

Aus der Abteilung Neuroradiologie  
(Prof. Dr. med. M. Knauth)  
im Zentrum Radiologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Evaluation eines Software-Pakets  
zur semiautomatischen Segmentation von Plaqueanteilen  
bei symptomatischer Arteria-carotis-Stenose**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Kruse

aus

Münster

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. S. Kantelhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 02. November 2010

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Einführung.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Atherosklerose.....</i>	<i>2</i>
1.3	<i>Risikostratifizierung bei A. carotis-Stenose.....</i>	<i>4</i>
1.3.1	Stenosegrad.....	5
1.3.2	Plaquemorphologie.....	6
1.4	<i>Diagnostische Verfahren.....</i>	<i>8</i>
1.4.1	Invasive Verfahren.....	8
1.4.2	Nichtinvasive Verfahren.....	9
1.4.2.1	Sonographie.....	9
1.4.2.2	Magnetresonanztomographie.....	9
1.4.2.3	CT-Angiographie.....	10
1.4.3	Manuelle Segmentierung.....	11
1.5	<i>Semiautomatische Plaquekompositionsanalyse.....</i>	<i>12</i>
1.6	<i>Anforderungen an klinische Tests.....</i>	<i>13</i>
1.7	<i>Zielsetzung und Fragestellung.....</i>	<i>14</i>
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>15</i>
2.2	<i>Computertomographie.....</i>	<i>16</i>
2.3	<i>Kontrastmittelgabe.....</i>	<i>17</i>
2.4	<i>Softwarepaket.....</i>	<i>17</i>
2.4.1	Detaillierte Programmbeschreibung.....	18
2.5	<i>Vorversuche.....</i>	<i>21</i>
2.6	<i>Beschreibung der Hauptversuche.....</i>	<i>22</i>
2.6.1	Ermittlung der Schwellenwerte.....	22
2.6.2	Ablauf der Gefäßanalyse.....	24
2.7	<i>Auswertung der Hauptversuche.....</i>	<i>26</i>
2.8	<i>Manuelle Segmentierung.....</i>	<i>26</i>
2.9	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>30</i>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
3.1	<i>Probleme der Software.....</i>	<i>31</i>
3.1.1	Gefäßerkennung.....	31
3.1.1.1	Tracking.....	31

---

3.1.1.2	Gefäßanalyse .....	32
3.1.1.3	Morphometrie (geometrische Daten) .....	33
3.1.2	Zeitaufwand .....	33
3.2	<i>Kompositionsanalyse</i> .....	35
3.2.1	Lumen .....	35
3.2.2	Plaquivolumen (gesamt) .....	37
3.2.3	Kalkanteile .....	38
3.2.4	Weiche Plaque .....	39
3.2.5	Differenzierung der weichen Plaque .....	41
3.3	<i>Vergleich mit manueller Messung</i> .....	43
3.3.1	Morphometrische und Kompositionsdaten .....	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1	<i>Softwarefunktion</i> .....	46
4.1.1	Tracking .....	46
4.1.2	Gefäßanalyse .....	48
4.1.3	Fehlklassifikationen der Gefäßbestandteile .....	48
4.2	<i>Zeitaufwand</i> .....	49
4.3	<i>Schwellenwertbestimmung für die Kompositionsanalyse</i> .....	50
4.3.1	Lumen .....	51
4.3.2	Schwellenwertbestimmung für die Plaqueanteile .....	52
4.4	<i>Vergleichbarkeit mit der manuellen Segmentierung</i> .....	56
4.5	<i>Bedeutung der Lipidkerndetektion</i> .....	57
4.6	<i>Bedeutung der Kalkdetektion</i> .....	60
4.7	<i>Gegenüberstellung klinisch relevanter Verfahren zur Karotisevaluierung</i> ...	61
4.8	<i>Schwächen der Studie und Berücksichtigung der Anforderungen an klinische Tests</i> .....	64
4.9	<i>Ausblick: zukünftige Entwicklung der A. carotis-Diagnostik</i> .....	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	A. carotis communis
ACI	A. carotis interna
AHA	American Heart Association
bzw.	beziehungsweise
CPR	Curved Multiplanar Reconstruction
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DAS	Digitale Subtraktionsangiographie
d. h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECST	European Carotid Surgery Trial
et al.	et alii (und andere)
ggf.	gegebenenfalls
HE	Hounsfield- Einheit
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
LDL	Low Density Lipoproteine
mAs	Milliamperesekunden
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
µm	Mikrometer
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
o.a.	oder andere
PRIND	Prolonged Ischemic Neurological Deficit
PTA	Percutaneous transluminal angioplasty
ROI	Region of Interest

RR	Relatives Risiko
SA	Cross-sectional short-axis image
s. o.	siehe oben
TIA	Transistorische Ischämische Attacke
u. a.	und andere
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Der Hirninfarkt ist in den westlichen Industrieländern, nach der koronaren Herzkrankheit und malignen Tumorerkrankungen, die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für eine frühzeitige Invaldität im Erwachsenenalter.

Weltweit erleiden ca. 20 Millionen Menschen im Jahr einen Schlaganfall. In Deutschland sind es ca. 200.000/Jahr. Mit zunehmendem Alter steigt das Insultrisiko, so dass in der Altersgruppe von 65-74 Jahren die Inzidenz bei 700/100.000 pro Jahr und in der Altersgruppe von 75-84 Jahren bereits bei 1.620/100.000 pro Jahr liegt (Gleixner et al. 2005). Aufgrund der hohen Inzidenz verursacht der Hirninsult eine enorme gesundheitsökonomische Belastung. Im Jahre 2002 lagen in Deutschland die Krankheitskosten für zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. dem Schlaganfall, bei 7,8 Milliarden Euro (Achterberg et al, 2006). In England beispielsweise, kostete der Schlaganfall die Volkswirtschaft 10,4 Milliarden Euro (Coombes 2005).

Die WHO definiert den Schlaganfall als ein schnell eintretendes klinisches Zeichen einer fokalen oder globalen zerebralen Funktionsstörung, das länger als 24 Stunden besteht oder zum Tode führt und für dessen Ursache offensichtlich nur vaskuläre Faktoren entscheidend sind (Thorvaldsen et al. 1995).

Rund 80% der akuten Hirninfarkte sind ischämischer Natur, während die verbleibenden 20% durch intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen bedingt sind (Mattle 2000). Arteriosklerotische Gefäßveränderungen sind dabei die häufigste Ursache für einen ischämischen Infarkt. Etwa 16% dieser Infarkte sind durch eine extrakranielle Stenose oder Okklusion einer Karotisarterie bedingt (Eckstein et al. 1999). Außerdem spielen kardiogene Embolien, Gefäßdissektionen und Vaskulitiden eine Rolle. Hämorrhagische Infarkte sind vor allem auf eine hypertensive Entgleisung zurückzuführen (Gleixner et al. 2005).

Die Folge einer lokalen Minderdurchblutung ist eine zu geringe Sauerstoff- und Glukosekonzentration im Hirngewebe, um den Stoffwechsel aufrecht zu erhalten. Zunächst fallen elektrisch neuronale Funktionen aus, die in einem klinischen Defizit

der betroffenen Hirnregion resultieren. Hält diese Minderperfusion an, oder sinkt sie weiter ab, kommt es innerhalb von Minuten bis Stunden zu irreversiblen strukturellen Schäden (Mattle 2000). Die daraus resultierenden neurologischen Ausfälle treten meist schlagartig ein, seltener protrahiert („*stroke in evolution*“), und sind nicht oder nur teilweise reversibel (Mumenthaler et Mattle 2002).

Die infarktbedingten Symptome entsprechen dabei dem Ausfall des betroffenen Gefäßversorgungsgebietes. Während zu 1/3 das vertebrobasiläre Territorium betroffen ist, betreffen hingegen 2/3 der ischämischen Infarkte das Karotisstromgebiet (Mattle 2000).

Je nach Lokalisation und Ausmaß führt der Hirninfarkt zu mehr oder minder schweren Krankheitszeichen und Beeinträchtigungen. Eine anhaltende Symptomatik kann die täglichen Aufgaben des Lebens enorm beeinträchtigen und zu einer frühzeitigen Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit führen.

## 1.2 Atherosklerose

Die atherosklerotische Gefäßveränderung und ihre Folgen sind die Haupttodesursache in den westlichen Industrieländern (Malek et al. 1999) und zudem die häufigste Ursache für einen ischämischen Hirninfarkt (Mattle 2000). Daher liegt es nahe, dass sie in der medizinischen Forschung, wie kaum eine andere Krankheit, im Mittelpunkt des Interesses steht.

Sie bezeichnet eine Krankheit der mittleren und großen Arterien und ist durch progrediente Ablagerungen von Lipiden, Proteinen und Cholesterolestern in der Intima charakterisiert (Davies et Woolf 1993). Prädilektionsstellen dieser Gefäßwandveränderungen sind Aufzweigungen bzw. Bifurkationen der Koronararterien, der Arteria femoralis superficialis, der infrarenalen Aorta und der Karotisarterie (Malek et al. 1999).

Zur Entstehung von atherosklerotischen Läsionen besitzt die „*response to injury-Hypothese*“ in der Wissenschaft eine breite Akzeptanz (Ross et al. 1977). Sie sieht in der wiederholten oder kontinuierlichen Verletzung des Endothels die Initiierung des komplexen atherosklerotischen Geschehens. Als Ursache wird dabei u.a. von traumatischen Endothelschäden, beispielsweise durch Scherkräfte ausgegangen (Chatzizisis et al. 2007). In den letzten Jahren wurde diese Hypothese der



endothelialen Dysfunktion um mehrere Faktoren erweitert. So wurden funktionelle Schädigungen durch LDLs, Cholesterin, Homocystein und sogar Mikroorganismen beschrieben (Bhakdi 2000, Blasi 2004). Auch das C-reaktive Protein scheint bei der Pathogenese eine Rolle zu spielen (Koenig et al. 2003). Letztendlich handelt es sich um eine Vielzahl von Faktoren, die die Pathogenese der Atherosklerose beeinflussen, wobei sicher noch nicht alle Ursachen geklärt sind. Als sichere Ursache für die endotheliale Dysfunktion gelten aber die allgemein bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren. Für die Entstehung von Karotisstenosen, wie durch zahlreiche Studien belegt, sind hier v.a. der arterielle Hypertonus (Inzitari et al. 1986), Hypercholesterinämie (Homer et al. 1991, Sutton-Tyrrell et al. 1996), Diabetes mellitus (Beks et al. 1997), Nikotinabusus (Tell et al. 1994, Wilson et al. 1997) sowie das Alter und Geschlecht zu erwähnen.

Die eigentliche Atherosklerose ist ein chronischer Entzündungsprozess, der mit der Einwanderung von Monozyten in die Intima beginnt und über eine Kaskade von verschiedenen Faktoren einen Prozess auslöst, bei dem es als Konsequenz zu einer pathologischen Gefäßwandveränderung, die so genannte Plaque, kommt. Sie kann aus unterschiedlichen Bestandteilen zusammengesetzt sein, wobei der Lipidkern, die fibröse Kappe, Entzündungszellen, Einblutungen, Verkalkungen und Revaskularisationen als Hauptbestandteile zu nennen sind. Diese müssen jedoch nicht zwingend Bestandteil der Plaque sein.

Innerhalb der atherosklerotischen Plaque findet ein ständiger Um- und Abbau statt, wobei das Plaquewachstum häufig mit einem Gefäßwachstum einhergeht. Durch positives *Remodeling* versucht das Gefäß zwar zunächst den stenosierenden Prozess aufzuhalten (Granada et al. 2004), jedoch kommt es häufig, im weiteren Verlauf der Krankheit, zu einer zunehmenden Einengung des Lumens und somit zu einer Abnahme des Blutflusses. Durch eine Aktivierung der Gerinnungskaskade, bei einer Ruptur der Plaque, kann es im ungünstigen Fall durch einen thrombotischen Verschluss oder eine Thromboembolie zu einer Minderversorgung des nachgeschalteten Gefäßversorgungsgebietes kommen.

Die von einigen Autoren kritisierte und wiederholt modifizierte AHA-Skala setzt die verschiedenen Plaquebestandteile in einen Zusammenhang und klassifiziert so die unterschiedlichen Plaquemorphologien (Stary et al. 1995). Allerdings werden hier die zwei entscheidenden vulnerablen Stadien, in denen das Atherom nur von einer dünnen fibrösen Kappe bedeckt wird (noch asymptomatisch) sowie die Erosion der

Plaqueoberfläche, nicht ausreichend dargestellt (Fuster et al. 2005). Daher wurde von verschiedenen Autoren eine neue Einteilung vorgeschlagen, in der das Schlüsselereignis Plaqueruptur im Zusammenhang mit einer dünnen fibrösen Kappe steht. Dies führt letzten Endes zu einer Freilegung des Plaqueinneren und damit zur Aktivierung der Gerinnungskaskade (Fuster et al. 2005, Virmani et al. 2000). Es besteht aber auch die Möglichkeit der Abheilung, bzw. des Umbaus ohne ein embolisches Geschehen. Häufig führt jedoch auch eine zunehmende Fibrosierung oder Kalzifizierung zu einer symptomatischen Einengung des Gefäßes (Fuster et al. 2005).

### 1.3 Risikostratifizierung bei A. carotis-Stenose

Mehr als 15% der ischämischen Infarkte sind auf einen zunehmend stenosierenden Prozess bzw. eine atherosklerotische Gefäßveränderung der A. carotis zurückzuführen (Eckstein et al. 1999). Hinsichtlich des Vorteils einer Endarteriektomie bei symptomatischen Stenosen  $\geq 70\%$ , durch die NASCET-Kriterien ermittelt, bzw. bei über 80%igen Stenosen in der ESCT-Studie, wird deutlich, dass der Stenosegrad in der Evaluierung von Karotisstenosen ein wichtiges Kriterium für die Risikoabschätzung darstellt (ECST 1998, Barnett et al. 1998). Verschiedene Autoren haben aber beschrieben, dass nicht nur der Stenosegrad entscheidend für das Schlaganfallrisiko ist, sondern v.a. auch die allgemein bekannten Risikofaktoren und insbesondere die Komposition der Plaque (Liapis et al. 2001, Yuan et al. 2001a). Wahrscheinlich spielt diese in der Risikoabschätzung sogar die größere Rolle: Bereits 1988 haben Ambrose et al. und Little et al. in Koronarangiographiestudien gezeigt, dass v.a. mildere Stenosen Myokardinfarkte verursachen. Dies ließ vermuten, dass andere Faktoren als der Stenosegrad einen bedeutenderen Einfluss auf das Infarktrisiko haben. Histopathologische Untersuchungen zeigten daraufhin, dass Plaqueerosionen ausschlaggebend für einen Infarkt sein können (Fuster et al. 1990, Libby 1998). Damit wurde die Mitte der 80er Jahre aufgestellte These der vulnerablen Plaque gestützt, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten Plaquemorphologien und einem gehäuftem Auftreten von thrombotischen Ereignissen vermutete (Muller et al. 1985). Falk

(1991) konnte daraufhin zeigen, dass über 75% der Thromben in den Koronargefäßen auf eine Ruptur einer atherosklerotischen Plaque zurückzuführen sind.

Später wurde dargestellt, dass insbesondere das ungleiche Verhältnis von aktivierten inflammatorischen Zellen zu glatten Muskelzellen in der Gefäßwand ein bestimmender Faktor für die Plaqueruptur ist (Warburton et Gillard 2006).

Diese Erkenntnisse waren zunächst nicht zwingend für die Karotiden geltend, aber aufgrund der histologischen Ähnlichkeit zu den Koronargefäßen und der gemeinsamen histopathologischen Genese von atherosklerotischen Plaques war dies auch für die Karotiden zu vermuten. Letzten Endes wurde dies in mehreren Studien bestätigt (Bassiouny et al. 1997, Spagnoli et al. 2004).

### **1.3.1 Stenosegrad**

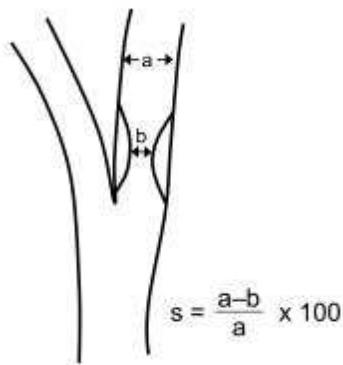
Das Ausmaß der Lumenreduktion wird durch den Stenosegrad angegeben. Zwei große Studien, die nordamerikanische NASCET- (1998) und die europäische ECST- (1998) Studie, konnten bei höhergradigen, symptomatischen Karotisstenosen einen Vorteil der operativen gegenüber einer konservativen medikamentösen Therapie zeigen (ECST 1998, Barnett et al. 1998).

Um den Grad der Karotisstenose zu ermitteln, werden anhand einer vorgegebenen Methodik das ursprüngliche und das stenosierte Lumen ausgemessen und der Stenosegrad als linearer Parameter der maximalen Enge, d.h. der Höhepunkt der Stenose bei einer DSA in % errechnet (Abb. 1). Bei der NASCET-Studie (Barnett et al. 1998) zeigte sich ein Vorteil in der Endarteriektomie durch Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Stenosen ab 70%. Stenosen zwischen 50-69% zeigten nur eine mäßige Reduktion des Hirninfarktrisikos durch einen chirurgischen Eingriff. Stenosen unter 50% hatten durch diesen Eingriff keinen prognostischen Vorteil (Barnett et al. 1998). Die ECST-Studie wiederum zeigte, dass eine Endarteriektomie bei Stenosen über 80% die Insultgefahr verkleinert (ECST 1998).

Aber seit angeführt wurde, dass die kleinste verbleibende Fläche ( $\text{mm}^2$ ), insbesondere bei nicht zirkulärem Lumen, verglichen mit dem Durchmesser einer Stenose, ein besseres Maß zur Abschätzung der hämodynamischen Signifikanz einer luminalen Enge ist, sollte dieser Aspekt mit berücksichtigt werden (Zhang et al.

2005). Dies könnte bei Patienten mit einer Stenose <70% die Therapieoption der Endarteriektomie erweitern.

Auch wenn die Endarteriektomie ab einem gewissen Stenosegrad das Schlaganfallrisiko reduziert, gehen viele Patienten das Risiko einer Operation ein, ohne davon zu profitieren. Um das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls innerhalb der nächsten fünf Jahre zu minimieren, müssen neun Männer bzw. 36 Frauen mit einer Stenose von 50- 99% operiert werden (Rothwell et al. 2004). Inwieweit sich das Risiko bei einer Beurteilung von Stenosegrad und Plaquemorphologie reduzieren lässt, bleibt aber abzuwarten.



**Abb. 1:** Berechnung des Stenosegrads nach NASCET-Kriterien

### 1.3.2 Plaquemorphologie

Neben dem Stenosegrad, d.h. dem Grad einer luminalen Enge, hat die Plaquemorphologie, wie oben beschrieben, als ein weiterer Risikofaktor für den ischämischen Hirninsult in den letzten Jahren zunehmend an Ansehen gewonnen.

Mehrere Morphologiestudien zeigten, dass die Plaquezusammensetzung das individuelle Risiko eines Patienten beeinflusst und damit für die Prognose ein wichtiges zusätzliches Kriterium darstellt. So hat die Unterscheidung zwischen einer stabilen und instabilen Plaque eine besondere klinische Bedeutung.

Eine Plaque kann aus verschiedenen Anteilen, insbesondere Kollagen, glatten Muskelzellen, Proteoglykanen, Lipiden, Cholesterol-Monohydrat-Estern und Kalzium zusammengesetzt sein, die ihre Stabilität beeinflussen (Yuan et al. 2001a).

Als besonders gefährlich werden instabile, rupturgefährdete Plaques angesehen, da hier die Gefahr einer Thromboembolie gegeben ist. Diese Plaques bestehen aus einem großen lipidhaltigen nekrotischen Kern und sind von einer dünnen fibrotischen Kappe bedeckt (Bassiouny et al. 1997, Biasi et al. 2004, Seeger et al. 1995, Gronholdt, 1999). Des Weiteren werden Einblutungen und Ulzerationen als zwei weitere Merkmale für eine erhöhte Rupturgefahr beschrieben (Seeger et al. 1995). Ebenso wird die Infiltration von inflammatorischen Zellen in dem fibrösen Deckel verantwortlich gemacht (Virmani et al. 2000). Diese Zellen dünnen die Plaqueoberfläche aus, bis es schließlich zu Erosionen und einem Zerreißen der Plaque kommt. Insbesondere werden Lipoproteine als ein wichtiger Trigger in der Entstehung von Plaques mit dem inflammatorischen Pathomechanismus in Zusammenhang gebracht. Wie allgemein bekannt, ist dies auch ein Ansatzpunkt in der Prävention von Arteriosklerose. Die Senkung der Blutfettwerte hat demnach einen antiinflammatorischen Effekt an der Gefäßwand und wirkt somit plaquestabilisierend (Libby 2001).

In der Literatur werden noch einige weitere Faktoren für die Plaqueinstabilität genannt. Unter anderem scheint es ungünstig, wenn ein lipidhaltiger Kern eine höhere Konzentration an Cholesterinestern im Verhältnis zu unlöslichen Cholesterinmonohydratkristallen besitzt (Arroyo et Lee 1999), sowie wenn Plaqueerosionen und Endothelschäden in proteoglykanreichen Abschnitten zu finden sind (Farb et al. 1996).

Letzten Endes sind aber ein großer Lipidkern und eine dünne fibrotische Kappe die zwei prädominierenden Bestandteile einer rupturgefährdeten Plaque (Yuan et al. 2001a).

Im Gegensatz dazu steht der Kalkgehalt einer Plaque. Es zeigte sich, dass in Karotisarterien ein hoher Kalkgehalt besonders bei asymptomatischen Patienten zu finden ist (Shaalán et al. 2004) und es seltener zu zerebrovaskulären Ereignissen kommt als bei fettreichen „weichen“ Plaques (Mathiesen et al. 2001). Es ist berichtet worden, dass kalkdichte Plaques eine zwanzigmal geringere Inzidenz von Schlaganfällen aufweisen (Nandalur et al. 2005). Es wird davon ausgegangen, dass ein hoher Kalkgehalt protektiv sein kann, indem eine Plaque stabilisiert wird, wodurch auch das Risiko für einen Schlaganfall ischämischer Natur reduziert wird (Miralles et al. 2006, Nandalur et al. 2006, Shaalan et al. 2004). Das verdeutlicht, dass nicht nur

das Kriterium des Stenosegrads, d.h. die luminale Enge, sondern v.a. auch die Plaquekomposition in die Evaluierung mit einbezogen werden muss.

## 1.4 Diagnostische Verfahren

Bei einem Verdacht auf eine Karotisstenose wird nach Anamnese und körperlicher Untersuchung in der Regel eine bildgebende Diagnostik durchgeführt.

Dabei sollten sowohl der Stenosegrad als auch die Plaquemorphologie beurteilt werden, um das Risiko eines Patienten einzuschätzen.

Um eine relevante Stenose zu identifizieren, stehen bislang einige invasive und nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung, die wesentliche Vorteile, aber auch Nachteile mit sich bringen. Jedoch gibt es bislang keine Übereinstimmung, welche Methode am besten die Karotisstenose abschätzt (Rothwell et al. 2000).

### 1.4.1 Invasive Verfahren

Die projektions-radiographische Katheter-Arteriographie ist ein invasives Verfahren und nach wie vor Goldstandard in der Evaluierung von Karotisstenosen bzw. der Stenosegradabschätzung. Dieser Status ist vor allem auf die hinreichende Studienlage zurückzuführen. So wurde die Empfehlung für einen operativen Eingriff der europäischen ECST- und der amerikanischen NASCET-Studien (ECST 1998, Barnett et al. 1998) durch die Katheterangiographie ermittelt. Diese Methodik stellt das Gefäß praktisch als ein Ausgusspräparat dar und ermöglicht bei „optimalen“ Bedingungen eine sehr gute Visualisierung der Stenose. Häufig sind es jedoch exzentrische schlitzförmige Stenosen, die je nach Betrachtungswinkel die Engstelle unterschiedlich darstellen und zu einer Unterschätzung führen können. Außerdem kann eine freie Projektion der Stenose durch eine Überlagerung von anderen Gefäßen eingeschränkt sein. Diese Beeinträchtigung versucht man mit der Rotationsangiographie auszugleichen.

