Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Lee SW, Kim YH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ . Impact of late drug-eluting stent malapposition on 3-year clinical events 1. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007;50:1515-6.

- 42.** House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumar A, and D'Antuono M. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study 6. *Cardiovascular Surgery* 1999;7:44-9.
- 43.** Irshad K, Millar S, Velu R, Reid AW, Diethrich EB, and Reid DB. Virtual histology intravascular ultrasound in carotid interventions 2. *J.Endovasc. Ther.* 2007;14:198-207.
- 44.** Kashiwazaki D, Yoshimoto T, Mikami T, Muraki M, Fujimoto S, Abiko K, Kaneko S. Identification of high-risk carotid artery stenosis: motion of intraplaque contents detected using B-mode ultrasonography. *J Neurosurg* 2012;117(3);574-78
- 45.** Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, and Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis 1. *J.Vasc.Surg.* 2005;41:962-72.
- 46.** Kastrup A, Groschel K, Nagele T, Riecker A, Schmidt F, Schnaudigel S, Ernemann U. Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions after carotid stenting with and without the use of distal filter devices 11. *American Journal of Neuroradiology* 2008;29:608-12.
- 47.** Kastrup A, Groschel K, Schnaudigel S, Nagele T, Schmidt F, and Ernemann U. Target lesion ulceration and arch calcification are associated with increased incidence of carotid stenting-associated ischemic lesions in octogenarians 14. *Journal of Vascular Surgery* 2008;47:88-95.
- 48.** Kearney PP, Starkey IR, and Sutherland GR. Intracoronary ultrasound: current state of the art 1. *Br.Heart J.* 1995;73:16-25.
- 49.** Kern R, Perren F, Schoeneberger K, Gass A, Hennerici M, and Mears S. Ultrasound microbubble destruction imaging in acute middle cerebral artery stroke 1. *Stroke* 2004;35:1665-70.

50. Kern R, Szabo K, Hennerici M, and Meairs S. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound 2. *Stroke* 2004;35: 870-5.
51. Kimura BJ, Bhargava V, and DeMaria AN. Value and limitations of intravascular ultrasound imaging in characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Am.Heart J.* 1995;130:386-96.
52. König A, Klauss V. Intravascular ultrasound for recognition of atherosclerotic plaques and plaque composition. Current state of diagnostic value. *Herz* 2011;36(5);402-9
53. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, Teule GJ, van Engelshoven JM, Mess WH, Kooi ME. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging 1. *Neurology* 2008;70:2401-9.
54. Lal BK, Hobson RW, Hameed M, Pappas PJ, Padberg FT Jr, Jamil Z, Duran WN. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque 1. *Ann.Vasc.Surg.* 2006;20:167-74.
55. Lal BK, Hobson RW, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, and Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery 1. *Journal of Vascular Surgery* 2008;47:63-73.
56. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients) 2. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;51:1181-7.

57. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Hong MK, Rhee KS, Chae JK, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Kim HS, Park SJ. A randomized comparison of Sirolimus versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus 1. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;52:727-33.
58. Libby P. Inflammation in atherosclerosis 1. *Nature* 2002;420:868-74.
59. Liebson PR and Klein LW. Intravascular ultrasound in coronary atherosclerosis: a new approach to clinical assessment 1. *Am.Heart J.* 1992;123:1643-60.
60. Little WC. Angiographic Assessment of the Culprit Coronary-Artery Lesion Before Acute Myocardial-Infarction 4. *American Journal of Cardiology* 1990;66:G44-G47.
61. Logani S, Saltzmann HE, Kurnik P, Eisen HJ, Vedley GS. Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: a review, *J Interven Cardiol* 2011;24(1);9-14
62. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, and Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status 1. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003;23:1333-42.
63. Mc Daniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, Douglas JS Jr, Samady H. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound, *JMC Cardiovasc Interv* 2011;4(11);1155-67
64. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, Bartorelli AC. Drug-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting: preliminary report, *J Endovasc Ther* 2012;19(6);734-42
65. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, Caplan LR, Day A, Goldstone J, Hobson RW 2nd. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association 3. *Stroke* 1995;26:188-201.

