

Aus der Klinik für Neuroradiologie der medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg

Eignung der intravaskulären Bildgebung
zur Beurteilung von degenerativen Wandveränderungen
neurovaskulärer Arterien und Aneurysmen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Simon Weigand

aus Abenberg

Magdeburg 2019

Bibliografische Beschreibung

Weigand, Simon:

Eignung der intravaskulären Bildgebung zur Beurteilung von degenerativen Wandveränderungen neurovaskulärer Arterien und Aneurysmen – 2019, 96Bl., 31 Abb., 18 Tab.

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dissertation

Zusammenfassung

Hintergrund: Zerebrale Arteriosklerose stellt eine häufige Ursache ischämischer Schlaganfälle sowie einen Risikofaktor für die Genese intrakranieller Aneurysmen dar. Intravaskuläre bildgebende Verfahren wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) bieten die Möglichkeit einer hochauflösenden Gefäßwanddarstellung, besitzen aktuell jedoch keine Zulassung für den intrazerebralen Einsatz. Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, die Anwendbarkeit intravaskulärer Verfahren zur Darstellung und Vermessung zerebraler Arteriosklerose und Aneurysmen ex vivo zu prüfen.

Material und Methoden: 17 post mortem entnommene Circuli arteriosus Willisii wurden einheitlich mittels intravaskulären Kathetern vermessen und histologisch aufgearbeitet. Anschließend erfolgte eine Korrelation der intravaskulären mit den histologischen Schnittbildern sowie eine statistische Analyse der Daten.

Ergebnisse: Die bildgebenden Verfahren IVUS und OCT ergaben eine im Vergleich zur Histologie verlängerte Messstrecke. Es konnte eine statistisch signifikante Abweichung zwischen den intravaskulären und den histologisch ermittelten Messstrecken für die Gefäßstellen „dünnste Stelle“, „unauffällige Gefäßwand“ und „Durchmesser“, jedoch nicht bei der Vermessung von Plaques ermittelt werden. Fibröse Plaques stellten sich in der OCT hyperintens mit dorsaler Abschwächung dar. Im IVUS zeigten sie eine gleiche Echogenität wie die unauffällige Gefäßwand ohne distale Abschwächung. Kalzifikationen erschienen in der OCT hypointens mit dorsaler Intensitätsminderung und im IVUS echoreich mit dorsalem Schallschatten. Cholesterineinlagerungen zeigten sich in der OCT hyperintens mit starker dorsaler Intensitätsminderung und im IVUS echoreich mit geringer Schallabschwächung. Insgesamt konnten drei rupturierte und zwei unrupturierte zerebrale Aneurysmen untersucht werden. Im OCT gelang eine genaue Beurteilung von eingelagerten Plaques im Aneurysma. Im IVUS war im Vergleich zur OCT die vollständige Darstellung des Aneurysmadurchmessers, jedoch ohne detaillierte Beurteilung der Wandbeschaffenheit möglich. Beide Methoden wiesen jedoch noch Einschränkungen in der Bildgebung und Beurteilung auf.

Schlussfolgerung: Der IVUS und die OCT sind zur Plaquecharakterisierung und Vermessung der Plaquedicke geeignet. In der Darstellung der Aneurysmawand zur Abschätzung der Rupturgefahr zeigen sich Limitationen in IVUS und OCT.

Schlüsselwörter: OCT, IVUS, Histologie, Arteriosklerose, cerebral, Aneurysma, intrakranial

Für meine Eltern
und den besten Bruder auf der Welt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung und Pathogenese der Arteriosklerose	2
1.2 Bedeutung und Pathogenese zerebraler Aneurysmen	4
1.3 Möglichkeiten der Gefäßbildung	7
1.3.1 Magnetresonanztomographie	7
1.3.2 Computertomographie.....	8
1.3.3 Digitale Subtraktionsangiographie	9
1.3.4 Intravaskulärer Ultraschall	9
1.3.5 Optische Kohärenztomographie	11
1.4 Stand der Technik der zerebralen Gefäßwandbeurteilung	12
1.5 Zielsetzung der Dissertation	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Präparate	14
2.2 Versuchsdurchführung	14
2.2.1 Entnahme und Fixierung	15
2.2.2 Präparation und Markierung.....	15
2.2.3 Mikroskopische Begutachtung.....	15
2.2.4 Intravaskuläre Bildgebung	16
2.2.5 Markierung der Präparate.....	17
2.2.6 Histologie und Digitalisierung	18
2.2.7 Studie zur formalin- und ethanolbedingten Gewebeeränderung.....	18
2.2.8 Gegenüberstellung der Bilddaten	20
2.2.9 Statistische Auswertung der gewonnenen Informationen	21
2.2.9.1 Quantitative Analyse der Messstrecken.....	22
2.2.9.2 Qualitative Analyse der Strukturmerkmale.....	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Informationen über die Präparate	25
3.2 Formalin- und ethanolbedingte Gewebeeränderung	26
3.3 Plaquelokalisation im Circulus Willisii	28
3.4 Quantitative Auswertung	29
3.4.1 Deskriptive Statistik aller Messstrecken	29
3.4.2 Unauffällige Gefäßwand	30

3.4.3	Dünnste Gefäßwandstelle	31
3.4.4	Gefäßdurchmesser	33
3.4.5	Plaque	34
3.4.6	Vergleich der quantitativen Analyse der verschiedenen Gefäßstellen	35
3.4.7	Statistische Signifikanzprüfung der quantitativen Analyse.....	36
3.5	Qualitative Auswertung	38
3.5.1	Unauffällige Gefäßwand	38
3.5.2	Fibröse Plaques.....	39
3.5.3	Kalzifikationen	41
3.5.4	Cholesterineinlagerungen	43
3.5.5	Qualitativer Vergleich der untersuchten Strukturen.....	45
3.6	Aneurysmen.....	46
3.6.1	Deskriptive Statistik der Aneurysmen.....	46
3.6.2	Darstellung von Aneurysmen mittels intravaskulärer Bildgebung	47
3.6.3	Histologische Auffälligkeiten von Aneurysmen und Korrelation mit der intravaskulären Bildgebung.....	50
3.6.4	Intravaskuläre und histologische Auffälligkeiten einer Gefäßfenestration	52
3.6.5	Hochauflösende dreidimensionale Darstellung der zerebralen Aneurysmen.....	53
4	Diskussion	54
4.1	Einfluss der Schrumpfung auf die Signifikanz des quantitativen Vergleichs.....	54
4.2	Quantitative Analyse der Plaques	55
4.3	Qualitative Analyse der Plaques.....	57
4.4	Aneurysmen: Grenzen der Darstellbarkeit.....	57
4.5	Einschränkung der Studie ex vivo.....	58
4.6	Klinische Bedeutung der Gefäßfenestration	59
4.7	Vorteile und Nachteile der bildgebenden Verfahren.....	61
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick	63
5	Zusammenfassung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	68
	Teilveröffentlichungen	84
	Danksagung.....	85
	Ehrenerklärung	86
	Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACA	Arteria communicans anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ant	anterior
cCT	craniale Computertomographie
CFD	Computational Fluid Dynamics
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
D	Differenzierung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FSI	Fluid-Structure Interaction
IMTR	Institute of Medical Technology and Research
IQR	Interquartilsabstand
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
M	Mittelwert
Max	Maximaler Wert
Min	Minimaler Wert
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
OCT	Optische Kohärenztomographie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
post	posterior
R	Range
S	Signal
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SD-OCT	„Spectral-Domain“ Optische Kohärenz Tomographie
SV	Signalverhalten
TOF	Time-of-Flight
UHR	Ultra High Resolution

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii mit der Lokalisationswahrscheinlichkeit der Aneurysmen ...	4
Abbildung 2: Eagle-Eye® Platinum IVUS Katheter im Phased-Array Design	10
Abbildung 3: Prinzip der optischen Kohärenztomografie	12
Abbildung 4: Aufbau und Ablauf der Versuchsreihe	14
Abbildung 5: Versuchsaufbau zur Messdurchführung	16
Abbildung 6: Gefäßquerschnitte im nativen, formalinfixierten und entwässerten Zustand	19
Abbildung 7: Gegenüberstellung der Schnittbilder eines arteriellen Gefäßes ohne Pathologie	20
Abbildung 8: Nadeldurchtritt durch das Gefäß	21
Abbildung 9: Quantitative Analyse der Messstrecken	23
Abbildung 10: Übersicht über die Präparate	25
Abbildung 11: Absolute Gefäßwanddicke der verschiedenen Zwischenstufen	26
Abbildung 12: Relative Veränderung der Gefäßwanddicke	27
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Messstrecke der unauffälligen Gefäßwand	31
Abbildung 14: Grafische Darstellung der Messstrecke der dünnsten Gefäßwand	32
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Messstrecke des Gefäßdurchmessers	34
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Messstrecke der Plaques	35
Abbildung 17: Quantitative Auswertung aller Untersuchungsstellen	36
Abbildung 18: Dreischichtiger Aufbau der unauffälligen Gefäßwand	38
Abbildung 19: Fibröser Plaque zwischen Tunica intima und Tunica media	40
Abbildung 20: Kalzifikationen innerhalb eines fibrösen Plaques	42
Abbildung 21: Cholesterinkristalle innerhalb eines fibrösen Plaques	44
Abbildung 22: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 4	48
Abbildung 23: Unrupturiertes Aneurysma der ACM links des Circulus 4	48
Abbildung 24: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 6	49
Abbildung 25: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 16	49
Abbildung 26: Histologische Auffälligkeiten des rupturierten Aneurysmas der ACA des Circulus 4 ..	51
Abbildung 27: Histologische Auffälligkeiten des unrupturierten ACM Aneurysmas des Circulus 4 ...	51
Abbildung 28: Intravaskuläre Darstellung einer Gefäßfenestration	52
Abbildung 29: 3D-Darstellung zweier Aneurysmen mittels Micro-CT	53
Abbildung 30: Limitationen und Vorteile der verschiedenen bildgebenden Verfahren	62
Abbildung 31: Darstellung eines Blutkoagels im Gefäßlumen	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spezifikationen von IVUS- und OCT-Katheter	17
Tabelle 2: Aufsteigende Ethanolverdünnungsreihe.....	19
Tabelle 3: Legende zur Auswertung der qualitativen Analyse	24
Tabelle 4: Statistische Auswertung des Schrumpfungsfaktors	27
Tabelle 5: Plaquelokalisation am Circulus Willisii	28
Tabelle 6: Deskriptive Statistik aller Messstrecken.	29
Tabelle 7: Übersicht über die verarbeiteten Fälle der jeweiligen Modalität	30
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der unauffälligen Gefäßwände.....	30
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der dünnsten Gefäßwandstelle.....	32
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Gefäßdurchmesser	33
Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Plaques.....	35
Tabelle 12: Test bei gepaarten Stichproben der quantitativen Analyse	37
Tabelle 13: Korrelationskoeffizient der quantitativen Analyse nach Pearson	37
Tabelle 14: Qualitative Auswertung fibröser Plaques.....	41
Tabelle 15: Qualitative Auswertung der Kalzifikationen.....	43
Tabelle 16: Qualitative Auswertung von Cholesterineinlagerungen.....	45
Tabelle 17: Qualitativer Vergleich der untersuchten Strukturen.....	46
Tabelle 18: Übersicht und Charakteristika der gefundenen Aneurysmen.....	47

1 Einleitung

Die Arteriosklerose mit ihren Folgeerkrankungen stellt aktuell die häufigste Mortalitätsursache in den Industrieländern dar [1, 2]. Sie verursacht nicht nur unmittelbare Folgen für das Herz, sondern ist ein generalisierter Prozess, der ebenso in den Gefäßen der Extremitäten als auch den zerebralen Gefäßen auftreten kann. Nachdem die kardiale Arteriosklerose mittlerweile umfassend erforscht ist und hierbei exakte klinische Handlungsleitlinien bestehen, gibt es bei zerebralen Plaques aufgrund des schwierigeren Zugangswegs und des unterschiedlichen strukturellen Aufbaus der Gefäße aktuell noch viele offene Fragen zur optimalen klinischen Versorgung [3, 4].

Weiterhin stellt die Ruptur zerebraler Aneurysmen mit ca. 85 % die häufigste Ursache für hämorrhagische Schlaganfälle dar [5]. Aneurysmen sind Ausstülpungen in der Gefäßwand, die durch Gefäßwandschwächen verursacht sind und bei einer Ruptur eine Subarachnoidalblutung (SAB) verursachen. Diese SAB, welche in 80 % auf eine Aneurysmaruptur zurückzuführen ist, hat im Regelfall dramatische Konsequenzen für den Patienten. 10 – 25 % der Patienten versterben sofort, weitere 30 % in den ersten 30 Tagen. Die Gesamtmortalität von ca. 30 – 50 % im ersten Monat ist auf das Akutgeschehen sowie das Auftreten von Rezidivblutungen und Gefäßspasmen im Verlauf zurückzuführen [6, 7]. Patienten, die das initiale Ereignis und die Akutkomplikationen während des stationären Aufenthalts überlebt haben, erleiden jedoch häufig lebenslange Einschränkungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten. Die SAB stellt somit auch eine große finanzielle Belastung des Gesundheitssystems dar [8]. Durch die zunehmende Anzahl zerebraler Schnittbildgebungen im Rahmen klinischer Diagnostik steigt auch die Detektionsrate intrakranieller Aneurysmen, wobei nur ein geringer Teil der Aneurysmen rupturgefährdet ist. Dies zeigt sich an der vergleichsweise hohen Prävalenz zerebraler Aneurysmen von bis zu 6 % und der deutlich niedrigeren Inzidenz einer aneurysmatischen SAB im Laufe eines Lebens (Inzidenz von bis zu 22 Fällen pro 100.000 Einwohnern) [9-11]. Obwohl es gute und etablierte operative und endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten gibt, weisen diese ein Restkomplikationsrisiko auf. Sobald ein Rupturrisiko gegeben ist, sollte aber aufgrund der hohen klinischen Konsequenz einer SAB unbedingt eine Therapie erfolgen. Das Problem jedoch ist, dass das Rupturrisiko eines Patienten bisher weder aus morphologischen und hämodynamischen Parametern, noch aus den Wandeigenschaften des Aneurysmas valide bestimmt werden kann. Unter anderem, da die Auflösung der Schnittbildgebung zu gering ist, auch wenn es bereits Ansätze gibt, die Sensitivität zu steigern [12, 13]. Im Moment kommt hauptsächlich die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung der zerebralen Gefäßwand zum Einsatz. Doch in der Kardiologie haben sich vor allem der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die Optische Kohärenztomographie (engl.: „optical coherence tomography“ (OCT)) zur Gefäßwanddarstellung und Evaluation instabiler Plaques etabliert [14]. Beim IVUS werden Schnittbilder mit einer Auflösung von ca. 200 µm durch die Emission und Reflexion von Ultraschallwellen erzeugt. Die OCT ist ein hochauflösendes lichtbasiertes Verfahren, das eine

Auflösung von bis zu 10 µm ermöglicht. Beide Verfahren haben aktuell jedoch noch keine Zulassung zum Einsatz in zerebralen Arterien, was an dem schwierigen Zugangsweg nach intrazerebral aufgrund kleiner Gefäßdurchmesser und den starken Gefäßkrümmungen liegt [15]. Doch wie stellt sich die zerebrale Gefäßwand und deren Veränderungen in der OCT und im IVUS dar? Und gelingt die Darstellung, obwohl das Gefäßlumen kleiner ist als das von Koronararterien? Somit soll im Folgenden an intravaskulären Gefäßen getestet werden, ob vor allem die OCT, aber auch der IVUS grundsätzlich geeignet sind, zerebrale Gefäßwunderkrankungen darzustellen und sinnvoll zu beurteilen. Sollte das möglich sein, so würde sich die Entwicklung von Kathetern, die intrakraniell anwendbar sind, lohnen und die Methode könnte eine wichtige diagnostische Lücke bei der Beurteilung von Erkrankungen zerebraler Gefäße schließen.

1.1 Bedeutung und Pathogenese der Arteriosklerose

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind sowohl in Deutschland mit ca. 39 % als auch in den Industrieländern die führende Todesursache [2]. Eine große Rolle hierbei spielt der Prozess der Arteriosklerose. Die Arteriosklerose ist laut WHO definiert als eine „variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen verbunden mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien“ [16].

Die häufigsten arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen sind die koronare Herzkrankheit (KHK) mit der Folge des Myokardinfarkts und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Besonders die zerebrale Arteriosklerose, die mit der Gefahr eines ischämischen Hirninfarkts (Apoplex) und einem erhöhten Risiko der Alzheimer Krankheit einher geht, stellt einen wichtigen Risikofaktor für folgeschwere Erkrankungen dar [17].

Die Arteriosklerose muss als ein dynamischer Prozess betrachtet werden und ist keinesfalls eine akute Erkrankung. Die beim Entstehungsprozess beteiligten Risikofaktoren lassen sich in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren unterteilen. Zu den beeinflussbaren zählen Adipositas, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, mangelnde Bewegung und schlechte Ernährung. Als nicht beeinflussbare Risikofaktoren gelten das Alter, das männliche Geschlecht und die familiäre Disposition. Aktuellen Erkenntnissen zufolge werden hohe Serumkonzentrationen der Aminosäure Homocystein sowie chronische Infektionen durch Mikroorganismen wie Chlamydien oder Herpesviren zunehmend als bedeutende neue Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose gesehen [18-21].

Eine gesunde Gefäßwand weist einen dreischichtigen Aufbau aus Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia auf. Die Tunica intima besteht aus einer Endothelzellschicht, die auf einer Basalmembran aufsitzt. Die Tunica media wird aus einer Muskelzellschicht gebildet und die Tunica

adventitia enthält versorgende Nerven, Bindegewebe und kleine Gefäße, welche die Arterie versorgen (sog. Vasa vasorum). Plaques, die das klinische Korrelat der Arteriosklerose darstellen, sind zwischen der Tunica intima und der Tunica media zu finden [3, 22]. Alle drei Gefäßwandschichten und somit auch strukturelle pathogene Veränderungen können in der OCT dargestellt werden. Im IVUS ist eine Darstellung der Tunica intima aufgrund der geringeren Auflösung nur bei pathogener Intimaverdickung möglich [23].

Es kann zwischen stabilen und instabilen Plaques unterschieden werden. Während stabile Plaques als wenig rupturgefährdet gelten, zeichnen sich instabile (sog. vulnerable) Plaques u.a. durch einen vergrößerten Lipidkern sowie eine dünne fibröse Kappe aus [24]. In ca. 80 % der Fälle sind akute Gefäßverschlüsse auf eine Plaqueruptur von Fibroatheromen mit einer dünnen fibrösen Kappe zurückzuführen [25, 26]. Ab einer Dicke der fibrösen Kappe von unter 65 µm und einem Lipidkern, der mindestens 40 % des Volumens des Plaques einnimmt, zählt ein Plaque als vulnerabel [15, 24, 26, 27]. Eine Ruptur findet meist an der Stelle der größten mechanischen Beanspruchung statt, welche die Schulterregion der Plaquekappe darstellt [28]. Klinisch ist daher vor allem die Detektion vulnerabler Plaques entscheidend, da diese in hohem Maße an den Folgeerkrankungen durch eine Plaqueruptur beteiligt sind. Kalzifikationen und Cholesterinkristalle im Plaque, die sowohl histologisch als auch mittels intravaskulären Verfahren dargestellt werden können, sprechen für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Als häufigste Prädilektionsstelle arteriosklerotischer Veränderungen erweisen sich Gefäßabzweigungen und -krümmungen, da es intravasal zum Auftreten von Turbulenzen und somit zu verstärkten Scherkräften an der Gefäßwand kommt [29]. Hierbei begünstigt ein geringer „wall shear stress“ eine Permeabilitätssteigerung der Endothelzellschicht und längere Verweildauer von LDL und anderen Blutzellen wie Thrombozyten, was die Arteriosklerose weiter begünstigt [30].

Durch verschiedene kausale Therapiemöglichkeiten lässt sich eine Progredienz der Arteriosklerose verhindern und sogar eine vollständige Regression erzielen. So kann eine Reduktion der Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinabstinenz, gesunde Ernährung, ausreichende Bewegung und eine Gewichtsreduktion das Risiko der Progredienz deutlich reduzieren. Die medikamentöse Therapie besteht aus einer Senkung des Cholesterinspiegels, der Blutdrucksenkung bei arterieller Hypertonie und einer Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus. Da arteriosklerotisch bedingte Engstellen im Gefäß meist eine Minderversorgung der distalen Gefäßabschnitte verursachen, kann durch eine interventionelle Erweiterung der Stenosen eine vorübergehende Verbesserung der Perfusion erzielt werden. Hierbei kommt vor allem die sogenannte Ballon-Angioplastie mit nachfolgender Stent-Platzierung zum Einsatz.

1.2 Bedeutung und Pathogenese zerebraler Aneurysmen

Eine pathogenetische Veränderung zerebraler Gefäße, die durch Arteriosklerose begünstigt wird, ist die Ausbildung von Aneurysmen. Dies sind abnorme Erweiterungen oder Aussackungen einer arteriellen oder venösen Gefäßwand, die auf eine angeborene oder erworbene Wandschwäche zurückzuführen sind und prinzipiell in jedem Gefäß auftreten können.

Zerebrale Aneurysmen sind vor allem an den Gefäßaufzweigungen des Circulus arteriosus Willisii zu finden. Der Circulus arteriosus lässt sich in den vorderen Hirnkreislauf (Arteria (A.) carotis interna (ACI), A. cerebri media (ACM) und A. cerebri anterior) und hinteren Kreislauf (A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri posterior) aufteilen (vgl. Abbildung 1). Etwa 80 – 90 % der zerebralen Aneurysmen sind im vorderen Hirnkreislauf lokalisiert, nur ca. 10 – 20 % entfallen auf den hinteren Kreislauf [31]. Vor allem die großen Bifurkationsstellen wie der Abgang der A. communicans anterior (ACA) (35 %) und die beiden Arteriae (Aa.) cerebri media (22 %) sind Prädilektionsstellen. 30 % der Aneurysmen entfallen auf die A. carotis interna [31]. 90% aller Aneurysmen besitzen einen maximalen Durchmesser von unter 1 cm und zeichnen sich durch ein niedriges Rupturrisiko (ca. 0,1 % pro Jahr) aus [6, 32].