Da der Stenosegrad aber nicht zwingend mit der Plaquemorphologie assoziiert ist, ist die geringe Aussagekraft über die Plaquekomposition ein Nachteil dieses diagnostischen Verfahrens. Unregelmäßigkeiten in der Lumen- bzw. Gefäßwandkontur weisen zwar auf eine atherosklerotische Läsion hin, allerdings

liefert die Angiographie keine Information über die Zusammensetzung einer Plaque (Hagen 1997).

Des Weiteren ist die Katheter-Arteriographie aufgrund der Invasivität und der Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel mit einer Rate von 1-4% für z. T. schwere Komplikationen behaftet und daher nicht als Reihenuntersuchung geeignet (Kampmann 2000). In den letzten Jahren ist zwar durch den Einsatz verschiedener Filter sowie durch gepulste Durchleuchtung die Strahlendosis deutlich reduziert worden, nichtsdestotrotz bleibt eine gewisse Strahlenbelastung jedoch bestehen (Kuon et al. 2003).

Ein Vorteil dieser invasiven Gefäßdarstellung ist aber die Möglichkeit der unmittelbaren Intervention in Form von Stentimplantation, Ballondilatation und ggf. auch lokaler Thrombolyse.

## **1.4.2 Nichtinvasive Verfahren**

### 1.4.2.1 Sonographie

Häufig wird eine erste Evaluation, im Sinne eines Screenings, sonographisch durchgeführt. Mit dem Doppler-Ultraschall erfolgt eine funktionelle Abschätzung des Stenosegrads auf der Grundlage einer Messung der Flussgeschwindigkeit. Die Plaquekomposition kann wiederum durch die Echogenität einer Struktur beurteilt werden. Trotz des Vorteils eines nicht invasiven, relativ zeitsparenden und kostengünstigen Untersuchungsverfahrens und der 1988 eingeführten Kriterien zur Reduzierung der so genannten *inter-observer variability* bleibt aber zu beachten, dass diese Methode nichtsdestotrotz bedienerabhängig ist und die Messergebnisse somit therapieentscheidend variieren könnten (Bluth et al. 1988).

### 1.4.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie, als ein weiteres Schnittbildverfahren, eignet sich besonders zur Weichteildarstellung insbesondere als gerade Fett und Wasser eine maximale Kontrastierung aufweisen. Grundlage dieses technischen Verfahrens sind magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen. Atherosklerotische Plaques müssen auf der Basis von verschiedenen Signalintensitäten des Gewebes in unterschiedlichen Wichtungen beurteilt werden.

Von besonderem Interesse ist hierbei die Differenzierung einzelner Plaquekomponenten. Die MRT ermöglicht bei der Plaquecharakterisierung u.a. die Darstellung der fibrösen Kappe, des nekrotischen Kerns, Kalzifizierungen sowie Hämatomme innerhalb der Plaque (Yuan et al. 2001a).

Dieses Untersuchungsverfahren ist relativ teuer und zudem mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Aufgrund der zeitlichen Komponente führen außerdem häufig Bewegungsartefakte zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit. Verkürzte Scanzeiten sind zwar möglich, resultieren aber in einer geringeren Auflösung der Bilder.

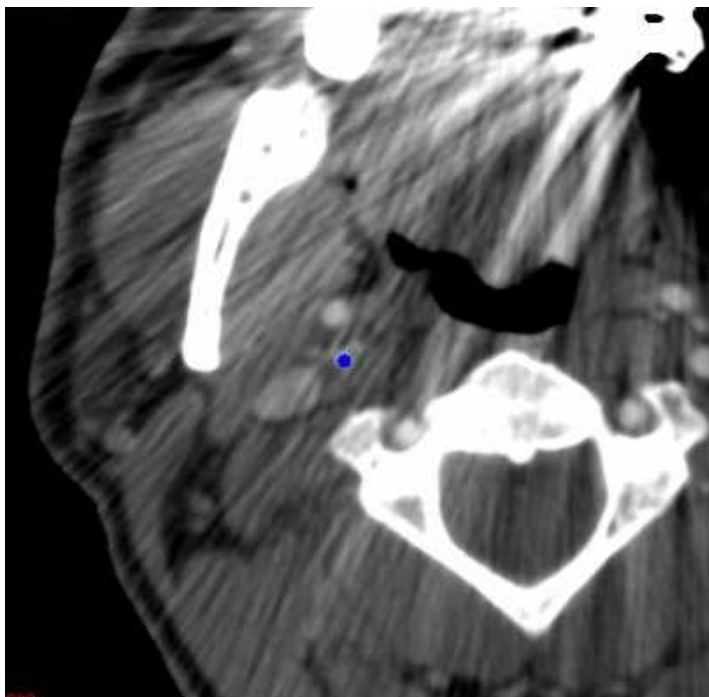
#### 1.4.2.3 CT-Angiographie

Die Einführung der Spiral-CT-Scanner 1989 und die Weiterentwicklung von Mehrschicht-CT-Scannern 1992 (2-Zeiler, Elscint CT Twin) bedeuteten einen großen Fortschritt in der CT-Bildgebung. Mit diesem Verfahren wurde es möglich, echte Volumendatensätze aufzunehmen und multiplanare Reformationen sowie 3-dimensionale Bilder zu erzeugen.

Für die Evaluation von Karotisstenosen eignet sich die CTA. Um das Gefäßvolumen besser darstellen zu können, wird bei diesem Verfahren vor dem Scan zur Kontrastmodulation KM i.v. appliziert. Durch die Weiterentwicklung von Mehrschicht-CT-Scannern konnte die Untersuchungszeit bis auf wenige Sekunden reduziert werden und damit sowohl Pulsationsartefakte eliminiert als auch eine homogene arterielle Kontrastierung mit einer Verminderung venöser Überlagerungen der Halsgefäße erreicht werden (Lell et al. 2004).

Die CTA erlaubt eine genaue geometrische Stenosequantifizierung ebenso auch eine Plaquecharakterisierung mittels einer Segmentierung verschiedener Dichteanteile der Gefäßwand. Wie oben beschrieben hat gerade dieses Kriterium das Potential, ein wichtiges zusätzliches differentialtherapeutisches Merkmal zu werden. Sowohl Bewegungs- als auch Strahlenaufhärungsartefakte (Abb. 2), wie sie gerade im Kopf- Hals-Bereich z.B. durch Zahnimplantate auftreten, können die Beurteilung aber erschweren bzw. unmöglich machen.





**Abb. 2:** Strahlenaufhartungsartefakte

### 1.4.3 Manuelle Segmentierung

Die Segmentierung ist ein Teilgebiet der digitalen Bildverarbeitung und ein wichtiger Schritt in vielen Verfahren, die auf medizinischen Bilddaten basieren.

Sie bezeichnet die Erzeugung von inhaltlich zusammenhängenden Regionen durch Zusammenfassung benachbarter Pixel oder Voxel entsprechend einem bestimmten Homogenitätskriterium.

Die manuelle Segmentierung ist bislang nur ein zusätzliches Verfahren der CT-angiographischen Plaquebeurteilung der Karotiden.

Hierbei erfolgt die Bildnachverarbeitung und Auswertung der CTA-Daten an einer leistungsfähigen *Workstation*. Verschiedene Analysetools ermöglichen dem Anwender u.a., Flächen einzugrenzen, deren Größe zu bestimmen und durchschnittliche HE-Werte einzublenden. In dieser Arbeit soll die manuelle mit einer semiautomatischen Segmentierung verglichen werden.

## 1.5 Semiautomatische Plaquekompositionsanalyse

Die semiautomatische Plaquekompositionsanalyse ist ein Alternativverfahren der manuellen Segmentierung. Es sollte den Anforderungen der Stenoseerkennung, der Stenosegradabschätzung sowie insbesondere einer detaillierten Plaquecharakterisierung gerecht werden und zudem im klinischen Alltag schnell und reproduzierbar diese neuen Parameter bestimmen.

Dies ist auch das Ziel der SurePlaque™ Evaluations-Software von Toshiba. Mittels eines Pfadfindungsalgorithmus erfolgt die semiautomatisierte Gefäßidentifizierung, womit der Anwender die Möglichkeit hat, sowohl die geometrischen Parameter als auch die Plaquekomposition zu beurteilen. Die vereinfachte Plaquecharakterisierung wird durch eine Farbkodierung der Hounsfieldeinheiten ermöglicht (Abb. 3). Ursprünglich ist diese Software für die Evaluierung von Koronargefäßen programmiert worden. Erste Erfahrungen aus dem Jahr 2006 deuteten bereits auf ein nützliches *Tool* zur ausführlichen Charakterisierung einer arteriosklerotischen Plaque der Koronargefäße hin, welches nicht nur morphologische Details herausarbeitet, sondern arteriosklerotische Plaques auch qualitativ näher beurteilt. Jedoch wurden auch erste Schwächen bei der Anwendung des Programms erwähnt (Hein et al. 2006). In einer Koronargefäßstudie konnte bereits ein Vorteil bei der Erkennung von koronarer Plaque mit der semiautomatischen Methode der SurePlaque™ Software gegenüber der herkömmlichen manuellen Methode gezeigt werden (Sun et al. 2008). Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit soll nun die Anwendung von SurePlaque™ an den Karotiden evaluiert werden.

Zwischen den Jahren 2004 und 2007 ist von verschiedenen Autoren über Computerprogramme mit semiautomatischer Messung der Karotiden berichtet worden (Bucek et al. 2007, Gerhards et al. 2004, Silvennoinen et al. 2007). Schwerpunkt dieser Analysen war jedoch die Abschätzung des Stenosegrads. Hier konnte kein Vorteil gegenüber der DSA oder CTA gezeigt werden. Eine Studie von Boonn (2006), die 5 verschiedene semiautomatische Programme zur Karotisstenosengradbestimmung untersucht, zeigte, dass in 13% der Fälle eine Stenose im Vergleich zur manuellen Messung unterschätzt wird. Die Plaquemorphologie wurde in diesen Studien allerdings nicht untersucht. Gerhards et al. (2004) vermuteten aber bereits einen Vorteil in einer möglichen genaueren Charakterisierung der Plaquemorphologie.



**Abb. 3:** Ergebnisse einer Gefäßanalyse. Die linke Bildhälfte zeigt den farblich hervorgehobenen morphologischen Gefäßaufbau. In der rechten Bildhälfte sind geometrische Daten sowie Angaben der einzelnen Plaquekomponenten abgebildet.

## 1.6 Anforderungen an klinische Tests

Unter Berücksichtigung der Zielsetzung von SurePlaque<sup>TM</sup> stellt sich aber in erster Linie die Frage, ob eine neue diagnostische Methode dem bisherigen Standardverfahren überhaupt überlegen ist und ob es generell einen Nutzen für den Patienten gibt. Dies ist besonders in Screeningsituationen der Fall, bei denen man von einem symptomlosen Patienten ausgeht. Hier sollte v.a. auf eine Schaden-Nutzen-Abwägung geachtet werden. In Bezug auf die Karotisstenosendiagnostik, bei der bislang die Katheter-Arteriographie der Goldstandard ist, ist gerade durch die Invasivität auf Risiken und Nebenwirkungen zu achten.

Die Kenntnis der Zuverlässigkeit einer diagnostischen Methode ist die Voraussetzung für den weiteren Einsatz des Verfahrens (Richter et Lange 1997).

Der Begriff Zuverlässigkeit beinhaltet die Qualitätsmerkmale Richtigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit.

Die Richtigkeit gibt an, inwieweit ein Messverfahren das misst, was es zu messen verspricht.

Die Präzision beschreibt, inwieweit es bei wiederholten Messungen zu einem vergleichbaren Wert kommt. Die Reproduzierbarkeit verdeutlicht, wie genau die Übereinstimmung mit anderen kompatiblen Messmethoden des gleichen Verfahrens ist.

## 1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Die Plaquemorphologie ist neben dem Stenosegrad ein wichtiges Kriterium zur Risikoabschätzung einer Karotisstenose. Zur Beurteilung dieser stehen bislang einige diagnostische Verfahren zur Verfügung die Vor- und Nachteile mit sich bringen.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung eines neuen *Software-Tools*, das semiautomatisch die Plaquemorphologie sowie die luminale Morphologie von Karotisstenosen anhand eines CTA-Datensatzes misst.

Folgende Fragestellungen ergeben sich:

1. Ist das Programm für den klinischen Alltag tauglich?

Dabei sollen sowohl die Funktionen und Fehlerquellen, als auch der Zeitaufwand berücksichtigt werden.

2. Sind die Messergebnisse reproduzierbar?

Verglichen werden die Ergebnisse der semiautomatischen Analyse mit denen der manuellen Segmentierung.

3. Welche Aussagen können über die Plaquekomposition getroffen werden, die über die bisherigen Möglichkeiten der manuellen Segmentierung hinausgehen?

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung von Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose.

Hierzu wurden Daten von CTA-Aufnahmen aus dem Zeitraum von Oktober 2004 bis März 2006 aus der Abteilung Neuroradiologie (Direktor Prof. Dr. med. M. Knauth) des Zentrums Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen analysiert.

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Durchführung einer CTA klinisch indiziert war, so dass keine Prüfung der lokalen Ethik-Kommission nötig war.

Die Indikation für eine CTA war durch das Vorliegen einer stenosebedingten Symptomatik gegeben und durch eine anschließende PTA bestätigt.

Einschlusskriterien :

- PTA mit oder ohne Anlage eines Stents in der untersuchten ACI oder ACC in der Abteilung Neuroradiologie des Klinikums Göttingen
  - Stenose der ACI oder ACC bei Symptomatik in der ipsilateralen Hirnregion
  - die Symptomatik kann TIA bis Schlaganfall umfassen
- Ausreichende Bildqualität, d.h. z.B. kein limitierender Aufhärungsartefakt
- Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 1mm.

Ausschlusskriterien :

- Dissektionen der ipsilateralen ACI oder ACC
- Okklusionen der kontralateralen ACI oder ACC.

27 Patienten erfüllten diese Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ergibt sich aus Tabelle 1.

**Tabelle 1** Alters- und Geschlechtsverteilung

<b>Gesamtzahl der Patienten</b>	<b>27</b>
Männlich	16
Weiblich	11
Mittleres Alter Männer (Jahre)	68
Mittleres Alter Frauen (Jahre)	75

Alle Patienten erhielten, nach der Applikation von jodhaltigem KM, eine CT-Angiographie des Halses. Zunächst erfolgte eine manuelle Gefäßanalyse an der Vitrea2-Workstation (VITAL Images, Inc. 5850 Opus Parkway, Suite Minnetonka, Minnesota 55343- 4414). Die Software-gestützte semiautomatische Gefäßanalyse erfolgte mit dem Programm SurePlaque™ (Model CSPV-001A) von Toshiba .

## 2.2 Computertomographie

Die CT-Aufnahmen wurden mit einem 16-Kanal-Spiral-CT (Aquilion S 16, Toshiba Medical Systems GMBH, Neuss, Deutschland) erstellt. Hierbei handelt es sich um einen 16-Schicht-Computertomographen, ein Gerät der dritten Generation, mit kontinuierlich rotierender Röntgenröhre und Datenerfassungssystem. Die Bildauflösung beträgt bei allen Patienten 512 x 512 Pixel pro Schicht. Der Scan wurde mit einer Schichtdicke von 16 x 1mm, bei einer Rotationsgeschwindigkeit von

0,5s, einer Röhrenspannung 120 kV und 120 mAs effektivem Röhrenstrom durchgeführt.

Die Rohdaten wurden zur Auswertung und späteren manuellen Segmentierung an eine Vitrea 2 Workstation (VITAL Images, Inc. 5850 Opus Parkway, Suite Minnetonka, Minnesota 55343- 4414) gesendet. Die semiautomatische Evaluierung erfolgte an der Anet Konsole (Windows, Toshiba Aquilion S 16).

### 2.3 Kontrastmittelgabe

Als Kontrastmittel wurde „Imeron 350“ (Bracco ALTANA Pharma, Konstanz, Deutschland) verwendet. 100ml „Imeron 350“ enthalten in wässriger Lösung 71,44g Imerperol (=350mg Iod/ml). Die Kontrastmittelgabe erfolgte über einen peripheren venösen Zugang. Die KM-Menge beträgt 60 ml mit einem Fluss von 2- 4ml/sek. Um die KM-Menge möglichst gering zu halten und dennoch eine ausreichende Gefäßkontrastierung zu erreichen, wurde mittels Bolus-Tracking (SureStart) mit Hilfe einer ROI im Aortenbogen die Startverzögerung bestimmt.

### 2.4 Softwarepaket

Die Plaque *viewing* software SurePlaque™ (Model CSPV-001A) von Toshiba ist für den 16–Zeilen-Mehrschicht-CT-Scanner Aquilion (TSX-101A) von Toshiba geschrieben.

Programmierer dieser Software sind Ms. Fujisawa und Mr. Shinno, Toshiba Medical Systems, Japan.

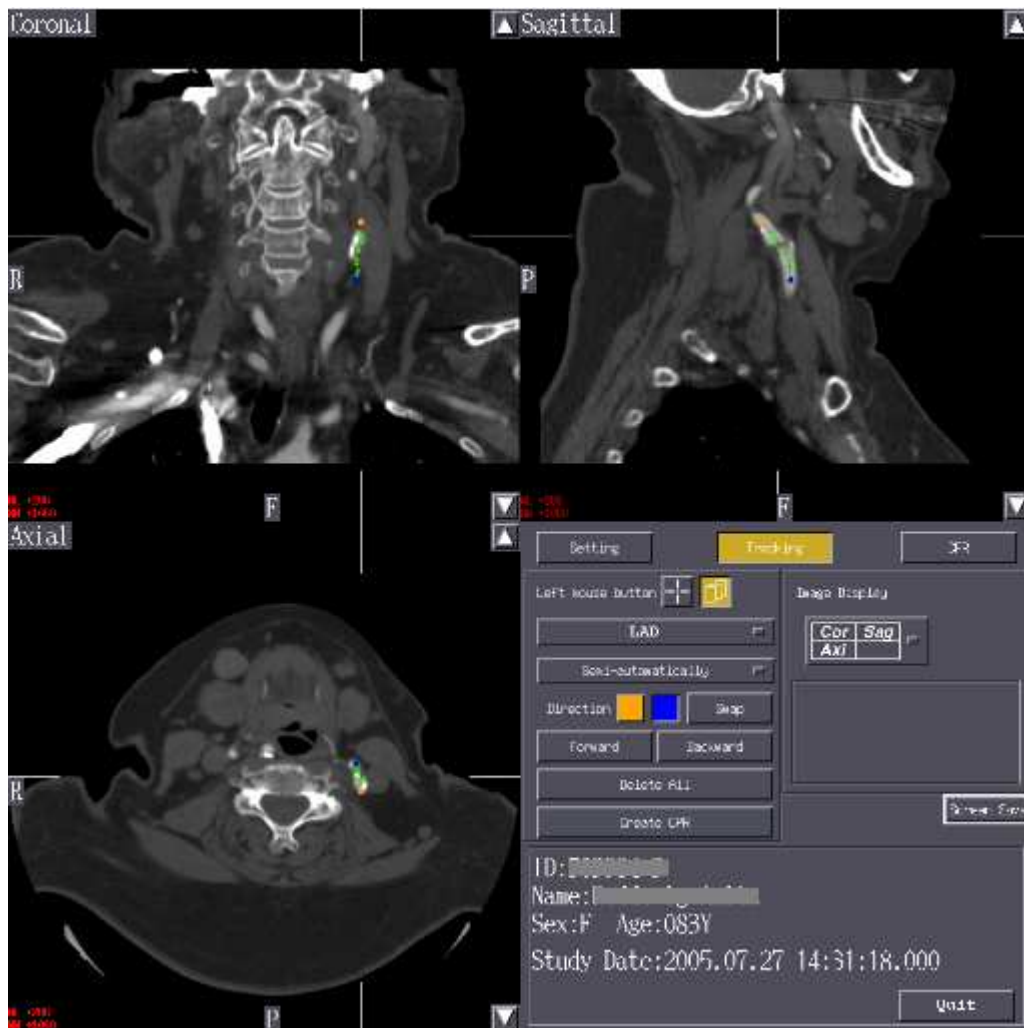
Outline (aus *Operation Manual for Plaque viewing Software Model CSPV-001A*).

*“Plaque Viewing software is a software package that generates images along the courses of blood vessels from the acquired cross- sectional images in order to evaluate vascular characteristics”* (Fujisawa und Shinno 2005, S I).

### **2.4.1 Detaillierte Programmbeschreibung**

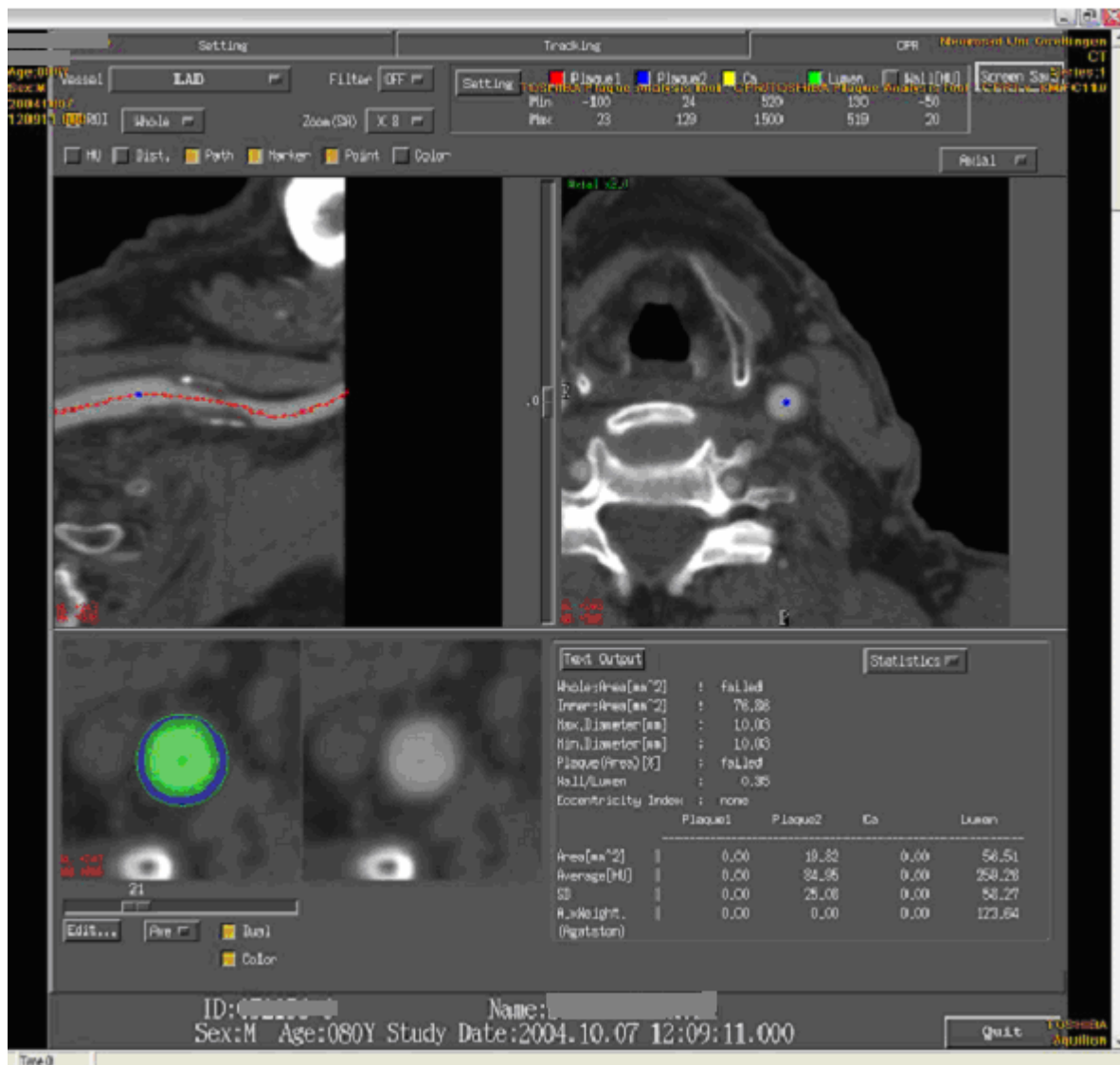
Die Software besteht aus drei Bedien- bzw. Arbeitsoberflächen. Der Tracking Page, der CPR Page und der Setting Page (s. Abb.: 4 und 5). Die Tracking Page ermöglicht dem Anwender das zu untersuchende Gefäß und dessen Verlauf darzustellen. Die CPR Page bietet dem Anwender die Möglichkeit, sich für jeden Punkt, des in der Tracking Page erstellten Pfades, eine Gefäßanalyse anzeigen zu lassen. Zu den Analyseparametern gehören u.a. der Gesamtdurchmesser des Gefäßes, der Gesamtdurchmesser des Lumens, der minimale und maximale Durchmesser sowie die Wanddicke. Des Weiteren werden auf dieser Seite die Plaqueanteile farbkodiert visualisiert. Auf der Setting Page lassen sich verschiedene Grundeinstellungen für die Tracking und CPR Page einstellen bzw. verändern. Zu diesen Grundeinstellungen gehört u.a. das Festlegen bzw. Ändern der Hounsfieldbereiche, d.h. der Schwellenwerte für die verschiedenen Plaqueanteile, z.B. –100 bis 20 für eine lipidhaltige Plaque. Alle Hounsfieldwerte in diesem Bereich werden dann derselben entsprechenden Farbe zugeordnet.