- 66.** Muller JE and Tofler GH. Triggering and hourly variation of onset of arterial thrombosis 1. *Ann.Epidemiol.* 1992;2:393-405.
- 67.** Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, and Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis 1. *Circulation* 2002;106:2200-6.
- 68.** Nair A, Margolis MP, Kuban BD, and Vince DG. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation 3. *EuroIntervention.* 2007;3:113-20.
- 69.** Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR, Kramer CM. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk 1. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2006;186: 547-52.
- 70.** Nandalur KR, Baskurt R, Hagspiel KD, Phillips CD, and Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT 1. *American Journal of Roentgenology* 2005;184:295-8.
- 71.** Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P, Schipper MJ, Baskurt E, and Kramer CM. Composition of the stable carotid plaque: insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume 1. *Stroke* 2007;38:935-40.
- 72.** Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Margolis PM, Virmani R, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Fujita H, Kimura M, Asakura K, Asakura Y, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Impact of intramural thrombus in coronary arteries on the accuracy of tissue characterization by in vivo intravascular ultrasound radiofrequency data analysis . *Am.J.Cardiol.* 2008;101:1079-83.

- 73.** Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology 1. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;47:2405-12.
- 74.** Nederkoorn PJ, van der GY, and Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review 1. *Stroke* 2003;34:1324-32.
- 75.** Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR Jr, Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation 3. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1990;16:145-54.
- 76.** Nissen SE. Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound 1. *Am.J.Cardiol.* 2000;86:12H-7H.
- 77.** Nissen SE and Yock P. Intravascular ultrasound - Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
- 78.** Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, and Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology 3. *J.Vasc.Surg.* 1998;27:872-8.
- 79.** Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, Lewis SC, Wright AR, Gibson RJ, Sellar RJ. Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy 3. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2002;73:21-8.
- 80.** Pelisek J, Rudelius M, Zepper P, Poppert H, Reeps C, Schuster T, Eckstein HH. Multiple biological predictors for vulnerable carotid lesions 8. *Cerebrovasc.Dis.* 2009;28:601-10.

- 81.** Pilcher JM, Danaher J, and Khaw KT. The prevalence of asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease 1. *Clinical Radiology* 2000;55:56-61.
- 82.** Post MJ, de Smet BJ, van der Helm Y, Borst C, Kuntz RE. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model, *Circulation* 1997;96(3):996-1003
- 83.** Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound 1. *Circulation* 1990;81:1575-85.
- 84.** Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Palk MC, Boden-Albala B, Sacco RL. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study 1. *Stroke* 2006;37: 2696-701.
- 85.** Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul PJ. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events 1. *Stroke* 2008;39:2470-6.
- 86.** Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, Boersma E, Reiber JH, Schaliij MJ, Wijns W, Bax JJ. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis 1. *Eur.Heart J.* 2008;29:2373-81.
- 87.** Rdzanek A, Kochman J, Pietrasik A, Wilczynska J, Rancic M, and Opolski G. The prevalence of potentially unstable coronary lesions in patients with coronary artery disease--virtual histology study 1. *Kardiol.Pol.* 2008;66:244-50, discussion.
- 88.** Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK, and Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the oxford plaque study 2. *Stroke* 2008;39:1722-9.