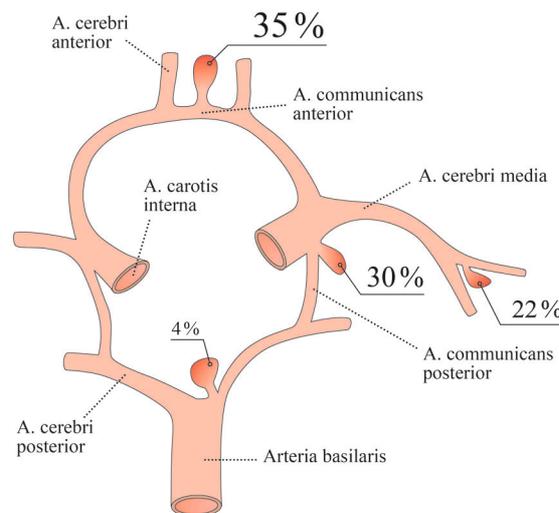


Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii mit der Lokalisationswahrscheinlichkeit der Aneurysmen

Morphologisch können sakkuläre von fusiformen Aneurysmen unterschieden werden. Sakkuläre Aneurysmen sind lokale, ballonförmige Ausstülpungen des Gefäßes. Fusiforme Aneurysmen zeichnen sich durch spindelförmige, ungleichförmige Erweiterungen aus, die häufig eine längere Gefäßstrecke umfassen. Bei intrakraniellen Aneurysmen handelt es sich überwiegend um Aneurysmen des sakkulären Typs [31]. Eine weitere Form stellen Dissektionsaneurysmen dar, welche konsekutiv nach einem Einriss des Gefäßendothels mit Ausbildung eines zweiten falschen Lumens entstehen können.

Bei Diagnosestellung besitzt die überwiegende Anzahl der Aneurysmen einen Durchmesser von ca. 4 – 15 mm. Obwohl die Rupturgefahr zerebraler Aneurysmen mit deren Durchmesser korreliert, weisen sowohl kleine als auch große rupturierte Aneurysmen vergleichbare Prävalenzen einer massiven Blutung, Rezidivblutung oder Outcome auf [33]. Gerade bei Aneurysmen bis 6 mm gibt es jedoch noch kein einheitliches Behandlungskonzept, da eine prophylaktische Aneurysmaversorgung ein nicht zu vernachlässigendes Komplikationsrisiko für den Patienten aufweist, viele kleine Aneurysmen jedoch lebenslang asymptomatisch bleiben würden und es keine Möglichkeit zur Einschätzung des individuellen Rupturrisikos des Aneurysmas gibt [32]. Dies verdeutlicht die niedrigere Inzidenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, verglichen mit der Prävalenzrate intrakranieller Aneurysmen. Die Prävalenz zerebraler Aneurysmen beträgt ca. 2 % (0,4 % – 6 %) [9, 34-37]. Die Inzidenz der SAB wird auf ca. 2 – 22 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt und tritt zu 60 % in einem Lebensalter von 40 – 60 Jahren auf [5, 10, 11, 38, 39].

Nach aktuellen Erkenntnissen werden intrakranielle Aneurysmen als erworbene Läsionen angesehen [38, 40]. Ätiologische Ursachen für eine Aneurysmaprogression sind nur unvollständig nachgewiesen. So haben extrinsische und intrinsische Faktoren wie die Aneurysmagröße, -konfiguration, -lokalisation, -oberfläche und auch hämodynamische Eigenschaften einen deutlichen Einfluss auf die Aneurysmaentwicklung [41-45]. Zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Arteriosklerose, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und Alkoholabusus tragen zur Progredienz und einem damit verbundenem erhöhten Rupturrisiko bei [46, 47]. Des Weiteren haben Patienten mit genetischen Erkrankungen wie der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD), dem Ehlers-Danlos-Syndrom, der Neurofibromatose oder einem α_1 -Antitrypsin-Mangel ein erhöhtes Risiko für zerebrale Aneurysmen [10, 31].

Unrupturierte Aneurysmen zeigen in der Regel keine klinischen Symptome. Wird das Aneurysma zu groß, kann jedoch ein sog. Masseneffekt durch Verdrängung oder Irritation von Hirngewebe oder Hirnnerven entstehen (z.B. Okulomotoriusparese). Leitsymptom einer akuten SAB durch eine Aneurysmaruptur ist der plötzlich auftretende massive Kopfschmerz, der auch als „Vernichtungskopfschmerz“ bezeichnet wird [38]. Zusätzlich können Zeichen eines erhöhten Hirndrucks wie Übelkeit und Erbrechen (50 %), Bewusstseinsminderung (66 %) sowie Zeichen einer meningealen Reizung (bis zu 90 %, z.B. Photophobie, Meningismus) klinisch vorherrschend sein [5, 38]. Weitere Symptome einer SAB sind intraokuläre Blutungen (10 %), kardiale Komplikationen (3 %, z.B. Hypotonie, Arrhythmien, QT-Streckenveränderungen oder Herzstillstand) und Elektrolytstörungen (30 %) [38, 48-50].

Durch den immer häufigeren klinischen Einsatz zerebraler Schnittbildverfahren zeigt sich eine deutliche Zunahme der Detektion unrupturierter intrakranieller Aneurysmen. Da die Mortalität einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung trotz moderner neurochirurgischer und interventioneller Intensivversorgung ca. 30 – 50 % im ersten Monat beträgt, ein Drittel der Überlebenden auf dauerhafte Pflege angewiesen ist und nur ca. 30 % der überlebenden Patienten überhaupt wieder fähig

sein werden, den Alltag eigenständig zu meistern, wird oft zur prophylaktischen Versorgung asymptomatischer Aneurysmen geraten [5-7, 51-54].

Eine Behandlung innerhalb von 2 Tagen nach einer aneurysmatischen SAB wirkt sich prognostisch günstiger aus, als eine spätere Aneurysmaversorgung [49, 55]. Hierzu gibt es zwei Therapiestrategien: die operative und die endovaskuläre Therapie. Die operative Aneurysmatherapie basiert auf einer im Jahr 1937 erstmals von Walter E. Dandy durchgeführten Methode, bei der das Aneurysma mit Clips von der Blutversorgung getrennt wird [56]. Bei der endovaskulären Methode werden überwiegend Platinspiralen (sog. Coils) in das Lumen des Aneurysmas eingebracht, was eine Thrombosierung und somit Abtrennung des Aneurysmalumens vom Blutkreislauf zur Folge hat [57]. Eine weitere Möglichkeit der endovaskulären Versorgung stellen Flow-Diverter dar. Dies sind engmaschige, strumpffartige Stents, die durch eine Umleitung des Blutstroms den Ein- und Ausstrom des Aneurysmas unterbinden [58, 59]. Jedoch sind beide Methoden mit gewissen Risiken verbunden. Bei einer operativen Versorgung von unrupturierten Aneurysmen ist von einer Mortalität von 1,6 % auszugehen [9]. Die endovaskuläre Therapie hingegen bietet eine niedrigere Morbiditäts- und Mortalitätsrate, ist jedoch nicht bei allen Aneurysmaformen möglich [9].

Welche ist also die bevorzugte Therapieform?

Vor allem bei Aneurysmen der hinteren Strombahn, jedoch auch in der vorderen Strombahn, wird die interventionelle Therapie der operativen vorgezogen, da der chirurgische Zugangsweg mit einem schlechteren kognitiven Outcome des Patienten verbunden ist [60, 61]. Insgesamt konnte in randomisierten Analysen und einer einjährigen Nachbeobachtung ein signifikant besseres Outcome und niedrigere Mortalität von Patienten nach endovaskulärer Therapie nachgewiesen werden [60, 62]. Ebenso haben Patienten mit endovaskulärer Therapie eine signifikant höhere Überlebenschance 10 Jahre nach der Aneurysmaversorgung und zeigen weniger körperliche Einschränkungen als Patienten mit operativer Versorgung [60]. Nachblutungen treten allerdings häufiger nach endovaskulärer als nach operativer Versorgung auf [60]. Vor allem bei Aneurysmen mit einem weiten Aneurysmahals oder schwierigen Zugangsweg ist eine interventionelle Therapie jedoch nicht immer möglich, sodass eine operative Versorgung gewählt werden muss.

Bei kleinen größenkonstanten Aneurysmen (vor allem < 10 mm) haben sich in der klinischen Praxis jedoch auch regelmäßige Verlaufskontrollen mittels DSA als Therapiemöglichkeit etabliert [31]. Bei Größenprogression kann dann zur interventionellen oder operativen Therapie geraten werden. Die Therapieentscheidung muss jedoch jeweils individuell mit dem Patienten getroffen werden.

Die einzig prophylaktische Maßnahme gegen eine Ruptur zerebraler Aneurysmen ist die frühzeitige operative oder interventionelle Versorgung. Gerade Aneurysmen unter 10 mm bieten aufgrund fehlender Leitlinien viel Ermessensspielraum bei der individuellen Entscheidung, welche Therapie für den Patienten die beste Wahl ist. Hierbei ist die Form des Aneurysmas neben dessen Größe und Wachstumsgeschwindigkeit der wichtigste Hinweisfaktor auf die Rupturgefahr. Diese lässt sich am

besten mittels Digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) ermitteln. Hierbei wird nur das Lumen des Aneurysmas, nicht jedoch die Aneurysmawand dargestellt. Intravaskuläre bildgebende Verfahren wie IVUS und OCT könnten zusätzliche Informationen zur Wandbeschaffenheit liefern und die Dicke der Aneurysmawand, angelagerte Plaques und auch ihren Aufbau eruieren und somit unter Einbeziehung aller Ergebnisse die individuelle Therapieentscheidung für den Patienten verbessern.

1.3 Möglichkeiten der Gefäßbildgebung

Obwohl arteriosklerotische Prozesse und die Aneurysmaprogression meist langsam progredient und oft asymptomatisch sind, lassen sich die einzelnen Stadien der Arteriosklerose sowie zerebrale Aneurysmen durch verschiedene bildgebende Verfahren frühzeitig detektieren und differenzieren.

Arteriosklerose kann direkt durch die Darstellung der Gefäßwand oder indirekt als Gefäßstenose diagnostiziert werden. Aneurysmen stellen sich analog als Gefäßerweiterung dar. Hierbei kommen verschiedene nichtinvasive (MRT und Computertomographie (CT)) sowie invasive Verfahren (IVUS, OCT und DSA) zum Einsatz. MRT und CT stellen die klassischen nichtinvasiven Verfahren zur Darstellung von Gefäßpathologien dar. Eine weitere Möglichkeit der indirekten Darstellung sind die MR-Angiographie (MRA) und CT-Angiographie (CTA), die eine genauere Beurteilung der zerebralen Gefäße ermöglichen. Die einzelnen Verfahren werden im Nachfolgenden näher erläutert.

1.3.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT beruht auf dem Prinzip der Kernresonanz und generiert Schnittbilder durch den Einsatz elektromagnetischer Wellen in einem Magnetfeld. Sie zeichnet sich durch einen sehr guten Weichteilkontrast aus, sodass auch Aneurysmen und Plaques in großen Gefäßen sichtbar gemacht werden können. Die Magnetresonanztomographie basiert auf der Methodik der MRT, wobei mittels spezieller Techniken eine Darstellung der Blutgefäße und des strömenden Bluts mit und ohne Kontrastmittel erfolgen kann. Die wichtigsten Methoden sind die „Time-of-Flight“ (TOF)-MRA, die Phasenkontrast-MRA sowie die kontrastverstärkte MRA. Bei der TOF-Aufnahme stellt sich das Lumen von Blutgefäßen mit frisch einströmendem Blut signalreich dar, indem stationäres Gewebe zuvor stark abgesättigt wird und damit einfließendes Blut im Untersuchungsvolumen eine höhere Magnetisierung aufweist als das stationäre Gewebe [63, 64]. Die Detektion einer zerebralen Arteriosklerose ab einer Gefäßstenose von mindestens 50 % mithilfe der MRA weist eine Sensitivität von 70 – 85 % auf [65-67]. Die Sensitivität der Detektion einer vollständigen Gefäßokklusion beträgt 100 % [67]. Die MRA ist hochsensitiv in der Detektion von Aneurysmen ab einem Durchmesser von 3 mm (Sensitivität von nahezu 100 %) [68]. Bei Aneurysmen unter 3 mm weist die MRA eine Sensitivität von 74 % auf, sodass sich für die MRA insgesamt eine Sensitivität von 91,4 % für die Detektion zerebraler Aneurysmen ergibt [68]. Die Evaluation der Aneurysmaform, Detektion des

Aneurysmahals' und Visualisierung von Seitenästen gelingt in der kontrastverstärkten MRA besser als in der 3D-TOF-MRA, wenn das Aneurysma größer als 13 mm ist [69]. Dies ist durch einen nicht-laminaren Fluss und einer verzögerten Füllung des Aneurysmas bei der TOF-Aufnahme zu erklären. Die Detektion von verbleibenden Aneurysmen nach Coiling gelingt am besten in der kontrastverstärkten MRA, bei geclippten Aneurysmen in der CTA [70].

Aktuelle Weiterentwicklungen wie hochauflösende MRT und „black-blood“-Sequenzen sind in der Lage, unterschiedliche zerebrale Gefäßpathologien wie Vaskulitiden, Arteriosklerose, intrakranielle Dissektionen und Aneurysmen zu detektieren [12, 64, 71-74]. Bei black-blood Sequenzen wird der Blutfluss in den Blutgefäßen im Vergleich zur herkömmlichen MRA dunkel dargestellt, sodass sich die Gefäßwand direkt abgrenzen lässt [63, 75]. Im Vergleich zur 3D-TOF MRA-Aufnahme zeigen black-blood Sequenzen eine signifikant bessere Darstellung von Thromben und thrombosierte Aneurysmen. Ebenso haben diese einen Vorteil bei der Vermessung des Aneurysmahals' und der Darstellung von assoziierten Gefäßabzweigungen [71]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Signalerhöhung der Aneurysmawand in black-blood Sequenzen positiv prädiktiv für eine Aneurysmainstabilität ist [76]. Diese Signalerhöhung ist vermutlich durch inflammatorische Veränderungen bedingt [76]. Da die Aneurysmaprogression aktuellen Erkenntnissen zufolge auf entzündlichen Prozessen beruht, kann mithilfe paramagnetischer Eisenoxid-Partikel, die als Kontrastmittel appliziert werden, das Entzündungsgeschehen in der Aneurysmawand sichtbar gemacht werden [13, 77]. Die Eisenoxid-Partikel fungieren hierbei als Marker der Entzündungsaktivität, da sie durch bereits eingelagerte Entzündungszellen aufgenommen werden [78]. Dieser Prozess kann durch eine zweite Bildgebung nach Injektion als Signalmindering im Entzündungsbereich sichtbar gemacht werden. Hierbei konnte in einer Studie an 30 Aneurysmen nachgewiesen werden, dass eine frühe zirkumferenzielle Aufnahme in der Aneurysmawand binnen 24 h nach Infusion hoch prädiktiv für eine Ruptur innerhalb der nächsten 6 Monate ist [79, 80]. Beide Weiterentwicklungen der klassischen MRT-Bildgebung zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Detektion instabiler Plaques und rupturgefährdeter Aneurysmen [12, 13, 64, 81-83]. Ihr aktueller klinischer Einsatz ist bisher jedoch beschränkt auf spezialisierte Zentren und noch nicht Teil klinischer Routine.

1.3.2 Computertomographie

Die Computertomographie zeichnet sich durch eine hohe Verfügbarkeit sowie eine sehr kurze Untersuchungszeit von wenigen Sekunden aus. Aus diesem Grund hat sich die native craniale Computertomografie (cCT) als Goldstandard zur Detektion intrakranieller Blutungen etabliert. Intrakranielle Aneurysmarupturen präsentieren sich am häufigsten als Blutung im Subarachnoidalraum (sog. Subarachnoidalblutung (SAB)). Hierbei zeigt sich eine frische Blutung im Subarachnoidalraum. Ein in den ersten Stunden unauffälliges cCT kann eine SAB nahezu ausschließen, da die cCT in den ersten Stunden nach akut stattgefundenener SAB eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 100 %

besitzt [84, 85]. Des Weiteren eignet sich die CT auch in der Darstellung intrazerebraler, subduraler und epiduraler Blutungen. Die Darstellung arteriosklerotisch veränderter Gefäße wird in der CT üblicherweise mithilfe der CTA durchgeführt. Hierfür benötigt die CT den Einsatz von Kontrastmittel. Arteriosklerotische Läsionen präsentieren sich in der CTA als Gefäßirregularitäten oder –stenosen sowie durch Wandverkalkungen. Die CTA zeichnet sich durch eine Sensitivität von 72 – 97 % in der Detektion von intrakraniellen Stenosen ab 50 % des Gefäßlumens aus. Bei totalen arteriellen Okklusionen weist die CTA eine Sensitivität von nahezu 100 % auf [65, 86]. Mithilfe der CTA ist es ebenso möglich, die genaue Lokalisation, Geometrie und Größe von Aneurysmen zu bestimmen. Die CTA weist vergleichbare Ergebnisse in der Sensitivität der Detektion intrazerebraler Aneurysmen wie die MRA auf (Sensitivität von 100 % bei Aneurysmen mit einem Durchmesser > 4 mm und 83 % bei Aneurysmen < 4 mm) [87]. Betrachtet man alle zerebralen Aneurysmen jeglicher Größe zusammen, so ergibt sich für die CTA eine Detektionsrate mit einer Sensitivität von 90 – 96 % [87-89]. Ein Nachteil für den Patienten ist jedoch die Strahlenbelastung.

1.3.3 Digitale Subtraktionsangiographie

Goldstandard zur Darstellung zerebraler Gefäße ist die DSA, die üblicherweise im klinischen Alltag nach der initialen Befundung im CT oder MRT durchgeführt wird [64, 65]. Dies liegt an der hohen räumlichen aber auch zeitlichen Auflösung und der guten Beurteilbarkeit von Gefäßkrümmungen und -engstellen. Diese bereits im Jahr 1980 entwickelte Methode basiert auf dem Verfahren der Projektionsangiographie und gehört zu den invasiven bildgebenden Verfahren [90]. Hierbei werden Bildsequenzen zu verschiedenen Zeitpunkten (vor und während der Kontrastmittelapplikation) angefertigt, sodass eine Röntgenaufnahme ohne Kontrastmittel (sog. Maske) und weitere Sequenzen mit Kontrastmittelverteilung resultieren. Das Maskenbild wird von den übrigen Aufnahmen subtrahiert, sodass sich nur noch das mit Kontrastmittel gefüllte Gefäßlumen darstellt. Durch Rotation des Detektors um bis zu 200° während der Aufnahme kann eine dreidimensionale Darstellung intrazerebraler Gefäße rekonstruiert werden, die zudem eine höhere Auflösung als die CTA oder MRA bietet [91]. Dies zeigt sich vor allem in der signifikant höheren Detektionsrate von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen unter 4,0 mm verglichen mit der CTA [92]. Durch die Beurteilung der Verteilung und der Fließgeschwindigkeit des Kontrastmittels können Rückschlüsse auf Flussgeschwindigkeiten und Strömungen gewonnen werden. Des Weiteren besitzt die DSA als invasive Methode die Möglichkeit einer interventionellen endovaskulären Therapie. Nachteil der DSA ist die fehlende Beurteilbarkeit der Gefäßwand, da nur das Lumen des Gefäßes dargestellt wird.

1.3.4 Intravaskulärer Ultraschall

Der IVUS, der sich vor allem in der Kardiologie zur klinischen Beurteilung der Beschaffenheit von Plaques in den Koronararterien, bei der Beurteilung der Platzierung von Stents sowie zur Follow-up

Untersuchung der Koronararterien von Herztransplantierten etabliert hat, stellt den Goldstandard der intravaskulären Darstellung der Gefäßwand dar [93-98]. Die Visualisierung der Gefäßwand wird hierbei mittels Ultraschallwellen an der Spitze des Katheters realisiert.

Das Prinzip des IVUS unterscheidet sich von herkömmlichen Ultraschallgeräten kaum. Ein an der Katheterspitze angebrachter piezoelektrischer Wandler transformiert elektrische Signale in mechanische Schwingungen, die in das Gewebe eindringen. An Grenzflächen zweier Gewebetypen wird der Schall aufgrund von Impedanzunterschieden absorbiert, gestreut oder reflektiert. Die reflektierten Wellen werden vom Piezokristall erneut in elektrische Energie und somit ein auswertbares Signal umgewandelt (piezoelektrischer Effekt) [97, 99]. Die Schwingungen werden je nach eingebrachter Schallintensität und Gewebezusammensetzung unterschiedlich abgeschwächt, sodass Informationen zur Gewebeatart aus der Intensität des Signals gewonnen werden können. Zusätzlich registriert der Ultraschallempfänger neben der Signalstärke auch die Laufzeit der reflektierten Wellen. Je später das Signal detektiert wird, desto entfernter ist es im Gewebe reflektiert worden. Hierüber kann die Eindringtiefe des Signals ermittelt werden [99].

Aktuelle Systeme arbeiten nach der „Phased-Array / Solid State“-Methode (vgl. Abbildung 2). Dieses System besteht aus bis zu 64 piezoelektrischen Elementen, die in 360° Grad zirkulär um die Katheterspitze angebracht sind. Die Anzahl der Piezokristalle beeinflusst die laterale Auflösung. Die Kristalle können sowohl einzeln als auch kombiniert angesteuert werden, was ein definiertes Schallfeld ermöglicht [99]. Diese Methode macht eine Rotation überflüssig und benötigt nur eine Translation entlang der Katheterachse, um einen räumlichen Schnittbildverlauf darzustellen. Nachteil eines Phased-Array Katheters ist das Entstehen sogenannter Ringdown-Artefakte¹ im Nahfeld, die eine Beurteilung enganliegender Gefäßwände erschweren.

Aktuelle IVUS-Kathetersonden weisen eine axiale Auflösung von ca. 70 – 200 µm und eine laterale Auflösung von ca. 200 – 400 µm auf [96, 100]. Die maximale Eindringtiefe beträgt 5 – 10 mm [100]. Mittlerweile können durch fortwährende Entwicklung anhand von Emissionen höherer Frequenzen durch sogenannte „ultra-high frequency“ IVUS-Systeme deutlich höhere axiale Auflösungen erzielt werden [101]. Hierbei kommt es jedoch auch zu einer Abnahme der Eindringtiefe auf bis zu 2 mm, was in etwa vergleichbar mit aktuellen OCT-Systemen ist [100].



Abbildung 2: Eagle-Eye® Platinum IVUS Katheter im Phased-Array Design. ©Volcano Corporation (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, USA)

¹ Ringdown-Artefakte sind ringförmig um den Katheter angeordnete helle Halos variabler Dicke. Sie entstehen durch Oszillationen im Transducer.

² Fr (French) ist eine medizinische Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kanülen und Kathetern. 1 French entspricht $\frac{1}{3}$ mm.

³ Die Moyamoya-Erkrankung ist eine seltene steno-okklusive zerebrovaskuläre Krankheit, welche sich durch

1.3.5 Optische Kohärenztomographie

Eine neuere Technologie stellt die OCT dar, die in vielen Fragestellungen wie etwa der Endotheldarstellung bei Stent-Kontrollen in den Koronararterien bereits den IVUS abgelöst hat [102]. Die OCT beruht im Gegensatz zum Ultraschall auf der Emission und Reflexionsmessung von Licht. Dabei handelt es sich um ein hochauflösendes Verfahren, das seinen Ursprung in der Industrie zum Auffinden von Schadstellen in fiberoptischen Kabeln besitzt und seit 2005 für die Untersuchung von Koronararterien genutzt wird [103, 104].