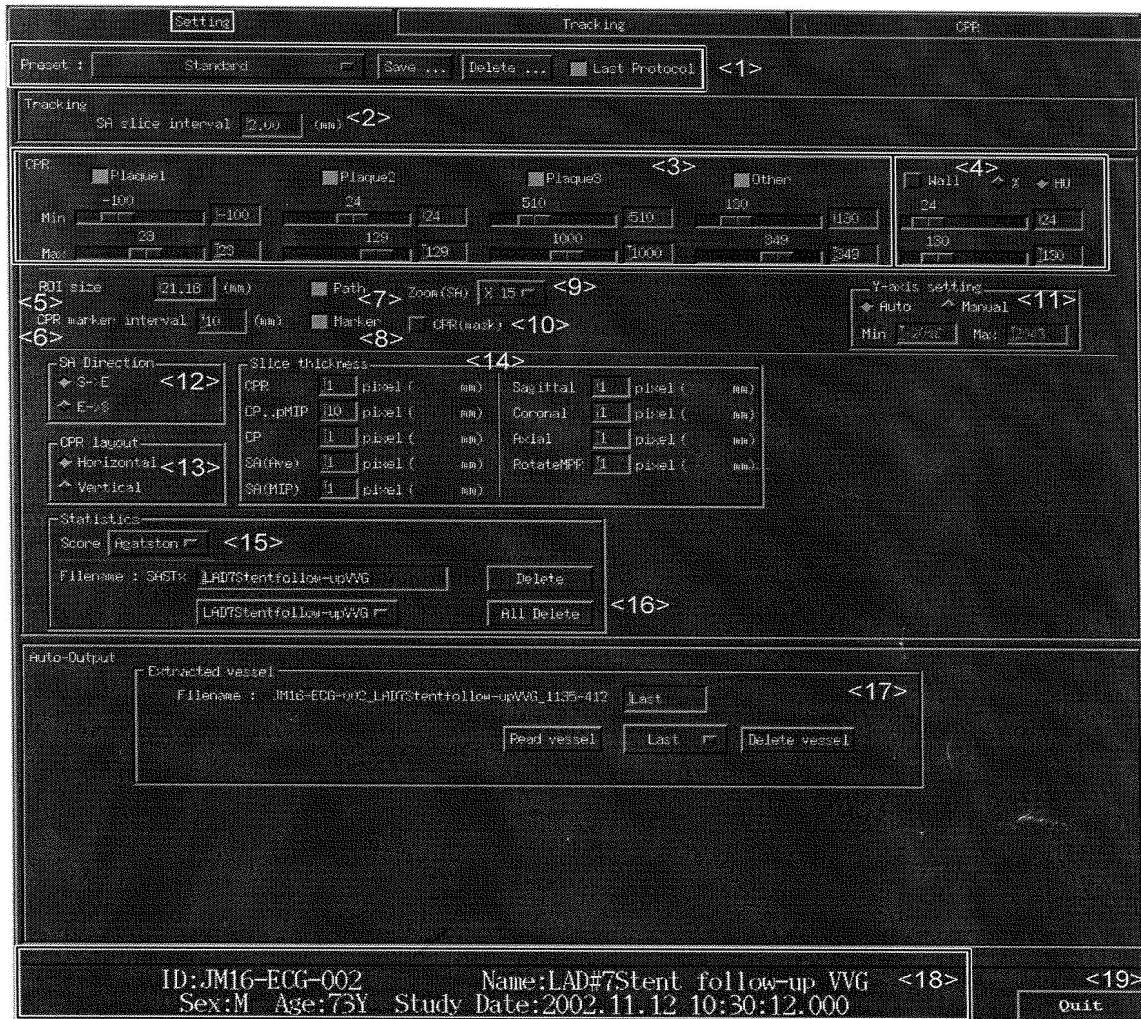
**Abb. 4:** Tracking Page

Die Tracking Page ist in vier Fenster eingeteilt. Die Grundeinstellung zeigt im ersten Fenster den geladenen Datensatz in einer koronaren, im zweiten in einer sagittalen und im dritten Fenster in einer axialen Schicht. Am Rand jedes dieser drei Fenster befindet sich ein *slice cursor*, mit dem eine gewünschte Schicht eingestellt werden kann. Im vierten Fenster ist die Bedienfunktion für die Tracking Page untergebracht.



**Abb. 5:** CPR Page

Die CPR Bildschirmoberfläche kann für jeden Punkt des in der Tracking Page ausgewählten Gefäßes eine Gefäßanalyse anzeigen. In der Grundeinstellung wird das Gefäß auf der CPR Page in vier verschiedenen Ansichten dargestellt. Als gekrümmte multiplanare Reformation, als gekrümmte multiplanare Reformation mit einer anderen Ursprungsachse (CPRz), als SA Ansicht und als Referenzbild. Die SA Ansicht ist ein Querschnitt, senkrecht zur multiplanaren Reformation (CPR). Weiterhin sind auf der CPR Page verschiedene Funktionsbuttons eingerichtet.



**Abb. 6:** Setting Page

Auf der Setting Page können verschiedene Grundeinstellungen geändert bzw. jedem Patienten individuell angepasst werden. Einige dieser Einstellungsparameter lassen sich auch direkt auf der Tracking bzw. CPR Page ändern.

## 2.5 Vorversuche

In Anlehnung an das Bedienerhandbuch der SurePlaque™ Software erfolgte zunächst die Einarbeitung in das Programm. Hierzu wurden erste Messungen an Patienten aus dem oben genannten Kollektiv unternommen. Es wurden vorerst Karotiden ohne hochgradige Stenose und mit einem an der Z-Achse angelehnten

Verlauf ausgewählt, um der Software in Antizipation von Schwierigkeiten mit dem Gefäßtracking möglichst einfache anatomische Verhältnisse anzubieten. Zudem wurden Plaques ausgewählt, die alle der möglichen Plaqueanteile beinhalteten. Sieben Patienten erfüllten die o.g. Kriterien. Des Weiteren wurden erste Mängel der Software beobachtet und dokumentiert.

## 2.6 Beschreibung der Hauptversuche

### 2.6.1 Ermittlung der Schwellenwerte

Um naturgetreue Werte für die Analyseparameter zu bekommen, wurden zunächst die Schwellenwerte der einzelnen Gefäßbestandteile ermittelt. In einem ersten Arbeitsschritt wurden dafür die HE-Werte jedes Patienten für das Lumen bzw. das Blut-KM-Gemisch in der proximalen ACC gemessen. Dies erfolgte manuell mit einem Funktionswerkzeug der Vitrea Workstation. Die Ergebnisse dieser Messung sind in Punkt 3.2.1 dargestellt. Die übrigen von der Software voreingestellten Schwellenwerte (s. Tabelle 2) wurden den HE-Werten des Lumens angepasst. Dies erfolgte auch aufgrund von Empfehlung von Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss (s. Tabelle 3).

Aufgrund der für die 27 Patienten gemessenen Spannweite der Hounsfield-Einheiten (309 HE, 244-553) ergab sich eine geringfügige Überlappung mit dem vorgegebenen Farbkodierungsintervall für kalkhaltige Plaques (520- HE), sowie eine Lücke zwischen fibröser Plaque (-129) und Lumen. Dies ließ sowohl zu, Lumenanteile fälschlicherweise dem Kalk zuzurechnen, als auch ein HE-Intervall von 115 HE keinem Gefäßsegment zuzuordnen. Als Lösung bot sich an, den Mittelwert der gemessenen luminalen KM-Werte als Median der Fenstereinstellung für das Lumen zu verwenden und mit je zwei Standardabweichungen beidseits zu begrenzen, was für normalverteilte Variablen 95.6% der Werte abdecken würde. Für das zu bearbeitende Patientenkollektiv bedeutet dies somit eine Lumenkodierung für Dichtewerte von 215-523 HE. In Anlehnung an die Empfehlung von Toshiba und die

voreingestellten Schwellenwerte wurde die Überschneidung von 30 HE nach oben kategorisch dem Kalk sowie die 86 HE nach unten dem Lumen zugerechnet.

Die Schwellenwerte, die zur Evaluation in dieser Arbeit verwendet wurden, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 2** Voreingestellte Schwellenwerte

Soft Plaque	-100/ 23
Fibrous Plaque	24/ 129
Lumen	130/ 349
Calcified Plaque	510/ 1000

**Tabelle 3** Schwellenwertvorschläge von Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss

Soft Plaque	-100/ 0
Fibrous Plaque	0/ 130
Lumen	150/ 350
Calcified Plaque	350/ 1000

Soft Plaque	-100/ 50
Fibrous Plaque	50/ 129
Lumen	130/ 350
Calcified Plaque	350/ 1000

Soft Plaque	-100/ 20
Fibrous Plaque	20/ 130
Lumen	150/ 300
Calcified Plaque	350/ 1000

**Tabelle 4** In dieser Arbeit verwendete Schwellenwerte der Gefäßanalyse

Soft Plaque	-100/ 23
Fibrous Plaque	24/ 129
Lumen	130/ 519
Calcified Plaque	520/ 1500

### 2.6.2 Ablauf der Gefäßanalyse

Zunächst wurden die Schwellenwerte für die einzelnen Plaquebestandteile und das Lumen aus den oben beschriebenen Ergebnissen übernommen und auf der Setting Page eingetragen. Im Anschluss erfolgte das Gefäßtracking.

Die oben beschriebene Tracking Page ist die Ausgangsarbeitsfläche. Primär wurden Fensterbreite und Fensterlage so eingestellt, dass der Gefäßverlauf optimal zu beurteilen war. Eine Fensterbreite von 680 HE und eine Fensterlage von 160 HE hat sich dabei als eine gute Einstellung erwiesen, um den Gefäßverlauf zu beurteilen, erste Kalkanteile sichtbar zu machen und die Stenose in Länge und Grad grob einschätzen zu können. Im nächsten Arbeitsschritt wurde das Gefäß in der koronaren, sagittalen und axialen Ebene beurteilt und evtl. anatomische Auffälligkeiten, wie Schleifen- oder Knickbildungen, die die Evaluation erschweren konnten, zur Kenntnis genommen. Bei Patienten mit höchstgradiger Stenose und, oder Knickbildung wurde das Tracking an diesen Stellen z.T. manuell durchgeführt bzw. durch manuelles Verschieben einzelner Punkte korrigiert. Für die semiautomatische Gefäßpfadfindung wurde ein erster Startpunkt manuell gesetzt und der weitere Verlauf von einem Pfadfindungsalgorithmus errechnet.

Auf der CPR Seite erfolgte die Gefäßanalyse. Dabei beziehen sich die Messparameter auf den Querschnitt des Gefäßes, der in einer SA-Ebene dargestellt wird. Die Schichtdicke beträgt 1mm. Das Gefäß wird in jeder Schicht von einem ROI umrandet, dessen Inhalt die Ergebnisse der geometrischen und morphologischen Parameter liefert. (siehe Abb. 3)

In jeder Schicht wurde der ROI kontrolliert und ggf. ausgebessert bzw. bei Gefäßquerschnitten, die nicht einem Kreis entsprachen, manuell bestimmt. Die geometrischen Analyseparameter sind:

- *Whole Area*: Fläche des gesamten Gefäßes angegeben in mm<sup>2</sup>
- *Inner Area*: Fläche des Lumens angegeben in mm<sup>2</sup>
- *Max Diameter*: in mm
- *Min. Diameter*: in mm
- *Plaque (area) %* : gibt die Proportion der Plaque zum gesamten Gefäß in % an
- *Wall/ Lumen*: gibt das Gefäßwand (bzw. Plaque) Lumen Verhältnis an.

Die weiteren Analyseparameter geben Auskunft über die Plaquekomposition.

- Kalk-, Lumen-, Plaque1- und 2- Wert in mm<sup>2</sup>
- durchschnittlicher HE-Wert der verschiedenen Plaques,
- die Standardabweichung
- der Agatston score.

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurden lediglich die Analyseparameter der Plaque1-, Plaque2-, Kalk- und Lumenwerte berücksichtigt. Die Werte jeder einzelnen Schicht wurden in eine Exceltabelle übertragen und später ausgewertet.

Bevor die Werte übernommen wurden, wurde das Tracking, bzw. der Gefäßverlauf auf dieser Seite (CPR Page) noch einmal kontrolliert. Der Gefäßabschnitt musste die gesamte Stenosenlänge umfassen, und die Gefäßpunkte durften nicht außerhalb des Gefäßes liegen. Verbesserungsbedürftige Punkte konnten auf der Tracking Page, ohne ein komplett neues Tracking zu erstellen, manuell geändert werden.

## 2.7 Auswertung der Hauptversuche

Der oben genannten Methodik folgend wurde nach Ermittlung der Schwellenwerte des Lumens und der jeweiligen Plaquebestandteile die Messungen der 27 Patienten unternommen. Die numerischen Werte der Analyseparameter jeder Schicht wurden in eine Exceltabelle übertragen. Des Weiteren wurde die gemessene Zeit für die Analyse, die Richtung der Analyse (kaudokranial bzw. kraniokaudal) sowie die Stenoselänge protokolliert. Ferner wurden Mängel der Software bzw. Schwierigkeiten beim Arbeiten mit dem Programm notiert.

## 2.8 Manuelle Segmentierung

Die Ergebnisse der semiautomatischen Methode der SurePlaque™ Evaluation wurden mit der herkömmlichen Methode, der manuellen Segmentierung, verglichen. Die manuelle Segmentierung erfolgte in Zusammenarbeit mit A. Stechmann, Doktorandin der Abteilung Neuroradiologie des Zentrums Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen, an der Vitrea 2 Workstation (VITAL Images, Inc. 5850 Opus Parkway, Suite Minnetonka, Minnesota 55343- 4414).

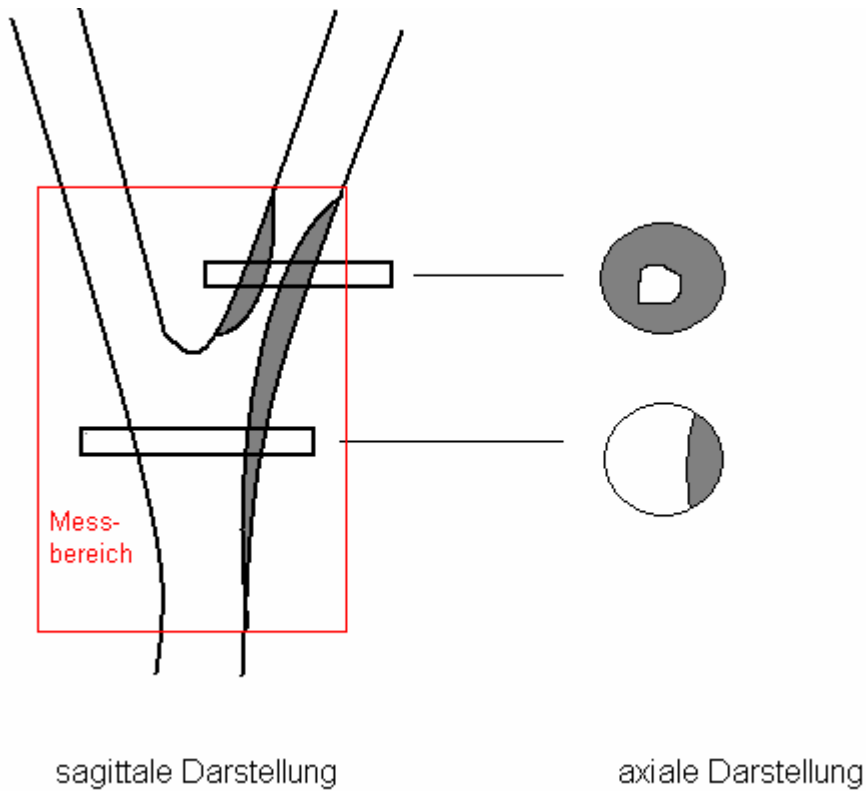
Um den Gefäßverlauf, die Lage und Länge der Stenose zu beurteilen wurden zunächst die 3D- Rekonstruktion und die sagittalen zweidimensionalen Ansichten verwendet. Im Anschluss wurde das kleinste Gefäßlumen in der axialen Schichtebene aufgesucht. In einem 1 mm Abstand wurden alle Schichten in die Messungen einbezogen, die Plaque bzw. eine deutlich verdickte Gefäßwand zeigten (siehe Abb. 7). Wenn die Bifurkation Bestandteil der Messungen war, wurde ab dem Punkt, in dem sich das Lumen der A. carotis communis in die A. carotis interna und in die A. carotis externa teilt, nur die Fläche der A. carotis interna vermessen. In jeder Schicht wurde das Lumen, der Kalkanteil und die weiche Plaque des Gefäßes bestimmt. Wie in Abb. 8 modellhaft gezeigt, wurden hierfür die einzelnen Gefäßbestandteile mit dem Cursor manuell umfahren und die eingeschlossene Fläche vom Programm angegeben. Sowohl am kranialen als auch am kaudalen Ende der Stenose stimmen die Werte für Lumen und Gefäß überein, da die vom



Cursor gezogene Linie der Dicke der Gefäßwand entspricht. Die Fläche der gesamten Plaque ergibt sich aus der Subtraktion des Lumens vom Gefäßumfang. Der weiche Anteil der Plaque ergibt sich aus der gesamten Plaque ohne den Kalkanteil. Aus den Werten für die Flächen des Lumens, des weichen- und des Kalkanteils wurde das gesamte Plaque- und Kalkvolumen errechnet. Bei einer Schichtdicke von 1mm entsprechen die ausgemessenen Flächen in Quadratmillimeter einem Volumen in Kubikmillimeter. Die Addition dieser Werte aller vermessenen Schichten ergibt das Volumen für den gesamten Plaque- und Kalkanteil.

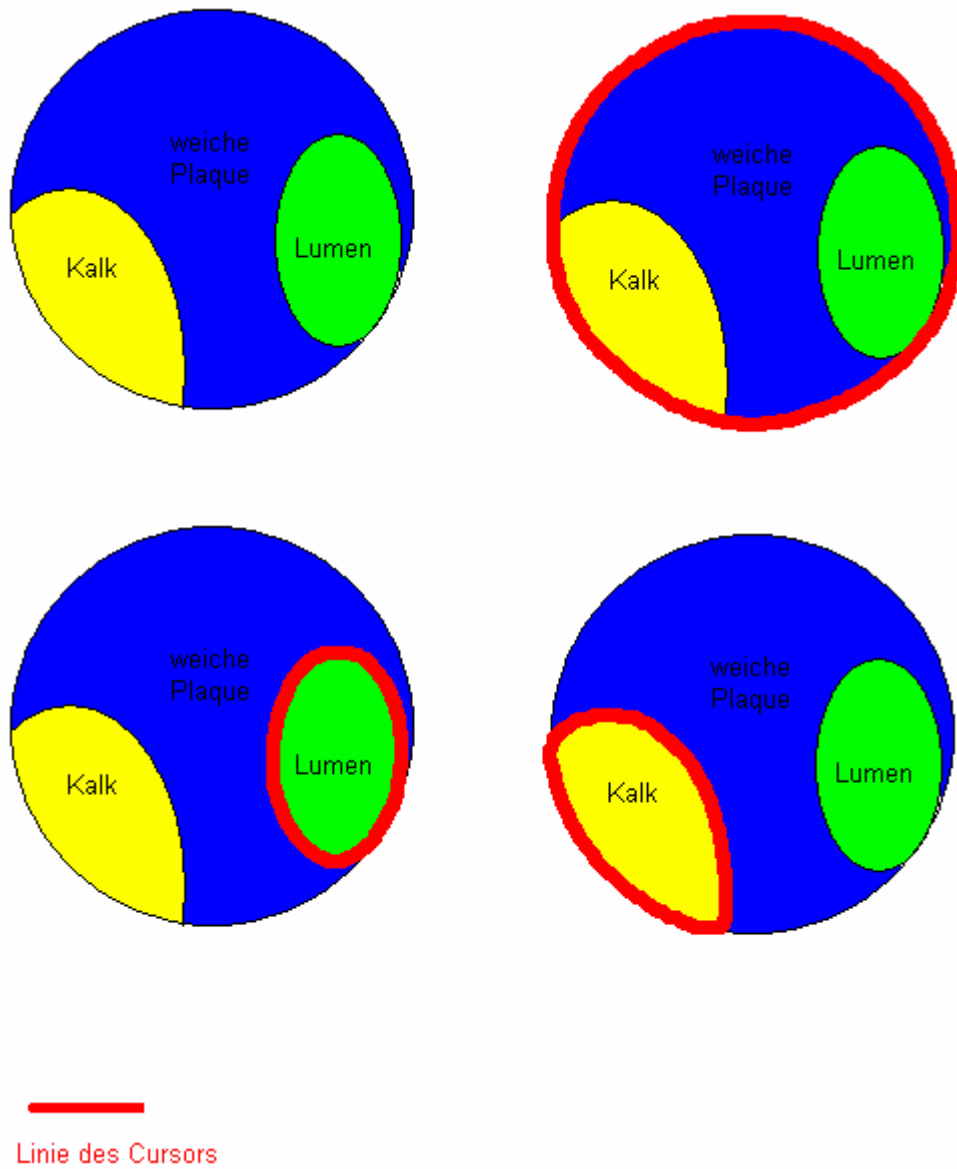
Die Ausmessung der Volumina erfolgte in der Fenstereinstellung von Level 680 HE Window 140 HE. Zur Orientierung und sicheren Abgrenzung des Kalkanteils vom kontrastmittelgefüllten Lumen konnte eine Verschiebung von Level und Window erfolgen. Die endgültige Messung wurde jedoch mit den oben genannten Werten durchgeführt.