- 89.** Rekhter MD. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough  
1. *Cardiovasc.Res.* 1999;41:376-84.
- 90.** Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis  
1. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2005;46:2038-42.
- 91.** Rodriguez-Granillo GA, Vaina S, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Duckers E, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Bressers M, Goedhart D, Morel MA, de Feyter PJ, Serruys PW. Reproducibility of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: implications for the design of longitudinal studies.  
*Int.J.Cardiovasc.Imaging* 2006;22:621-31.
- 92.** Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis - A Perspective for the 1990S  
1. *Nature* 1993;362:801-9.
- 93.** Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ, and Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? 1. *Stroke* 2000;31:2189-96.
- 94.** Sangiorgi GM, Clementi F, Cola C, and Biondi-Zoccai G. Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "it's a long way to tipperary"? *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2007;70:203-10.
- 95.** Schaar JA, Mastik F, Regar E, den Uil CA, Gijssen FJ, Wentzel JJ, Serruys PW, van der Stehen AF. Current diagnostic modalities for vulnerable plaque detection 1. *Curr.Pharm.Des* 2007;13:995-1001.
- 96.** Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, Grines CL, Griffin J, Clemson BS, Vince DG, Ziada K, Crowe T, Apperson-Hanson C, Kapadia SR, Tuzcu EM . Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation  
1. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003;23:1895-900.

- 97.** Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, McKinsey JF, Schwartz LB, Katz D, Cao D, Desai T, Glagov S, Bassiouny HS. Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation 1. *J.Vasc.Surg.* 2004;40:262-9.
- 98.** Siegel RJ, Swan K, Edwards G, and Fishbein MC. Limitations of post-mortem assessment of human coronary artery size and luminal narrowing: differential effects of tissue fixation and processing on vessels with different degrees of atherosclerosis 1. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985;5:342-6.
- 99.** Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piegras DG, Pistolesse R, Ippoliti A, Holmes DR Jr. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke  
1. *JAMA* 2004;292:1845-52.
- 100.** Sary 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 7. *Circulation* 1995;92:1355-74.
- 101.** Sary 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 Atherosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 1994;89:2462-2478
- 102.** SVN Task Force for Clinical Practice Guideline Members. 2009 Clinical practice Guideline for Patients Undergoing Carotid Endarterectomy (CEA), *J Vasc Nurs* 2010;28(1);21-46

- 103.** Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, Comelli M, Pizolatto G. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients 1. *Stroke* 2005;36:741-5.
- 104.** Tamakawa N, Sakai H, Nishimura Y. Evaluation of Carotid Artery Plaque using IVUS virtual histology, *Interv Neuroradiolog* 2007;13;100-5.
- 105.** Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcolm GT, Smialek J, Virmani R. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death 10. *Circulation* 2000;101:1243-8.
- 106.** Taylor DW. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis 5. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-53.
- 107.** Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, de Vries JP, de Kleijn DP, de Bruin P, Busser E, Schoneveld AH, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients 2. *J.Vasc.Surg.* 2005;42:1075-81.
- 108.** Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, and Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death - A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20:1262-75.
- 109.** Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finu AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25;2054-2061

- 110.** Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, and Birchall D. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke* 2002;33:977-81.
- 111.** Waller BF, Pinkerton CA, and Slack JD. Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging  
1. *Circulation* 1992;85:2305-10.
- 112.** Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, and Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis 1. *Lancet* 2006;367:1503-12.
- 113.** Wiebers DO and Meissner I. Epidemiology of Stroke  
8. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1990;3:39-45.
- 114.** Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients 14. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-501.
- 115.** Yock PG and Linker DT. Intravascular ultrasound. Looking below the surface of vascular disease 1. *Circulation* 1990;81:1715-8.
- 116.** Zhou J, Chew M, Ravn HB, and Falk E. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes  
2. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 1999;59:3-11.
- 117.** [Anon]. Clinical Alert - Benefit of Carotid Endarterectomy for Patients with High Grade Stenosis of the Internal Carotid-Artery - National-Institute-Of-Neurological-Disorders-And-Stroke Stroke and Trauma Division  
1. *Stroke* 1991;22:816-7.