Da das Licht nur eine eingeschränkte Reichweite und Eindringfähigkeit ins Gewebe aufweist, etablierte sich die Anwendung der OCT zu Beginn vor allem in der Augenheilkunde, da das Licht den mit klarer Flüssigkeit gefüllten Glaskörper des Auges gut durchdringen kann [105]. Hier konnten Eindringtiefen bis 2 cm erzielt werden [106-109]. Durch eine axiale Auflösung von bis zu 4 μm hat sich die OCT in der Ophthalmologie als klinisch akzeptierte und führende Methode zur Detektion von Erkrankungen wie der diabetischen Makulopathie, dem Glaukom, dem Makulaloch oder Durchblutungsstörungen der Netzhaut etabliert [103, 105, 110-116]. Des Weiteren findet die OCT Anwendung in der Dermatologie zur nicht-invasiven Darstellung und Beurteilung aktinischer Keratosen sowie Karzinomen der Haut [117, 118].

Das Einsatzgebiet der OCT konnte um die intravaskuläre Verwendung erweitert werden, nachdem OCT-Katheter in ihrem Durchmesser verringert und die Lichtemission an der Katheterspitze ermöglicht wurden sowie längere Wellenlängen von 1300 nm produziert werden konnten [119]. Dies erlaubte auch den erstmaligen Einsatz in nicht transparentem Gewebe wie der Haut oder dem Urogenital-, Gastrointestinal- und Tracheobronchialtrakt [120-123]. Durch die stärkere Streuung des Gewebes ist hier die Eindringtiefe jedoch auf ca. 2 mm limitiert [109, 121].

Die OCT basiert auf der Methode des Michelson-Interferometers (vgl. Abbildung 3). Eine Lichtquelle emittiert Licht im nahen Infrarotbereich. Dieses wird über einen Strahlteiler in zwei gleichphasige Impulse geringerer Intensität geteilt. Einer der beiden Strahlen wird über einen Referenzspiegel zurück zum Strahlteiler reflektiert. Der zweite Strahl gelangt über einen Lichtwellenleiter in die Katheterspitze. Dort wird er über eine Linse gebündelt und mit einem Prisma in das umliegende Gewebe gelenkt. An Schichten unterschiedlicher Brechungsindizes wird das Licht gestreut und reflektiert. Das reflektierte Licht wird vom Prisma gelenkt und über die Linse und den Lichtwellenleiter zurück zum Strahlteiler geleitet. Hier werden Referenz- und Katheterstrahl vereinigt. Durch den längeren optischen Pfad, den der zweite Strahl im Gewebe zurückgelegt hat, ergibt sich bei der Vereinigung beider Lichtstrahlen ein Phasenversatz und somit unterschiedliche Intensitäten. Das registrierte Signal enthält somit Informationen zur Eindringtiefe und Reflektion bzw. Brechung aus der jeweiligen Gewebeschicht. Zur dreidimensionalen Schnittbilddarstellung rotieren Linse und Prisma auf einer Welle im Katheter. Ein definierter Rückzug ermöglicht die Bildgebung entlang der Katheterachse [119, 123, 124].

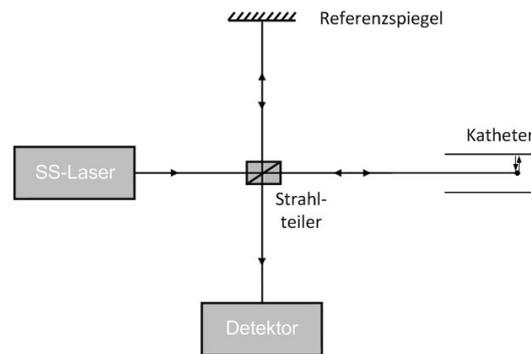


Abbildung 3: Prinzip der optischen Kohärenztomografie. Abbildung nach [125]

Heute handelsübliche OCT-Systeme nutzen als Lichtquelle Laser mit einer Wellenlänge von ca. 1300 nm. In diesem nahinfraroten Wellenlängenbereich ist die Dämpfung durch Wasser gering. Blut absorbiert das Licht allerdings so stark, dass ein Eindringen in das umliegende Gewebe nicht möglich ist [15]. Durch ein Okklusions- und Spülsystem lässt sich dieser Effekt vermeiden. Nachdem der Katheter über einen Führungsdraht im richtigen Gefäß platziert wurde, kann über eine kontinuierliche Spülung von 0,9 % Natriumchlorid (NaCl) oder Kontrastmittel das Blut vorübergehend weggespült werden. Anschließend kann das Licht während der Messung ungeschwächt in die Gefäßwand eindringen und reflektiert werden.

Vor allem in der Kardiologie hat die OCT aufgrund der guten Zugänglichkeit der Koronararterien und einer mit der Histologie vergleichbaren Auflösung biologischer Gewebestrukturen enorme Vorteile bei der Bestimmung von Plaqueeigenschaften [14]. Gerade vulnerable Plaques, die sich durch eine Lipidansammlung, eine dünne fibröse Kappe und eine vermehrte Makrophageninfiltration auszeichnen, können leichter detektiert werden, da all diese Charakteristika mit der OCT dargestellt werden können [14, 15, 25, 26, 126-130]. Aktuelle Weiterentwicklungen wie „Ultra High Resolution“ (UHR) -OCT und „Spectral Domain“ (SD) -OCT verbessern die axiale und laterale Auflösung auf bis zu 2 μm , was eine Bildgebung äquivalent zur histologischen Begutachtung ermöglicht [109, 110].

1.4 Stand der Technik der zerebralen Gefäßwandbeurteilung

Die Dicke der fibrösen Kappe von Plaques sowie die Morphologie und Wanddicke von Aneurysmen sind notwendige Faktoren für die Einteilung in stabil und instabil. Da eine hochauflösende Darstellung der zerebralen Gefäß- und Aneurysmawand einen entscheidenden Einfluss auf Diagnose und Therapie des Patienten hat, kommt der intravasalen Bildgebung über einen endovaskulären Zugang ein besonderer Stellenwert zu. Es bietet sich so eine direkte Möglichkeit zur simultanen Intervention. Aktuell gibt es noch bauartbedingte technische Limitationen. Hierzu gehören die mangelnde Flexibilität des Katheters sowie die Katheterabmessungen, die den Einsatz des OCT-Systems und IVUS Katheters auf den extrazerebralen Bereich beschränkt. OCT-Bildgebung von intrazerebralen

Gefäßen gibt es zum aktuellen Zeitpunkt bis auf wenige Ausnahmen [131, 132] nur im postmortalen sowie tierexperimentellen Setting [133-135]. Im Jahr 2014 wurde der erste intrazerebrale Einsatz von OCT in der A. vertebrobasilaris in vivo beschrieben, um einen Stent und eine Stent-Stenose zu beurteilen [136]. 2017 gelang eine intrazerebrale OCT-Bildgebung zur Evaluation einer Stent-Fehlstellung [131]. Gute Erfahrungen im klinischen Bereich bietet hingegen der IVUS, der sich bereits in der Kardiologie zur Detektion von Plaques und Koronaraneurysmen etabliert hat. Es existieren nur wenige Studien, die den Einsatz von IVUS in intrakraniellen Arterien untersuchten. Pavlin Premrl et al. konnten aufzeigen, dass die Evaluation intrazerebraler Arteriosklerose mittels IVUS in vivo möglich ist, wenn die Katheterspitze richtig positioniert war [137]. Ebenso kann der IVUS auch bei der intra- und extrazerebralen Positionierung von Stents nützlich sein [138]. Wehman et al. benutzte IVUS in zwei Patienten zur Augmentation der intrakraniellen Angioplastie und Stentplatzierung [139]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es möglich ist das proximale und distale Ende einer arteriellen Dissektion sowie die Art der restenotischen Läsion zu beurteilen. Da beide Methoden (IVUS und OCT) noch nicht für den intrazerebralen Bereich zugelassen sind, gibt es zur Darstellung von zerebralen Gefäßwänden aktuell nur die Möglichkeiten der nichtinvasiven MRT- und CT-Diagnostik sowie die indirekte Darstellung der Gefäßwand über die Visualisierung des Gefäßlumens mithilfe der DSA.

1.5 Zielsetzung der Dissertation

Zerebrale Gefäße unterscheiden sich vom strukturellen Aufbau von extrazerebralen Gefäßen [10]. Ein Beispiel hierfür ist die vergleichsweise dünn ausgeprägte Tunica media und ein seltenes Vorfinden von „Vasa vasorum“, was auf den nährstoffhaltigen Liquor, der die intrazerebralen Gefäße umgibt, zurückzuführen ist [140]. Außerdem tritt Arteriosklerose in neurovaskulären Gefäßen deutlich seltener auf als in extrazerebralen Gefäßen [140]. Aus diesem Grund können mittels intravaskulärer Verfahren gewonnene Ergebnisse an extrazerebralen Gefäßen nicht direkt auf neurovaskuläre Gefäße übertragen werden.

Da die OCT vielversprechende Möglichkeiten der Gefäßdarstellung aufgrund der hohen Auflösung aufweist, ein intrakranieller Einsatz in vivo aufgrund des schwierigen Zugangswegs wie der Gefäßkrümmung des Karotissiphons aktuell jedoch noch nicht möglich ist, soll in dieser Arbeit die zerebrale Plaquedarstellung und -charakterisierung mittels OCT ex vivo untersucht und mit IVUS und der Histologie verglichen werden, um die klinische Anwendbarkeit sowie einen möglichen Vorteil durch den Einsatz bei cerebrovaskulären Erkrankungen zu prüfen. Ebenso wurde die Darstellbarkeit der Wandbeschaffenheit intrakranieller Aneurysmen mittels IVUS und OCT untersucht und die Methoden auf ihre Tauglichkeit zur Erfassung der Rupturgefahr im Vergleich zu etablierten Verfahren geprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Präparate

Als Präparate zur Versuchsdurchführung dienten humane Circuli, die post mortem im Rahmen verschiedener gerichtsmedizinischer Sektionen der Universitätsklinik Magdeburg im Zeitraum von September 2014 bis April 2016 entnommen wurden. Um möglichst viele Gefäßpathologien zu finden, wurden Sektionen mit einem Sterbealter von mindestens 50 Jahren sowie gleichzeitigem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie gewählt. Dies erhöhte zugleich die a priori Wahrscheinlichkeit eines akzidentellen Vorfindens eines zerebralen Aneurysmas. Ausnahmen waren der Leichnam einer 25 jährigen Person, welche aufgrund eines Verkehrsunfalls starb und als gesunder Referenzcirculus diente sowie Sektionen, bei denen ein Aneurysma oder eine Subarachnoidalblutung gefunden wurde (ein Leichnam einer Person unter 50 Jahren). Des Weiteren wurde auf ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis geachtet. Der Zeitraum zwischen Todeszeitpunkt und Entnahme des Circulus betrug maximal 48 Stunden.

Das Studienprotokoll, welches eine Entnahme von 20 Circuli post mortem einschließt, wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg geprüft und gebilligt. Für ein Monitoring durften personen- und studienbezogene Daten erfasst werden (Studie: 183 / 14).

2.2 Versuchsdurchführung

Abbildung 4 veranschaulicht die einzelnen Schritte des Versuchsablaufs, die nachfolgend näher erläutert werden. Dieser standardisierte Arbeitsablauf wurde auch für weitere Studien der Arbeitsgruppe angewendet und vorab etabliert [141].

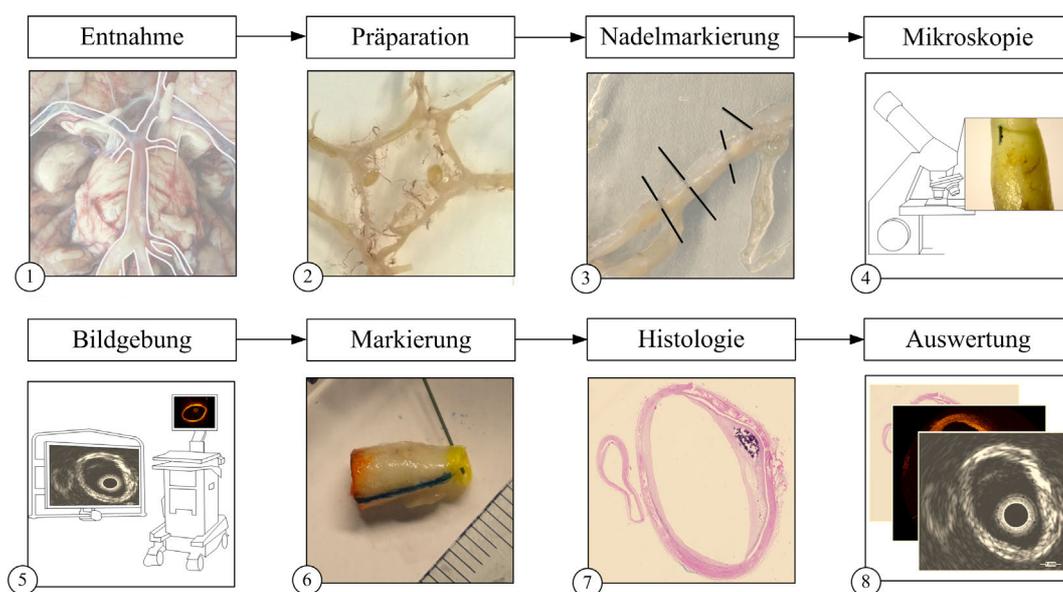


Abbildung 4: Aufbau und Ablauf der Versuchsreihe

2.2.1 Entnahme und Fixierung

Die Entnahme der Circuli Willisii geschah in Zusammenarbeit mit dem Institut für Rechtsmedizin in Magdeburg. Vor der Präparation wurde 4 %-ige Formalinlösung durch die A. basilaris injiziert, um den Circulus in seiner nativen Form mitsamt Gefäßkrümmungen von intravasal zu fixieren. Nach der initialen Fixierung konnte der Circulus arteriosus vorsichtig von der Hirnbasis mit allen Gefäßabgängen abpräpariert werden. Dabei wurde darauf geachtet, alle Abgänge zu erhalten und die Gefäße so distal wie möglich zu durchtrennen (vgl. Abbildung 4 / 1). Nach vollständiger Präparation wurde der Circulus unmittelbar in einen Behälter mit 4 %-iger Formalinlösung eingelegt und mehrfach mit einer 10 ml Spritze zur Konservierung luftleer gespült. Bei akzidentellem Vorfinden eines rupturierten oder unrupturierten Aneurysmas erfolgte die direkte Abpräparation und Fixierung des gesamten Circulus durch das Institut für Rechtsmedizin Magdeburg.

Die Fixierung der Gefäßabschnitte in Formalin dient der Verlängerung der Haltbarkeit des Gewebes ohne es in seiner Form zu verändern. Aufgrund der Molekülgröße von Formaldehyd erfolgt die Eindringgeschwindigkeit sehr langsam und unabhängig von der Konzentration [142]. Da die Gefäße vollständig von Formalin umspült sind, kann die Diffusion von Formalin sowohl von extra- als auch von intraluminal stattfinden. Dies geschieht mit einer Eindringgeschwindigkeit von 2 – 4 mm/24h, sodass eine vollständige Fixierung nach maximal 24h angenommen werden konnte (vgl. Maximalwerte der Plaquedicke in Tabelle 11) und die intravaskulären Messungen durchgeführt werden konnten [143].

2.2.2 Präparation und Markierung

Nach der Formalinfixierung erfolgte eine makroskopische Untersuchung aller Gefäßabschnitte des Circulus auf Gefäßpathologien. Auffälligkeiten wurden für spätere Messungen mit Markierungsnadeln vor und hinter der Pathologie gekennzeichnet und die Plaques makroskopisch beschrieben und nummeriert (vgl. Abbildung 4 / 2 und 3). Die Beschreibung begrenzte sich hierbei auf Lokalisation und morphologische Details über makroskopisch sichtbare Gefäßwandveränderungen, wie arteriosklerotische Einlagerungen oder Aneurysmen.

2.2.3 Mikroskopische Begutachtung

Die makroskopisch ermittelten und mit Nadeln markierten Pathologien wurden mittels Kameramikroskop „Olympus SZ61 Stereomikroskop“ (Shinjuku, Tokio, Japan) näher beurteilt und beschrieben. Hierbei konnte die korrekte Lage der Nadelmarkierungen evaluiert und gegebenenfalls korrigiert werden (vgl. Abbildung 4 / 4).

2.2.4 Intravaskuläre Bildgebung

Anschließend erfolgte die intravaskuläre Messung der Circuli mittels IVUS und OCT-Katheter (vgl. Abbildung 4 / 5). Um Bildgebungsartefakte in den zu untersuchenden Abschnitten zu vermeiden, wurde jeder Messabschnitt zweifach gemessen. Aufgrund des Vorteils des geringeren Durchmessers konnten sehr dünne Gefäßabschnitte nur mittels OCT-Katheter gemessen werden, da der Durchmesser des IVUS-Katheters zu groß war (vgl. Tabelle 1). In diesen Fällen erfolgte eine extravasale Messung des Gefäßes durch den IVUS-Katheter.

Als Versuchsstand diente ein Plexiglas-Behälter, an dessen Enden beidseits in der Länge verstellbare Schleusen zur Aufspannung und Spülung des Gefäßabschnittes montiert wurden. Der Gefäßabschnitt wurde auf beide Schleusen gespannt und mittels Fadenligatur fixiert. Durch die Schleusen wurde der IVUS- und OCT-Katheter geführt. Eine Flutung des Plexiglas-Behälters mit warmen Wasser ermöglichte ein freies Schwimmen des Gefäßabschnittes und somit eine größtenteils artefaktfreie Messung. Anschließend erfolgte eine Spülung des Gefäßabschnittes über die Schleusen, um vorhandene intravasale Luft zu entfernen. Wenn ein Gefäßabschnitt des Circulus formbedingt nicht auf die Schleusen gespannt werden konnte, erfolgte die Messung analog freischwebend in Wasser unter Fixierung durch Kanülen auf einer Silikonplatte.



Abbildung 5: Versuchsaufbau zur Messdurchführung am Beispiel der OCT-Messung

In den Untersuchungen kam ein fest installiertes elektronisches, intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem s5i der Firma Volcano Therapeutics (Volcano Therapeutics Inc., Rancho Cordova, CA, USA) zum Einsatz, das standardmäßig bei Interventionen in der neuroradiologischen Abteilung in Magdeburg genutzt wird. Vor Beginn der Messung wurde eine für das Gefäßlumen ausreichend große Eindringtiefe gewählt. Auf eine manuelle Verstärkung des IVUS-Signals („Gain“) wurde verzichtet.

Der standardisierte motorisierte Rückzug erfolgte mithilfe eines Pullback Devices der Firma Volcano Therapeutics (Trak Back II Device, Volcano Therapeutics Inc., Rancho Cordova, CA, USA), wobei

eine konstante Rückzugsgeschwindigkeit von 1,0 mm/s gewählt wurde. Aufgezeichnete Messungen wurden zur Datenübertragung im DICOM Format gespeichert, auf DVD kopiert und mithilfe der Auswertesoftware MevisLab (MevisLab, Version 2.7.1, MeVis Medical Solutions AG, Fraunhofer MEVIS, Deutschland) analysiert.

Die OCT-Messungen erfolgten am „Institute of Medical Technology and Research“ (IMTR, Rottmersleben, Deutschland) und wurden mit dem „OPTIS™ MOBILE System“ der Marke Abbott (früher St. Jude Medical) sowie dem „LUNAWAVE“ der Firma TERUMO (Terumo Corporation, Shibuya, Japan) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um mobile Systeme, die eine Gesamtrückzugslänge von 75 mm bei einer Rückzugsgeschwindigkeit von 36 mm/s gewährleisten. Die genauen Spezifikationen der eingesetzten IVUS- und OCT-Katheter sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Spezifikationen von IVUS- und OCT-Katheter

Katheter	Firma	Bezeichnung	Sonden- durchmesser [Fr ²]	Eindringtiefe [mm]	Laterale Auflösung [µm]	Axiale Auflösung [µm]
IVUS	Volcano Therapeutics	Eagle Eye Platinum Catheter	3,5	> 5	200 – 250	< 170
OCT	Abbott	Dragonfly™ OPTIS™ DUO Catheter	2,7	1 – 3	20 – 40	12 – 15

2.2.5 Markierung der Präparate

Da die Gefäßlänge bei der Paraffineinbettung technisch bedingt auf 10 mm limitiert ist, wurden die Gefäßabschnitte an beiden Nadelmarkierungen orthogonal abgeschnitten. Kleine Seitenabgänge aus dem betreffenden Gefäßabschnitt wurden nach wenigen Millimetern abgetrennt, um eine klare Korrelation des gemessenen Gefäßes mit der Histologie zu ermöglichen.

Vor der Paraffineinbettung wurde jeder Gefäßabschnitt mit Tusche markiert (vgl. Abbildung 4 / 6). Dies erfolgte mit der Rückseite einer scharfkantigen Skalpellklinge. Zwei verschiedene Farben kennzeichneten den Anfang und das Ende des Gefäßes. Zudem dienten zwei längs verlaufende Linien der Ausrichtung einer möglichen schneidebedingten Rotationsverschiebung. Die Farben wurden einheitlich auf alle Präparate angewendet, um im Nachhinein eine Kontrolle der histologischen Bilder zu ermöglichen. Zur Fixierung der Tusche wurde das Gefäß mit Essigsäure für zehn Sekunden umspült, um die Tusche während des histologischen Entwässerungsprozesses zu erhalten. Dies ist ein übliches Verfahren in der Pathologie, hat keine Auswirkungen auf die Zellen oder die

² Fr (French) ist eine medizinische Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kanülen und Kathetern. 1 French entspricht $\frac{1}{3}$ mm.

Gefäßbeschaffenheit und wird beispielsweise auch bei der Markierung der Schnittseiten von Tumorpräparaten angewandt [144].

2.2.6 Histologie und Digitalisierung

Die histologische Aufarbeitung geschah in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (vgl. Abbildung 4 / 7). Die präparierten, tuschemarkierten Gefäßabschnitte wurden nach einer Alkoholverdünnungsreihe (s. Tabelle 2) senkrecht in Paraffin eingebettet. Die Tuschemarkierung mit der Kennzeichnung des Messanfangs und -endes wurde genutzt, um sicherzustellen, dass die Schnittrichtung bei der histologischen Aufbereitung mit der Messrichtung des Katheters übereinstimmte.