Die verschiedenen Plaqueflächen wurden vom Betrachter definiert. An der Grenze von hyperdensem Kalkanteil der Plaque zum umgebenden Gewebe kann es zu Partialvolumenartefakten kommen. Um diese bei den Messungen zu minimieren, wurde der Cursor genau in die Bereiche der Partialvolumenartefakte oder unscharfen Übergänge zwischen den Geweben gelegt. Hierdurch wurde die wirkliche Grenze zwischen den Geweben am ehesten getroffen.



**Abb. 7:** Modell Messung

Darstellung der Arteria carotis an der Bifurkation mit einer Plaque in der sagittalen Ebene und den entsprechenden axialen Ebenen in verschiedenen Höhen.



**Abb. 8:** Modell Flächenbestimmung

Lumen grün, weiche Plaque blau, Kalkanteil gelb, Linie die vom Cursor gezogen wird rot

## 2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Lumendichtemessung (Mittelwert, Standardabweichung) und die Ermittlung des Mittelwertes für den benötigten Zeitaufwand erfolgte mit der Tabellenkalkulationssoftware MS Excel (Microsoft Corp., Redmond, USA). Die Balken- und Flächendiagramme zur Darstellung von Werteverteilungen wurden in MS Excel generiert. Für die statistische Auswertung der Messergebnisse der semiautomatischen Gefäßanalyse (Mittelwert, Standardabweichung) wurde das Computerprogramm PRISM® (GraphPad, San Diego, USA) verwendet. Die Erstellung der Box Plots erfolgte ebenfalls mit dem Computerprogramm PRISM®.

Die manuell und semiautomatisch erhobenen Daten des Plaquevolumens (gesamt), des Kalkvolumens, des weichen Plaquevolumens, die Proportion Kalkplaque/ weiche Plaque, sowie die Stenosenlänge und die kleinste lumenale Fläche der Stenose wurden einer Regressionsanalyse nach der Methode der kleinsten Quadrate unterzogen. Die Stärke des Zusammenhangs wurde durch den Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson quantifiziert und die erhaltenen Regressionskoeffizienten (Steigungen) mit der hypothetisch exakten Korrelation zwischen manuellen und semiautomatischen Messergebnissen mittels Student's T test verglichen. Der direkte Vergleich zwischen den manuell und semiautomatisch ermittelten Datensätzen erfolgte mittels zwei-seitigem gepaarten Student's T test.

## 3 Ergebnisse

Der folgende Ergebnissteil ist in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten werden die Probleme bzw. fehlerhaften Funktionen der Software dargestellt. Der zweite Teil zeigt den Zeitaufwand und die Messergebnisse der einzelnen Plaquebestandteile. Berücksichtigt wurden hierbei die HE des Blut- Kontrastmittelgemisches, das Gesamtplaquevolumen, der Kalkanteil, der fettige sowie fibröse Anteil und die Lumenfläche. Im dritten Teil werden die Messergebnisse der semiautomatischen Messung mit denen der manuellen Segmentierung an der Vitrea Workstation verglichen.

### 3.1 Probleme der Software

Bei den Vorversuchen sowie den späteren Hauptversuchen wurden verschiedene Mängel und Probleme der Software bzw. ihrer Softwarebeschreibung deutlich, die im Folgenden in der Reihenfolge der Bearbeitungsschritte dargestellt werden.

#### 3.1.1 Gefäßerkennung

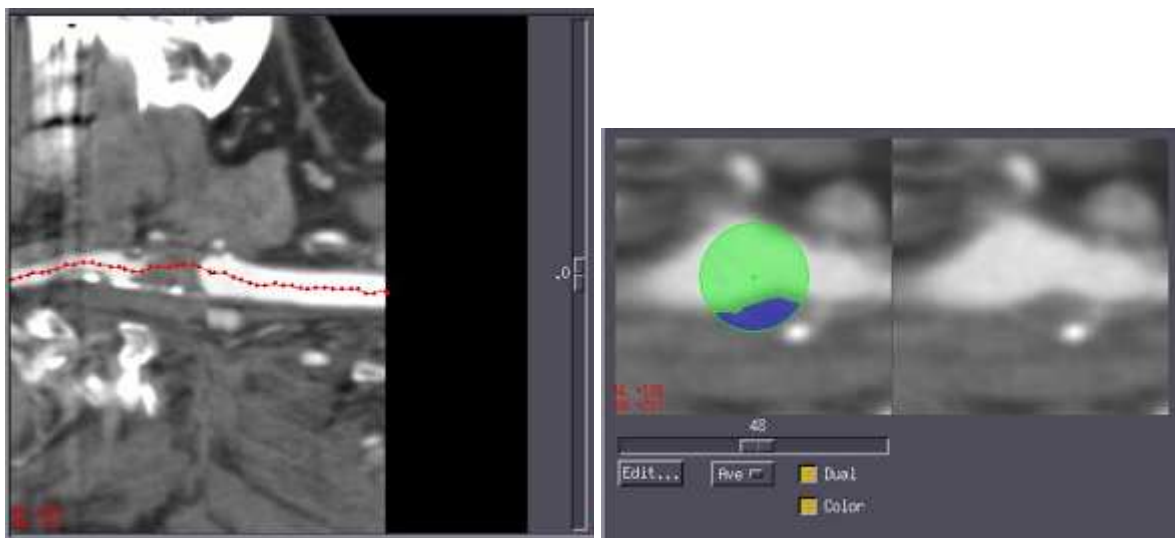
##### 3.1.1.1 Tracking

In 20 von 27 Fällen war eine vollständige Gefäßerkennung nicht möglich, wenn der Startpunkt in die ACC gesetzt wurde. In allen Fällen konnte die Software das Gefäß jedoch von kranial nach kaudal erkennen. D.h. der Startpunkt wurde in ACI gesetzt. Allerdings mussten hierbei in 9 Fällen einige Punkte manuell korrigiert werden (siehe nächster Punkt).

Im Falle der semiautomatischen Messung werden nachdem der Startpunkt in das Gefäß gesetzt und eine Richtung ausgewählt wurde die nächsten Punkte im Gefäß automatisch gesetzt. Bei hochgradigen Stenosen oder enger anatomischer Beziehung zu anderen Gefäßen hat die Software in 9 von 27 Fällen das richtige Lumen nicht erkannt. Als Konsequenz „rutscht“ der Trackingpfad quasi aus dem

Gefäß, womit das Tracking ungültig wird. In allen Fällen konnte diese Problematik durch manuell gesetzte Punkte behoben werden.

Wenn die manuell oder semiautomatisch gesetzten Punkte nicht bewusst in einer relativ geraden, d.h. harmonischen Orientierung zueinander stehen, entsteht eine gezackte Verbindungslinie zwischen den gesetzten Punkten. Dies ist insofern ein Problem, als die im Folgenden von der Software berechneten Analysequerschnitte senkrecht zu diesen Punkten stehen und in einem ungünstigem Fall das Gefäß nicht in einem Quer- sondern Längsschnitt dargestellt wird, was eine Analyse der geometrischen Parameter bzw. Kompositionsanalyse unmöglich macht (s. Abb. 9).



**Abb. 9:** Darstellung einer gezackten Verbindungslinie (rot, linkes Bild) und die Konsequenz eines Längsschnittes (rechtes Bild)

### 3.1.1.2 Gefäßanalyse

Bei der oben beschriebenen Gefäßanalyse sind fehlerhafte Softwarefunktionen aufgefallen.

1. Wird der vorgegebene ROI manuell bearbeitet, zeigt das Softwareprogramm den Durchmesser des Gefäßes nicht mehr an.

2. Wenn der vorgegebene ROI durch ein Bearbeitungswerkzeug der Software in Form und, oder Größe verändert wird, ändern sich die Messwerte nicht dementsprechend.
3. Wird der vorgegebene ROI verschoben, ändern sich die Messwerte für das Lumen, auch wenn das Lumen zu jeder Zeit Inhalt des ROI bleibt.
4. In einigen Fällen passt die graphische Darstellung nicht mit der numerischen überein. Beispiel: Wird ein Teil des Gefäßes graphisch rot, d.h. als weiche Plaque dargestellt, ist das numerische Messergebnis 0.

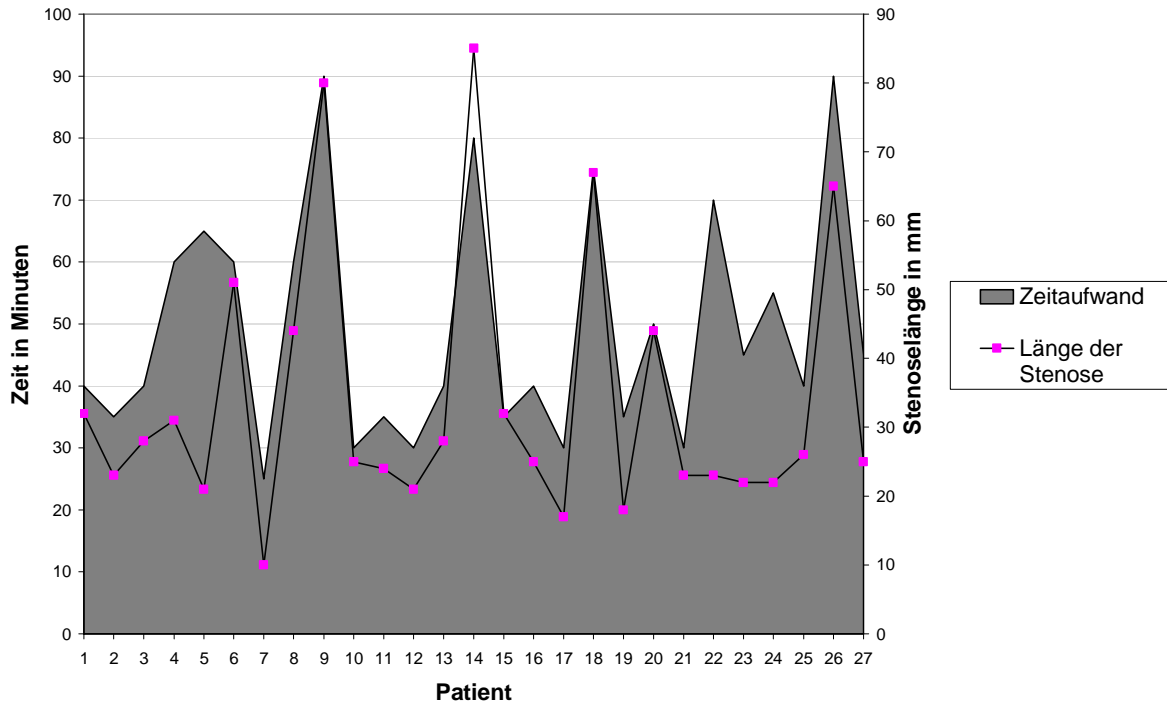
#### 3.1.1.3 Morphometrie (geometrische Daten)

Die Länge der durch die Plaque bedingten Stenosierung wird von der Software nicht angegeben, kann jedoch bei bekanntem Abstand zwischen den Schichten aus der Zahl der Querschnitte summiert werden.

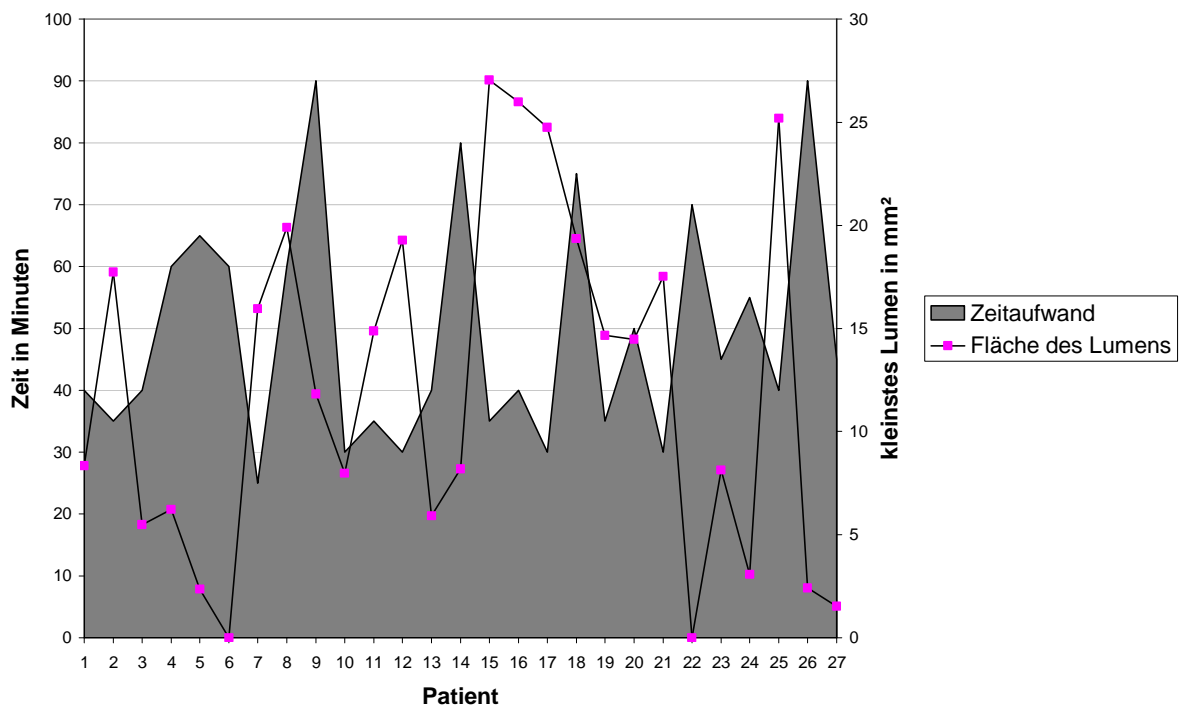
Andere Parameter werden jedoch automatisiert analysiert: Diese schließen den kleinsten Gefäßdurchmesser, die kleinste residuelle luminale Fläche sowie prinzipiell einen Ekzentritätsindex ein, der jedoch in der aktuellen Version der Software noch nicht inkorporiert ist.

#### 3.1.2 Zeitaufwand

Die vollständige semiautomatische Analyse beanspruchte im Durchschnitt 49 min. (25-90 min.), was mit der Stenosenlänge korreliert (Abb. 10). Dabei war die Kontrolle der Lage des Messfeldes besonders aufwendig, und dies insbesondere bei komplexen Gefäßverläufen oder höchstgradigen Stenosen (Abb.11).



**Abb. 10:** Verhältnis zwischen Zeitaufwand der Messungen und Länge der Stenosen



**Abb. 11:** Verhältnis zwischen Zeitaufwand der Messungen und der Fläche des kleinsten Lumens

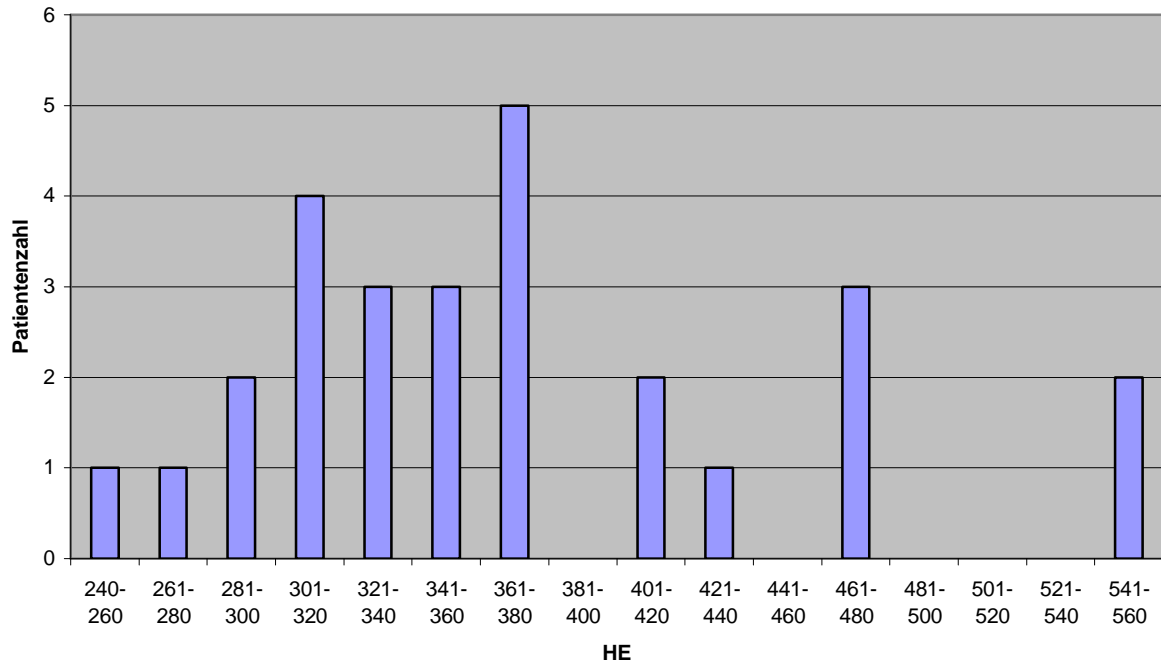


## 3.2 Kompositionsanalyse

Es hat sich herausgestellt, dass das Lumen in der Software-Messung häufig an der Karotisbifurkation schlecht zu erkennen ist. Die Trennung zwischen A. carotis interna und externa, die bei der manuellen Messung durch radiologische Beurteilung des Befunders erfolgt, erfolgt in der Software-Analyse erst ein oder zwei Schnitte später, wodurch die Messung der plaquebedingten luminalen Enge regelhaft in der Software-Bestimmung geringer ausfällt.

### 3.2.1 Lumen

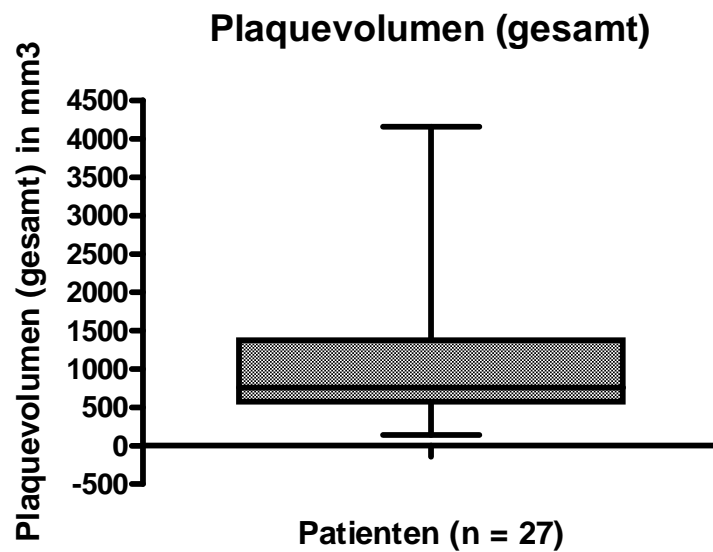
Das Blut-Kontrastmittel-Gemisch entspricht dem Lumen, seine Dichtewerte bestimmen aufgrund der obigen Ausführungen letzten Endes das Intervall für die Farbkodierung. Bei unserem Patientenkollektiv ( $n = 27$ ) zeigten Dichtemessungen des Lumens in der distalen A. carotis communis, eben proximal zur Karotisbifurkation eine große Spannweite. Der niedrigste gemessene Wert beträgt 244 HE, der höchste 553 HE, mit einem Mittelwert von 369 HE und einer Standardabweichung von 77 (s. Abb. 12).



**Abb. 12:** Verteilung stratifizierter luminaler Dichtewerte des Patientenkollektivs

Unter dem KM-Band (369 HE  $\pm$  2SD, d.h. 215-523) liegt das Band für weiche Plaque (-100- +129), darüber das Kalk-Band (520-1500). Es ergibt sich also eine kleine Überschneidung im oberen Bereich, sowie eine Lücke im unteren Bereich

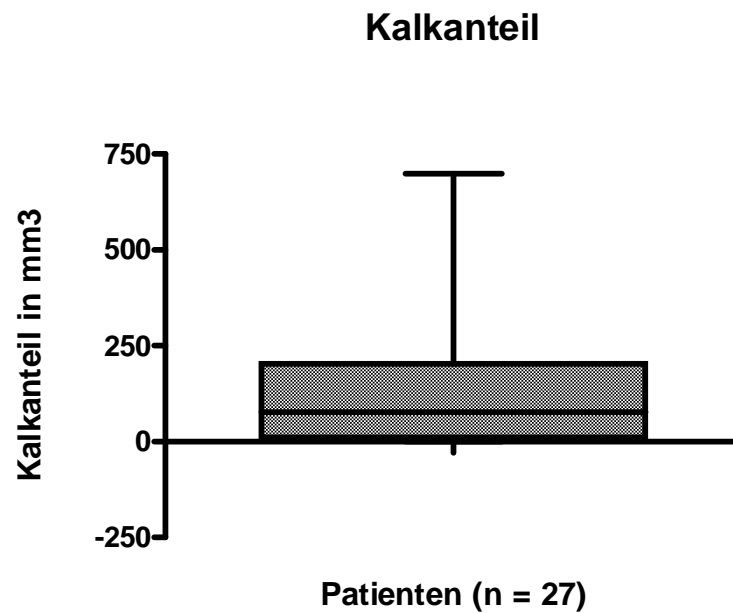
### 3.2.2 Plaquevolumen (gesamt)



**Abb. 13:** Box-and-Whisker-Plot des gesamten Plaquevolumens der untersuchten Patienten

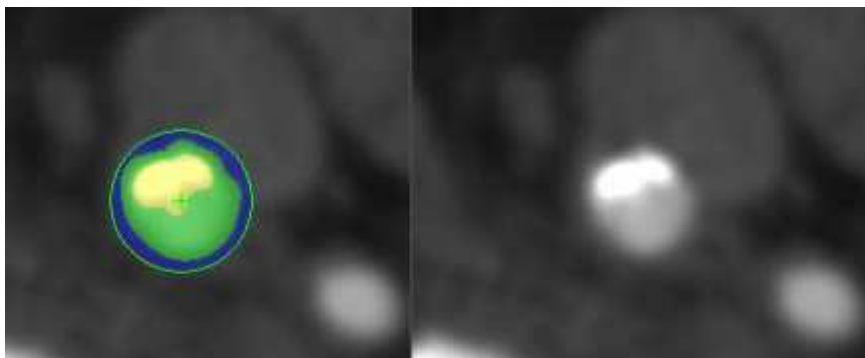
Das durchschnittliche Plaquevolumen der 27 untersuchten Patienten beträgt 1070mm<sup>3</sup>, bei einem Maximum von 4156mm<sup>3</sup>, einem Minimum von 139mm<sup>3</sup> und einer Standardabweichung von 818mm<sup>2</sup>.

### 3.2.3 Kalkanteile

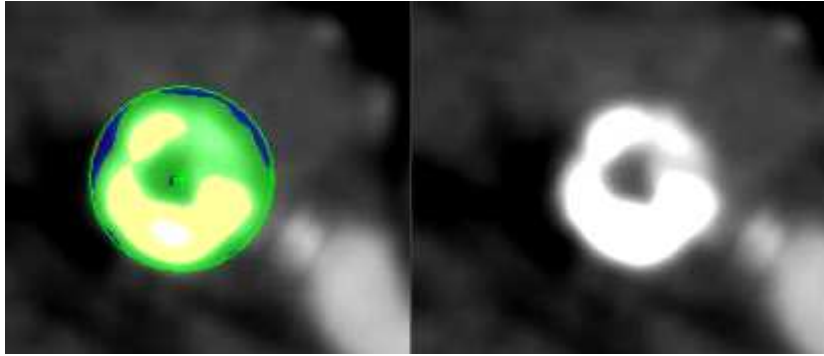


**Abb. 14:** Box-and-Whisker-Plot des Kalkvolumens der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche Kalkvolumen der 27 untersuchten Patienten beträgt  $139\text{mm}^3$ , bei einem Maximum von  $697\text{mm}^3$ , einem Minimum von  $0\text{mm}^3$  und einer Standardabweichung von  $178\text{mm}^2$ .