- 118.** [Anon]. Carotid Endarterectomy for Patients with Asymptomatic Internal Carotid-Artery Stenosis 13. *Journal of the Neurological Sciences* 1995; 129:76-7.
- 119.** [Anon]. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS), *JAMA* 1995; 273;18;1421-8
- 120.**  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/ZahlenFakten.html;jsessionid=302A870E322DBDA6940D449240FCBF47.cae4>
- 121.** [http://www.mein-schlaganfall.de/userfiles/pics/Anhaltzahlen\\_zum\\_Schlaganfall.pdf](http://www.mein-schlaganfall.de/userfiles/pics/Anhaltzahlen_zum_Schlaganfall.pdf)

Anhang

7.1 Beispiel einer VH-IVUS Messung

**VOLCANO™**

Dr. Heider  
Gefasschirurgie MRI

May 11, 2007  
12:38:38 PM

Segment: 1

17:52:51

17:52:51

**Lumen Area** 3.4 mm<sup>2</sup>

**Vessel Area** 57.6 mm<sup>2</sup>

**Plaque Area** 54.3 mm<sup>2</sup>

**% Plaque Burden** 94 %

**FI Green Area** 25.9 mm<sup>2</sup> 54 %

**FF Light Green Area** 7.7 mm<sup>2</sup> 16 %

**DC White Area** 3.4 mm<sup>2</sup> 7 %

**NC Red Area** 10.9 mm<sup>2</sup> 23 %

More ...

Distal Frame 10

Current Frame 20

Proximal Frame 48

**VH: EE-4**

GO TO SEGMENT

BORDERS ON/OFF

REW / FWD

PLAYLOOP

HOME

< Back

**Step #3: Frame Results**

## 7.2. Fragebogen der Patientenevaluation



## CAROTIS – Studie



Begleitblatt zu Laborproben

Patientenetikett		Gefrierserum-Nummer		
<b>Risikofaktoren</b>	Hypertonie	<input type="checkbox"/>	Diabetes mell.	<input type="checkbox"/>
	Hypercholesterinämie	<input type="checkbox"/>	Nikotin	<input type="checkbox"/>
	Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/>		
<hr/>				
<b>Medikamentöse Therapie</b>	ASS / Colpidogrel	<input type="checkbox"/>	Beta-Blocker	<input type="checkbox"/>
	ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/>	Statine	<input type="checkbox"/>
	Nitrate	<input type="checkbox"/>		
<hr/>				
<b>Kardiologische Anamnese</b>	KHK	<input type="checkbox"/>	Angina pectoris	<input type="checkbox"/>
	Auffälliges EKG	<input type="checkbox"/>	Z.n. Herzinfarkt*	<input type="checkbox"/>
	Z.n. Koronar-OP*	<input type="checkbox"/>		
* bitte Monat/Jahr des Infarktes/der kardiologischen OP vermerken .....				
<b>Labor vor OP</b>	Hb	<input type="text"/>	Kreatinin	<input type="text"/>
			CRP	<input type="text"/>
			hsCRP	<input type="text"/>
	Fibrinogen	<input type="text"/>	Triglyceride	<input type="text"/>
			Cholesterin	<input type="text"/>
	LDL-Cholesterin	<input type="text"/>	VLDL-Cholesterin	<input type="text"/>
			HDL-Cholesterin	<input type="text"/>
	LDL/HDL	<input type="text"/>	Lp(a)	<input type="text"/>
<hr/>				
<b>Carotisbefund</b>	symptomatisch	<input type="checkbox"/>	asymptomatisch	<input type="checkbox"/>
	Stenosegrad (in %)	<input type="text"/>	in cm/s	<input type="text"/>
<b>OP-Verfahren</b>	TEA mit/ohne Patch	<input type="checkbox"/>	Eversionsendarteriektomie	<input type="checkbox"/>
weitere Bemerkung zur OP (Datum, OP-Seite) .....				
<b>frische Hirnläsion bei cerebraler Diagnostik vor bzw. nach OP vorhanden? (CT oder MRT)</b>				
vor OP	ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>
nach OP	ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>
klinisch postop. <b>frische</b> Neurologie	ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>

7.3. Begleitblatt der IVUS Messungen

Patient .....