Zur histologischen Aufarbeitung der Plaques wurde ein Schichtabstand von 500 µm gewählt, um die Art und die Zellen des Plaques zu bestimmen. Bei Aneurysmen wurde mit einem geringeren Abstand von 100 µm gearbeitet, um eine nachträgliche Korrelation mit der 3D-Rekonstruktion und eine genaue Beurteilung der Rupturstelle zu ermöglichen. Die Schichtdicke eines Schnitts betrug 2 µm. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit dem Färbeautomaten ST 5010 Autostainer XL der Firma Leica (Leica Biosystems, Nussloch, Germany) in der Pathologie Magdeburg. Hierbei wurde die Standardfärbung Hämatoxylin-Eosin (HE) gewählt, da diese eine gute Beurteilung der verschiedenen Gefäßwandschichten und Entzündungszellen ermöglicht [145].

Die Digitalisierung der Objektträger wurde mit dem Hamamatsu Nanozoomer XR (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) durchgeführt. Hierbei konnte durch eine semiautomatische Auswertung der Bildbereich und Fokus eigens gesetzt werden. Alle Dateien wurden unkomprimiert im „ndpi“ Format abgespeichert, das sowohl eine nachträgliche Streckenmessung als auch das Einbrennen von Maßstäben ermöglicht.

2.2.7 Studie zur formalin- und ethanolbedingten Gewebeveränderung

Da jedes Gewebe ständigen Veränderungen durch externe Faktoren unterliegt, wurde untersucht, inwiefern die beiden Standardverfahren der histologischen Aufarbeitung – die Formalinfixierung und die aufsteigende Alkoholverdünnungsreihe zur „Entwässerung“ – einen Einfluss auf Messstrecken im Gewebe und die Gefäßwanddicke haben. Die intravaskulären Messungen fanden im formalinfixierten Zustand statt, die histologische Beurteilung erfolgte nach der Ethanolverdünnungsreihe.

Tabelle 2: Aufsteigende Ethanolverdünnungsreihe nach Standard des Pathologischen Instituts Magdeburg

Lösungsmittel	Konzentration [%]	Einwirkzeit [min]
Formalin	5	90
Ethanol	70	30
Ethanol	85	30
Ethanol	96	45
Ethanol	96	45
Ethanol	96	45
Ethanol	100	60
Ethanol	100	75

Hierzu wurde an einem post mortem entnommenen gesunden Circulus ohne pathologische Auffälligkeiten eine Versuchsreihe zur Evaluierung der Gewebeeränderung erstellt und ausgewertet. Aus neun verschiedenen Gefäßabschnitten des Circulus wurden insgesamt 46 Gefäßquerschnitte mit einem Mikroskop im nativen Zustand, nach einer Einwirkzeit von 2,5h in 4 %-iger Formalinlösung und nach einer – gemäß dem Standardschema der Magdeburger Pathologie – aufsteigenden Alkoholverdünnungsreihe (vgl. Tabelle 2) mittels Kameramikroskop „Olympus SZ61 Stereomikroskop“ (Shinjuku, Tokio, Japan) digitalisiert (s. Abbildung 6).

**Abbildung 6: Gefäßquerschnitte im nativen, formalinfixierten und entwässerten Zustand**

Über den inneren und äußeren Umfang des Gefäßquerschnitts wurde auf eine Kreisringfläche (A) zurückgerechnet und eine mittlere Gefäßwanddicke ($r_{\text{Gefäß}}$) eines jeden Querschnitts für den nativen, den formalinfixierten Zustand und den Zustand nach der Alkoholentwässerungsreihe berechnet und diese in Bezug zueinander gesetzt (s. Formel (1) – (4)).

Formel (1) – (4): Errechnung der Gefäßwanddicke ($r_{\text{Gefäß}}$) aus der inneren und äußeren Kreisfläche (A_{Innen} und $A_{\text{Außen}}$)

$$A = r^2 \pi \quad (1)$$

$$r = \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (2)$$

$$r_{\text{Gefäß}} = r_{\text{Außen}} - r_{\text{Innen}} \quad (3)$$

$$r_{\text{Gefäß}} = \sqrt{\frac{A_{\text{Außen}}}{\pi}} - \sqrt{\frac{A_{\text{Innen}}}{\pi}} \quad (4)$$

2.2.8 Gegenüberstellung der Bilddaten

Um eine Gefäßstelle in allen bildgebenden Modalitäten eindeutig identifizieren zu können, erfolgte eine Orientierung an zuvor gesetzten Landmarken. Hierzu dienten Markierungsnadeln, die unmittelbar vor und hinter dem Plaque platziert wurden und im IVUS und OCT eindeutig als Artefakte zu erkennen waren (vgl. Abbildung 8). Die erste Nadel kennzeichnete zeitgleich den Schnittbeginn für die Histologie. Außerdem diente bei endständigen Plaques der Gefäßanfang als Orientierung. Zudem ermöglichten Gefäßabgänge eindeutige Schnittbildkorrelationen. Unter der Zuhilfenahme aller drei Möglichkeiten wurde eine korrekte Gegenüberstellung gewährleistet.

Da der Schichtabstand in der Histologie bekannt war, konnte, unter der Annahme einer konstanten Rückzugsgeschwindigkeit des Katheters, auf die korrelierenden Schnittbilder zurückgerechnet werden. Anschließend wurde die Korrelation aller drei Modalitäten durch optische Begutachtung kontrolliert. Hierzu mussten die OCT- und IVUS-Bilder rotiert und das histologische Bild scannerbedingt entlang der vertikalen Achse gespiegelt werden, um eine gleichartige Darstellung der Plaques zu erhalten. Die korrelierenden Bilder jeder Schicht wurden anschließend nebeneinander platziert.

Die Gegenüberstellung zeigt auf der linken Seite jeweils das OCT-Bild (a), in der Mitte das histologische Schnittbild des Gefäßes (b) und rechts das IVUS-Schnittbild (c) (vgl. Abbildung 7).

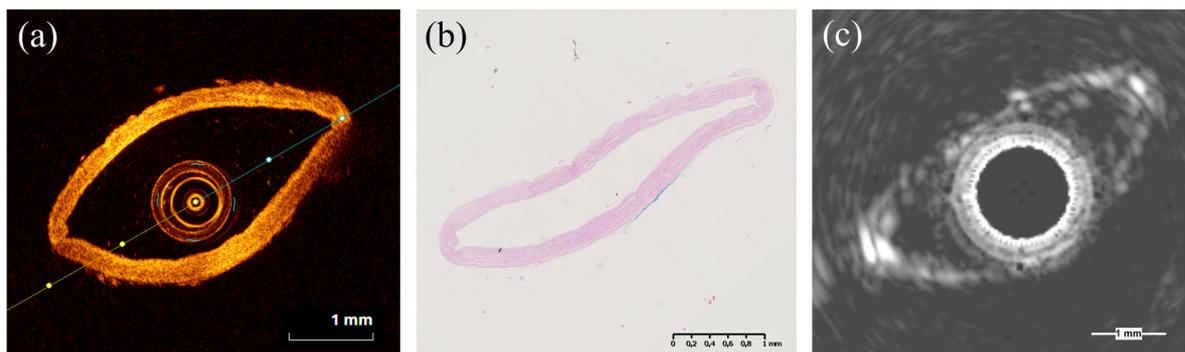


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Schnittbilder eines arteriellen Gefäßes ohne Pathologie. (a) OCT, (b) Histologie, (c) IVUS.

Die Nadelmarkierungen, die zur nachträglichen Schnittbildkorrelation und zur Eingrenzung des Plaques dienten, stellten sich im OCT-Bild als signalreicher heller Strich dar (s. Abbildung 8 a Ellipse). In der Histologie erschienen die Nadeldurchtritte als Risse oder Lücken in der Gefäßwand

(s. Abbildung 8 b). Im IVUS stellte sich die Markierungsnadel echoreich mit starker dorsaler Artefaktbildung dar (s. Abbildung 8 c)

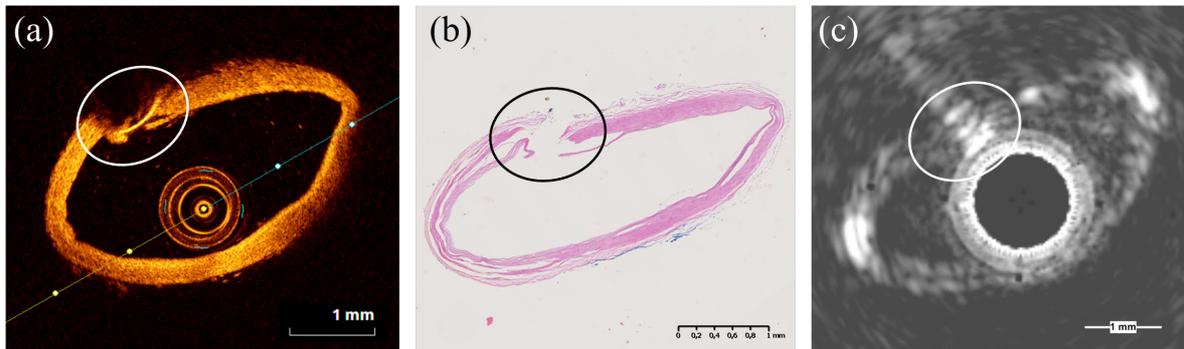


Abbildung 8: Nadeldurchtritt durch das Gefäß. (a) OCT, (b) Histologie und (c) IVUS. In IVUS und OCT zeigte sich die Markierungsnadel signalreich (kreisförmige Markierung), im IVUS mit dorsaler heller Artefaktbildung (signalreiches Band bis zur linken oberen Bildecke) und in der OCT mit dorsaler Signalauslöschung. In der Histologie kann der ehemalige Nadeldurchtritt als Loch in der Gefäßwand erkannt werden, da die Nadel vor dem Schneideprozess entfernt wurde.

2.2.9 Statistische Auswertung der gewonnenen Informationen

Es wurde eine quantitative und eine qualitative Analyse und Auswertung der gewonnenen Schnittbildkorrelationen und Strukturmerkmale durchgeführt. Die Ermittlung der Werte beider Analysen wurde von zwei unabhängigen Untersuchern getroffen und verglichen, um einer Subjektivität und Verfälschung der Messwerte entgegenzuwirken. Im Fall zweier unterschiedlicher Einstufungen wurde eine Konsensusanalyse durchgeführt.

Zur histologischen Analyse und deskriptiven Statistik wurden nur diejenigen Strukturmerkmale verwendet, die in mindestens einem intravaskulären Messverfahren zu sehen waren. Vorrangig war hierbei, dass die beiden Nadelmarkierungen zur Schnittberechnung der korrelierenden Bilder erkennbar waren und das Gefäß ein ausreichend großes Lumen für eine detaillierte Darstellung von Gefäßwandeigenschaften besaß. Zur statistischen Signifikanzprüfung wurden nur vollständige Datensätze, also Messstrecken, die in allen drei bildgebenden Verfahren eindeutig gemessen werden konnten, berücksichtigt.

Die statistische Auswertung und die grafische Aufarbeitung erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS (Version 24.0.0.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA). Stetige Daten wurden entsprechend als Mittelwerte \pm Standardabweichung ($M \pm SD$) angegeben. Die Häufigkeitsverteilungen wurden grafisch durch Balkendiagramme oder Boxplot-Abbildungen dargestellt. In Boxplot-Diagrammen werden neben dem Median, Minimum und Maximum gezeigt. Die Box spannt sich vom 25 % Quartil bis zum 75 % Quartil auf. Als leichte Ausreißer zählen Werte, die außerhalb der Grenze von 1,5 x Interquartilsabstand (IQR) lagen. Diese werden mit einem Kreis markiert. Extreme Ausreißer werden

mit einem Stern gekennzeichnet und sind Werte, die mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt sind.

Um zu untersuchen, ob es zu einer Verzerrung der Messstrecken bei den verschiedenen Modalitäten kommt, wurde ein zweiseitiger t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Hierbei wurde sowohl OCT und IVUS der Histologie gegenübergestellt, als auch die Messwerte des IVUS mit denen der OCT verglichen und bewertet. Für die hier verwendeten Tests wurde ein signifikanter Unterschied bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 0,05$ angenommen. Ein p -Wert $< 0,05$ spricht hier für eine signifikante Verzerrung zweier gepaarter Stichproben. Ein p -Wert $> 0,05$ liegt vor, wenn keine signifikante Verzerrung beider Messstrecken vorhanden ist und somit eine gute Abbildungsleistung gegeben ist.

Aufgrund der großen Stichprobenanzahl wurde zusätzlich die Effektstärke d von Cohen berechnet, um eine Aussage über den Effekt treffen zu können. Wenn die Effektstärke d nach Cohen (1988) in einem Bereich von $d = 0 - 0,2$ liegt, ist kein Effekt zu verzeichnen, bei Werten zwischen 0,2 und 0,4 ein kleiner Effekt. Über 0,5 spricht man vom mittleren Effekt und ein großer Effekt tritt bei Werten $\geq 1,0$ auf [146].

Um den Zusammenhang zweier Variablen zu beschreiben, wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson ermittelt. Dieser ist ein dimensionsloses Maß, welches Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann, wobei -1 einen perfekten linearen negativen Zusammenhang, 0 keinen Zusammenhang und +1 einen perfekten linearen positiven Zusammenhang beschreibt [147]. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten wurden auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,05$ geprüft.

2.2.9.1 Quantitative Analyse der Messstrecken

Um herauszufinden wie präzise die verschiedenen bildgebenden Verfahren in der Darstellung von Strukturmerkmalen der Gefäßwand sind, erfolgte eine quantitative Analyse der Wandstärken. Hierbei wurde an äquivalenten Stellen eines Schnittbilds mit allen drei Modalitäten jeweils die dünnste Stelle der Gefäßwand, die Dicke einer unauffälligen gesunden Gefäßwand, die Dicke des gegebenenfalls vorhandenen Plaques sowie der maximale Durchmesser des Gefäßes gemessen und anschließend verglichen (s. Abbildung 9).

Da im histologischen Schnittbild die genaueste Vermessung der Messstrecken sowie eine morphologische Beurteilung erfolgen konnte, wurde diese zuerst vorgenommen. Bei der Vermessung der unauffälligen Gefäßwand war es wichtig, im histologischen Bild zuerst sicherzugehen, dass an dieser Stelle tatsächlich eine gesunde Gefäßwand vorliegt.

Zur Durchführung einer statistischen deskriptiven Analyse wurden sowohl absolute Zahlen als auch relative Größenverhältnisse der Messstrecken betrachtet. Hierzu wurde eine Subtraktion der histologisch ermittelten Werte von den bildgebenden Verfahren, bzw. der OCT vom IVUS

vorgenommen und diese Abweichung prozentual zur Histologie bzw. zur OCT in der Tabelle aufgeführt (s. Formel (5) – (7)).

Formel (5) – (7): Errechnung der relativen Messstreckenveränderung [%]

$$x_{OCT / Histologie} = \frac{x_{OCT} - x_{Histologie}}{x_{Histologie}} \cdot 100 \quad (5)$$

$$x_{IVUS / Histologie} = \frac{x_{IVUS} - x_{Histologie}}{x_{Histologie}} \cdot 100 \quad (6)$$

$$x_{IVUS / OCT} = \frac{x_{IVUS} - x_{OCT}}{x_{OCT}} \cdot 100 \quad (7)$$

Positive Werte entsprechen somit einer größeren Messstrecke in den intravaskulären Verfahren, negative Messwerte bedeuten kleinere intravaskulär gemessene Streckenlängen verglichen mit der Histologie. Analog sprechen positive Werte für größere ermittelte Werte im IVUS verglichen zur OCT.

In Abbildung 9 ist exemplarisch anhand eines Plaques gezeigt, wie die Vermessung zur quantitativen Analyse der Gefäßwandstrecken erfolgte.

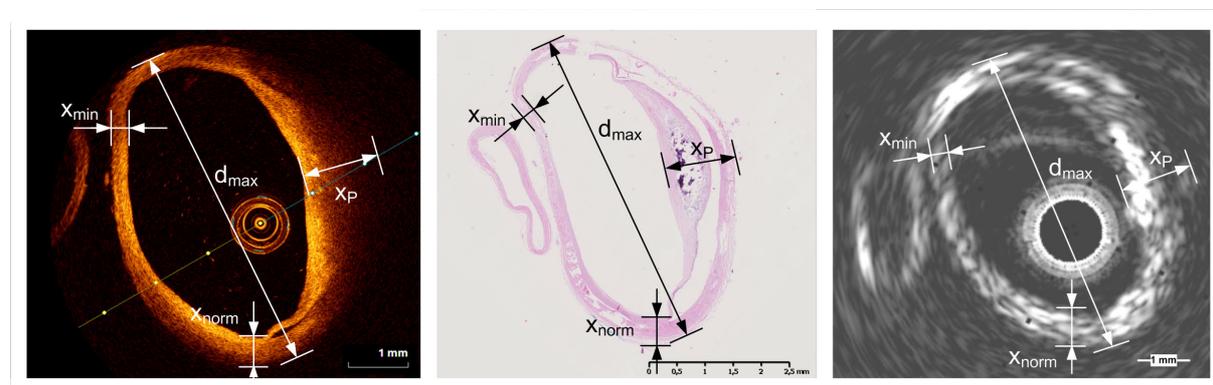


Abbildung 9: Quantitative Analyse der Messstrecken am Beispiel von „C14P1_03_re“. (x_{min}) dünnste Stelle, (x_{norm}) normale Gefäßwand, (x_P) Plaque, (d_{max}) maximaler Durchmesser.

2.2.9.2 Qualitative Analyse der Strukturmerkmale

Ziel der qualitativen Analyse war es darzulegen, ob und wie sich verschiedene Gefäßwandcharakteristika im IVUS und der OCT darstellen. Jeder Plaque, der makroskopisch bzw. im IVUS und der OCT sichtbar war, wurde nach der intravaskulären Messung histologisch aufgearbeitet. Anschließend erfolgte eine histologische Bestimmung der Plaqueform und der Strukturmerkmale. Dies geschah in Absprache mit Herrn Prof. Dr. med. T. Kalinski, einem erfahrenen Oberarzt am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Magdeburg.

Jedes Strukturmerkmal wurde nur in einer Schicht analysiert, auch wenn sich das Merkmal über viele Schichtebenen erstreckte. Diese Schichtebene wurde nach der größten Ausdehnung des Befundes im histologischen Schnittbild ausgewählt. Anschließend wurde die in der Histologie zur Bestimmung der Plaqueform benutzte Schicht mit den korrelierenden IVUS und OCT Schnittbildern verglichen. Außerdem wurde die gesamte Darstellung des Gefäßmerkmals betrachtet und nicht einzelne Stellen dessen ausgewertet. Jeder Plaque wurde in den bildgebenden Verfahren nach einem einheitlichen Schema ausgewertet. Die Signalintensität (S), das Signalverhalten (SV) und die Differenzierung (D) wurden beurteilt und mit der Darstellung der normalen Gefäßwand verglichen. Hierzu wurde die Signalstärke der gesunden Gefäßwand definiert und die jeweiligen Pathologien in Bezug zur unauffälligen Gefäßwand gesetzt. So wurden fibröse Plaques, Makrokalk und Cholesterinkristalle in den histologischen Schnittbildern ermittelt, charakterisiert und verglichen. Anschließend erfolgte eine deskriptive Statistik mit Errechnung der Mittelwerte der Signaldarstellung. Bei der Beschreibung eines Signals spricht man bei der OCT von der Intensität, bei dem IVUS von der Echogenität.

Tabelle 3 erläutert die Bedeutung der verschiedenen Auswertungskriterien. Das Signal wurde mit den Zahlen 1 bis -2 beziffert, wobei eine 1 für ein echoreiches / hyperintensives Signal steht, -1 für ein echoarmes / hypointenses Signal und -2 für kein Signal in der intravaskulären Bildgebung. Isointens (0) beschreibt eine Signalstärke, die äquivalent zur unauffälligen Gefäßwand ist.

Das Signalverhalten beschreibt die Verteilung oder Veränderung der Signalintensität in der Peripherie, wobei 0 ein homogenes Signalverhalten, -1 eine Abschwächung nach distal, und -2 eine komplette Auslöschung beschreibt. Eine ungleichmäßige Verteilung wird mit dem Buchstaben „x“ zum Ausdruck gebracht.

Die Differenzierung beschreibt, wie gut sich das Strukturmerkmal von der normalen Gefäßwand abgrenzen lässt und ob die Grenzen des Strukturmerkmals erkennbar sind. Dies wurde mit „2“ für „komplett differenzierbar“, „1“ für teilweise differenzierbar und „0“ für „nicht differenzierbar“ beziffert.

Tabelle 3: Legende zur Auswertung der qualitativen Analyse

Legende	Zahl	Bedeutung
S = Signalintensität	1	Echoreich / Hyperintens
	0	Isointens
	-1	Echoarm / Hypointens
	-2	Kein Signal
SV = Signalverteilung	0	Homogen
	-1	Abschwächung
	-2	Auslöschung
	x	Ungleich verteilt
D = Differenzierung	2	Komplett differenzierbar
	1	Teilweise differenzierbar
	0	Nicht differenzierbar

3 Ergebnisse

3.1 Informationen über die Präparate

Insgesamt wurden zur Materialgewinnung 18 Circuli entnommen, wobei ein Circulus zur Errechnung eines ethanolbedingten Gewebeveränderungsfaktors und 17 zur intravaskulären Darstellung der Gefäßpathologien dienten (s. Abbildung 10). Alle Circuli wurden nach der Abtrennung unmittelbar mittels 4 %-iger Formaldehyd-Lösung fixiert. 11 der entnommenen Circuli konnten vor der Abtrennung von der Hirnbasis zusätzlich unter Innendruck mit Formalin fixiert werden.

Das mittlere Sterbealter der Patienten betrug 61,8 (\pm 16,8) Jahre. 4 der 18 Patienten (22 %) starben aufgrund einer Subarachnoidalblutung. Das Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patienten war mit jeweils 50 % ausgeglichen.

Sämtliche Gefäßabschnitte der 17 Circuli wurden mittels IVUS und OCT gemessen (vgl. Abbildung 10). Hierbei kam es zum Auffinden von 5 Aneurysmen (3 rupturierte und 2 unrupturierte Aneurysmen, wovon ein Aneurysma gecoilt war). Außerdem konnten 48 Plaques durch intravaskuläre Verfahren registriert und histologisch untersucht werden. Hierbei ergaben sich zur quantitativen Auswertung 851 in mindestens zwei Modalitäten korrelierende Schichten sowie 64 Strukturmerkmale zur qualitativen Auswertung.