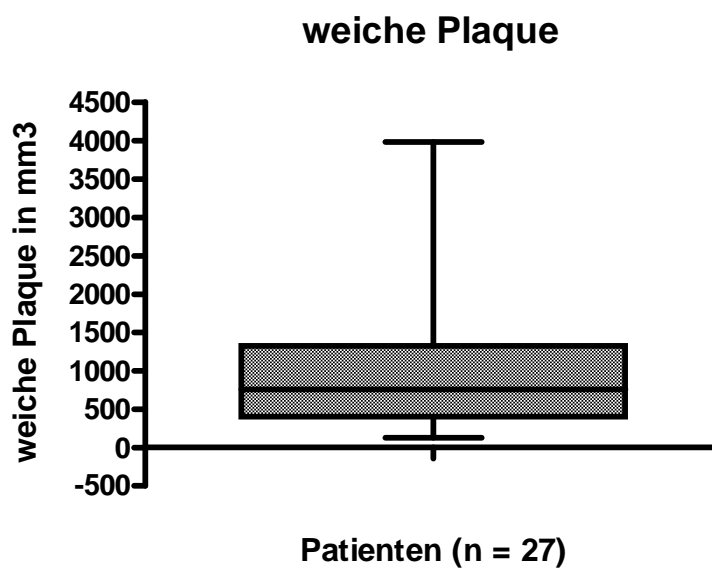


**Abb. 15:** kalkhaltige Plaque. Farbsegmentierte Segmentierung (links), Ansicht des Gefäßes ohne Farbkodierung (rechts). Kalk = gelb (520- 1500 HE); Lumen = grün (130- 519 HE); fibröse Plaque = blau (24- 129 HE).



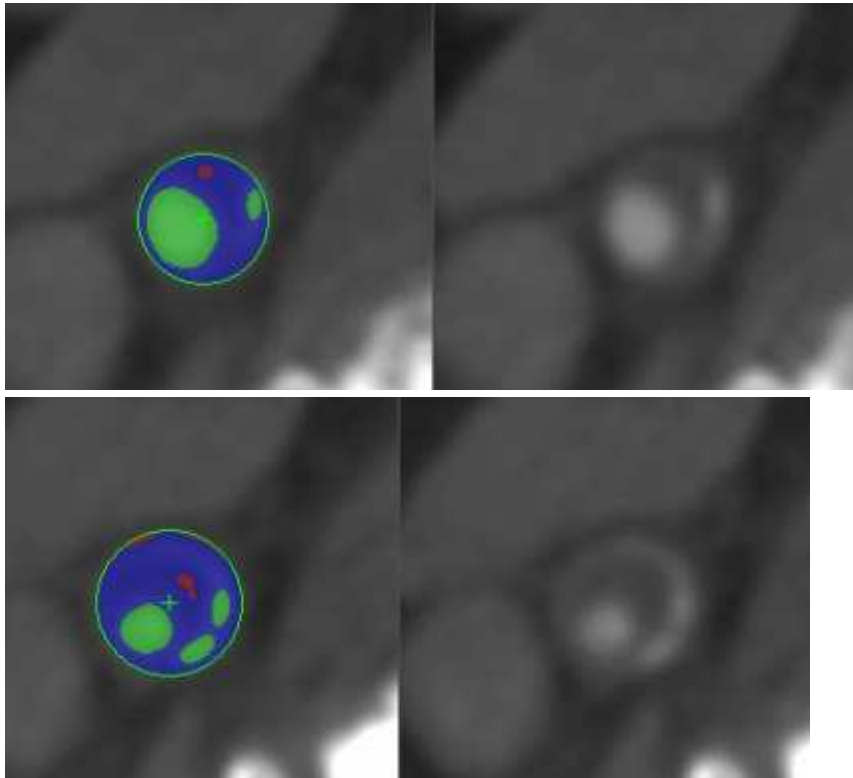
**Abb. 16:** kalkhaltige Plaque mit Zeichen einer Verknöcherung. Farbkodierte Segmentierung (links), Ansicht des Gefäßes ohne Farbkodierung (rechts). Kalk = gelb (520- 1500 HE); Lumen = grün (130- 519 HE); fibröse Plaque = blau (24- 129 HE).

### 3.2.4 Weiche Plaque



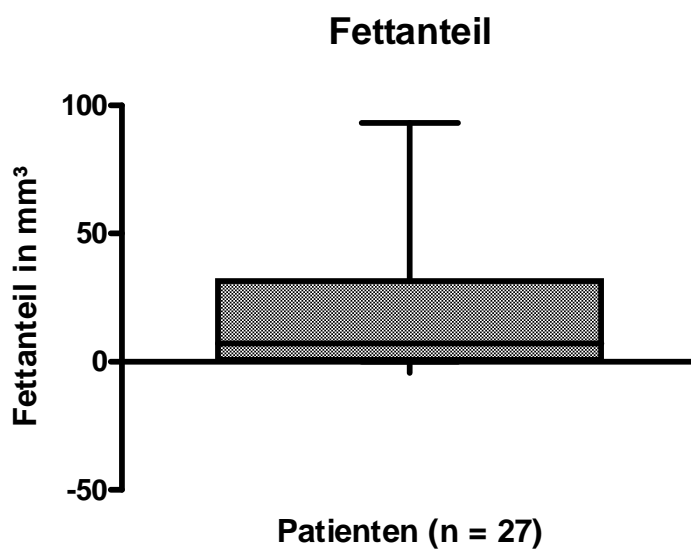
**Abb. 17:** Box-and-Whisker-Plot der weichen Plaque der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche weiche Plaquevolumen der 27 untersuchten Patienten beträgt  $930\text{mm}^3$ , bei einem Maximum von  $3982\text{mm}^3$ , einem Minimum von  $125\text{mm}^3$  und einer Standardabweichung von  $791\text{mm}^2$ .



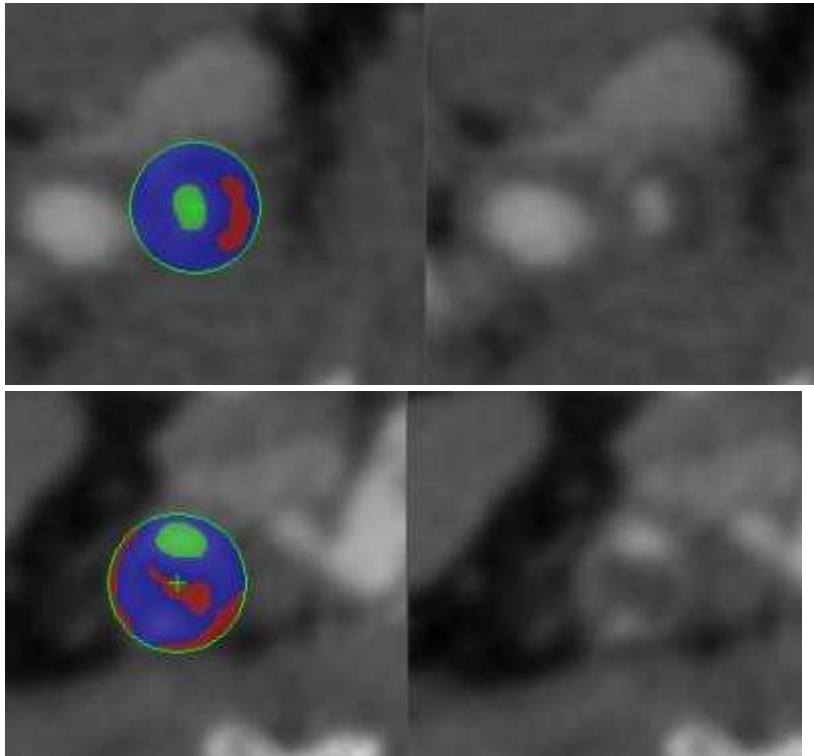
**Abb. 18:** weiche Plaque. Farbkodierte Segmentierung (links), Ansicht des Gefäßes ohne Farbkodierung (rechts). Lumen = grün (130- 519 HE); fibröse Plaque = blau (24- 129 HE); fettiger Plaque = rot (-100- +20 HE).

### 3.2.5 Differenzierung der weichen Plaque

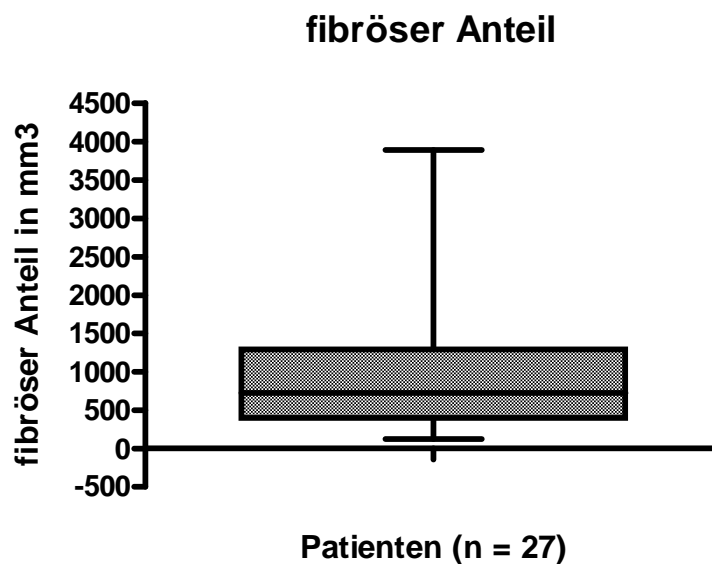


**Abb. 19:** Box-and-Whisker-Plot des Fettvolumens der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche Fettvolumen der 27 untersuchten Patienten beträgt  $16\text{mm}^3$ , bei einem Maximum von  $93\text{mm}^3$ , einem Minimum von  $0\text{mm}^3$  und einer Standardabweichung von  $22\text{mm}^2$ .



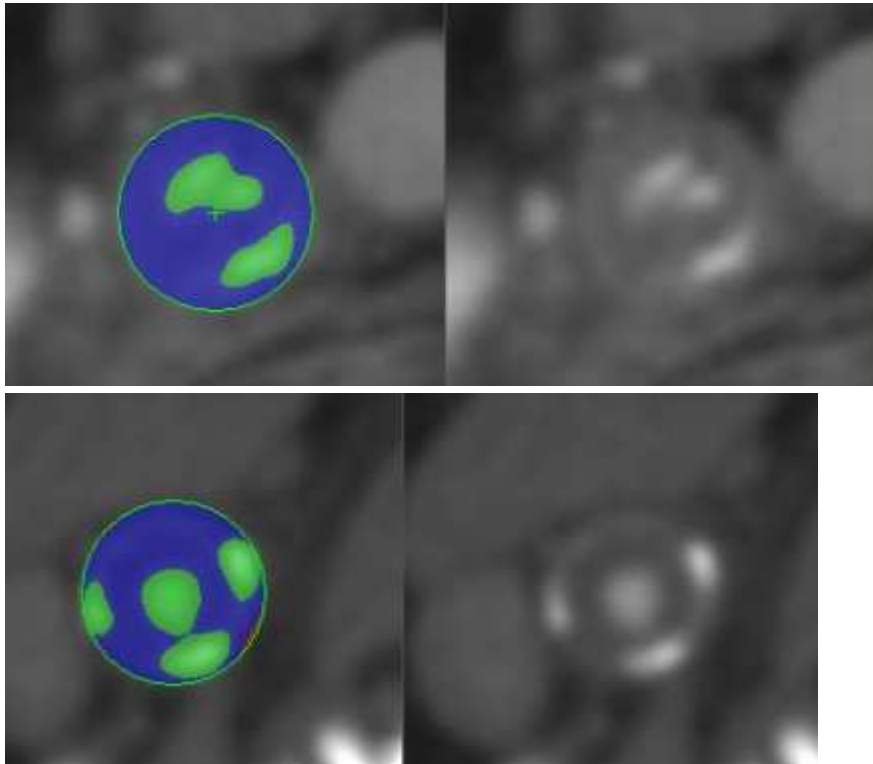
**Abb. 20:** fettige Plaque. Farbkodierte Segmentierung (links), Ansicht des Gefäßes ohne Farbkodierung (rechts). Lumen = grün (130- 519 HE); fibröse Plaque = blau (24- 129 HE); fettiger Plaque = rot (-100- +20 HE).



**Abb. 21:** Box-and-Whisker-Plot des fibrösen Volumens der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche fibröse Volumen der 27 untersuchten Patienten beträgt  $914\text{mm}^3$ , bei einem Maximum von  $3889\text{mm}^3$ , einem Minimum von  $125\text{mm}^3$  und einer Standardabweichung von  $773\text{mm}^2$ .





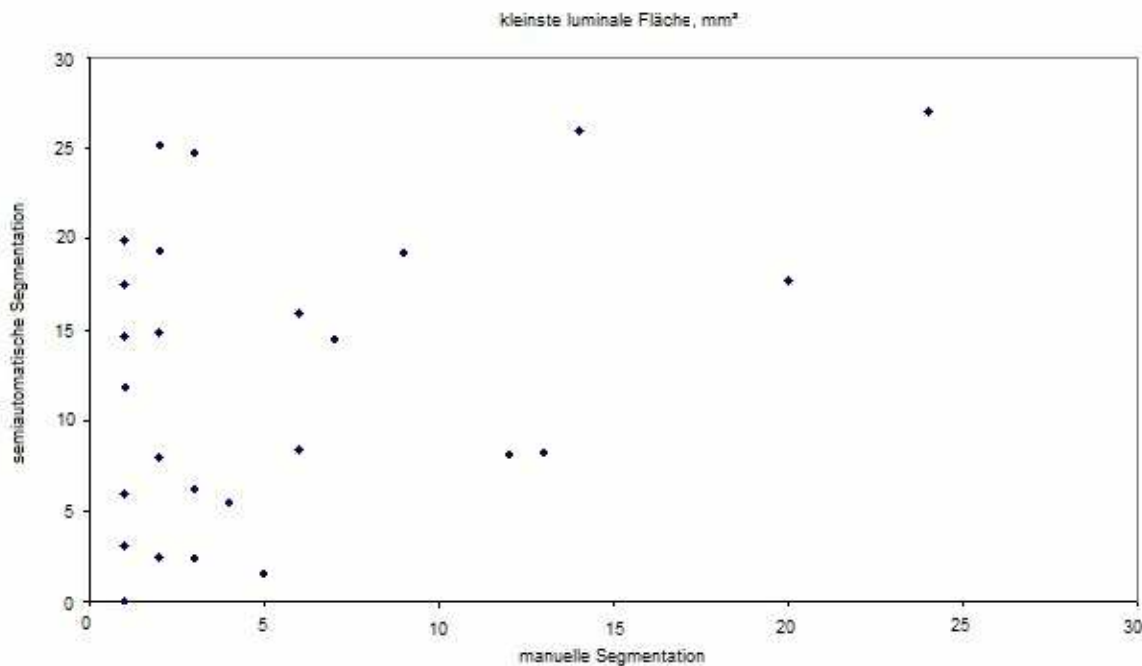
**Abb. 22:** fibröse Plaque. Farbkodierte Segmentierung (links), Ansicht des Gefäßes ohne Farbkodierung (rechts). Lumen = grün (130- 519 HE); fibröse Plaque = blau (24- 129 HE).

### 3.3 Vergleich mit manueller Messung

Zunächst ist festzustellen, dass die Querschnitte der manuellen Messung nicht mit denen der Softwaregenerierten übereinstimmen: Die Software zeigt eine Gefäßanalyse von einem Querschnitt senkrecht zur CPR-Ebene an, bei der Nachbearbeitung an der medizinischen Workstation ist dies jedoch ein transvers-axialer Schnitt, der somit von der Z-Achse abhängt und den Gefäßverlauf in Abhängigkeit von der Kopfneigung des Patienten und der jeweiligen Orientierung des Gefäßes im Raum zeigt. D.h., es ist zu erwarten, dass die Messungen der geometrischen Parameter leicht unterschiedliche Ergebnisse bringen während die Kompositionsanalysen nur als Summe der Einzelschnitte vergleichbar werden. Ein Vergleich einzelner Schnittbilder ist nicht möglich.

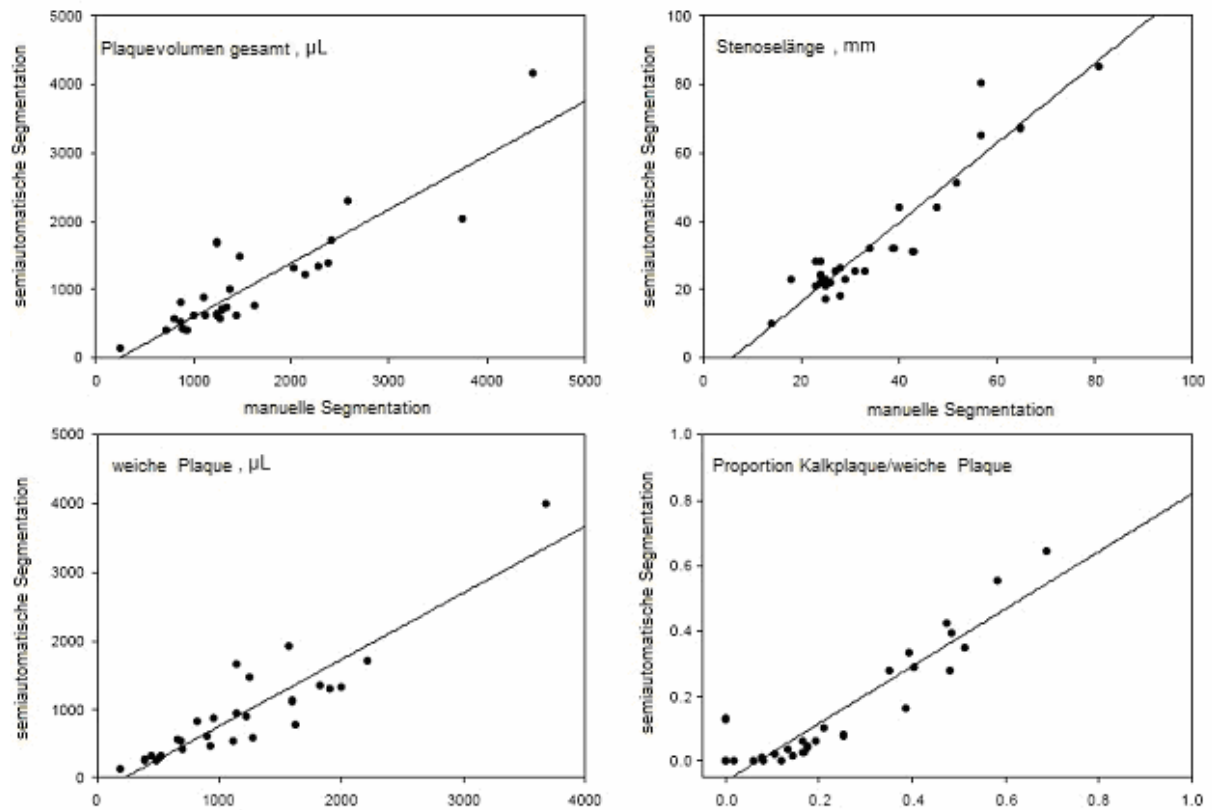
### 3.3.1 Morphometrische und Kompositionsdaten

Die vergleichende statistische Analyse der manuell und semiautomatisch ermittelten Daten des gesamten Plaquevolumens, des Anteils an weichem Plaque, die Stenosenlänge und die Proportion Kalkplaque/weiche Plaque zeigte eine gute Korrelation ( $r \geq 0,9$ ) und der Regressionskoeffizient unterscheidet sich nicht signifikant von dem erwarteten Wert 1 ( $p > 0,18$ ) (s. Abb. 24). Während sich die Korrelation der kleinsten luminalen Flächen als gering darstellte ( $r = 0,4$ ), betrug der Durchschnitt bei der manuellen Messung mit  $5,4 \text{ mm}^2$  signifikant weniger als die Hälfte, verglichen zur semiautomatischen Messung mit  $12,2 \text{ mm}^2$  ( $p < 0,0001$ ) (s. Abb. 23). Auch das Kalkvolumen zeigte eine gute Korrelation zwischen beiden Techniken ( $r = 0,94$ ), allerdings mit einem Regressionskoeffizient von  $0,39$ , der sich signifikant von dem erwarteten Wert 1 unterscheidet ( $p < 0,0001$ ).



**Abb. 23:** semiautomatische und manuelle Bestimmung der kleinsten luminalen Fläche

Die manuelle und semiautomatische (SurePlaque<sup>TM</sup>) Bestimmung der kleinsten luminalen Fläche zeigt keine Korrelation ( $r = 0,4$ )



**Abb. 24:** Korrelation des gesamten Plaquevolumens, des Anteils an weicher Plaque, der Proportion Kalkplaque/weiche Plaque und der Stenosenlänge der manuellen und semiautomatischen (SurePlaque™) Segmentation.

Die vergleichende statistische Analyse der erhobenen Datensätze zeigt eine gute Korrelation bei der Bestimmung des gesamten Plaquevolumens ( $r=0.9$ ), des Anteils an weicher Plaque ( $r=0.91$ ), die Proportion Kalkplaque/weiche Plaque ( $r=0.93$ ) und der Stenosenlänge ( $r=0.94$ )

## 4 Diskussion

In der CT-Diagnostik von Karotisstenosen kann die Segmentierung von Plaquebestandteilen ein wichtiges Element der Sekundärprävention im Schlaganfallmanagement sein. Die Verwendung von semiautomatischen Messmethoden in der Beurteilung umfangreicher Datensätze und komplexer Fragestellungen ist unter Berücksichtigung heutiger radiologischer Arbeitsumstände obligat.

Die vorgestellten Ergebnisse geben Aufschluss über die Reproduzierbarkeit, die Funktionsfähigkeit des Programms, auftretende Fehler und Probleme sowie den Zeitaufwand einer computergestützten Plaqueanalyse. Im Folgenden wird Stellung dazu genommen.

### 4.1 Softwarefunktion

#### 4.1.1 Tracking

Bei der Gefäßpfadfindung auf der Tracking Page zeigte sich in 20 von 27 Fällen, dass die vollständige Gefäßerkennung bzw. die Darstellung des Verlaufs von der ACC in die ACI nicht möglich war, wenn der Startpunkt in die ACC gesetzt wurde. In allen Fällen konnte die Software aber den Gefäßverlauf von kranial nach kaudal richtig erkennen. Es ist anzunehmen, dass bei der Gefäßverfolgung von kaudal nach kranial der für gewöhnlich spitzere Winkel an der Karotisbifurkation Grund für die unerwünschte Pfadfindung in die ACE ist.

Daher empfiehlt sich, für die manuelle wie die semiautomatische Bearbeitung, den Startpunkt in die ACI und nicht in die ACC zu setzen und das Gefäß von kranial nach kaudal zu verfolgen, um an der Karotisbifurkation sicher in die ACC zu gelangen.

Die Erkennung bzw. Bestimmung des korrekten Gefäßverlaufs durch die automatische Analyse ist jedoch auch bei der Gefäßverfolgung von kranial nach kaudal zum Teil problematisch. In neun von 27 Fällen wurde das Lumen nicht richtig

erkannt und ein Trackingpfad außerhalb des Gefäßes angezeigt, womit die Analyse ungültig wurde.