**IVUS-Analyse Carotisplaque**

Schnitte	A <small>bifurkationsnah</small>	B	C	D	E	F	G	H <small>▲ bifurkationsfern</small>	Bemerkung
Lumenfläche									Lumen CSA
max.-Lumen Diameter									maximum lumen diameter
min.-Lumen Diameter									minimum lumen diameter
Gefäßfläche (VA)									EEM CSA
max.-Gefäß Diameter									max. plaque + media thickness
min.-Gefäß Diameter									min. plaque + media thickness
Kalzifikation									1 = oberflächlich / 2 = tief
Calcium-arc									0 - 4
Plaqueruptur									
Plaquemorphologie									

**IVUS-Skizze**

**Plaquemorphologie – Klassifikation**

1	Soft Plaque
2	Fibröser Plaque
3	Kalkifizierter Plaque
4	Gemischter Plaque
5	Thrombusformation
6	Plaqueruptur
7	Plaqueruptur
8	Intimahyperplasie (Plaquelipster)

Lumen eccentricity = (max. lumen diameter – min. lumen diameter) / max. lumen diameter  
 Plaque + media CSA (Plaquefläche + PA) = Gefäßfläche – Lumenfläche  
 Intima-Index (Plaque-Index) = [(Plaquefläche / Gefäßfläche)\*100]  
 Plaque eccentricity = (max. plaque+media diameter – min. plaque+media diameter) / max. plaque+media diameter  
 Plaque burden = Plaque +Media CSA (Plaquefläche) / EEM CSA (Gefäßfläche)  
 Lumen area stenosis = Referenz-Lumenfläche – min. Lumenfläche / Referenz-Lumenfläche

#### 7.4. Ergebnisse der Optimale Entscheidungsregel mit Youdenindex der einzelnen Subklassen

Fibrös	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youdenindex
47	0	0	1	0
48,5	0,04	0	1	0,04
49,5	0,13	0	1	0,13
50,5	0,17	0	1	0,17
51,5	0,34	0	1	0,34
53,5	0,34	0,16	0,83	0,18
55,5	0,47	0,16	0,83	0,31
57	0,56	0,16	0,83	0,39
58,5	0,69	0,25	0,75	0,44
59,5	0,78	0,25	0,75	0,53
61	0,82	0,25	0,75	0,57
<b>62,5</b>	<b>0,86</b>	<b>0,25</b>	<b>0,75</b>	<b>0,61</b>
64	0,86	0,33	0,66	0,53
65,5	0,86	0,58	0,41	0,28
66,5	0,86	0,66	0,33	0,20
68	0,91	0,66	0,33	0,24
70	0,95	0,66	0,33	0,28
71,5	1	0,66	0,33	0,33
72,5	1	0,75	0,25	0,25
73,5	1	0,83	0,16	0,16
77,5	1	0,91	0,08	0,08
82	1	1	0	0

Kalzium	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youdenindex
0	1	1	0	0
1,5	1	0,75	0,25	0,25
2,5	0,95	0,58	0,41	0,37
3,5	0,86	0,5	0,5	0,36
<b>4,5</b>	<b>0,78</b>	<b>0,25</b>	<b>0,75</b>	<b>0,53</b>
5,5	0,56	0,25	0,75	0,31
7	0,47	0,08	0,91	0,39
8,5	0,47	0	1	0,47
9,5	0,26	0	1	0,26
10,5	0,17	0	1	0,17
12	0,08	0	1	0,08
14	0,04	0	1	0,04
16	0	0	1	0