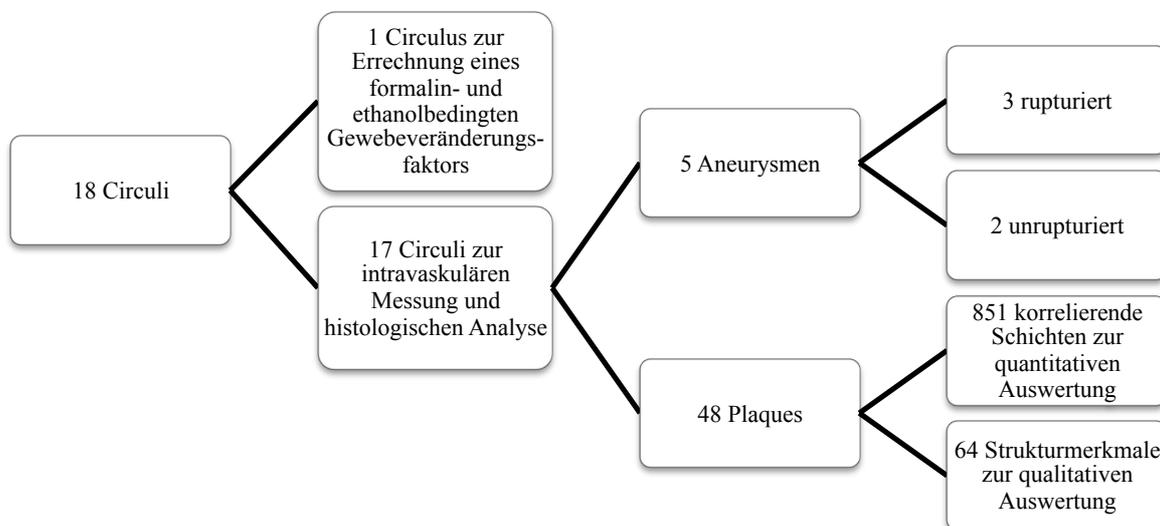


Abbildung 10: Übersicht über die Präparate. Von 18 entnommenen Circuli wurden 17 Circuli vollständig intravaskulär gemessen und mit der Histologie verglichen. Hierbei konnten 5 Aneurysmen und 48 Plaques detektiert werden. Aus den 48 Plaques ergaben sich 851 korrelierende Schnittbilder sowie 64 Plaquecharakteristika zur qualitativen Auswertung.

3.2 Formalin- und ethanolbedingte Gewebeveränderung

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gewebeveränderung durch Formalin und Ethanol aufgeführt. Aus dem gesunden Referenzcirculus wurden 46 Gefäßquerschnitte aus allen repräsentativen Abschnitten erstellt. Die mittlere Gefäßwanddicke der 46 gesunden Gefäßquerschnitte im nativen Zustand betrug $0,32 \text{ mm} \pm 0,07 \text{ mm}$, im formalinfixierten Zustand $0,34 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ und nach der Ethanolverdünnungsreihe $0,25 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ (s. Abbildung 11).

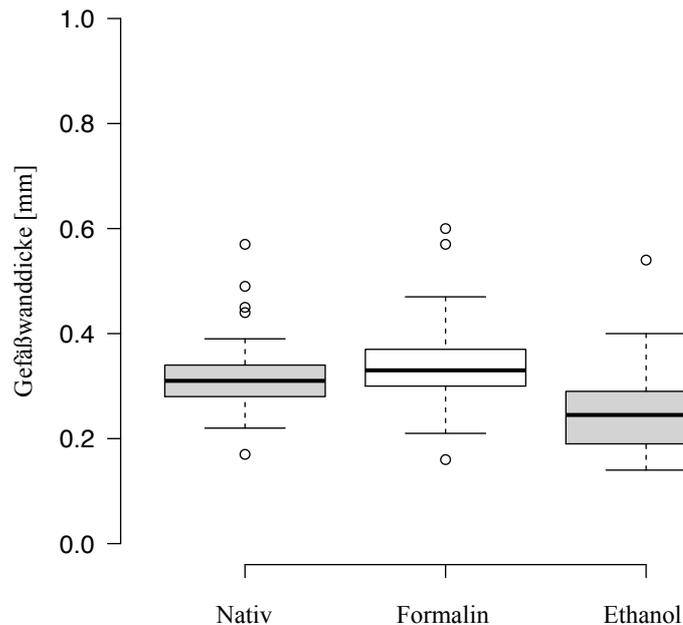


Abbildung 11: Absolute Gefäßwanddicke der verschiedenen Zwischenstufen

Die relativen Veränderungen der Gefäßwanddicke sind in Abbildung 12 dargestellt. Nach Formalinfixierung war eine mittlere Dickenzunahme der gemittelten Gefäßwanddicke um $3,5 \% \pm 10 \%$ zu verzeichnen. Da lebendes Gewebe zu $60 - 70 \%$ aus Wasser besteht, kommt es bei der anschließenden aufsteigenden Ethanolreihe zu einer Gewebeschrumpfung. Hier zeigte sich in unseren Messungen eine deutliche Abnahme der mittleren Gefäßwanddicke verglichen mit dem Zustand nach Formalinfixierung ($-24,5 \% \pm 17 \%$), sodass das Verhältnis nach der Entwässerungsreihe zum nativen Zustand eine Abnahme von $-20,9 \% \pm 16 \%$ verzeichnete.

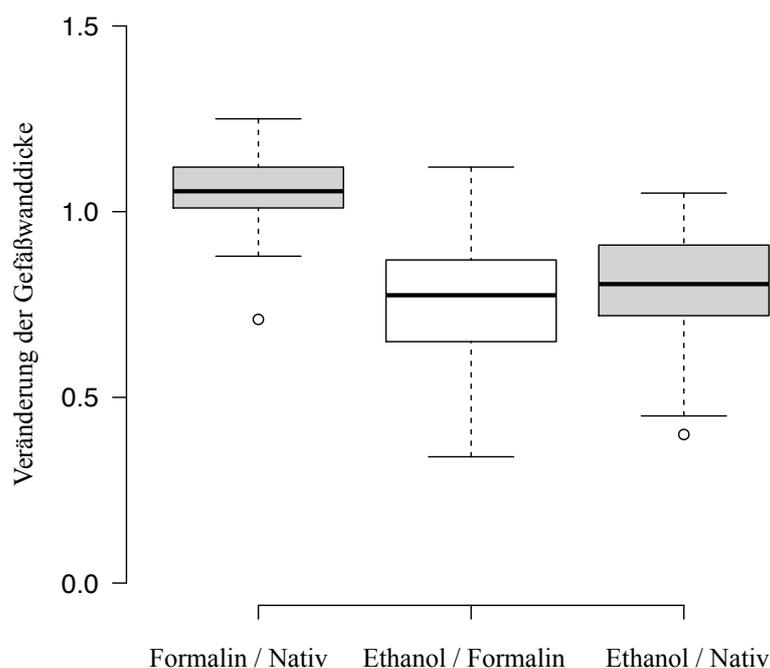


Abbildung 12: Relative Veränderung der Gefäßwanddicke. Keine Veränderung entspricht der Zahl 1,0

Zur statistischen Auswertung der Studie wurde ein t-test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Es konnte eine statistisch hochsignifikante Verzerrung der Gefäßwanddicke zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden (s. Tabelle 4). Unter Zuhilfenahme der Effektstärke d nach Cohen (s. Quantitative Analyse) zeigte die Veränderung des Gefäßwanddurchmessers zwischen nativem und formalinfixiertem Zustand nur einen geringen Effekt. Zwischen entwässertem und nativem Zustand bzw. ethanol- und formalinfixiertem Zustand konnte ein großer Effekt verzeichnet werden. Alle Wertepaare wiesen eine positive Korrelation auf. Am besten korrelierten die Werte zwischen nativem und formalinfixiertem Zustand. Die Korrelation zwischen Ethanol und nativem bzw. formalinfixiertem Zustand fiel geringer aus als die zwischen nativem und formalinfixiertem Zustand.

Tabelle 4: Statistische Auswertung des Schrumpfungsfaktors. (M \pm SD) Mittelwert \pm Standardabweichung, (t) Teststatistik, (df) Freiheitsgrade, (p) Signifikanz (2seitig), (d) Effektstärke nach Cohen, (r) Korrelationskoeffizient nach Pearson. ** Die Abweichung ist auf dem Niveau von 0,01 hochsignifikant.

Statistische Parameter	M \pm SD [mm]	t	df	p	d	Effekt	r	p
NATIV - FORMALIN	-0,02 \pm 0,03	-4,35	46	,00**	0,23	klein	,935**	,00
NATIV - ETHANOL	0,07 \pm 0,55	8,51	46	,00**	0,91	groß	,740**	,00
FORMALIN - ETHANOL	0,09 \pm 0,60	9,37	46	,00**	1,09	groß	,690**	,00

Da die Gewebeexpansion von Nativ zu Formalin sehr gering ausfällt ($3,5 \% \pm 10 \%$) und nur einen kleinen Effekt aufweist, kann vereinfacht davon ausgegangen werden, dass die intravaskulären Messungen im quasi nativem Zustand des Gefäßdurchmessers erfolgen. Da die Alkoholentwässerungsreihe jedoch vor der histologischen Paraffineinbettung erfolgt und es zu einer statistisch signifikanten Gewebeschrumpfung mit großem Effekt kommt, muss dies bei der Interpretation der statistischen Ergebnisse mitberücksichtigt werden. Eine fixe Multiplikation der intravaskulären Messstrecken mit dem errechneten Schrumpfungsfaktor würde jedoch zu einer Verfälschung der Statistik führen, da der Schrumpfungsfaktor an einem gesunden Circulus errechnet wurde und nicht auf Plaques übertragen werden kann. Außerdem zeigte sich keine perfekte Korrelation der Wertepaare zwischen formalinfixiertem Zustand und den Werten nach der Ethanolverdünnungsreihe. Dies bedeutet, dass kein fixer Schrumpfungsfaktor für die in den intravaskulären Messungen gemessenen Messstrecken angewendet werden kann.

3.3 Plaquelokalisation im Circulus Willisii

Es konnten 48 Plaques aus 17 verschiedenen Circuli in allen bildgebenden Verfahren eindeutig identifiziert und korreliert werden. Diese wurden mittels intravaskulärer Verfahren gemessen und anschließend histologisch aufgearbeitet. Insgesamt konnten Plaques von 10 verschiedenen Gefäßabschnitten des Circulus evaluiert werden. Am häufigsten zeigte sich die Plaquelokalisation in den größeren intrazerebralen Gefäßen wie der A. basilaris (27 %), den Vertebralarterien (jeweils 10 %) sowie den beiden Aa. carotis interna (13 % und 15 %) (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Plaquelokalisation am Circulus Willisii

Lokalisation	absolute Plaqueanzahl	relative Plaqueanzahl [%]
A. vertebralis links	5	10
A. vertebralis rechts	5	10
A. basilaris	13	27
A. cerebri posterior links	2	4
A. cerebri posterior rechts	1	2
A. carotis interna links	6	13
A. carotis interna rechts	7	15
A. cerebri media links	5	10
A. cerebri media rechts	3	6
A. communicans anterior	0	0
A. cerebri anterior links	0	0
A. cerebri anterior rechts	1	2
Summe:	48	100

3.4 Quantitative Auswertung

3.4.1 Deskriptive Statistik aller Messstrecken

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Anzahl und Länge der gemessenen Strecken in den verschiedenen Modalitäten. Aufgrund der Bildverhältnisse und Signalauslöschungen durch Plaques in der intravaskulären Bildgebung sowie der Intimaablösung in der Histologie konnten nicht alle Streckenabschnitte in allen Verfahren gemessen werden, sodass sich für die jeweilige Methode unterschiedlich viele Wertepaare ergeben (vgl. Tabelle 7).

Insgesamt wurden 770 Streckenabschnitte in den histologischen Schnittbildern gemessen, wobei die kürzeste Messstrecke 99 μm und die längste 6000 μm betrug. In der OCT konnten 846 Streckenabschnitte gemessen werden (Range (R) = 105 μm – 5794 μm). Im IVUS zeigte sich bei 803 gemessenen Streckenabschnitten eine minimale Streckenlänge von 117 μm und eine maximale Länge von 6592 μm .

Es ergaben sich 769 korrelierende Streckenabschnitte zwischen der Histologie und der OCT. Zwischen dem IVUS und der Histologie konnten 726 korrelierende Messstrecken und zwischen dem IVUS und der OCT 802 korrelierende Streckenabschnitte gemessen werden. Insgesamt wurden somit 725 Strecken gemessen, die in allen drei Modalitäten vermessen und korreliert werden konnten.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik aller Messstrecken. (n) Anzahl, (Min) Minimum, (Max) Maximum, (M) Mittelwert, (SD) Standardabweichung. In der Tabelle sind in den ersten drei Zeilen die alleinigen Messwerte jeder einzelnen Modalität in μm zusammengefasst. Ein Vergleich der Messstrecken zweier Modalitäten in % wird in den Zeilen vier bis sechs aufgeführt.

Gesamt	n	Min		Max		M		SD	
		[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]
Histologie	770	99	-	6000	-	1286	-	1558	-
OCT	846	105	-	5794	-	1238	-	1439	-
IVUS	803	117	-	6592	-	1391	-	1693	-
OCT / Histologie	769	-	-43,3	-	114,2	-	6,3	-	13,1
IVUS / Histologie	726	-	-44,7	-	171,7	-	11,8	-	19,4
IVUS / OCT	802	-	-45,1	-	118,7	-	8,3	-	20,5
Gültige Werte	725	-	-	-	-	-	-	-	-

Die höchste Übereinstimmung der Messstrecken lieferte der Vergleich zwischen der Histologie und der OCT (M = 6,3 % \pm 13,11 %, R = -43,7 % – 171,8 %). Die Messstreckenkorrelation des IVUS mit der Histologie erbrachte eine mittlere Abweichung von 11,8 % \pm 19,4 % (R = -43,7 % – 171,7 %). Zwischen den beiden intravaskulären Verfahren zeigte sich ein Unterschied von 8,3 % \pm 20,5 % (R = -45,1 % – 118,7 %) (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 7 zeigt die in der jeweiligen Modalität gemessene Anzahl und relative Häufigkeit der ermittelten Messstrecken. Bei einer Gesamtzahl von 851 Streckenabschnitten konnten in der Histologie 770 (90,5 %) vermessen werden. In den intravaskulären bildgebenden Verfahren konnte

jeweils eine höhere Anzahl an Messstrecken ermittelt werden (OCT: 99,4 %, IVUS: 94,4 %).
Nachfolgend werden die Messstrecken der einzelnen Gefäßwandparameter aufgeführt.

Tabelle 7: Übersicht über die verarbeiteten Fälle der jeweiligen Modalität

Verarbeitete Fälle	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	n	Häufigkeit [%]	n	Häufigkeit [%]	n	Häufigkeit [%]
Histologie	770	90,5	81	9,5	851	100,0
OCT	846	99,4	5	0,6	851	100,0
IVUS	803	94,4	48	5,6	851	100,0

3.4.2 Unauffällige Gefäßwand

In Tabelle 8 werden die ermittelten Messstrecken der unauffälligen arteriellen Gefäßwand aufgeführt. In der Histologie konnte an 194 verschiedenen Messstrecken eine mittlere Dicke von 344 μm ermittelt werden (SD = 111 μm , R = 180 μm – 971 μm).

Die Messstrecken in der OCT erbrachten eine mittlere Abweichung von der Histologie um 10,6 % (SD = 9,3 %, R = -33,2 % – 66,0 %). Im IVUS konnte eine Abweichung von 13,2 % mit der Histologie („IVUS / Histologie“) ermittelt werden (SD = 13,2 %, R = -30,7 % – 68,7 %). Zwischen den beiden intravaskulären bildgebenden Verfahren konnte die beste Übereinstimmung mit einer mittleren Abweichung von 3,9 % erzielt werden (SD = 11,0 %, R = -19,0 % – 85,5 %).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der unauffälligen Gefäßwände

Unauffällige Gefäßwand	n	Min		Max		M		SD	
		[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]
Histologie	194	180	-	971	-	344	-	111	-
OCT	212	167	-	891	-	366	-	107	-
IVUS	201	174	-	823	-	378	-	107	-
OCT / Histologie	194	-	-33,2	-	66,0	-	10,6	-	9,3
IVUS / Histologie	183	-	-30,7	-	68,7	-	13,2	-	13,2
IVUS / OCT	201	-	-19,0	-	85,5	-	3,9	-	11,0
Gültige Werte	183	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 13 veranschaulicht grafisch die Verteilung der ermittelten Werte für die Analyse der unauffälligen Gefäßwand. Hierbei zeigt sich, dass die histologisch ermittelten Messstrecken für die unauffällige Gefäßwand etwas geringer sind als die des IVUS und der OCT.

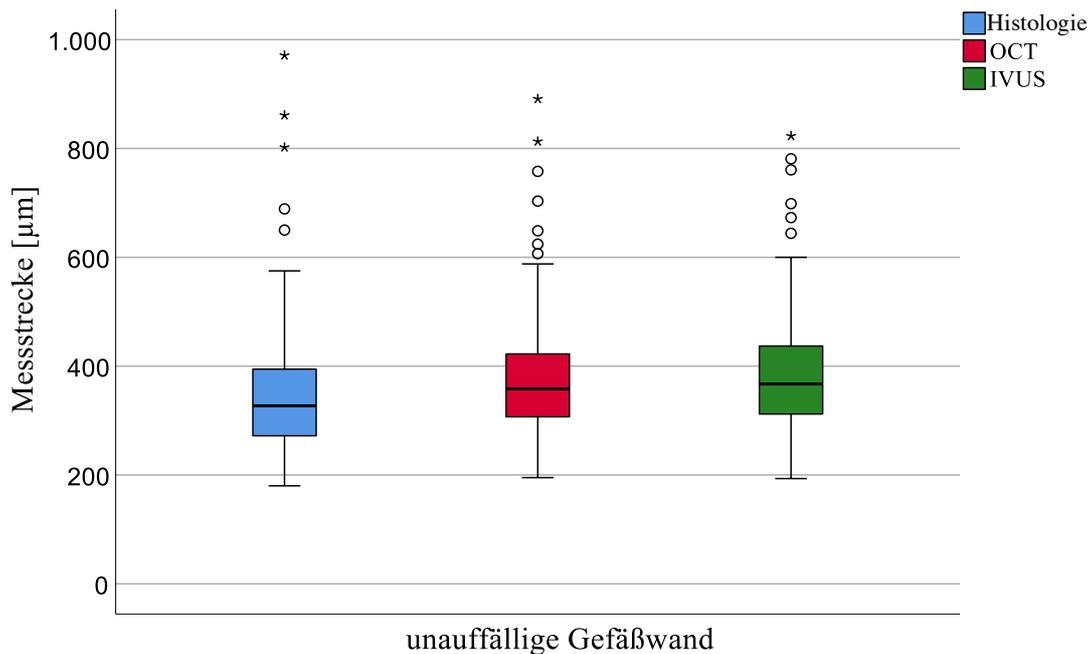


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Messstrecke der unauffälligen Gefäßwand

3.4.3 Dünnsste Gefäßwandstelle

Die Vermessung der jeweils dünnsten Gefäßwandstelle ergab in der Histologie einen Mittelwert von $240 \mu\text{m} \pm 81 \mu\text{m}$ ($R = 99 \mu\text{m} - 579 \mu\text{m}$) (vgl. Tabelle 9). In der OCT wurde ein Mittelwert von $264 \mu\text{m} \pm 87 \mu\text{m}$ errechnet ($R = 104 \mu\text{m} - 662 \mu\text{m}$). Im IVUS konnte ein Mittelwert von $278 \mu\text{m} \pm 93,9 \mu\text{m}$ ermittelt werden ($R = 116 \mu\text{m} - 656 \mu\text{m}$).

Vergleicht man die Messstrecken der OCT mit der Histologie, so erbrachte die Messung an insgesamt 194 korrelierenden Stellen größere Werte in der OCT als in der Histologie ($M = 14,2 \%$, $SD = 11,9 \%$, $R = -6,1 \% - 114,3 \%$). In der Gegenüberstellung von IVUS und Histologie verzeichnete der IVUS größere Messwerte ($M = 19,9 \%$, $SD = 24,5 \%$, $R = -7,9 \% - 171,7 \%$). Die Abweichung des IVUS von der OCT ergab an 203 verschiedenen Messstellen größere Werte im IVUS ($M = 5,7 \%$, $SD = 16,3 \%$, $R = -12,8 \% - 118,7 \%$).

Insgesamt konnte im Mittel eine verlängerte Messstrecke in der intravaskulären Bildgebung im Vergleich zur Histologie registriert werden. Die geringste Abweichung untereinander zeigten OCT und IVUS ($M = 5,7 \% \pm 16,3 \%$), wobei die OCT eine geringere Abweichung von der Histologie aufzeigte als der IVUS ($14,2 \% \pm 11,9 \%$ vs. $19,9 \% \pm 24,5 \%$).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der dünnsten Gefäßwandstelle

Dünnste Stelle	n	Min		Max		M		SD	
		[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]
Histologie	194	99	-	579	-	240	-	81	-
OCT	212	105	-	663	-	265	-	87	-
IVUS	203	117	-	657	-	278	-	94	-
OCT / Histologie	194	-	-6,1	-	114,3	-	14,2	-	11,9
IVUS / Histologie	185	-	-8,0	-	171,7	-	19,9	-	24,5
IVUS / OCT	203	-	-12,8	-	118,7	-	5,7	-	16,3
Gültige Werte	185	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 14 veranschaulicht grafisch die gemessenen Längen der dünnsten Stelle. Hierbei ist eine gute Übereinstimmung der ermittelten Messstrecken, vor allem zwischen IVUS und der OCT zu erkennen (gemittelte Abweichung von 5,7 %). Die Ausreißer sind Messstrecken, die besonders groß sind. Diese entstehen, wenn ein Gefäßquerschnitt an allen Seiten eine relativ dicke Gefäßwand aufweist, sodass die Messstrecke der dünnsten Gefäßwand größere Werte ergibt.