Dafür gibt es zwei wesentliche Gründe. Zum einen spielt das spärliche perivaskuläre Fettgewebe des Halses eine Rolle, zum anderen erschweren Gefäßverläufe mit Knick- und Schleifenbildungen das semiautomatische Tracking. Es ist anzumerken, dass die evaluierte Software ursprünglich für die Beurteilung von Koronargefäßen geschrieben worden ist. Während die A. coronariae cordis zusammen mit den rückführenden Venenstämmen in Fettgewebe eingebettet sind, welches für die Software einen Anhaltspunkt für die Gefäßerkennung darstellt, verläuft die A. carotis in einer Gefäß- Nervenstraße mit nur spärlichen perivaskulären Fettgewebe in einer engen anatomischen Beziehung zur V. jugularis interna und dem M. sternocleidomastoideus.

In einem Bericht von Hein et al. (2006) über erste Erfahrung mit der Sure Plaque Software bei der Evaluation von Koronargefäßen wird ebenfalls über eine suboptimale automatische Pfadfindung, als ein Problem der Software berichtet. Allerdings ist hier weniger die falsche Gefäßerkennung, als vielmehr eine unvollständige bzw. insuffiziente Segmentation durch eine unterschiedliche Zentrierung des Pfades innerhalb des Koronargefäßes genannt. Insbesondere bei der Gefäßanalyse kann es passieren, dass epikardiales Fettgewebe fälschlicherweise der Gefäßwand zugeordnet wird.

Eine einfache Lösung dieses Problems besteht in einer manuellen Korrektur der einzelnen Schichten, allerdings ist dies zeitaufwendig.

Ein weiteres Problem für die spätere Gefäßanalyse ist die Entstehung von Längsschnitten, als Folge eines insuffizienten Trackings (siehe Punkt 3.1.1.1). Um später in der summarischen Darstellung auf der CPR-Seite den Gefäßverlauf akkurat abzubilden, ist es wichtig, die Tracking-Punkte einheitlich in die Gefäßmitte zu setzen bzw. ist auf eine „harmonische“ Punktverbindungsline zu achten, bevor die Analyse der Gefäßparameter erfolgt. Ist dies nicht der Fall, muss ggf. eine manuelle Ausbesserung einzelner Punkte auf der Tracking Page erfolgen.

Um das Problem einer möglichen falschen Lumenerkennung weitestgehend zu vermeiden, sollte man im Displaymodus vom sagittalen Schnittbild auf den SA-Bildschirm wechseln. Hier besteht dann die Möglichkeit, in einem Abstand von 3 mm jeden Punkt einzeln manuell in das Gefäß zu setzen. Trotzdem kann es bei höchstgradigen Stenosen zu einem fehlerhaften Tracking im 3-mm-Intervall kommen.

Dies lässt sich nur durch geringgradiges Verschieben des letzten prinzipiell richtigen Punktes korrigieren.

#### **4.1.2 Gefäßanalyse**

Bei der Gefäßanalyse auf der CPR-Seite sind fehlerhafte Funktionen aufgefallen, die die Messergebnisse für den Vergleich mit der manuellen Segmentierung zum größten Teil nicht beeinflusst haben, jedoch einen größeren Zeitaufwand bedingten. Die unter 3.1.1.2 genannten Punkte der fehlerhaften ROI Funktion ließen sich alle durch Löschen des vorgegebenen ROI und eine manuelle Festlegung der Gefäßgrenzen beheben. Der letzte Punkt unter 3.1.1.2 könnte allerdings Einfluss auf die Messergebnisse genommen haben. Hier zeigte sich, dass eine graphisch dargestellte Plaque nicht mit dem numerischen Ergebnis übereinstimmte. Es ist aber anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht wesentlich verfälscht wurden, da es sich um optisch sehr kleine Plaqueanteile handelte, dessen numerisches Ergebnis 0 war. Jedoch sollte diese Auffälligkeit nicht unerwähnt bleiben.

#### **4.1.3 Fehlklassifikationen der Gefäßbestandteile**

Aufgrund von Partialvolumenartefakten und einer reinen grauwertbasierten Zuordnung der Farbkodierung kommt es zu einer offensichtlichen Fehlklassifikation von Gefäß- und Plaquebestandteilen. Die für die Gefäßanalyse verwendete Voxelgröße ist abhängig von der Schichtdicke des CT-scans und der IN-Plane-Matrix. Trotz einer Schichtdicke von 1mm können verschiedenen Gewebsstrukturen mit unterschiedlichen Dichten Bestandteil dieses Voxels sein und den Absorptionskoeffizient an dieser Stelle verändern. Dies hat zur Folge, dass die reale Form und Dichte des Gefäßes an dieser Stelle durch die HE abhängige Farbkodierung falsch dargestellt wird. Abb. 15 zeigt eine kalkhaltige Plaque, bei der es durch ein Partialvolumenartefakt zur farbkodierten Darstellung eines „Pseudolumens“ kommt. Im Vergleich zur nicht farbkodierten Darstellung erscheint das Lumen größer. Abb. 16 zeigt ebenfalls einen Gefäßsaum um die Kalkspange. Dieser würde in der nicht farbkodierten Darstellung als Kalk interpretiert werden. Auch das Festlegen eines fixen HE Intervalls für die farbkodierte Darstellung des Lumens und der Plaquebestandteile kann zu einer Fehlklassifikation, bzw. zu einer unterschiedlichen Interpretation der Plaquebestandteile führen. Die farbkodierte

Lumendarstellung in Abb 18. und Abb. 22 zeigt randständig weitere Lumen. Diese würden bei der manuellen Segmentation am ehesten als Kalk gedeutet werden. Durch das hohe fixe HE-Intervall für das Lumen werden Dichtewerte bis 519 HE noch als Lumen gewertet. Diese HE könnten aber bereits Kalk darstellen (s. Punkt 4.3 und 4.4). Sowohl die Partialvolumenartefakte, als auch das fixe Hounsfieldintervall der einzelnen Gefäßbestandteile haben aber nichtsdestotrotz in der Summe der Gefäßanalyse keinen wesentlichen Einfluss auf die Messergebnisse genommen. Die vergleichende statistische Analyse zeigt in Abb. 24 eine gute Korrelation zwischen manueller und semiautomatischer Segmentierung der Plaquebestandteile und der Stenosenlänge.

## 4.2 Zeitaufwand

Ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 49 min für die semiautomatische Stenosemessung wäre für einen klinischen Betrieb wesentlich zu lang und würde keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der herkömmlichen Methode bringen. Allerdings ist nicht nur die Pfadfindung und die Kontrolle der automatischen Segmentierung jeder einzelnen Schicht in die Zeitmessung einberechnet, sondern auch die Übertragung der numerischen Werte in eine Exceltabelle. Da zur klinischen Beurteilung der Karotisstenose aber vielmehr ein Gesamtüberblick über Grad und Morphologie entscheidend ist als die numerischen Ergebnisse zu Studienzwecken, könnte dieser Aspekt als ein limitierender Zeitfaktor vernachlässigt werden. Für die Arbeit mit der Software wäre es jedoch empfehlenswert, einen einfachen mathematischen Schritt zu programmieren, der die Plaquesumme der einzelnen Bestandteile über die Gesamtlänge der Stenose berechnet. Zudem sollte der Bediener zu Beginn aufgefordert werden, Anfang und Ende der Stenose festzulegen, um u.a. eine schnelle Errechnung zu ermöglichen. Aber auch die ungenügende ROI-Funktion (siehe Punkt 3.1.1.2) verlangte häufig eine manuelle Korrektur, die mit einem höheren Zeitaufwand verbunden ist. Da jede Schicht auf eine korrekte Zentrierung und Gefäßumrandung überprüft werden muss und ggf. mit Hilfe des ROI verbessert wird, wäre es sehr wichtig, diese Funktion bedienerfreundlicher zu gestalten. Allerdings ist auch hier zu erwähnen, dass für diese Arbeit eine sehr

genaue Gefäßumrahmung, für den Vergleich mit der manuellen Methode, von Nöten war. Um die Plaquemorphologie, im Hinblick auf eine Risikoabschätzung schnell zu beurteilen, könnte die ROI-Funktion dennoch ausreichend sein, insbesondere wenn das Hauptaugenmerk auf den fettigen und kalkhaltigen Bestandteilen liegt. Es wäre möglich den ROI von vornherein in einer Größe zu wählen, die über den Gefäßrand hinaus läuft. Damit wäre gesichert, dass alle Gefäßbestandteile Inhalt des ROI sind, somit allerdings auch Gewebe, welches nicht der A. carotis zu zuordnen ist. Diese Gewebeteile würden ebenfalls der Farbkodierung unterliegen. Für den Benutzer sollte es aber trotz des vergrößerten ROI erreichbar sein, das reale vom erweiterten Gefäß zu unterscheiden. Auf der CPR Seite ist eine parallele Abbildung vom farbkodierten und unbearbeiteten axialen Schnitt ausführbar (s. Abb. 3). Für einen erfahrenen Untersucher sollte mit Hilfe dieser vergleichenden Abbildung eine schnelle Zuordnung der farblich markierten Regionen möglich sein. Insofern könnte auch dieser Aspekt eine Zeitersparnis bringen. Eine weitere erdenkliche Möglichkeit wäre, die Farbkodierungsintervalle um einen Punkt zu erweitern, um das perivaskuläre Gewebe anders farblich zu markieren. Dies würde allerdings voraussetzen, dass die Dichtwerte auch in einem anderen Intervall liegen, wovon vorerst nicht ausgegangen werden kann.

Der durchschnittliche Zeitaufwand von 49 min ließe sich für eine reine plaquemorphologische Charakterisierung auch mit der vorliegenden Software Version deutlich reduzieren. Dennoch würde sich bei einer Verbesserung der oben genannten Punkte die Arbeit zeitsparender und effizienter gestalten lassen. Denn gerade für weitere Studienzwecke birgt diese Software ein hohes Potential. So könnte es beispielsweise für pharmakologische Studien von Interesse sein, eine Plaqueveränderung durch eine medikamentöse Therapie zu beurteilen, wobei ein genaues numerisches Ergebnis wieder an Bedeutung gewinnen würde.

### 4.3 Schwellenwertbestimmung für die Kompositionsanalyse

Aufgrund der in der Einleitung genannten Gründe kommt der Bestimmung und Beurteilung der Komposition einer Plaque ungleich größere Bedeutung zu als den geometrischen Parametern. Es ist hierbei davon auszugehen, dass die Dichtewerte



von Plaqueanteilen bzw. normaler Gefäßwand interindividuell normal verteilt, d.h. konstant sind. Variabel ist jedoch die Dichte des Blut-KM-Gemisches.

Die Schwellenwertbestimmung ist ein erster Schritt der semiautomatischen Plaqueevaluation. Hierfür wird auf der Setting Page das HE-Intervall für die Farbkodierung des Lumens, des Kalkanteils, der fibrösen sowie fettigen Plaque bestimmt. Diese Maßnahme ist von entscheidender Bedeutung und verantwortlich für die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Messergebnisse.

#### **4.3.1 Lumen**

Die Dichtewerte des Blut-KM-Gemisches sind wesentlich abhängig von der Herzfunktion des Patienten, aber auch vom Kontrastmittel selbst, d.h. dessen Jod-Konzentration, des applizierten Volumens sowie der Injektions-Geschwindigkeit. Insofern könnte es wichtig sein, die HE-Schwellenwerte für das Gefäßlumen für jeden Patienten individuell anzupassen. Dementsprechend müssten sich allerdings ggf. auch die Grenzwerte für die anderen Segmentationsparameter verschieben, was nicht gewollt sein kann. Wie in 2.6.1 beschrieben, wurde die Überschneidung von 30 HE nach oben kategorisch dem Kalk sowie die 86 HE nach unten dem Lumen zugerechnet.

Eine optimale Gefäßkontrastierung scheint demnach ein Schlüsselement für die softwaregestützte Gefäßanalyse zu sein. Aber auch bei der Plaqueanalyse und insbesondere der Stenosegradabschätzung mittels manueller Segmentierung hängt die Genauigkeit einer Messung vom Dichtewert des Blut-Kontrastmittelgemisches ab (Claves et al. 1997). In der Literatur wird eine Dichteanhebung zwischen 150- 200 HE empfohlen (Claves et al. 1997, Hittmair et al. 1999).

Weitere Empfehlungen von Toshiba präsentierten für das Lumenintervall HE von 130 bis 350 bzw. 150 bis 300 HE. In unserer Studie war durch die retrospektive Auswertung der Daten die Dichteanhebung nicht zu beeinflussen. Dementsprechend war es auch nicht möglich, diesem Vorschlag exakt nach zu gehen. Allerdings konnten die Dichtewerte im unteren Bereich den Empfehlungen angepasst werden.

In unserem Patientenkollektiv ergaben die Messungen des Blut-Kontrastmittelgemisches im oberen Bereich zum Teil deutlich höhere Werte, mit einem Maximum von 553 HE und einem Mittelwert von 369 HE. Durch die getroffene Entscheidung eines fixen Dichtebands für das Lumen könnten insbesondere bei sehr

hohen Dichtewerten über 400 HE, die sich dem Band für Kalkanteile annähern, kalkdichte Plaqueanteile dem Lumen zugeschlagen werden.

Als Lösungsansatz wäre es vorstellbar, einen Schritt in die Software zu implementieren, der den Bediener auffordert, eine ROI in das Gefäß zu legen, was dem Programm erlauben würde, die Dichte individuell bei jedem Patienten zu messen und die Schwellenwerte für die Lumenerkennung entsprechend im Einzelfall zu variieren.

#### **4.3.2 Schwellenwertbestimmung für die Plaqueanteile**

Die Bestimmung der Schwellenwerte für die fettigen, fibrösen und kalzifizierten Plaqueanteile erfolgte, wie oben beschrieben, in Anlehnung an das Blut-Kontrastmittelgemisch und Empfehlungen von Toshiba Medical Systems (siehe Tabelle 3 und 4).

In der Literatur scheint die genaue mittlere Dichtewertbestimmung für die einzelnen Plaquebestandteile noch nicht abschließend geklärt zu sein. Estes et al. haben 1998 als eine der ersten die Möglichkeit beschrieben, die Plaquemorphologie mittels Einzel-Schicht-Tomographen zu charakterisieren. Sie konnten einen signifikanten Unterschied für die mittleren Schwellenwerte von fettigen und fibrösen Plaqueanteilen zeigen (fettig:  $39 \pm 12$  HU; fibrös  $90 \pm 24$  HU,  $p < 0.0001$ ). Walker et al. (2002) sahen allerdings mit dem Einzel-Schicht-Tomographen nicht die Möglichkeit eine sichere Unterscheidung zwischen fibrös und fettig zu treffen. Die Weiterentwicklung von Mehrschichttomographen ließ aber aufgrund von dünneren Schichtbildern, geringeren Bewegungs- und Teilvolumenartefakten präzisere Aussagen über die Plaquekomposition vermuten. Mehrere Studien über die nicht-invasive Plaquecharakterisierung von Koronargefäßen haben Mehrschicht-Tomographen mit dem intrakoronaren Ultraschall als Goldstandard verglichen und eine gute Korrespondenz zwischen Echogenität und Plaquedichte gefunden (Leber et al. 2004, Schroeder et al. 2001b). Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Plaquedichte für fettige, fibröse und kalkhaltige Plaque dargestellt werden ( $49 \pm 22$  HU (14-82),  $91 \pm 22$  HU (34-125),  $391 \pm 156$  HU (162-820);  $p < 0.02$ ) (Leber et al. 2004), ( $14 \pm 26$  HU (-42- 47),  $91 \pm 21$  HU (61-112),  $419 \pm 194$  HU (126-736)  $p < 0.0001$ ) (Schroeder et al. 2001b). In einer weiteren Studie von Schroeder et al. (2004) wurde die Plaquezusammensetzung der Koronargefäße mittels Mehrschichttomographen

evaluiert, die Dichte der Plaquebestandteile gemessen und mit histologischen Schnitten verglichen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen fettigen, fibrösen und kalzifizierten Dichteanteilen ( $42 \pm 22$ ,  $71 \pm 21$ ,  $715 \pm 328$ ), ( $P < 0.0001$ ). Mit der Weiterentwicklung von Mehrschichttomographen wurde auch eine verbesserte Plaqueanalyse erhofft. Sun et al. (2008) führten ihre Studie mit einem 64-Zeilen-CT durch und haben versucht, neben fibrösen und Kalkelementen den fettigen Bereich zu differenzieren. Hierfür verwendeten sie die SurePlaque™ Software und verglichen die Daten mit dem intrakoronaren Ultraschall. Mit den Dichtewerten von  $72 \pm 36$  für Fett,  $90 \pm 27$  für fibrös und  $772 \pm 251$  für Kalk konnte auch hier ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p < 0.01$ ). Die weitere Unterteilung des fettigen Abschnittes konnte aber kein signifikantes Ergebnis liefern ( $79 \pm 34$ ,  $72 \pm 36$ ).

Auch die Plaqueevaluierung von Karotisstenosen mittels Mehrschicht CT brachte ähnliche Ergebnisse hervor, wie de Weert et al. (2006) darboten. Sie verglichen zunächst in einer in vitro und später auch in einer in vivo Studie die CT-Daten eines 16 Zeilen Tomographens mit histologischen Schnitten und präsentierten einen signifikanten Unterschied der HE der drei Hauptplaquekomponenten sowie zwischen der fettigen und fibrösen Plaquedichte (de Weert 2005:  $45 \pm 21$ ,  $79 \pm 29$ ,  $960 \pm 491$  HU;  $P < 0.001$ ) (de Weert et al. 2005); (de Weert 2006 :  $25 \pm 19$ ,  $88 \pm 18$  ;  $P < 0.001$ ) (de Weert et al. 2006). In einer jüngeren Studie von Wintermark et al. (2008b) wurde, wie auch bei der Koronargefäß Studie von Sun et al.(2008), nicht nur die Evaluierung fettig, fibrös und kalkhaltig vorgenommen, sondern auch die Eventualität eines CT untersucht, die fettige Plaque nach dem Konzept der „vulnerablen Plaque“ in seine Bestandteile zu differenzieren. Auch hier wurde ein Computerprogramm, ähnlich der SurePlaque™ Software, zur automatisierten Segmentierung verwendet und die Ergebnisse mit histologischen Schnitten verglichen. Die Kalkdetektion war in Konkordanz zu anderen Autoren aufschlussreich (Estes et al. 1998, Oliver et al. 1999, Sun et al. 2008). Eine weitere Differenzierung der fettigen Bestandteile auf der Basis von Dichtewerten scheint jedoch, auch wie Sun et al. (2008) beschreibt, aufgrund von Überlappungen der HE- Werte nicht möglich.

Die Karotis- sowie Koronarstudien konnten realistische Dichteunterschiede der Plaquebestandteile fettig, fibrös und kalkhaltig illustrieren, wohingegen eine weitere Differenzierung des fettigen Anteils zunächst nicht ausführbar scheint. Trotz dieser

einheitlichen Erkenntnis unterscheiden sich aber die durchschnittlichen HE- Werte in jeder Studie.

Die Gründe der unterschiedlichen HE- Werte sind vielfältig:

- 1) Ein Grund für die Streuung der mittleren Dichtewerte sind u.a. die CT Scanner verschiedener Hersteller, die in ihren Abschwächungswerten variieren können (Nelson et al. 2005). Außerdem wurden in den Studien vom Einzel-Schicht- bis zum 64-Zeilen-Mehrschicht-Tomographen verschiedene Scanner-Generationen verwendet, die nicht nur eine verringerte Untersuchungszeit und ein größeres Untersuchungsvolumen während einer Rotation erlauben, sondern v.a. auch, durch die dünneren Schichten, eine verbesserte Auflösung ermöglichen und damit verbunden eine Reduzierung der Bewegungs- und Teilvolumenartefakte.
- 2) Auch die Kontrastmittelkonzentration, bzw. die Dichteanhebung des Lumens kann Einfluss auf die mittlere HE-Bestimmung der Plaquebestandteile nehmen. Insbesondere die fettige und fibröse Plaque scheint durch eine höhere Dichte des KM beeinflusst zu werden. Schroeder et al. (2001a) haben in einer Phantomstudie gezeigt, je höher die KM-Konzentration ist, desto höher ist auch die gemessene Plaquedichte. Auch in den oben genannten Studien könnte dies ein Grund für die unterschiedlichen HE-Werte sein. In der Studie von Sun et al. (2008) beispielsweise ist die durchschnittlich gemessene Plaquedichte höher als bei Leber et al. (2004), wobei Sun eine KM-Konzentration von 370mg I/mL und Leber eine Konzentration von 300mg I/mL verwendet hat.
- 3) Es ist auch davon auszugehen, dass v.a. sehr große Kalkareale Blooming-Artefakte hervorrufen, die die weichen Plaqueanteile überschatten können (de Weert et al. 2006).
- 4) Es sind jedoch auch die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse, die Herzfunktion sowie die Struktur der Stenose jedes einzelnen Patienten, die die Parameter der mittleren Dichtemessung beeinflussen. So variieren beispielsweise die Abschwächungswerte infolge einer zunehmenden Aufhärtung des verwendeten Strahlenspektrums bei Patienten mit großem Körperumfang (Nelson et al. 2005).

Wenn davon auszugehen ist, dass die Dichtewerte von Plaqueanteilen bzw. normaler Gefäßwand interindividuell normal verteilt, d.h. konstant sind, diese aber

durch verschiedene Parameter beeinflusst werden können, müssen diese auch bei der Evaluierung berücksichtigt werden. Von besonderem Interesse sollten hierbei eine zu hohe Lumendichte, Teilvolumen- und Bloomingartefakte bei großen Kalkarealen sein. Als Voraussetzung wäre dabei zunächst auf eine optimale Gefäßkontrastierung zu achten. Als Lösungsansatz für dennoch zu hohe Maximalwerte wäre es vorstellbar eine Funktion in die Software zu implementieren, die in jeder Schicht die durchschnittlichen HE-Werte der Gefäßbestandteile anzeigt und ggf. bei zu hohen Werten diese anders farblich kennzeichnet. Der Benutzer sollte dann die Möglichkeit haben, mit einem ROI die Fläche zu verändern und dadurch einem andern Gefäßanteil zuzuordnen oder bestimmte Areale als mögliche Artefakte zu markieren.

Auch wenn die exakte Dichte einzelner Plaquekomponenten, insbesondere die Differenzierung der fettigen Plaque schwer zu bestimmen ist, können jedoch sichere Aussagen über hypo- und hyperdense Strukturen gemacht werden, auch im Hinblick auf eine Risikoabschätzung. Serfaty et al. (2006) korrelierten an Hand von 106 Karotiden die Dichte der Plaque im Bifurkationsbereich mit kürzlicher neurologischer Symptomatik und zeigten, dass es sich bei niedrigerer Plaquedichte wahrscheinlicher um eine symptomatische Stenose handelt. 43% der Probanden mit HE <23 zeigten Symptome, im Vergleich dazu nur 3,8% mit einer Gewebedichte von >49 HE. Sie errechneten ein RR von 1,5 pro 10 Einheiten niedriger Plaquedichte. Walker et al. (2002) berichten ebenfalls über eine geringere Plaquedichte bei symptomatischen Patienten und zeigten eine umgekehrte Relation zwischen gemessenen HE und Größe des Lipidkerns. Auch Oliver et al. (1999) berichten, dass eine verminderte Plaquedichte mit einer histologischen Instabilität assoziiert sein könnte.

Eine genaue Differenzierung der fettigen Plaque ist mit der momentanen Version der SurePlaque™ Software, aufgrund der Überlappung von HE-Werten, nicht möglich. Eine exakte Bestimmung der Dichtewerte scheint dafür erforderlich, was aber nicht Ziel dieser Arbeit war. Nichtsdestotrotz ist es mit der SurePlaque™ Software aber möglich eine Risikoabschätzung der Stenose auf der Basis von hypo- und hyperdensen, bzw. geringer und hoher Plaquedichte vorzunehmen.