---

<b>Lipidreich</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>1 - Spezifität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Youdenindex</b>
7	0	0	1	0
8,5	0	0,16	0,83	-0,16
9,5	0,13	0,25	0,75	-0,11
10,5	0,21	0,25	0,75	-0,03
11,5	0,30	0,25	0,75	0,05
12,5	0,39	0,25	0,75	0,14
13,5	0,39	0,33	0,66	0,05
14,5	0,43	0,33	0,66	0,10
15,5	0,47	0,33	0,66	0,14
16,5	0,56	0,33	0,66	0,23
17,5	0,56	0,41	0,58	0,14
18,5	0,69	0,41	0,58	0,27
19,5	0,69	0,5	0,5	0,19
20,5	0,73	0,66	0,33	0,07
22	0,73	0,75	0,25	-0,01
23,5	0,78	0,83	0,16	-0,05
24,5	0,78	0,91	0,08	-0,13
25,5	0,86	0,91	0,08	-0,04
28	0,91	0,91	0,08	-0,00
32	0,91	1	0	-0,08
34,5	0,95	1	0	-0,04
36	1	1	0	0

---

<b>Nekrotisch</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>1 - Spezifität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Youdenindex</b>
4	1	1	0	0
5,5	0,95	1	0	-0,04
6,5	0,95	0,91	0,08	0,03
8	0,95	0,83	0,16	0,12
9,5	0,95	0,75	0,25	0,20
10,5	0,91	0,75	0,25	0,16
12	0,91	0,66	0,33	0,24
13,5	0,78	0,58	0,41	0,19
14,5	0,78	0,5	0,5	0,28
<b>15,5</b>	<b>0,69</b>	<b>0,33</b>	<b>0,66</b>	<b>0,36</b>
16,5	0,56	0,25	0,75	0,31
17,5	0,52	0,08	0,91	0,43
18,5	0,47	0,08	0,91	0,39
19,5	0,39	0,08	0,91	0,30
21	0,30	0,08	0,91	0,22
22,5	0,26	0,08	0,91	0,17
23,5	0,26	0	1	0,26
24,5	0,17	0	1	0,17
26,5	0,13	0	1	0,13
29,5	0,08	0	1	0,08
32,5	0,04	0	1	0,04
35	0	0	1	0

## 7.5. Abkürzungsverzeichnis

ACAS	Asymptomatic carotid Atherosclerosis Study
A. carotis	Arteria carotis
AHA	American Heart Association
AIT	adaptive intimale Verdickung
B-Mode	brightness modulation
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial
ECST	European Carotid Surgery Trial
EEA	Eversionsendarteriektomie
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NC	necrotic core
OCT	Optische Kohärenztomographie
PET-CT	Positronen-Emmissions-Tomographie
PIT	pathologische intimale Verdickung
PRIND	prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit
RR	Riva-Rochii
SPACE	Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy
TCFA	thin cap fibroatheroma

TEA	Thrombendarteriektomie
VH	virtuelle Histologie
VI	Vulnerabilitätsindex
%	Prozent

## ***Danksagung***

Herrn Univ.-Prof. Dr. H.H. Eckstein, Vorstand der Klinik für Gefäßchirurgie danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. P. Heider, ehemaliger leitender Oberarzt, auf dessen Initiative die Studie entstanden ist, bin ich für die kontinuierliche Begleitung zu großem Dank verpflichtet. Über die gesamte Dauer des Projektes standen sie mir in allen medizinischen und organisatorischen Fragen zur Seite. Ihre kontinuierliche Unterstützung stelle eine große Motivation für meine Arbeit dar.

Des Weiteren bin ich großen Dank Fr. Renate Hegenloh, für die Hilfe und Durchführung bei der Aufarbeitung der histologischen Plaques verpflichtet.

Hr. Dr. Seidel, Institut für Pathologie und Hr. PD Dr. Pelisek, wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Gefäßchirurgie waren eine große Hilfe bei der Beurteilung und Klassifikation der histologischen Präparate.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bin ich Herrn Tibor Schuster, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie zu großem Dank verpflichtet.

Als letztes möchte ich mich auch noch bei meiner Familie bedanken, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mich zu jeder Zeit in meiner Arbeit motivierte.