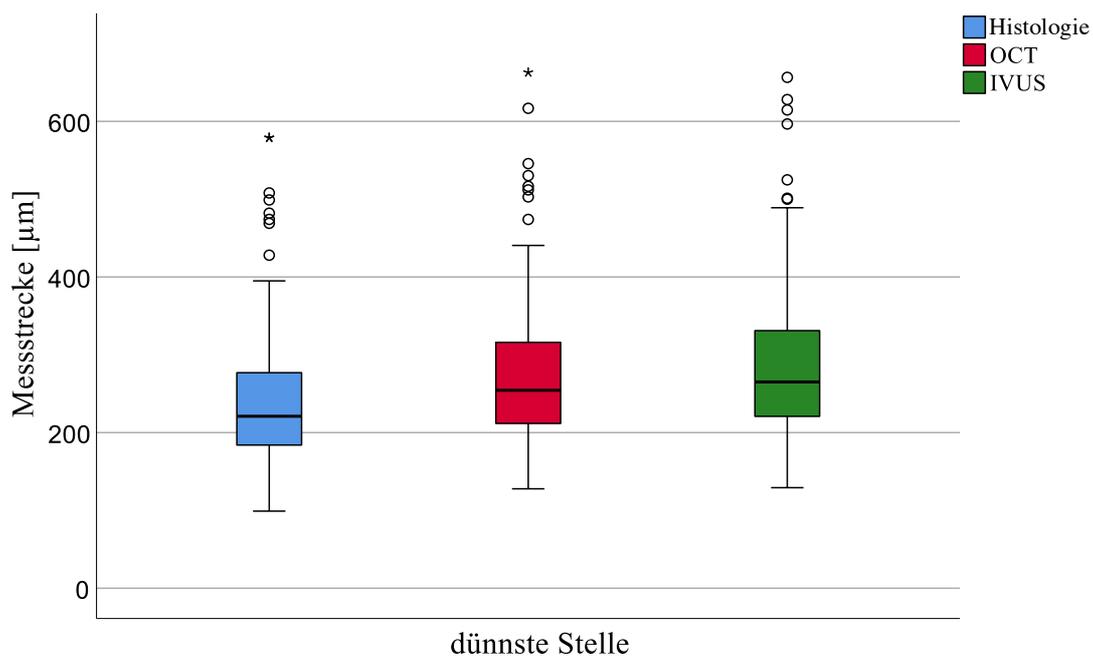


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Messstrecke der dünnsten Gefäßwand

3.4.4 Gefäßdurchmesser

In Tabelle 10 sind die ermittelten Messstrecken des Gefäßdurchmessers der jeweiligen Modalität aufgelistet. Der mittlere Gefäßdurchmesser der Zerebralarterien betrug in der Histologie 3794 μm (SD = 1038,4 μm , R = 1120 μm – 6000 μm). In der OCT wurde ein mittlerer Durchmesser von 3556 μm (SD = 935 μm , R = 1402 μm – 5794 μm) gemessen. Im IVUS wurden die größten Werte für den Durchmesser ermittelt (M = 4174 μm , SD = 1037 μm , R = 1316 μm – 6592 μm).

Beim Durchmesser zeigte sich eine unterschiedlich gute Übereinstimmung der verschiedenen Modalitäten. So konnte zwischen der OCT und der Histologie eine mittlere Abweichung von $-1,5\% \pm 15,8\%$ (R = $-43,3\%$ – $58,3\%$) ermittelt werden. Die mittlere Abweichung des IVUS vom histologisch ermittelten Durchmesser betrug $13,5\% \pm 19,2\%$ (R = $-29,2\%$ – $93,7\%$), die Abweichung des IVUS von der OCT $21,5\% \pm 26,4\%$ (R = $-31,2\%$ – $100,1\%$).

Insgesamt zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung des histologisch gemessenen Durchmessers mit der OCT, wobei in der OCT etwas kleinere Durchmesser als in der Histologie gemessen wurden ($-1,5\% \pm 15,8\%$). Der IVUS wies bei einer mittleren Abweichung von $13,5\% \pm 19,2\%$ eine geringere Übereinstimmung im Vergleich zur Histologie auf, wobei im IVUS größere Durchmesser als in der Histologie gemessen wurden. Zwischen IVUS und OCT ergab sich die größte Abweichung der Messstrecken mit $21,5\% \pm 26,4\%$.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Gefäßdurchmesser

Durchmesser	n	Min		Max		M		SD	
		[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]
Histologie	192	1120	-	6000	-	3794	-	1038	-
OCT	211	1402	-	5794	-	3555	-	935	-
IVUS	198	1316	-	6592	-	4174	-	1037	-
OCT / Histologie	191	-	-43,3	-	58,3	-	-1,5	-	15,8
IVUS / Histologie	178	-	-29,2	-	93,7	-	13,5	-	19,2
IVUS / OCT	197	-	-31,2	-	100,1	-	21,5	-	26,4
Gültige Werte	177	-	-	-	-	-	-	-	-

In Abbildung 15 ist grafisch der in den drei verschiedenen Modalitäten gemessene Durchmesser in μm aufgezeigt. Hier ist eine sehr gute Übereinstimmung des ermittelten Durchmessers zwischen Histologie und OCT erkennbar (gemittelte Abweichung der Messstrecken von 1,5 %). Die große Streubreite der ermittelten Messstrecken ist auf die Varianz des Gefäßdurchmessers der verschiedenen Gefäßabschnitte zurückzuführen.

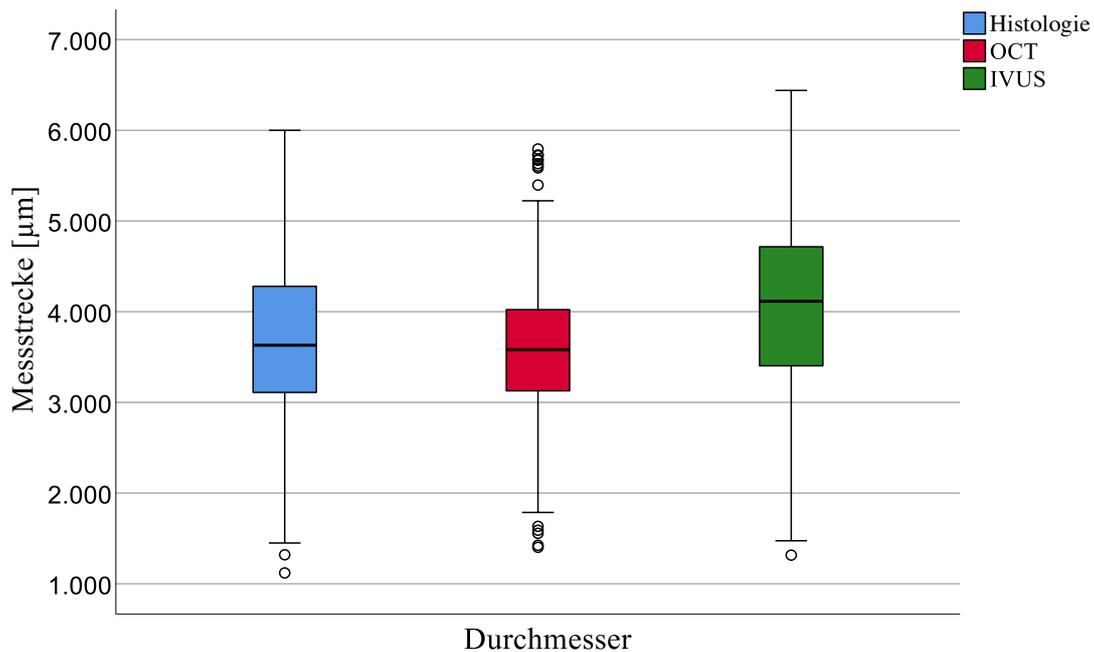


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Messstrecke des Gefäßdurchmessers

3.4.5 Plaque

In Tabelle 11 sind die Messstrecken von Plaques aufgeführt. In der Histologie wurden 190 Plaques vermessen, die im Mittel 780 µm dick waren (SD = 301 µm, R = 253 µm – 1780 µm).

Es zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den intravaskulären Verfahren und der Histologie. So konnte in der OCT eine mittlere Abweichung von nur 1,8 % ± 7,2 % (R = -26,4 % – 29,6 %) und im IVUS eine mittlere Abweichung von nur 0,5 % ± 12,7 % (R = -43,7 % – 65,3 %) zur Histologie ermittelt werden. Hierbei konnten im IVUS zehn Plaques aufgrund mangelnder Signalqualität nicht vermessen werden, die jedoch in der OCT vermessen werden konnten. Zwischen IVUS und OCT konnte eine mittlere Abweichung der Messstrecken von 2,5 % ± 19,5 % (R = -45,1 % – 115,6 %) an 201 unterschiedlichen Plaques berechnet werden.

Insgesamt wiesen die bildgebenden Verfahren bei der Vermessung von Plaques eine sehr gute Übereinstimmung mit der Histologie auf, da die gemittelte Abweichung der Messstrecken zwischen den Verfahren maximal 2,5 % betrug. Die Abweichung der ermittelten Messstrecken in der intravaskulären Bildgebung war, verglichen mit den anderen gemessenen Gefäßstellen, geringer.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Plaques

Plaque	n	Min		Max		M		SD	
		[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]	[μm]	[%]
Histologie	190	253	-	1780	-	780	-	301	-
OCT	211	266	-	1875	-	773	-	310	-
IVUS	201	288	-	2050	-	786	-	304	-
OCT / Histologie	190	-	-26,4	-	29,6	-	1,8	-	7,2
IVUS / Histologie	180	-	-43,7	-	65,3	-	0,5	-	12,7
IVUS / OCT	201	-	-45,1	-	115,6	-	2,5	-	19,5
Gültige Werte	180	-	-	-	-	-	-	-	-

Die Streubreite der Messstrecke der Plaques in den verschiedenen Modalitäten ist in Abbildung 16 grafisch dargestellt. Hier zeigt sich die sehr gute Übereinstimmung in allen drei Messverfahren.

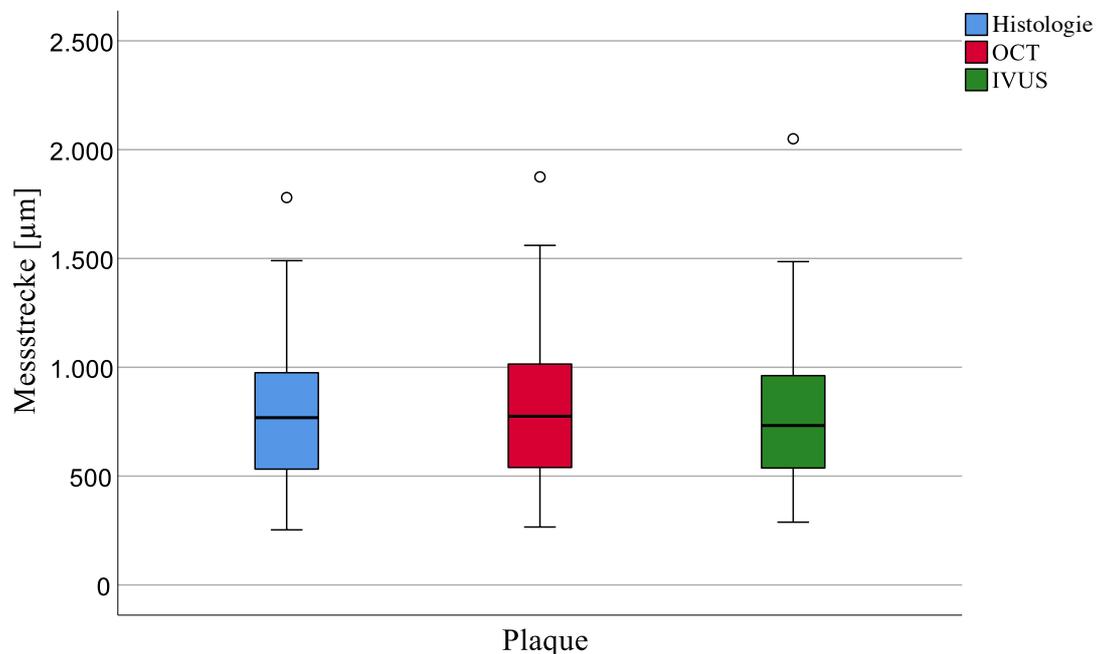


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Messstrecke der Plaques

3.4.6 Vergleich der quantitativen Analyse der verschiedenen Gefäßstellen

Abbildung 17 fasst die einzelnen Untersuchungsstellen in einer Abbildung zusammen und vermittelt so einen Überblick über die Streubreite und Größenordnung der ermittelten Messstrecken. Zusammenfassend ist erkennbar, dass die Plaques deutlich dicker als die normale Gefäßwand sind, jedoch aber aufgrund einer größeren Streubreite in ihrer Dicke deutlich variieren. Die größte Streubreite der Messstrecken weist der Gefäßdurchmesser auf.

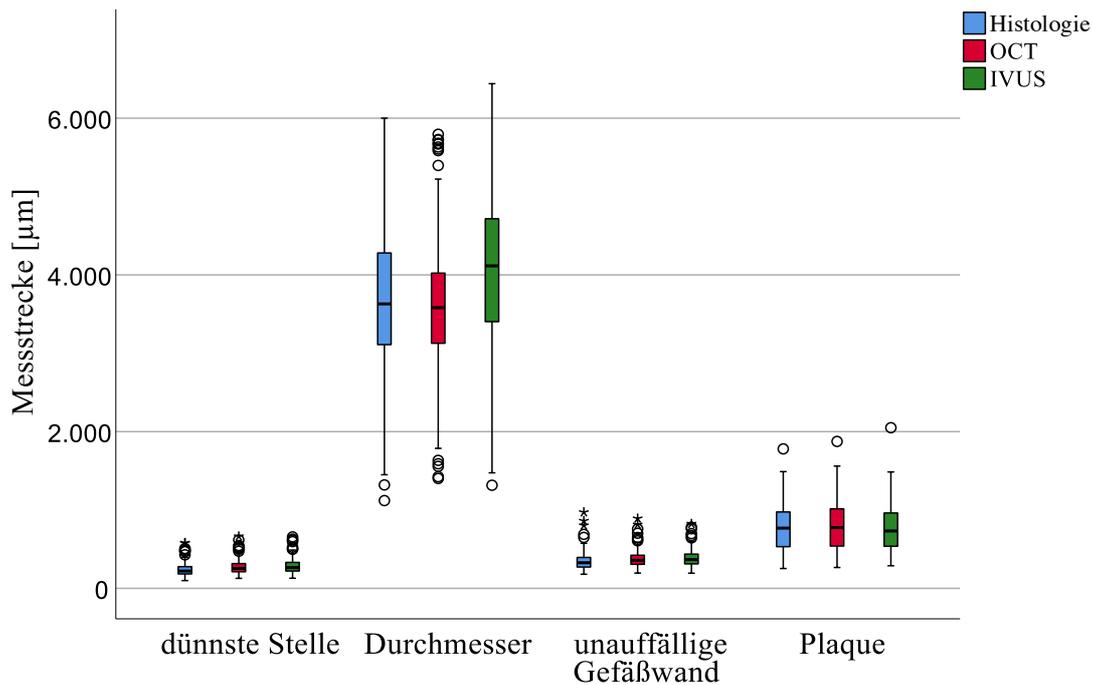


Abbildung 17: Quantitative Auswertung aller Untersuchungsstellen

3.4.7 Statistische Signifikanzprüfung der quantitativen Analyse

Die statistische Signifikanzprüfung der ermittelten Messstrecken wurde mittels t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt (s. Tabelle 12).

Vergleicht man die Messstrecken der OCT mit der Histologie, so ergibt sich eine hochsignifikante Verzerrung der Messstrecken bei der unauffälligen Gefäßwand sowie der dünnsten Stelle und eine signifikante Verzerrung beim Durchmesser. Unter Berücksichtigung der Effektstärke d sind die Effekte nur klein, bzw. beim Durchmesser ist kein Effekt zu verzeichnen. Beim Plaque erbringt der Vergleich zwischen OCT und Histologie keine statistisch signifikante Verzerrung ($p = 0,073$).

Im Vergleich IVUS / Histologie ergibt sich bei der Vermessung des Plaques ebenso keine statistisch signifikante Verzerrung ($p = 0,65$). Vergleicht man die Messstrecken von IVUS und Histologie der dünnsten Gefäßstelle, der normalen Gefäßwand und auch des Durchmessers, so kann eine statistisch hochsignifikante Verzerrung ermittelt werden. Auch hier ist der Effekt nur klein (vgl. Tabelle 12).

Die Messstrecken des Plaques zwischen IVUS und OCT verzeichnen ebenso keine signifikante Verzerrung ($p = 0,17$). Bei dem Messstreckenvergleich von unauffälliger Gefäßwand, dünnster Stelle und Gefäßdurchmesser ergeben sich hochsignifikante Verzerrungen zwischen IVUS und OCT, wobei die Abweichung beim Durchmesser den größten Effekt besitzt ($d = 0,542$).

Zusammenfassend ergibt nur die Vermessung des Plaques keine statistisch signifikante Verzerrung zwischen den drei verschiedenen Modalitäten. Alle anderen Messstellen ergeben signifikante Verzerrungen der Messstrecken der intravaskulären Verfahren von den histologisch ermittelten Messstrecken.

Tabelle 12: Test bei gepaarten Stichproben der quantitativen Analyse. (M ± SD) Mittelwert ± Standardabweichung, (t) Teststatistik, (df) Freiheitsgrade, (p) Signifikanz (2seitig), (d) Effektstärke nach Cohen. *Die Abweichung ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant **Die Abweichung ist auf dem Niveau von 0,01 hochsignifikant.

Statistische Parameter	M ± SD	t	df	p	d	Effekt
Histologie – OCT						
Unauffällige Gefäßwand	-32,8 ± 36,7	-11,57	166	,00**	,29	klein
Dünnste Stelle	-31,8 ± 20,7	-19,84	166	,00**	,36	klein
Durchmesser	104,7 ± 627,8	2,16	166	,03*	,11	kein
Plaque	-9,6 ± 69,0	-1,80	166	,07	,03	kein
Histologie – IVUS						
Unauffällige Gefäßwand	-41,3 ± 45,5	-11,72	166	,00**	,36	klein
Dünnste Stelle	-43,7 ± 44,0	-12,83	166	,00**	,47	klein
Durchmesser	-421,3 ± 552,6	-9,85	166	,00**	,41	klein
Plaque	4,6 ± 128,7	0,46	166	,65	,02	kein
OCT – IVUS						
Unauffällige Gefäßwand	-8,4 ± 29,7	-3,66	166	,00**	,08	kein
Dünnste Stelle	-12,0 ± 37,2	-4,16	166	,00**	,13	kein
Durchmesser	-526,0 ± 609,3	-11,16	166	,00**	,54	mittel
Plaque	14,2 ± 132,9	1,38	166	,17	,05	kein

Für alle Variablen wurde eine positive Korrelation ermittelt (vgl. Tabelle 13). Eine Erhöhung der Messwerte in einem Verfahren zeigt somit ebenfalls eine Erhöhung der Messwerte im zweiten Verfahren. Dies ist aufgrund der abhängigen Variablen zu erwarten. Alle Korrelationen sind auf dem Niveau von $p = 0,01$ (2-seitig) hochsignifikant. Die geringste Korrelation weist jeweils der Durchmesser auf (0,80; 0,85 und 0,80).

Tabelle 13: Korrelationskoeffizient der quantitativen Analyse nach Pearson. (r) Korrelationskoeffizient nach Pearson, (p) Signifikanz. **Die Abweichung ist auf dem Niveau von 0,01 hochsignifikant.

	Histologie – OCT		Histologie – IVUS		OCT – IVUS	
	r	p	r	p	r	p
Unauffällige Gefäßwand	,95	,00**	,92	,00**	,96	,00**
Dünnste Stelle	,97	,00**	,89	,00**	,92	,00**
Durchmesser	,80	,00**	,85	,00**	,80	,00**
Plaque	,97	,00**	,91	,00**	,90	,00**

Zusammenfassend kann eine statistisch signifikante bis hochsignifikante Abweichung der Messstrecken zwischen den drei bildgebenden Verfahren für die unauffällige Gefäßwand, die dünnste Stelle und den Durchmesser ermittelt werden. Unter Berücksichtigung der Effektstärke zeigen sich diese klein bis nicht vorhanden (Ausnahme: Durchmesser OCT – IVUS). Der Messstreckenvergleich der drei Verfahren bei der Vermessung der Plaquedicke ergibt keine signifikante Verzerrung. Sämtliche Messstreckenvergleiche zeigen eine positive Korrelation, wobei der Zusammenhang der Wertepaare bei der Vermessung des Durchmessers am geringsten ausfällt.

3.5 Qualitative Auswertung

3.5.1 Unauffällige Gefäßwand

In den nachfolgenden Gegenüberstellungen der Schnittbilder ist links jeweils das OCT-Bild, in der Mitte das histologische Schnittbild und rechts das korrelierende IVUS-Bild zu sehen.

In der OCT stellten sich unauffällige arterielle Gefäßwände dreischichtig aufgebaut mit gleichmäßiger Gefäßwanddicke dar (s. Abbildung 18 d). Sowohl im IVUS als auch in der OCT erschien die Tunica intima signalreich. Die Tunica media zeigte sich signalarm und die Tunica adventitia wiederum signalreicher als die Tunica media. Da die Tunica media verhältnismäßig den größten Anteil an der Gefäßwanddicke hat, wurde diese in einem Bereich ohne Gefäßpathologien als Vergleichsschicht zur Beurteilung der Signalintensität von Plaques oder Einlagerungen betrachtet.

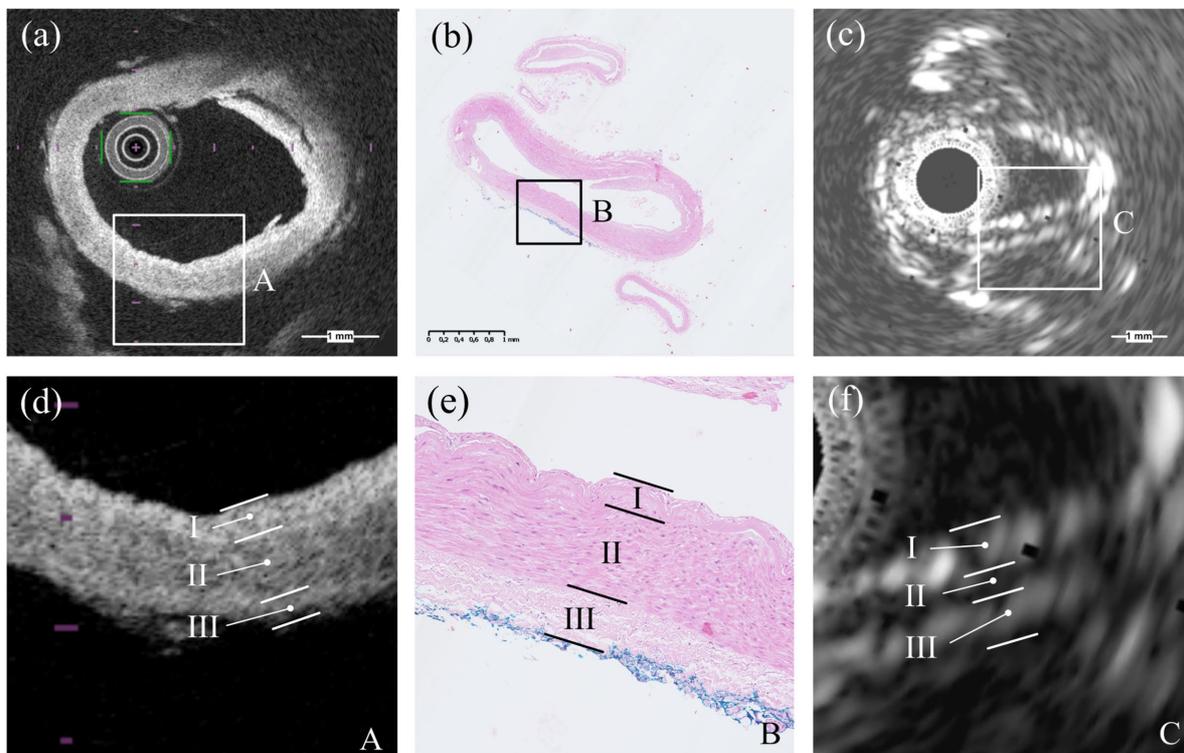


Abbildung 18: Dreischichtiger Aufbau der unauffälligen Gefäßwand. A, B, C: Detailvergrößerungen aus (a), (b) und (c). Die Tunica intima (I) stellte sich im IVUS und OCT signalreich dar, die Tunica media (II) signalarm und die Tunica adventitia (III) erneut signalreich. Außerdem zeigt sich im histologischen Bild (B) die blaue Tuschemarkierung an die Tunica adventitia angelagert.