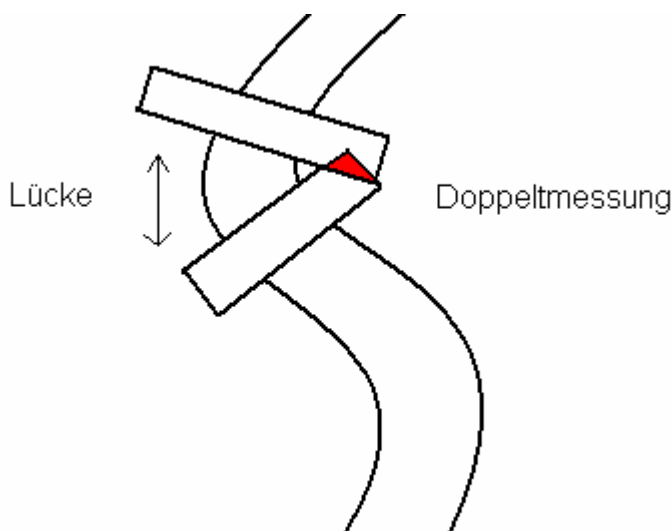
#### 4.4 Vergleichbarkeit mit der manuellen Segmentierung

Die Ergebnisse in Abb. 24 zeigen eine gute Korrelation der Werte des Plaquevolumens (gesamt), der Stenosenlänge, der weichen Plaque sowie der Kalkplaque/ weiche Plaque Proportion. Der Vergleich der kleinsten luminalen Flächen zeigt allerdings keine Korrelation (Abb.23).

Abweichende Ergebnisse der Plaquevolumina sind aber dennoch auf die leicht unterschiedlichen Stenosenlängen zurückzuführen, die letzten Endes das Volumen mitbestimmen. Weitere Aspekte können den Vergleich beeinflussen. Es ist z.B. aufgefallen, dass in der SA-Schnittebene, die von der Software für die Berechnung verwendet wird, ein getrenntes Lumen auf der Höhe der Karotisbifurkation zum Teil erst ein bis zwei Schnitte später als in der axialen Schnittebene zu differenzieren war. Hierdurch wurde v.a. das Volumen der fibrösen Bestandteile erweitert, was einen erhöhten Wert der weichen Plaque zur Folge hat. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der semiautomatischen Analyse, durch die Querschnittsdarstellung in der SA-Ebene, zu Doppelmessung bzw. Lücken bei der Messung kommt Abb. 25. Da die Gefäße in der Regel jedoch erst über weite Verläufe ihre Richtung ändern und die Ergebnisse eine gute Korrelation zwischen manueller und semiautomatischer Methodik zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass die Messergebnisse nicht wesentlich beeinflusst wurden. Des Weiteren ist auch die Schwellenwertbestimmung, wie oben beschrieben, das entscheidende Kriterium für die Messergebnisse der semiautomatischen Segmentierung. Wie die Ergebnisse in Abb. 23 zeigen, wurde das Lumen in den meisten Fällen überschätzt, was wahrscheinlich auf die Festlegung eines fixen Intervalls für die HE-Werte des Lumens zurückzuführen ist. Hierdurch wurden KM-Werte im unteren Bereich fälschlicherweise nach oben hin erweitert und KM-Werte im oberen Bereich nach unten, was die Messung eines größeren Lumens bewirken kann. In zwei Fällen wurde von der Software aber eine totale Okklusion mit einer luminalen Fläche von 0 mm<sup>2</sup>, im Vergleich zu 1mm<sup>2</sup> manueller Messung, errechnet. Die Erklärung hierfür könnte in der unterschiedlichen Schnittebene liegen.

Bei der manuellen Segmentierung erfolgte die Plaquebestimmung durch eine visuelle Beurteilung des Untersuchers mit Hilfe einer best möglichen Fenstereinstellung. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass diese Methode untersucherabhängiger ist als die der semiautomatischen Analyse (Sun et al. 2008).

Sowohl für eine genauere Bestimmung der Kalkdichte (Abb. 16 Punkt 4.6), als auch für eine weitere Differenzierung der weichen Plaque in fettig und fibrös scheint die Farbkodierung der Software hilfreich zu sein (Abb. 18 und 20, Punkt 4.5).



**Abb. 25:** Modell SA-Ebene

Die Gefäßanalyse der semiautomatischen Segmentierung erfolgt von einem Querschnitt, senkrecht zur CPR-Ebene

#### 4.5 Bedeutung der Lipidkerndetektion

Unabhängig von der luminalen Enge einer Karotistenose sind weiche Plaques wichtige Risikoindikatoren für zerebrovaskuläre Ereignisse, wie z.B. dem Schlaganfall. Heutzutage ist aber eine weitere Differenzierung der weichen Plaque für eine genauere Risikostratifizierung vonnöten. Es ist bekannt, dass besonders vulnerable Plaques mit einem großen nekrotischen Lipidkern, bedeckt von einer dünnen fibrösen Kappe, als instabil und rupturgefährdet gelten (Bassiouny et al. 1997, Biasi et al. 2004, Seeger et al. 1995, Gronholdt 1999). Demnach wäre ein diagnostisches Verfahren zur Karotisevaluierung vorteilhaft, welches die Unterteilung einer Plaque in fettige und fibröse Anteile erlaubt. Bei der herkömmlichen Methode der manuellen Segmentierung ist dies zwar, wie bei der SurePlaque<sup>TM</sup> Software auf der Basis von unterschiedlichen Dichtewerten theoretisch möglich, da das

menschliche Auge aber nur eine begrenzte Anzahl von Graustufen Unterscheiden kann und weitere Faktoren wie Umgebungslicht, Monitor und Fenstertechnik, neben den technischen Limitationen von Auflösung, Artefakten und Weichteilkontrast die Befundung beeinflussen, ist dies eine besondere Herausforderung für den Untersuchenden. Für den Vergleich der manuellen und semiautomatischen Segmentation wurde daher lediglich zwischen weichen und kalkhaltigen Plaqueanteilen unterschieden. Mit der SurePlaque™ Software war es jedoch aufgrund der farblich kodierten HE möglich, die Evaluation um diesen Punkt zu erweitern. Wie in den Abbildung 18 und 20 dargestellt, ist die weiche Plaque in fettig und fibrös unterteilt. Inwiefern sich diese Ergebnisse der wahren Struktur annähern, kann anhand dieser Studie allerdings nicht gezeigt werden. Dazu wären vergleichende MR- oder Histologiestudien notwendig. Zudem ist die Schwellenwertbestimmung auch hier das entscheidende Kriterium für die Differenzierung der weichen Plaque (s. Punkt 4.3.2). Es ist aber davon auszugehen, dass eine Risikoabschätzung auf der Basis niedriger Plaquedichte, wie von Serfaty et al. (2006) und Walker et al. (2002) beschrieben, mit dieser Software möglich ist. Die Bedeutung des Lipidkerns ist u.a. auf die fettreichen Makrophagen, den sog. Schaumzellen, zurückzuführen. Diese exprimieren u.a. den prokoagulierenden „Tissue Factor“, der bei Kontakt mit dem Blut eine Thrombosebildung auslöst (Wilcox et al. 1989, Libby 1995). In diesem Zusammenhang zeigt die fibröse Kappe ihren enormen Einfluss auf ein thromboembolisches Geschehen. Sie stabilisiert die Plaque und verhindert, dass der „Tissue factor“ und andere Bestandteile des Lipidkerns mit dem Blut in Kontakt treten (Libby 1995). Es scheint, dass besonders die Dicke der fibrösen Kappe Einfluss auf die Stabilität der Plaque und damit auf eine neurologische Symptomatik nimmt (Devuyst et al. 2005, Yuan et al. 2002). In einer MRT-Studie von Yuan et al. (2002) beispielsweise, zeigten 70% der Patienten mit einer Plaqueruptur und 50% mit einer dünnen fibrösen Kappe eine neurologische Symptomatik, von TIA bis Schlaganfall. Dagegen hatten nur 9% der Patienten, mit einer dicken fibrösen Kappe diese Symptomatik (Yuan et al. 2002). Im Hinblick auf eine Risikoabschätzung der fibrösen Kappe, wurde in der modifizierten AHA-Skala von Virmani et al. (2000) für die koronare Plaque bereits ein Grenzwert einer „dünnen, gefährdeten“ fibrösen Kappe definiert. In einer jüngsten Studie wurde auch der Grenzwert für die Karotiden vorgeschlagen, wobei die kritische Kappendicke größer als in den Koronarien ausfällt (Redgrave et al. 2008). Wenn möglich, sollte



daher auch der Aspekt der Kappenstärke bei der Evaluierung berücksichtigt werden. Während die Detektion und Differenzierung mit dem MRT möglich ist (Hatsukami et al. 2000), erscheint dieses Unternehmen im CT aufgrund des geringeren Weichteilkontrasts wesentlich schwieriger. Durch die vereinfachte farbkodierte Darstellung der Gefäßbestandteile mittels SurePlaque™ Evaluation könnte allerdings eine Risikoabschätzung hinsichtlich des Abstands zwischen Lipidkern und Lumen vorgenommen werden. Wie Bassiouny et al. (1997) darstellten, war ein Abstand von durchschnittlich 0,27mm in symptomatischen und 0,5 mm in asymptomatischen Patienten zu finden. Eine hohe räumliche Auflösung wäre für solche Messvorgänge aber die Voraussetzung, die durch zukünftige Scanner Generationen erfüllt werden könnte. Dennoch wird der geringere Weichteilkontrast dieses Vorhaben einschränken. Außerdem wäre eine optimiertere Gefäßkontrastierung notwendig, um die Artefakte hinsichtlich dieses Mediums zu reduzieren.

Inflammatorische Zellen in dem fibrösen Deckel erhöhen zusätzlich das Risiko für eine Plaqueruptur (Virmani et al. 2000). Diese sowie Einblutungen können von der CT aber nicht dargestellt werden (Walker et al. 2002). Diskutiert wird auch, dass die Form des Lumens, zusammen mit einer „dünnen“ fibrösen Kappe, die Rupturgefahr einer Plaque beeinflusst (Li et al. 2008). Da die Lumendarstellung mittels CT gut möglich ist, könnten weitere Studien hinsichtlich dieser Erkenntnisse aufschlussreich für eine Evaluierung mittels CT und SurePlaque™ sein.

Aber nicht nur die Faktoren einer vulnerablen Plaque können ein ischämisches Ereignis verschulden. Es sind auch die individuellen Parameter wie u.a., Gerinnungsstatus des Blutes und Vorbelastung, bzw. Anfälligkeit des betreffenden Organs, sodass bereits der Begriff des „vulnerablen Patienten“ gefordert wurde (Naghavi et al. 2003).

## 4.6 Bedeutung der Kalkdetektion

Wie in der Einleitung beschrieben, präsentiert die Kalzifizierung einer Karotisstenose einen Marker für Plaquestabilität. Wie unlängst bekannt, stellt die Computertomographie dabei ein sehr gutes diagnostisches Mittel zur Detektion von Kalk dar. Hier scheint sie nicht nur der MR und Farbdopplersonographie überlegen, sondern sogar der Histologie (Oliver et al. 1999). Eine Reduktion des Schlaganfallrisikos scheint besonders dann gegeben zu sein, wenn ein hoher Kalziumgehalt oberflächlich, d.h. in direkter Nähe zum Lumen liegt (Wintermark et al. 2008a). Die Kalkdetektion ist auch für die semiautomatische Plaquebeurteilung eine lösbare Aufgabe. Wie in Abbildung 15 und 16 dargestellt, können sowohl komplexe Kalkplaques als auch dünnere Kalkspangen visualisiert werden. Über den protektiven Effekt einer kalkhaltigen Plaque hinaus, konnten Nandalur et al. (2006) eine umgekehrte Beziehung zwischen Kalkproportion und Symptomen zeigen. Sie stellten fest, dass weniger das absolute Kalkvolumen als viel mehr das Verhältnis zu den weiteren Plaquebestandteilen entscheidend mit der Klinik korreliert. So wurde der Kalkgehalt mit über 45% Plaqueanteil als stabile, bzw. häufig symptomlose Plaque definiert. Angesichts dieser Erkenntnis wäre es vorstellbar einen einfachen mathematischen Algorithmus in die Software zu implementieren, der den prozentualen Anteil der Plaquekomponenten errechnet und so eine Risikoabschätzung erleichtert, wobei ein Kalkanteil in dieser Größenordnung sicher auch ohne genaue Prozentzahl als stabil bzw. instabil auszumachen wäre.

Die Maximalvariante einer Kalzifizierung ist die Verknöcherung einer Plaque. Hunt et al. (2002) haben in einer Endarteriektomiestudie mit 149 Patienten zum einen eine Risikominimierung für eine TIA und Schlaganfall bei kalkreichen Plaques ausmachen können, zum anderen fanden sie in extrem kalkreichen, verknöcherten Plaques ein geringeres Auftreten von Ulzerationen und Plaqueeinblutungen. Auch in unserem Patientenkollektiv konnte eine Verknöcherung einer sehr kalklastigen Plaque ausgemacht werden (s. Abb. 16). Im Vergleich dazu wäre in der herkömmlichen, nicht farbkodierten Abbildung diese Information in der eingestellten Fensterung verloren gegangen.

## 4.7 Gegenüberstellung klinisch relevanter Verfahren zur Karotisevaluierung

Die nichtinvasive Karotisdarstellung ist von wesentlicher Bedeutung, um das individuelle Risiko eines Patienten abzuschätzen. Zu den klinisch relevanten, diagnostischen Verfahren zählen die Sonographie, die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie. Jedes dieser drei Verfahren besitzt individuelle Vor- und Nachteile.

- **Sonographie**

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in seiner risikoarmen, nichtinvasiven, strahlenexpositionsfreien Anwendung. Zudem hat es eine hohe Verfügbarkeit und ist schnell durchzuführen. Im Vergleich zu der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie ist es im Hinblick auf die Anschaffungs- und Betriebskosten ein wesentlich günstigeres Verfahren. Bei der Abschätzung von Stenosen >70% korreliert die Farbdopplersonographie gut mit der DSA (Browman et al. 1995). Allerdings ist die Farbdopplersonographie bei der Ermittlung des Stenosegrads der CT und MRT deutlich unterlegen (Binaghi et al. 2001). Histologische Studien zeigten, dass echoarme Plaques lipidhaltig sind und Einblutungen vorweisen (Gronholdt et al. 1997). Echoreiche Plaques zeigten dagegen v.a. fibröse Bestandteile (Gronholdt et al. 1997, Kardoulas et al. 1996). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Ereignis für echoarme, im Vergleich zu echoreichen, kalzifizierten Plaques, erhöht ist (Gronholdt et al. 2001, Liapis et al. 2001, Polak et al. 1998). Um eine objektivere Plaquecharakterisierung zu ermöglichen, wurde mit der Bestimmung des medianen Grauwertes („Gray-Scale-Median“, GSM) eine computergestützte Plaqueanalyse vorgeschlagen (Sabetai et al. 2000). Allerdings konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der GSM vielmehr vom Elastin und Kalziumgehalt abhängt als von dem für die Vulnerabilität bedeutsameren Lipidgehalt (Goncalves et al. 2004). Limitierend in der Ultraschalldiagnostik ist ebenso eine in 17% der Fälle eingeschränkte Einsehbarkeit des Gefäßverlaufes bis zur Schädelbasis und damit verbunden das Risiko eine Tandemstenose zu übersehen (Collins et al. 2005).

- **Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie ist ein geeignetes nichtinvasives Verfahren zur Visualisierung des Gefäßlumens und der Gefäßwand. Es ist ein bildgebendes

Verfahren, das ohne ionisierende Strahlen auskommt und durch den sehr guten Weichteilkontrast Stärken u.a. in der Darstellung von atherosklerotischen Plaques hat. In mehreren Plaquemorphologiestudien wurde die Darstellung entscheidender Bestandteile der vulnerablen Plaque bereits beschrieben. Yuan et al. (2001b) beispielsweise konnten zeigen, dass der Lipidkern sowie Einblutungen in der Plaque mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 92% erkannt wurden. Eine modifizierte Plaquecharakterisierung nach der Klassifikation der American Heart Association (AHA) zeigten Cai et al. (2002). Sie präsentierten eine Gesamtübereinstimmung von 80% zwischen MRT und der detaillierten histologischen Einteilung. Mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 90% konnten die Vorstufen komplizierter Plaques, der fettige nekrotische Kern (AHA IV) und eine Bedeckung dieses Kerns mit einer fibrösen Kappe dargestellt werden. Minderwertigere Ergebnisse brachte allerdings die Beurteilung der rein fibrotischen Plaque.

Eine weitere Differenzierung der fibrösen Kappe hinsichtlich der Rupturgefahr, d.h. die Dicke der Kappe, konnte für die MRT ebenfalls nachgewiesen werden. Hatsukami et al. (2000) charakterisierten den Status der Kappe von 22 präoperativen endarteriektomie Patienten und konnten eine hohe Übereinstimmung zwischen den histologischen Ergebnissen und der MRT Auswertung zeigen (Cohen  $k=0,83$  (95% Konfidenzintervall = 0,67, 1,00) und weighted  $k=0,87$ ). Mitsumori et al. (2003) zeigte, dass eine dünne oder rupturierte Kappe mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 90% identifiziert werden kann.

Des Weiteren ist die MR-Bildgebung in der Lage Blut bzw. Plaqueeinblutungen nachzuweisen sowie deren Alter zu bestimmen (Chu et al. 2004, Moody et al. 2003, Yuan et al. 2001b). Es konnte gezeigt werden, dass diese sowohl mit einem symptomatischen Status als auch mit späteren neurologischen Symptomen korrelieren (Takaya et al. 2006).

Auch der Nachweis von inflammatorischen Zellen in einer Plaque, womit eine erhöhte Rupturgefahr assoziiert wird, ist bereits für die Magnetresonanztomographie beschrieben (Trivedi et al. 2006).

Die Grunddisziplin, den Stenosegrad, bzw. die lumenale Enge zu beurteilen, bleibt aber weiterhin die Voraussetzung für ein geeignetes diagnostisches Verfahren. Verglichen mit dem Goldstandard, der Digitalen-Subtraktions-Angiographie, erzielte die MRT sehr gute Ergebnisse bei hochgradigen Stenosen  $\geq 70\%$ - 99% sowie bei

Okklusionen. Bei der Detektion von moderaten Stenosen zwischen 50% und 69% zeigte sich die MRT allerdings nicht sehr leistungsfähig (Debrey et al. 2008).

Eine Einschränkung der MRT ist u.a. die Verfügbarkeit. Insbesondere für die detaillierte Plaquebeurteilung, wie oben beschrieben, waren häufig mehrere Wichtungen pro Durchgang notwendig sowie technische Vorraussetzungen, die nur in speziellen Zentren zu erwarten sind. Weiterhin führt eine lange Scandauer gehäuft zu Bewegungsartefakten, die die Befundung erheblich erschweren können. Außerdem können einige Metallimplantate sowie schwere Klaustrophobie eine Kontraindikation darstellen.

- **Computertomographie**

Im klinischen Alltag erfolgt häufig nach einer ersten sonographischen Stenosebeurteilung eine weitere schnittbildgebende Diagnostik wie die MRT oder CT. Die Computer-Tomographie wird der MRT dabei häufig vorgezogen, da sie die Bilddaten weitaus schneller und kostengünstiger akquiriert. Zudem ist sie das Mittel der Wahl, wenn aufgrund der oben genannten Kontraindikationen sowie bei einer schlechten Compliance des Patienten keine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden kann.

Die Stenosegradbestimmung, korreliert an der konventionellen Katheterangiographie, ist in der Literatur vielfältig beschrieben und zeigt eine hohe Übereinstimmung der Messeergebnisse (Koelemay et al. 2004). Eine Studie von Berg et al. (2005) zeigte allerdings, dass die CTA den Stenosedurchmesser besonders bei hochgradigen Stenosen, verglichen mit der Rotationsangiographie, leicht unterschätzt. Nichtsdestotrotz erwies die interaktive CTA-Interpretation, d.h. eine numerische Abmessung und eine kombinierte visuelle Beurteilung verifiziert an einer DSA, eine hohe Sensitivität (95%) und Spezifität (93%) in der Ermittlung von Karotisstenosen  $\geq 50\%$ . Wie im Punkt 4.3.2 beschrieben ermöglicht die CT-arteriographische-Evaluation auch zusätzliche Information über den Aufbau der Gefäßwand, wobei die Kalkdetektion eine Stärke der CT ist (Estes et al. 1998, Oliver et al. 1999, Wintermark et al. 2008b). Eine farbliche Kodierung unterschiedlicher HE-Intervalle scheint für die bessere Visualisierung der Plaquebestandteile dabei hilfreich zu sein (de Weert et al. 2006, Wintermark et al. 2008b). Limitierende Faktoren der Plaquecharakterisierung einer CTA sind aber die Hypodensen Bestandteile. In einer Studie von de Weert et al. (2006) beispielsweise konnte der Lipidkern aufgrund von Bloomingartefakten nur in leicht kalzifizierten Plaques

adäquat quantifiziert werden. Wintermark et al. (2008b) zeigten aber, dass eine Detektion von großen Lipidkernen möglich ist. Eine weitere Differenzierung von weichen Plaqueanteilen scheint aber aufgrund von Überlappungen der HE zunächst nicht möglich. So konnte beispielsweise kein Unterschied zwischen den durchschnittlichen Dichtewerten von Einblutungen und Entzündungen gefunden werden (Walker et al. 2002).

Ein Nachteil der CT ist die Strahlenbelastung für den Patienten. Außerdem birgt das benötigte Kontrastmittel die Gefahr einer allergischen Reaktion. Ferner können Strahlenaufhärtingsartefakte durch Metalle, wie z.B. Zahnimplantate, die Bildqualität beeinflussen.

#### 4.8 Schwächen der Studie und Berücksichtigung der Anforderungen an klinische Tests

Die durchgeführte Studie weist einige Schwächen auf, die wir an dieser Stelle nennen wollen.

Zunächst ist zu erwähnen, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv bereits um symptomatische Karotisstenosen handelt, d.h. es sind grundsätzlich selektionierte Studienteilnehmer. Streng genommen kann daher keine Angabe über die Detektionsmöglichkeit von Plaqueanteilen an einem Normalkollektiv, wie z.B. in Screeningsituationen, gemacht werden. Des Weiteren war es durch die retrospektive Auswertung nicht möglich, auf die Empfehlung der Dichteanhebung des Blut-Kontrastmittelgemisches einzugehen. Dementsprechend bleibt auch unklar, inwieweit dieses die Messungen beeinflusst hat. Außerdem bleibt in diesem Zusammenhang weiterhin die Frage nach dem exakten HE-Intervall für die Plaqueanteile offen. In Bezug auf die Anforderung an klinische Tests (siehe Punkt 1.7) wurde die Zuverlässigkeit der SurePlaque<sup>TM</sup> Software nicht hinreichend geklärt. Während die Präzision im Studienablauf unbeachtet geblieben ist, scheint auch die Reproduzierbarkeit nicht aufschlussreich genug. Hierfür sind weitere Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren, wie z.B. der MRT, notwendig. Erst wenn diese Aspekte erneut evaluiert werden, kann auch die Richtigkeit dieses Verfahrens

beurteilt werden. Ob also dieses neue Verfahren dem bisherigen Standardverfahren überlegen ist, bleibt also offen.

#### 4.9 Ausblick: zukünftige Entwicklung der A. carotis-Diagnostik

Es ist davon auszugehen, dass in naher Zukunft der Stenosegrad von der Plaquemorphologie als wichtigster Parameter für die Beurteilung der atherosklerotischen Karotisveränderung abgelöst wird. Ein Zusammenspiel beider Parameter könnte dann über die Therapieoptionen, insbesondere über einen operativen Eingriff, entscheiden.