Die Darstellung der unauffälligen Gefäßwand in der OCT und dem IVUS wurde an 3 repräsentativen Beispielen untersucht. Die Signalintensität der Gefäßcharakteristika wurde jeweils in Bezug zur unauffälligen Gefäßwand gesetzt, sodass das Signal der unauffälligen Gefäßwand in IVUS und OCT 0 beträgt. In der OCT zeigte sich ein homogenes Signalverhalten ($SV = 0$) mit komplett differenzierter Gefäßwand ($D = 2$), während im IVUS zwei Präparate ein homogenes ($SV = 0$) und ein Präparat ein

ungleich verteiltes Signalverhalten ($SV = x$) aufwiesen. Im IVUS zeigten zwei von drei Messungen eine komplette Differenzierung ($D = 2$) und eine von drei Gefäßstellen eine teilweise Differenzierung ($D = 1$).

3.5.2 Fibröse Plaques

Bei der Gegenüberstellung der intravaskulären bildgebenden Verfahren mit den korrelierenden histologischen Schnittbildern konnte eine einheitliche Darstellbarkeit von fibrösen Plaques registriert werden. Im histologischen Schnittbild konnte ein fibröser Plaque als eine fibröse Gewebevermehrung erkannt werden, die zwischen der Tunica media und dem Endothel lokalisiert war. Im OCT Bild zeigte sich ein fibröser Plaque homogen und deutlich signalreicher als die übliche Gefäßwand (s. Abbildung 19 a, d, g). Betrachtet man die Signalqualität fibröser Plaques im IVUS, so stellten sich diese äquivalent zur unauffälligen Gefäßwand dar. Eine Abgrenzung des Plaques von der unauffälligen Gefäßwand gestaltete sich in der OCT leichter als im IVUS.

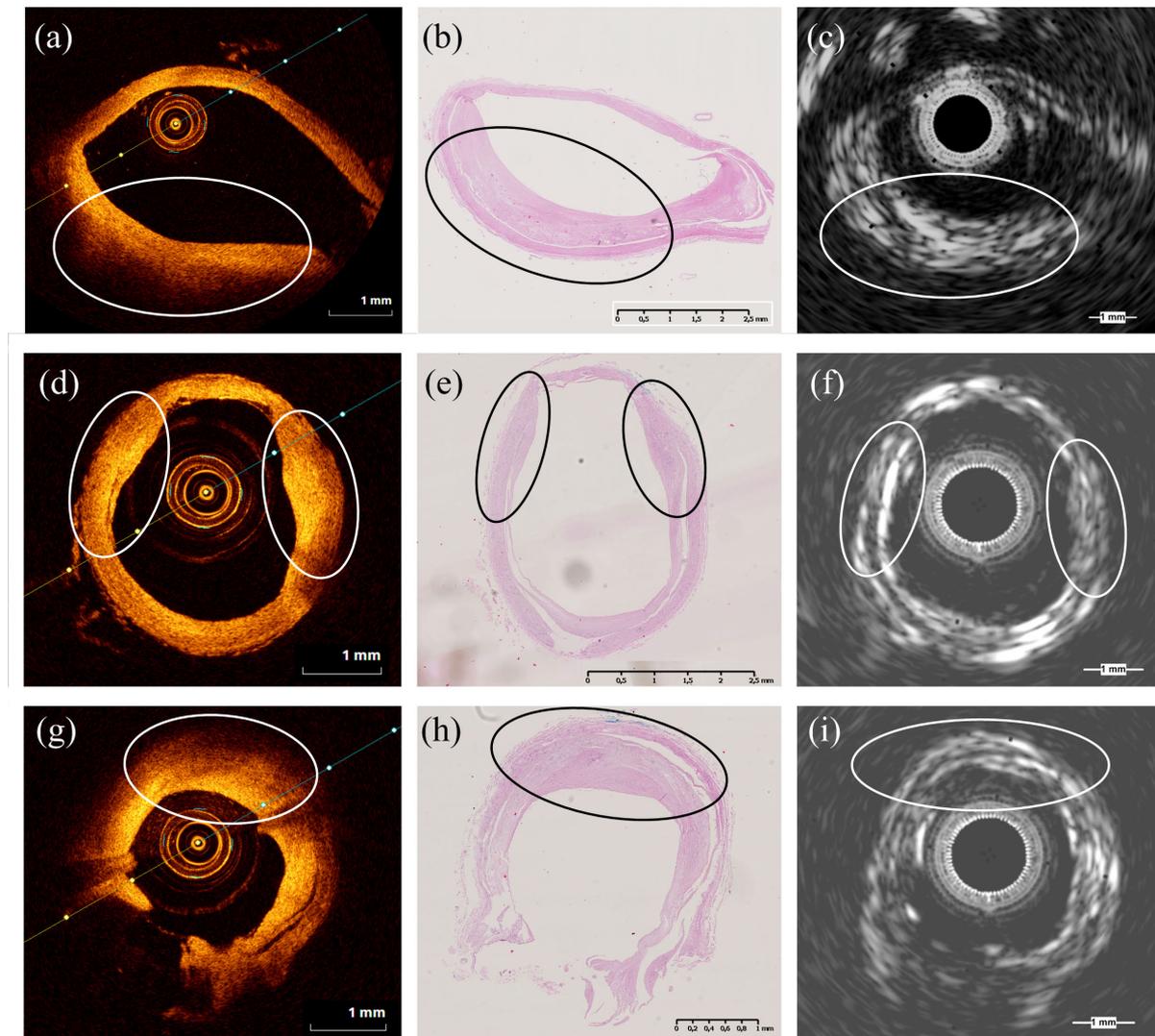


Abbildung 19: Fibröser Plaque zwischen Tunica intima und Tunica media. In der OCT (links) stellten sich fibröse Plaques (Ellipse) hyperintens mit dorsaler Schallabschwächung dar. Im IVUS (rechts) zeigten sich fibröse Plaques isointens zur unauffälligen Gefäßwand ohne relevante dorsale Schallabschwächung. Nebenbefundlich sieht man eine Plaqueablösung von der Tunica media durch die Formalinfixierung und die histologische Aufarbeitung (e: beidseits, h: rechtsseitig).

Es wurden insgesamt 44 fibröse Plaques auf ihre Darstellung mittels intravaskulärer Bildgebung untersucht (vgl. Tabelle 14). Hiervon zeigten sich in der OCT 23 % isointens und 77 % hyperintens. 20 % der Plaques wiesen eine homogene Signalverteilung auf, während 80 % zu einer Signalabschwächung führten. Alle Plaques stellten sich gut differenziert in der OCT dar (52 % teilweise differenzierbar, 48 % vollständig differenzierbar).

Im IVUS konnten 42 der 44 fibrösen Plaques ausgewertet bzw. erkannt werden. Hiervon zeigten 14 % ein echoärmeres Signal als die unauffällige Gefäßwand. Bei 66 % war das Signal genauso echoreich wie die unauffällige Gefäßwand und 16 % zeigten ein echoreicherer Signal. 2 % der Plaques wiesen eine dorsale Abschwächung der Echogenität auf, während 80 % homogen signalverteilt waren. 14 %

der Plaques zeigten ein ungleich verteiltes Signalverhalten. 68 % der fibrösen Plaques waren nur teilweise differenzierbar, 27 % stellten sich komplett differenzierbar im IVUS dar.

Tabelle 14: Qualitative Auswertung fibröser Plaques. Relative Häufigkeiten in %. Absolute Häufigkeiten in Klammern. S= Signalintensität, SV = Signalverhalten, D = Differenzierung.

Fibröser Plaque	OCT			IVUS		
	S	SV	D	S	SV	D
2	-	-	48 % (21)	-	-	27 % (12)
1	77 % (34)	-	52 % (23)	16 % (7)	-	68 % (30)
0	23 % (10)	20 % (9)	0 %	66 % (29)	80 % (35)	0 %
-1	0 %	80 % (35)	-	14 % (6)	2 % (1)	-
-2	0 %	0 %	-	0 %	0 %	-
x	-	0 %	-	-	14 % (6)	-
Fehlend:	-	-	-	5 % (2)	5 % (2)	5 % (2)
Gültig:	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Absolut:	44	44	44	44	44	44

Zusammengefasst zeigte sich die Mehrzahl der fibrösen Plaques in der OCT hyperintens mit dorsaler Abschwächung und guter Differenzierbarkeit. Im IVUS konnten nicht alle fibrösen Plaques erkannt werden. Das Signal unterschied sich im IVUS kaum von der normalen Gefäßwand und es trat keine dorsale Schallabschwächung auf. Fibröse Plaques waren auch im IVUS gut differenzierbar.

3.5.3 Kalzifikationen

Histologisch stellten sich Kalzifikationen in der HE-Färbung als blau-violett gefärbte, klar begrenzte Areale dar, die meist im basalen oder mittleren Teil eines fibrösen Plaques lokalisiert waren (s. Abbildung 20 b, e, h, k) [148]. In der OCT erschienen Kalzifikationen deutlich signalärmer als die unauffällige Gefäßwand (s. Abbildung 20 a, d, g, j). Dorsal der Kalzifikation zeigte sich eine abgeschwächte Intensität mit weniger Gewebeanforderungen, da das Licht des OCT-Geräts von der Kalzifikation sehr stark absorbiert und reflektiert wurde. Im IVUS waren kalzifizierte Läsionen klar begrenzt und stark echogen mit Schallreflexion (s. Abbildung 20 c, f, i, l). Hinter der Läsion kam es zu einer dorsalen Schallabschwächung (dorsaler Schallschatten) mit erschwelter Beurteilung der dahinterliegenden Gefäßwandbestandteile.

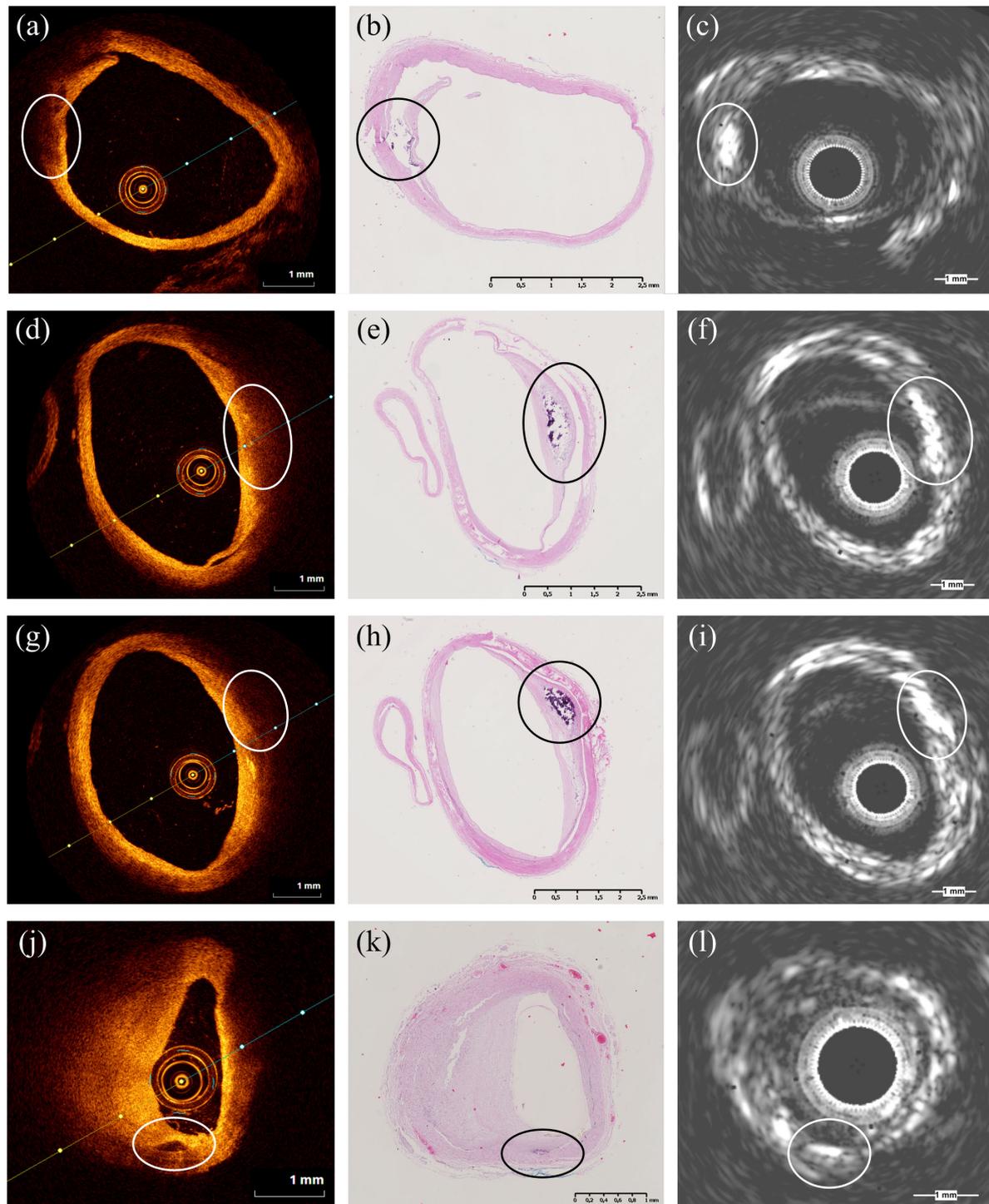


Abbildung 20: Kalzifikationen innerhalb eines fibrösen Plaques. In der OCT (links) stellten sich Kalzifikationen (kreisrunde Markierung) hypointens mit dorsaler Intensitätsminderung dar. In der Histologie (Mitte) zeigten sich Kalzifikationen blau-violett gefärbt. Im IVUS (rechts) erschienen Kalzifikationen echoreich mit dorsaler Schallabschwächung.

Es konnten 9 verschiedene Plaques ausgewertet werden, die Makrokalk enthielten (s. Tabelle 15). Diese stellten sich in der OCT hypointens verglichen mit der unauffälligen Gefäßwand dar. In 67 % der Messungen kam es zur Abschwächung des Lichtsignals, in 22 % der Fälle zur dorsalen

Signalauslöschung. 11 % aller Kalzifikationen zeigten ein ungleich verteiltes Signalverhalten. 33 % der Kalzifikationen konnten komplett differenziert werden, 67 % nur teilweise.

Im IVUS konnten 11 % der Kalzifikationen aufgrund von fehlender Differenzierbarkeit nicht ausgewertet werden. Die registrierten Kalzifikationen (89 %) stellten sich im IVUS alle echoreicher als die normale Gefäßwand dar. 44 % wiesen ein homogenes Signalverhalten auf, wohingegen jeweils 22 % eine Abschwächung oder ein inhomogen verteiltes Signalverhalten aufzeigten. 67 % der Kalzifikationen waren im IVUS vollständig differenzierbar, 22 % waren nur teilweise differenzierbar.

Tabelle 15: Qualitative Auswertung der Kalzifikationen. Relative Häufigkeiten in %. Absolute Häufigkeiten in Klammern. S= Signalintensität, SV = Signalverhalten, D = Differenzierung.

Kalzifikationen	OCT			IVUS		
	S	SV	D	S	SV	D
2	-	-	33 % (3)	-	-	67 % (6)
1	0 %	-	67 % (6)	89 % (8)	-	22 % (2)
0	0 %	0 %	0 %	0 %	44 % (4)	0 %
-1	100 % (9)	67 % (6)	-	0 %	22 % (2)	-
-2	0 %	22 % (2)	-	0 %	0 %	-
x	-	11 % (1)	-	-	22 % (2)	-
Fehlend:	-	-	-	11 % (1)	11 % (1)	11 % (1)
Gültig:	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Absolut:	9	9	9	9	9	9

Zusammengefasst stellten sich Kalzifikationen in der OCT als hypointense Signale mit dorsaler Abschwächung bis hin zur dorsalen Signalauslöschung dar. Die Differenzierbarkeit zur normalen Gefäßwand war gut. Im IVUS konnten nicht alle Kalzifikationen registriert werden, wobei sich alle registrierbaren jedoch mit echoreichem Signal darstellten. Dorsal zeigte sich entweder eine gleichbleibende Echogenität oder eine dorsale Schallabschwächung mit guter bis vollständiger Differenzierbarkeit.

3.5.4 Cholesterineinlagerungen

Abbildung 21 e zeigt einen fibrösen Plaque mit einer deutlich ausgeprägten Kalzifikation. Unterhalb der Kalzifikation finden sich im histologischen Bild (s. Abbildung 21 b, e) sogenannte „Cholesterinsärgе“. Diese spindel- bzw. ovalförmigen Vakuolen entstehen durch das Herauslösen von Cholesterin während der Paraffineinbettung. Zurück bleiben anstatt des ursprünglichen Cholesterins charakteristisch geformte Hohlräume. Aus diesem Grund sind diese nicht histologisch anfärbbar und zeigen sich leer. In der OCT stellten sich die vorhandenen Cholesterinkristalle scharf umgrenzt und signalreich dar (s. Abbildung 21 a, d). Hinter den Cholesterinkristallen kommt es zu einer starken Signalauslöschung mit wenig Detailinformationen. Im IVUS zeigte sich eine nur geringfügig erhöhte, scharf begrenzte Echogenität. Dorsal der Cholesterinkristalle trat eine geringe Schallauslöschung auf (s. Abbildung 21 c, f).

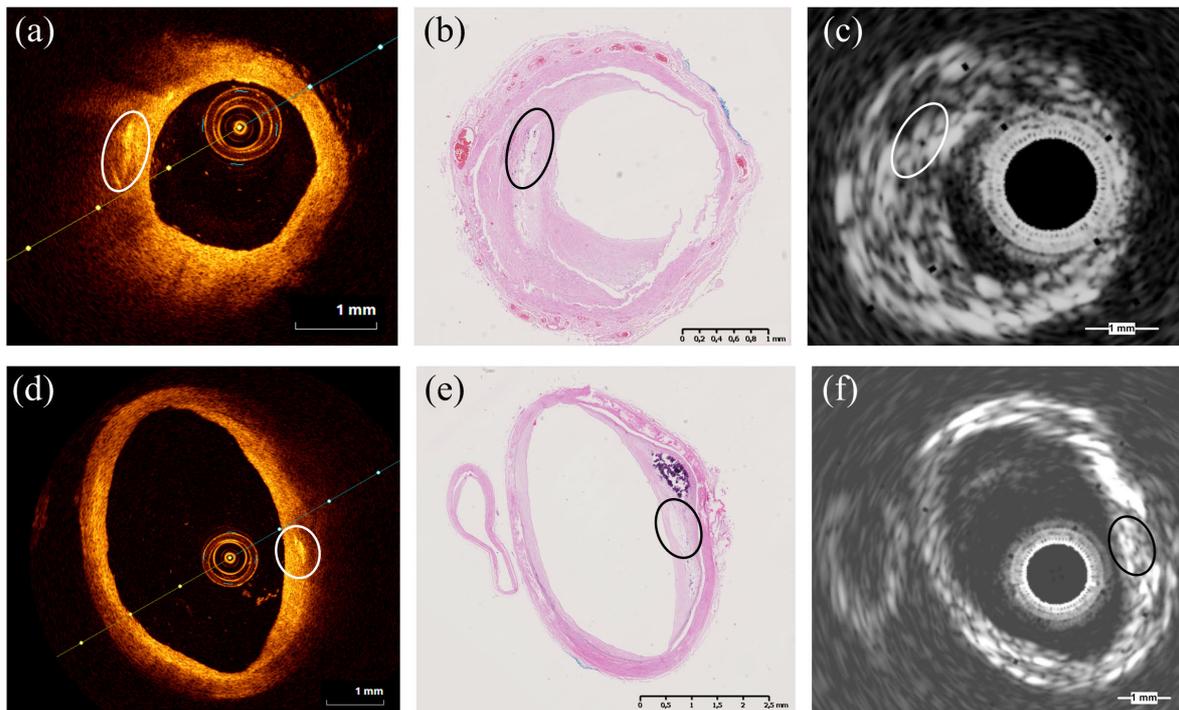


Abbildung 21: Cholesterinkristalle innerhalb eines fibrösen Plaques. In der Histologie (mitte) zeigten sich Cholesterineinlagerungen als ellipsoide Hohlräume (kreisrunde Markierung). In der OCT (links) waren Cholesterineinlagerungen als scharf begrenzte hyperintense Signale zu verzeichnen. Im IVUS (rechts) zeigte sich eine leicht erhöhte Signalintensität mit guter Differenzierbarkeit. Nebenbefundlich finden sich kalzifizierte Einlagerungen im Plaque (blaue Struktur in e).

Insgesamt konnten 8 verschiedene Cholesterineinlagerungen morphologisch beurteilt werden (s. Tabelle 16). Diese waren in der OCT, verglichen mit der normalen Gefäßwand, alle hyperintens, wobei sich das Signalverhalten unterschiedlich darstellte. 13 % wiesen ein homogenes Signalverhalten auf, bei 25 % trat eine Abschwächung des Signals auf und bei 63 % kam es zur völligen Signalauslöschung. 25 % der Cholesterinkristalle zeigten eine komplette Differenzierbarkeit, 75 % stellten sich teilweise differenzierbar dar.

Im IVUS konnten ebenso alle 8 Cholesterineinlagerungen registriert werden. Diese stellten sich zu 75 % echoreich dar, 25 % hatten die gleiche Echogenität wie die unauffällige Gefäßwand. 88 % der Cholesterinkristalle wiesen im IVUS ein homogenes Signalverhalten auf, 13 % zeigten eine Abschwächung des Signals. Wie in der OCT konnten ebenso 25 % komplett differenziert werden, wohingegen 75 % nur teilweise differenzierbar waren.

Tabelle 16: Qualitative Auswertung von Cholesterineinlagerungen. Relative Häufigkeiten in %. Absolute Häufigkeiten in Klammern. S= Signalintensität, SV = Signalverhalten, D = Differenzierung.