Welches diagnostische Verfahren mit der Fähigkeit der Plaquevisualisierung sich in Zukunft durchsetzen wird, ist aber noch nicht bekannt. In Bezug auf die drei gängigen Modalitäten Farbdopplersonographie, MRT und CT wäre ein Verfahren, das so schnell und objektiv wie die CT arbeitet, den Weichteilkontrast eines MRT besitzt und so günstig und risikoarm wie die Sonographie ist, die Technologie mit dem größten Potential. Es ist davon auszugehen, dass man sich weiter von einer unimodalen Diagnostik, wie z.B. der DSA, entfernt und ein Zusammenspiel von mehreren Verfahren das Risiko eines Patienten am besten einschätzt. Hinsichtlich der Therapieoption und Prävention könnten die diagnostischen Verfahren zusätzlich Anwendung finden. So könnten sie beispielsweise zum Monitoring einer medikamentösen, konservativen Therapie eingesetzt werden. Bei einem Fortschreiten der atherosklerotischen Läsion könnte dadurch der Zeitpunkt eines operativen Eingriffs beeinflusst werden.

Das Verhältnis und die Zusammensetzung der verschiedenen Plaquekomponenten, wie die fibröse Kappe, der Lipidkern, Kalzifizierungen und Einblutungen in der Plaque sind Risikoindikatoren und mit der heutigen Bildgebung darzustellen. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass inflammatorische Zellen, wie z.B. Makrophagen, eine Rolle in der Pathogenese von atherosklerotischen Plaques spielen und mitverantwortlich für eine Destabilisierung sind (Yuan et al. 2008). Howarth et al. (2008) haben gezeigt, dass Infiltrationen von inflammatorischen Zellen besonders in symptomatischen Patienten zu finden sind (Howarth et al. 2008). So wurden

inflammatorische Zellen auch bereits als Risikofaktoren, unabhängig von dem Stenosegrad, beschrieben (Tang et al. 2008). Dieser „neue“ Risikoindikator ist durch die Weiterentwicklung der MRT, bzw. verschiedener Kontrastmittel, zu detektieren. Eisenhaltige Kontrastmittel (USPIO) werden direkt von den Makrophagen aufgenommen und können so im MRT visualisiert werden (Tang et al. 2008). Aufgrund dessen scheint nicht nur die Weiterentwicklung moderner bildgebender Verfahren viel versprechend, sondern auch die Weiterentwicklung von Kontrastmitteln. Eine erhöhte Affinität der Kontrastmittel zu unterschiedlichen Plaquebestandteilen könnte in Zukunft auch für andere diagnostische Verfahren, wie z.B. der CT, eine verbesserte morphologische Beurteilung erlauben.

Die MRT besitzt das Potential, die Kriterien einer vulnerablen Plaque zu visualisieren. Allerdings ist hierfür zurzeit noch eine Variation von verschiedenen Techniken und der Einsatz von unterschiedlichen Kontrastmitteln nötig. Eine technische Weiterentwicklung, auch im Hinblick auf die Limitationen Scandauer, Kosten und Kontraindikationen, könnte in Zukunft aber einen weiteren Vorsprung der MRT-Bildgebung bedeuten.

Im Hinblick auf die Computertomographie ist mit dem Fortschritt neuerer Scanner eine weiter verbesserte Ortsauflösung aufgrund von geringeren Bewegungsartefakten, kleinerer Kollimation und besseren Postprocessing zu erwarten. Es bleibt allerdings zu bezweifeln, dass sich der Weichteilkontrast zur sicheren Differenzierung der weichen Plaqueanteile bessert. Allerdings besitzt die CT bereits das Potential, Plaqueanteile anhand von hypo- und hyperdensen Strukturen zu beurteilen. Eine semiautomatische Quantifizierung dieser vereinfacht die Beurteilung und könnte eine klinische Verwendung für eine Risikovorhersage hinsichtlich zukünftiger neurologischer Ereignisse bedeuten.

Eine Kombination von einer anatomisch, morphologischen Bildgebung mit einer funktionellen, bildgebenden Technik könnte in Zukunft weitere Vorteile in der Risikoabschätzung bringen. Neben der USPIO MRT sind nuklearmedizinisch-bildgebende Techniken bekannt, die hier z.B. ihre Anwendung finden könnten. Die <sup>18</sup>F-FDG PET, die <sup>125</sup>I-Szintigraphie und die sog. „low-density-Lipoprotein-Szintigraphie“ haben ebenfalls das Potential, inflammatorische Zellen zu identifizieren (Kwee et al. 2008). Mit der Annexin A5 Szintigraphie scheint es möglich, Zellapoptosen zu visualisieren. Eine hohe Rate dieser kann zu einer Destabilisierung der fibrösen Kappe führen. Des Weiteren besitzt die „platelet



Szintigraphie“ das Potential, Karotisplaque-Thrombosen darzustellen (Kwee et al. 2008).

Neuere Erkenntnisse über die Pathogenese von atherosklerotischen Läsionen, der vulnerablen Plaque und das Risiko eines Hirninsultes durch Stenosen der A. carotis werden nach immer neueren diagnostischen Verfahren verlangen. Zunächst ist es aber wichtig, sich das Potential der bereits verfügbaren Verfahren zunutze zu machen, um das individuelle Risiko eines Patienten zu beurteilen und eine angemessene Therapieoption vorzuschlagen.

## 5 Zusammenfassung

Der Hirninfarkt zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen und ist in zahlreichen Fällen verantwortlich für eine frühzeitige Invalidität im Erwachsenenalter. Die Infarkte sind häufig auf eine atherosklerotische Veränderung der A. carotis zurückzuführen. Sowohl der Grad der luminalen Enge als auch die Zusammensetzung einer atheromatösen Plaque sind dabei entscheidende Risikoindikatoren.

In der CT-Diagnostik von Karotisstenosen kann die Segmentierung von Plaquebestandteilen eine Schlüsselfunktion im Schlaganfallmanagement im Rahmen der Sekundärprävention sein. Die Verwendung von semiautomatischen Messmethoden zur Beurteilung umfangreicher Datensätze und komplexer Fragestellungen ist unter Berücksichtigung heutiger radiologischer Arbeitsumstände hilfreich.

Ziel dieser prospektiven Studie war die Evaluierung einer neuen Software zur semiautomatischen Gefäßanalyse. Hierfür wurde das Programm auf seine Funktionen, Fehlerquellen und den benötigten Zeitaufwand überprüft. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der semiautomatischen Messungen mit der herkömmlichen Methode, der manuellen Segmentierung, verglichen.

### **Material und Methoden**

CT-Angiographie-Datensätze von 27 Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose wurden mit der semiautomatischen Gefäßanalysesoftware SurePlaque™ (Toshiba, Neuss, Deutschland) evaluiert. Die Ergebnisse der semiautomatischen Messungen wurden mit der herkömmlichen Methode, der manuellen Segmentierung, verglichen.

### **Ergebnisse**

Bei der Evaluation sind fehlerhafte, sowie bedienerunfreundliche Funktionen aufgefallen, die den Zeitaufwand der Bearbeitung erheblich erhöhen und unter bestimmten Umständen auch Einfluss auf die Messergebnisse haben könnten. Die vergleichende statistische Analyse der erhobenen Datensätze zeigte nichtsdestotrotz eine gute Korrelation bei der Bestimmung des gesamten Plaquevolumens ( $r=0,9$ ), des Anteils an weicher Plaque ( $r=0,91$ ), des Kalkanteils ( $r=0,94$ ), der Proportion Kalkplaque/ weiche Plaque ( $r=0,93$ ) und der Stenosenlänge ( $r=0,94$ ). Der Vergleich

der kleinsten luminalen Fläche am Höhepunkt einer Stenose zeigte allerdings keine gute Korrelation ( $r=0,4$ ).

Hinsichtlich der Differenzierung von weichen Plaqueanteilen könnte die semi-automatische farbkodierte Analyse einen Vorteil gegenüber der manuellen Segmentierung haben.

### **Schlussfolgerung**

Unter Vernachlässigung der fehlerhaften Softwarefunktionen und des dadurch erhöhten Zeitaufwands besitzt die semiautomatische Analyse ein großes Potential für eine schnelle reproduzierbare Plaquebeurteilung. Sowohl Kalkanteile als auch insbesondere die Differenzierung von weichen Plaqueanteilen können von der Software erkannt werden. Durch diese Fähigkeit ist die Möglichkeit einer individuellen Risikobeurteilung gegeben.

### Schlüsselwörter

A. carotis-Stenose; Atherosklerose; A. carotis-Plaque; Computertomographie; CT-Angiographie; Software

## 6 Literaturverzeichnis

Achterberg P, Bergmann E, Bertz J, Böhm K, Brennecke R, Burger M, Eßer P, Forster T, Gibis B, Hölling G (2006): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit in Deutschland, Robert-Koch Institut, Statistisches Bundesamt, Berlin 2006, 195-196

Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V (1988): Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 12: 56-62.

Arroyo LH, Lee RT (1999): Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res*, 41: 369-375.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL (1998): Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). *N Engl J Med*, 339: 1415-1425.

Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S (1997): Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*, 26: 585-594.

Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, de Neeling JN, Bouter LM, Heine RJ (1997): Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 40: 290-298.

Berg M, Zhang Z, Ikonen A, Sipola P, Kalviainen R, Manninen H, Vanninen R (2005): Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26: 1022-1034.

Bhakdi S (2000): Pathogenesis of atherosclerosis: infectious versus immune pathogenesis. A new concept. *Herz*, 25: 84-86.

Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaidis AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG (2004): Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*, 110: 756-762.

Binaghi S, Maeder P, Uske A, Meuwly JY, Devuyst G, Meuli RA (2001): Three-dimensional computed tomography angiography and magnetic resonance angiography of carotid bifurcation stenosis. *Eur Neurol*, 46: 25-34.

- Blasi C (2004): The role of the infectious agents in the pathogenesis and evolution of atherosclerosis. *Ann Ital Med Int*, 19: 249-261.
- Bluth EI, Stavros AT, Marich KW, Wetzner SM, Aufrichtig D, Baker JD (1988): Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *Radiographics*, 8: 487-506.
- Boonn W (2006): Analysis of the variability in carotid stenosis quantification among five commercial 3D vessel analysis programs. paper presentation, RSNA, Chicago, 26.11.2006- 01.12.2006
- Browman MW, Cooperberg PL, Harrison PB, Marsh JI, Mallek N (1995): Duplex ultrasonography criteria for internal carotid stenosis of more than 70% diameter: angiographic correlation and receiver operating characteristic curve analysis. *Can Assoc Radiol J*, 46: 291-295.
- Bucek RA, Puchner S, Kanitsar A, Rand T, Lammer J (2007): Automated CTA quantification of internal carotid artery stenosis: a pilot trial. *J Endovasc Ther*, 14: 70-76.
- Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C (2002): Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*, 106: 1368-1373.
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH (2007): Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*, 49: 2379-2393.
- Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C (2004): Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke*, 35: 1079-1084.
- Claves JL, Wise SW, Hopper KD, Tully D, Ten Have TR, Weaver J (1997): Evaluation of contrast densities in the diagnosis of carotid stenosis by CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*, 169: 569-573.
- Collins P, McKay I, Rajagoplan S, Bachoo P, Robb O, Brittenden J (2005): Is carotid duplex scanning sufficient as the sole investigation prior to carotid endarterectomy? *Br J Radiol*, 78: 1034-1037.
- Coombes R (2005): Watchdog finds that NHS is failing stroke patients. *BMJ*, 331: 1161.
- Davies MJ, Woolf N (1993): Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J*, 69: 3-11.
- Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, Baird AE (2008): Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 39: 2237-2248.

- Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P, Pusztaszeri M, Lobrinus JA, Jonasson L, Cuisinaire O, Kalangos A, Despland PA, Thiran JP, Bogousslavsky J (2005): Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation*, 111: 2776-2782.
- de Weert TT, Ouhlous M, Zondervan PE, Hendriks JM, Dippel DW, van Sambeek MR, van der LA (2005): In vitro characterization of atherosclerotic carotid plaque with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Eur Radiol*, 15: 1906-1914.
- de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, Dippel DW, van der LA (2006): In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2366-2372.
- Eckstein HH, Maeder N, Allenberg JR (1999): Carotischirurgie als Apoplexprophylaxe. *Chirurg*, 70: 353-363.
- ECST (1998): Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 351: 1379-1387.
- Estes JM, Quist WC, Lo Gerfo FW, Costello P (1998): Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 39: 527-534.
- Falk E (1991): Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol*, 68: 28B-35B.
- Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R (1996): Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*, 93: 1354-1363.
- Fujisawa, Shinno (2005): Operation Manual for Plaque viewing Software Model CSPV-001A for Toshiba Scanner Aquilion TSX-101A. Toshiba Medical Systems Corporation, Japan 2005, 1-49.
- Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1990): Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 82: 1147-1159.
- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ (2005): Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 46: 937-954.
- Gerhards A, Raab P, Herber S, Kreitner KF, Boskamp T, Mildenerger P (2004): Software-assisted CT-postprocessing of the carotid arteries. *Rofo*, 176: 870-874.

Gleixner C, Müller M, Wirth SB: Neurologie und Psychiatrie. 5. Auflage; Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2005, 144-149.

Goncalves I, Lindholm MW, Pedro LM, Dias N, Fernandes e Fernandes J, Fredrikson GN, Nilsson J, Moses J, Ares MP (2004): Elastin and calcium rather than collagen or lipid content are associated with echogenicity of human carotid plaques. *Stroke*, 35: 2795-2800.

Granada JF, Kaluza GL, Raizner AE, Moreno PR (2004): Vulnerable plaque paradigm: prediction of future clinical events based on a morphological definition. *Catheter Cardiovasc Interv*, 62: 364-374.

Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H (1997) Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 14: 439-445.

Gronholdt ML (1999): Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19: 2-13.

Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H (2001): Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 104: 68-73.

Hagen B (1997): Invasive or noninvasive angiography? The role of "classical" catheter angiography. *Radiologe*, 37: 493-500.

Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C (2000): Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*, 102: 959-964.

Hein PA, Mews J, Rogalla P (2006): Analyse einer MSCT- Untersuchung des Herzens mittels Sure Plaque- Software. *Visions*, 13: 38- 42.

Hittmair K, Wunderbaldinger P, Fleischmann D (1999): Contrast optimization in CT angiography. *Radiologe*, 39: 93-99.

Homer D, Ingall TJ, Baker HL, Jr., O'Fallon WM, Kottke BA, Whisnant JP (1991): Serum lipids and lipoproteins are less powerful predictors of extracranial carotid artery atherosclerosis than are cigarette smoking and hypertension. *Mayo Clin Proc*, 66: 259-267.

Howarth SP, Tang TY, Trivedi R, Weerakkody R, King-Im J, Gaunt ME, Boyle JR, Li ZY, Miller SR, Graves MJ, Gillard JH (2008): Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: A comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Radiol*, 70: 555- 560.

Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER, III (2002): Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*, 33: 1214-1219.

- Inzitari D, Bianchi F, Pracucci G, Albanese V, Argentino C, Bono G, Brambilla GL, Candelise L, De Zanche L, Mariani F (1986): The Italian Multicenter Study of reversible cerebral ischemic attacks: IV--Blood pressure components and atherosclerotic lesions. *Stroke*, 17: 185-192.
- Kampmann G (2000): Imaging methods in the diagnosis of carotid stenosis: is angiography obsolete? *Schweiz Med Wochenschr*, 130: 1231-1236.
- Kardoulas DG, Katsamouris AN, Gallis PT, Philippides TP, Anagnostakos NK, Gorgoyannis DS, Gourtsoyannis NC (1996): Ultrasonographic and histologic characteristics of symptom-free and symptomatic carotid plaque. *Cardiovasc Surg*, 4: 580-590.
- Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB (2004): Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*, 35: 2306-2312.
- Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A (2003): Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. *Dtsch Arztebl*, 3: 105-111.
- Kuon E, Glaser C, Dahm JB (2003): Effective techniques for reduction of radiation dosage to patients undergoing invasive cardiac procedures. *Br J Radiol*, 76: 406-413.
- Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, Teule GJ, van Engelshoven JM, Mess WH, Kooi ME (2008): Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*, 70: 2401-2409.
- Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, (2004): Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol*, 43: 1241-1247.
- Lell M, Anders K, Leidecker C, Lang W, Bautz W, Uder M (2004): CTA of carotid artery with different scanner types. *Radiologe*, 44: 967-974.
- Li ZY, Tang T, King-Im J, Graves M, Sutcliffe M, Gillard JH (2008): Assessment of carotid plaque vulnerability using structural and geometrical determinants. *Circ J*, 72: 1092-1099.
- Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG (2001): Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke*, 32: 2782-2786.
- Libby P (1995): Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 91: 2844-2850.
- Libby P (1998): The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vasc Med*, 3: 225-229.
- Libby P (2001): What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol*, 88: 3J-6J.



- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP (1988): Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*, 78: 1157-1166.
- Malek AM, Alper SL, Izumo S (1999): Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 282: 2035-2042.
- Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001): Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*, 103: 2171-2175.
- Mattle H (2000): Der akute Hirnschlag.  
*Schweiz Arzteztg*, 81: 680-687.
- Miralles M, Merino J, Busto M, Perich X, Barranco C, Vidal-Barraquer F (2006): Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32: 561-567.
- Mitsumori LM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Cai J, Yuan C (2003): In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging*, 17: 410-420.
- Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Alder S, MacSweeney ST, Tennant WG, Gladman J, Lowe J, Hunt BJ (2003): Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation*, 107: 3047-3052.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T (1985): Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 313: 1315-1322.
- Mumenthaler M, Mattle H. *Grundkurs Neurologie.: Illustriertes Basiswissen für das Studium*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002, 98- 110.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G (2003): From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 108: 1664-1672.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM (2005): Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 184: 295-298.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR, Kramer CM (2006): Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. *AJR Am J Roentgenol*, 186: 547-552.

- Nelson JC, Kronmal RA, Carr JJ, McNitt-Gray MF, Wong ND, Loria CM, Goldin JG, Williams OD, Detrano R (2005): Measuring coronary calcium on CT images adjusted for attenuation differences. *Radiology*, 235: 403-414.
- Oliver TB, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, Ruckley CV, Collie DA (1999): Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20: 897-901.
- Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C (1998): Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. *Radiology*, 208: 649-654.
- Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK, Rothwell PM (2008): Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the oxford plaque study. *Stroke*, 39: 1722-1729.
- Richter K, Lange S (1997): Methods for evaluating diagnosis. *Internist (Berl)*, 38: 325-336.
- Ross R, Glomset J, Harker L (1977): Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*, 86: 675-684.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ (2004): Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 363: 915-924.
- Rothwell PM, Pendlebury ST, Wardlaw J, Warlow CP (2000): Critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. *Stroke*, 31: 1444-1450.
- Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM (2000): Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke*, 31: 2189-2196.
- Schroeder S, Flohr T, Kopp AF, Meisner C, Kuettner A, Herdeg C, Baumbach A, Ohnesorge B (2001a): Accuracy of density measurements within plaques located in artificial coronary arteries by X-ray multislice CT: results of a phantom study. *J Comput Assist Tomogr*, 25: 900-906.
- Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR (2001b): Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 37: 1430-1435.
- Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, Heuschmid M, Burgstahler C, Baumbach A, Wehrmann M, Claussen CD (2004): Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr*, 28: 449-454.

- Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N (1995): The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res*, 58: 330-336.
- Serfaty JM, Nonent M, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C, Chirossel P, Thabut G, Guias B, Heautot JF, Gouny P, de I, V, Pachai C, Ecochard R, Villard J, Douek PC (2006): Plaque density on CT, a potential marker of ischemic stroke. *Neurology*, 66: 118-120.
- Shalan WE, Cheng H, Gewertz B, McKinsey JF, Schwartz LB, Katz D, Cao D, Desai T, Glagov S, Bassiouny HS (2004): Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. *J Vasc Surg*, 40: 262-269.
- Silvennoinen HM, Ikonen S, Soinne L, Railo M, Valanne L (2007): CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 97-103.
- Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piepgras DG, Pistolese R, Ippoliti A, Holmes DR, Jr. (2004): Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*, 292: 1845-1852.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995): A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92: 1355-1374.
- Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y, Wang Y, Fan Z (2008): Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*, 190: 748-754.
- Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG (1996): Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis*, 122: 11-19.
- Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, Tran N, Polissar NL, Isaac C, Ferguson MS, Garden GA, Cramer SC, Maravilla KR, Hashimoto B, Hatsukami TS (2006): Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI initial results. *Stroke*, 37: 818-823.
- Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, King-Im JM, Li ZY, Walsh SR, Patterson AJ, Kirkpatrick PJ, Warburton EA, Varty K, Gaunt ME, Gillard JH (2008): Correlation of carotid atheromatous plaque inflammation using USPIO-enhanced MR imaging with degree of luminal stenosis. *Stroke*, 39: 2144-2147.
- Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J (1994): Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older

adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*, 90: 2905-2908.

Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M (1995): Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*, 26: 361-367.

Trivedi RA, Mallawarachi C, King-Im JM, Graves MJ, Horsley J, Goddard MJ, Brown A, Wang L, Kirkpatrick PJ, Brown J, Gillard JH (2006): Identifying inflamed carotid plaques using in vivo USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 1601-1606.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000): Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20: 1262-1275.

Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, Birchall D (2002): Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke*, 33: 977-981.

Warburton L, Gillard J (2006): Functional imaging of carotid atheromatous plaques. *J Neuroimaging*, 16: 293-301.

Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D (1989): Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86: 2839-2843.

Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA (1997): Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*, 337: 516-522.

Wintermark M, Arora S, Tong E, Vittinghoff E, Lau BC, Chien JD, Dillon WP, Saloner D (2008a): Carotid plaque computed tomography imaging in stroke and nonstroke patients. *Ann Neurol*, 64: 149-157.

Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, Abedin S, Schaeffer S, Acevedo-Bolton G, Boudignon B, Orwoll B, Pan X, Saloner D (2008b): High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29: 875-882.

Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR (2001a): Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*, 221: 285-299.

Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Small R, Davies JW, Kerwin WS, Hatsukami TS (2001b): In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*, 104: 2051-2056.

Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, Ellington E, Ferguson MS, Hatsukami TS (2002): Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*, 105: 181-185.

Yuan C, Oikawa M, Miller Z, Hatsukami T (2008): MRI of carotid atherosclerosis. *J Nucl Cardiol*, 15: 266-275.

Zhang Z, Berg M, Ikonen A, Kononen M, Kalviainen R, Manninen H, Vanninen R (2005): Carotid stenosis degree in CT angiography: assessment based on luminal area versus luminal diameter measurements. *Eur Radiol*, 15: 2359-2365.

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	.....	6
<b>Abb. 2:</b>	.....	11
<b>Abb. 3:</b>	.....	13
<b>Abb. 4:</b>	.....	19
<b>Abb. 5:</b>	.....	20
<b>Abb. 6:</b>	.....	21
<b>Abb. 7:</b>	.....	28
<b>Abb. 8:</b>	.....	29
<b>Abb. 9:</b>	.....	32
<b>Abb. 10:</b>	.....	34
<b>Abb. 11:</b>	.....	34
<b>Abb. 12:</b>	.....	36
<b>Abb. 13:</b>	.....	37
<b>Abb. 14:</b>	.....	38
<b>Abb. 15:</b>	.....	38
<b>Abb. 16:</b>	.....	39
<b>Abb. 17:</b>	.....	39
<b>Abb. 18:</b>	.....	40
<b>Abb. 19:</b>	.....	41
<b>Abb. 20:</b>	.....	42
<b>Abb. 21:</b>	.....	42
<b>Abb. 22:</b>	.....	43
<b>Abb. 23:</b>	.....	44
<b>Abb. 24:</b>	.....	45
<b>Abb. 25:</b>	.....	57

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	.....	16
<b>Tabelle 2</b>	.....	23
<b>Tabelle 3</b>	.....	23
<b>Tabelle 4</b>	.....	24

## Danksagung:

Primär danke ich Herrn Professor Dr. M. Knauth für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit unter seiner fachlichen und wissenschaftlichen Supervision zu schreiben.

Ich danke Dr. Jörg Larsen für seine stetige Unterstützung und Offenheit.