Cholesterin	OCT			IVUS		
	S	SV	D	S	SV	D
2	-	-	25 % (2)	-	-	25 % (2)
1	100 % (8)	-	75 % (6)	75 % (6)	-	75 % (6)
0	0 %	13 % (1)	0 %	25 % (2)	88 % (7)	0 %
-1	0 %	25 % (2)	-	0 %	13 % (1)	-
-2	0 %	63 % (5)	-	0 %	0 %	-
x	-	0 %	-	-	0 %	-
Fehlend:	-	-	-	-	-	-
Gültig:	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Absolut:	8	8	8	8	8	8

Zusammengefasst konnten alle Cholesterineinlagerungen in der Gefäßwand sowohl mit IVUS als auch mit der OCT registriert werden. In der OCT stellten sich diese hyperintens mit dorsaler Schallabschwächung bzw. -auslöschung bei guter Differenzierbarkeit dar. Im IVUS zeigte sich die Mehrzahl echoreich ohne dorsale Schallauslöschung bei guter Differenzierbarkeit.

3.5.5 Qualitativer Vergleich der untersuchten Strukturen

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse der Darstellung der Strukturmerkmale in den verschiedenen bildgebenden Verfahren zusammen. Die nachfolgenden Werte beziehen sich immer auf die Mittelwerte der Signaldarstellung.

Die unauffällige Gefäßwand wies eine hohe Differenzierung in IVUS und OCT auf.

Fibröse Plaques stellten sich in der OCT echoreicher als die normale Gefäßwand ($S = 0,77$) mit einer distalen Abschwächung ($SV = -0,8$) und einer guten Differenzierbarkeit ($D = 1,48$) dar. Im IVUS waren fibröse Plaques genauso hell wie die normale Gefäßwand ($S = 0,02$). Sie ließen sich gut differenzieren ($D = 1,29$) und zeigten keine Abschwächung nach distal ($SV = -0,03$).

Kalzifikationen zeigten sich in der OCT hypointenser als die normale Gefäßwand ($S = -1$) mit dorsaler leichter Intensitätsminderung ($SV = -0,25$) und einer guten Abgrenzbarkeit ($D = 1,33$). Im IVUS stellten sie sich echoreich ($S = 1,13$) mit geringer dorsaler Schallabschwächung ($SV = -0,33$) und sehr guter Differenzierbarkeit ($D = 1,75$) dar.

Cholesterineinlagerungen waren in der OCT hyperintens ($S = 1,0$) mit einer starken dorsalen Intensitätsverminderung ($SV = -1,5$) und einer guten Differenzierbarkeit ($D = 1,25$). Im IVUS erschienen diese echoreich ($S = 0,75$). Dorsal kam es kaum zu einer Schallabschwächung ($SV = -0,13$). Die Abgrenzbarkeit im IVUS war mit $D = 1,25$ gut.

Tabelle 17: Qualitativer Vergleich der untersuchten Strukturen. S = Signalintensität (Range = -2 – +1), SV = Signalverhalten (Range = 0 – -2), D= Differenzierung (Range = 0 – +2)

Gefäßcharakteristikum	OCT			IVUS		
	S	SV	D	S	SV	D
Unauffällige Gefäßwand						
Mittelwert	0	0	2	0	0	1,67
Standardabweichung	0	0	0	0	0	0,58
Median	0	0	2	0	0	2
Minimum	0	0	2	0	0	1
Maximum	0	0	2	0	0	2
Fibröser Plaque						
Mittelwert	0,77	-0,80	1,48	0,02	-0,03	1,29
Standardabweichung	0,42	0,41	0,51	0,56	0,17	0,46
Median	1	-1	1	0	0	1
Minimum	0	-1	1	-1	-1	1
Maximum	1	0	2	1	0	2
Kalzifikationen						
Mittelwert	-1,00	-0,25	1,33	1,13	-0,33	1,75
Standardabweichung	0,00	0,46	0,50	0,35	0,52	0,46
Median	-1	0	1	1	0	2
Minimum	-1	-1	1	1	-1	1
Maximum	-1	0	2	1	0	2
Cholesterin						
Mittelwert	1,00	-1,50	1,25	0,75	-0,13	1,25
Standardabweichung	0,00	0,76	0,46	0,46	0,35	0,46
Median	1	-2	1	1	0	1
Minimum	1	-2	1	0	-1	1
Maximum	1	0	2	1	0	2

3.6 Aneurysmen

3.6.1 Deskriptive Statistik der Aneurysmen

In Tabelle 18 sind die Lokalisation der Aneurysmen sowie Größen- und Patientendaten dargestellt. Insgesamt konnten fünf Aneurysmen bei vier der 18 entnommenen Circuli detektiert werden. Circulus 4 wies zwei Aneurysmen auf, wovon eines rupturiert und eines unrupturiert war. Das an der ACA vorgefundene unrupturierte Aneurysma des Circulus 8 war bei einer früheren Intervention gecoint worden. 80 % der Aneurysmen lokalisierten sich an der ACA, 20 % an der ACM links. 60 % der Aneurysmen waren rupturiert und 40 % unrupturiert.

Alle rupturierten Aneurysmen wiesen auf dem rund bis oval geformten Aneurysma mindestens eine Ausstülpung auf. Der Übergang der Ausstülpung zur Aneurysmawand stellte den Ort der Rupturstelle dar. Der Durchmesser der Aneurysmen betrug minimal 5,8 mm und maximal 12,4 mm (M = 8,36 mm) (vgl. Tabelle 18). Betrachtet man nur die rupturierten Aneurysmen, so ergab sich ein mittlerer Durchmesser von 7,37 mm. Bei den unrupturierten Aneurysmen betrug er 9,85 mm.

Tabelle 18: Übersicht und Charakteristika der gefundenen Aneurysmen

Aneurysma	Circulus	Lokalisation	Zustand	Durchmesser [mm]
1	4	ACA	rupturiert	8,0
2	4	ACM links	unrupturiert	7,3
3	6	ACA	rupturiert	5,8
4	8	ACA	unrupturiert & gecoilt	12,4
5	16	ACA	rupturiert	8,3

Da die Circuli 4 und 6 aufgrund der führenden Todesursache einer SAB zügig behandelt werden mussten und vom Institut der Rechtsmedizin abpräpariert wurden, war es nicht möglich, diese direkt nach Entnahme mit Formalin unter Innendruck zu fixieren. Circuli 8 und 16 konnte durch eine selbstständige Präparation unter Innendruck fixiert werden. Das gecoilte Aneurysma 4 besaß kein Lumen mehr, sodass es nicht mit intravaskulären Kathetern gemessen werden konnte. Ebenso wurde aufgrund der Platin-Spiralen keine histologische Aufarbeitung durchgeführt.

3.6.2 Darstellung von Aneurysmen mittels intravaskulärer Bildgebung

Zur intravaskulären Darstellung von Aneurysmahals und -lumen musste ein Schnitt in den angrenzenden Gefäßabgängen gesetzt werden, um den Katheter ein- und auszuleiten. Dies war vor allem bei den Aneurysmen der ACA notwendig. Die Blutkoagulation innerhalb des Aneurysmas beeinträchtigte die OCT-Bildgebung maßgeblich. Außerdem verminderte die entfernte Lage des Aneurysmas zur Katheterspitze sowie das kleine Schallfenster die Bildqualität, sodass eine exakte intravaskuläre Vermessung des Aneurysmadurchmessers mittels OCT und IVUS nicht möglich war. Aufgrund der geringen Aneurysmaanzahl und differierenden Aneurysmaformen und -morphologien wurde eine individuelle Auswertung, entsprechend einer qualitativen Begutachtung sowie ein Vergleich der bildgebenden Modalitäten durchgeführt. Nachfolgend sind die untersuchten Aneurysmen und aussagekräftige Schnittbilder aufgeführt und näher beschrieben.

Abbildung 22 stellt das rupturierte Aneurysma der ACA von Circulus 4 dar. Das IVUS-Bild ließ zwar Rückschlüsse auf den Durchmesser des Aneurysmas zu, ermöglichte jedoch keine genaue Beurteilung der Wandeigenschaften. In der OCT konnte das Aneurysma nur von extraluminal gemessen werden, sodass keine Abbildung des Aneurysmalumens erfolgen konnte. An der Rupturstelle zeigte sich in der Histologie eine Ausdünnung der Tunica media. Eine detaillierte Analyse der histologischen Auffälligkeiten des rupturierten Aneurysmas aus dem Circulus 4 ist in Kapitel 3.6.3 (S. 50) aufgeführt.



Abbildung 22: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 4. (a): Mikroskopisches Bild mit schrägem schwarzen Strich, der die Zugrichtung des Katheters demonstriert. Der orthogonal stehende vertikale Strich veranschaulicht die Schnittebene des histologischen Schnittbildes (b) und des IVUS-Schnittbildes (c). Roter Pfeil: Rupturstelle. Die Umrisse des Aneurysmas sind im IVUS-Bild durch eine rote Umrandung markiert.

In Abbildung 23 ist das unrupturierte Aneurysma des Circulus 4 der ACM links dargestellt. Im histologischen Schnittbild (s. Abbildung 23 a) stellt das obere Lumen das Trägergefäß dar, das untere Lumen das Aneurysma. Getrennt werden beide Lumina durch fibröses Gewebe und koagulierte Blut. Auf detaillierte histologische Auffälligkeiten des unrupturierten Aneurysmas des Circulus 4 wird in Kapitel 3.6.3 (S. 50) eingegangen. Im IVUS (s. Abbildung 23 b) konnte das Lumen und der Durchmesser des Aneurysmas erkannt werden. Zusätzlich konnten Plaques, die der Aneurysmawand innen anliegen, detektiert werden. In der OCT (Abbildung 23 c) konnte das Aneurysmalumen und die Aneurysmawand nicht evaluiert werden. Grund war das Gewebe zwischen Trägergefäß und Aneurysma (weißer Kreis), das in der OCT eine distale Signalauslöschung verursachte. Im IVUS trat keine dorsale Schallabschwächung durch das fibröse Gewebe auf. Eine Ansammlung von Vasa vasorum konnte in der OCT an der äußeren Wand des Aneurysmas detektiert werden.

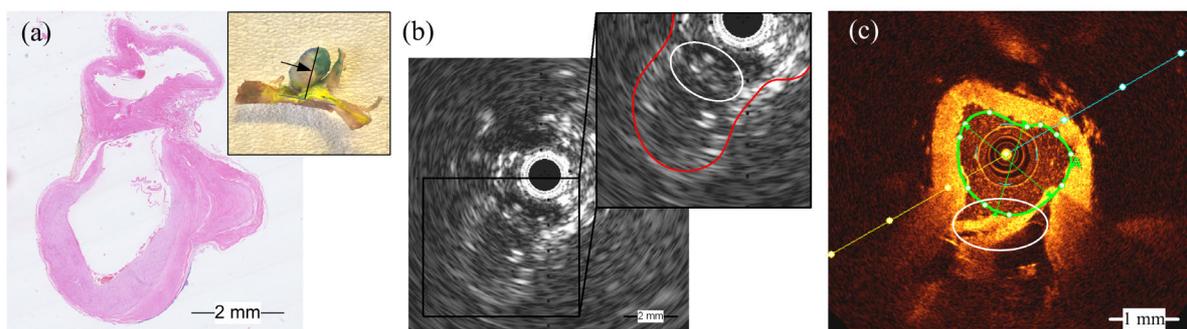


Abbildung 23: Unrupturiertes Aneurysma der ACM links des Circulus 4. (a): Histologisches Schnittbild mit Übersicht der Schnittebene nach der Tuschefärbung (kleines Bild, Pfeil markiert die Schnittebene). (b): IVUS-Schnittbild mit roter Umrandung des Aneurysmaumfangs. (c): OCT-Schnittbild mit Katheter im Trägergefäß. Fibröses Gewebe (weißer Kreis) findet sich zwischen Trägergefäß und Aneurysma, das in der OCT zu einer Abschwächung des dorsalen Signals führt. Das IVUS-Signal bleibt unbeeinträchtigt.

In Abbildung 24 a ist das rupturierte Aneurysma der ACA des Circulus 6 zu sehen. Aufgrund des geringen Durchmessers der ACA war eine Sondierung des Trägergefäßes nicht möglich. Somit wurde ein Rückzug entlang der linken A. cerebri ant. zur Darstellung des Aneurysmas gewählt. Im IVUS konnte das Aneurysma aufgrund des zu geringen Durchmessers der A. cerebri ant. nicht gemessen werden. In der OCT (Abbildung 24 b, c) konnte die angrenzende Aneurysmawand erahnt werden (rote Umrandung). Durch die starke Signalverminderung und die limitierte Signalreichweite war das Aneurysma jedoch nicht vollständig einsehbar. Dies zeigt, dass eine intravaskuläre Darstellung des Aneurysmas in der OCT nur bei Katheterisierung des unmittelbaren Trägergefäßes möglich ist.

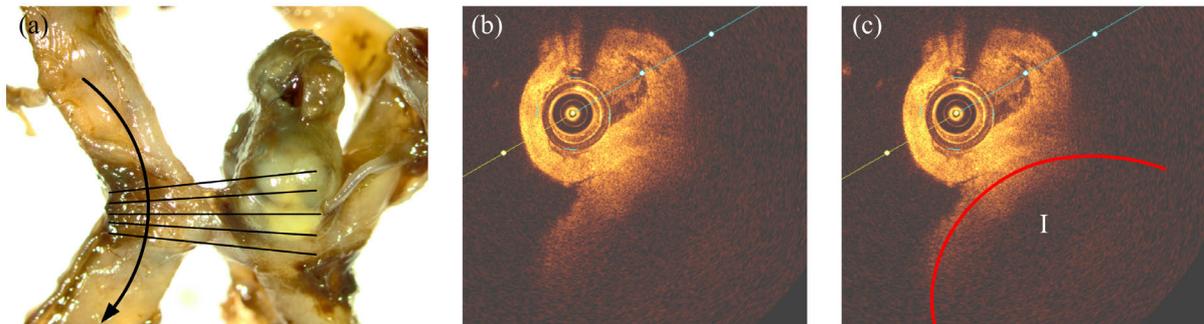


Abbildung 24: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 6. (a): Mikroskopisches Bild mit Lage des Katheters (Pfeil) und Schnittebene der intravaskulären Bilder (horizontale Striche). (b) u. (c): OCT-Bild mit Katheter in der linken A. cerebri anterior und Darstellung des anliegenden Aneurysmas (I mit roter Umrandung).

In Abbildung 25 a ist das rupturierte Aneurysma der ACA des Circulus 16 zu sehen. Im IVUS (Abbildung 25 b) kann die Wand des Aneurysmas und auch die Rupturstelle vollständig dargestellt werden. Das OCT-Bild (Abbildung 25 c) zeigt ein intraluminales Schnittbild des Aneurysmas. Hierbei kann eine Anhaftung eines Plaques an der Innenseite des Aneurysmas sowie eine variable Aneurysmawanddicke detektiert werden. Vasa vasorum lassen sich mithilfe der OCT an der Außenseite des Aneurysmas registrieren.

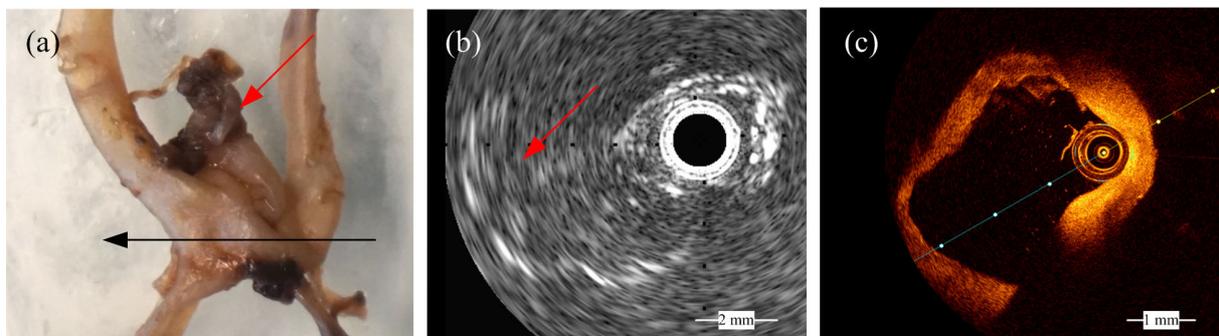


Abbildung 25: Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 16. (a): fotografische Darstellung des Aneurysmas (schwarzer Pfeil: Zugrichtung des Katheters, roter Pfeil: Rupturstelle). (b): IVUS-Schnittbild mit Katheter im Aneurysmahals: Darstellung des Aneurysmalumens und der Rupturstelle. (c): OCT-Bild mit Darstellung eines eingelagerten Plaques in der Aneurysmawand, der zu einer dorsalen Signalauslöschung führt.

Zusammenfassend konnten in der OCT der Aufbau und die Dicke der Aneurysmawand beurteilt werden, wenn der Katheter manuell im Aneurysmahals platziert wurde. Hierbei zeigte sich eine dickere Gefäßwand mit anhaftendem fibrösem Plaque. Die Beurteilung, ob es sich um einen Gefäßabgang oder ein Aneurysma handelt, ist in der OCT nur bei korrekt platziertem Katheter im Aneurysmahals sicher zu treffen, da sonst nicht das vollständige Lumen des Aneurysmas erfasst werden kann. Vor allem durch das kleine Sichtfenster des Aneurysmahals' und die starke Lichtabsorption fibröser Plaques kommt es häufig zu Bildgebungsartefakten und zur Signalauslöschung. Eine Darstellung von Vasa vasorum war nur mittels OCT möglich.

Im IVUS kann der vollständige Durchmesser des Aneurysmas aufgrund der höheren Eindringtiefe besser vermessen werden. Die niedrigere räumliche Auflösung lässt jedoch eine detaillierte Beurteilung der Wandbeschaffenheit nicht zu. Außerdem limitiert die Größe des IVUS-Katheters oft bereits eine Katheterisierung der Trägergefäße. Verbunden mit den rechtwinkligen Gefäßabgängen wie sie an der ACA zu finden sind, ist eine Darstellung des Gefäßes mit IVUS und OCT aktuell nur ex vivo durch das Setzen von Ein- und Ausführungsschnitten an den angrenzenden Gefäßen möglich.

3.6.3 Histologische Auffälligkeiten von Aneurysmen und Korrelation mit der intravaskulären Bildgebung

Bei allen untersuchten Aneurysmen bestand die Wand des Aneurysmas aus fibrösem Bindegewebe mit eingelagerten Fibroblasten und Fibrozyten, umgeben von der Tunica adventitia mit einem engen Geflecht aus kleinen Gefäßen (Vasa vasorum). Eine hohe Dichte an Vasa vasorum um das Aneurysma ist ein Hinweis auf eine erhöhte Rupturgefahr [140]. Die Dicke der Aneurysmawand zeigte sich jedoch sehr variabel und ungleichmäßig (vgl. Abbildung 26). Stellenweise ist die Tunica media Bestandteil der Aneurysmawand. In allen untersuchten Aneurysmen grenzt ein dicker fibröser Plaque der Innenseiten der Aneurysmawand (s. Abbildung 26 schwarze Ellipse) an. Diese erscheint hierdurch stabilisiert und verdickt. Alle drei rupturierten Aneurysmen wiesen eine Ausstülpung des Aneurysmas auf. In allen rupturierten Aneurysmen kam es am Übergang zu der Ausstülpung, welche die dünnste Stelle der Aneurysmawand darstellte, zur Ruptur (s. Abbildung 26 roter Pfeil).

In Abbildung 26 ist am Beispiel des ACA Aneurysmas des Circulus 4 ein rupturiertes Aneurysma im Übersichtsbild und in der histologischen Vergrößerung dargestellt. Histologisch zeigt sich an der Ausstülpung des Aneurysmas eine Ausdünnung der Gefäßwand auf minimal 230 µm. Die Tunica media erstreckt sich nicht in die Ausstülpung, sodass diese nur noch aus fibrösem Bindegewebe und Tunica adventitia besteht. Abbildung 26 c demonstriert die Verschmälerung der Tunica media am Übergang zur Ausstülpung. Der erkennbare erhöhte Fibroblasten- und Lymphozytenanteil in der Aneurysmawand spricht für dynamische Umbauvorgänge sowie entzündliche Prozesse (s. Abbildung 26 b).

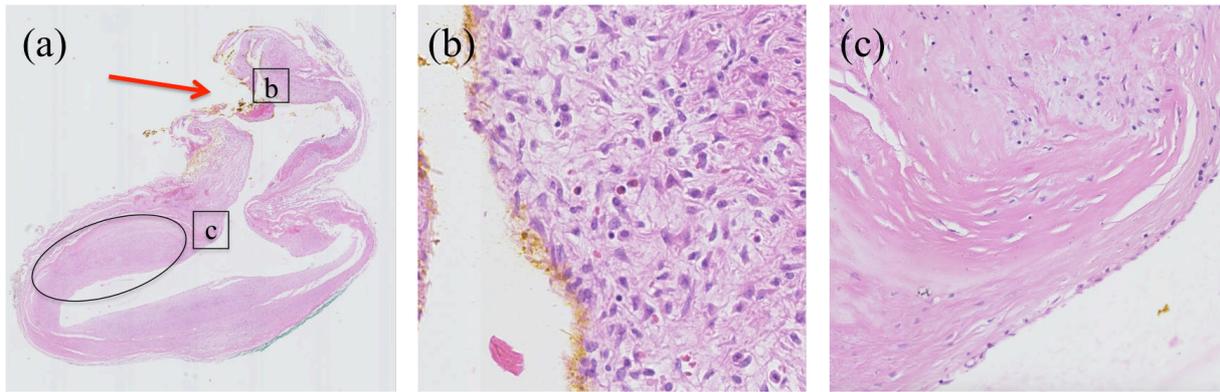


Abbildung 26: Histologische Auffälligkeiten des rupturierten Aneurysmas der ACA des Circulus 4. (a): Übersichtsaufnahme des Aneurysmas mit Rupturstelle (roter Pfeil) und eingelagerter fibröser Plaque (schwarze Ellipse). (b): Detailaufnahme der Entzündungszellen in der Nähe der Rupturstelle. (c): Detailaufnahme der Ausdünnung der Tunica media am Rand der Aneurysmausstülpung.

In Abbildung 27 sind ein Übersichtsbild und histologische Vergrößerungen des unrupturierten Aneurysmas des Circulus 4 aufgeführt. Auch dieses besitzt eine Ausstülpung (Abbildung 27 b), die aber – anders als bei den rupturierten Aneurysmen – vollständig durch einen zirkulären Plaque ausgefüllt ist. So zeichnet sich das Aneurysma histologisch durch eine gleichmäßigere Gefäßwanddicke mit einer minimalen Dicke von 530 μm aus. Der fibröse Plaque innerhalb der Ausstülpung (vgl. Abbildung 27 c) erscheint mehrschichtig und geordneter als der in rupturierten Aneurysmen. Die unterschiedlichen Entwicklungsstufen und Zellarten im Plaque sind schichtweise angeordnet, was auf eine mehrzeitige Genese und Reorganisation des Plaques hindeutet.

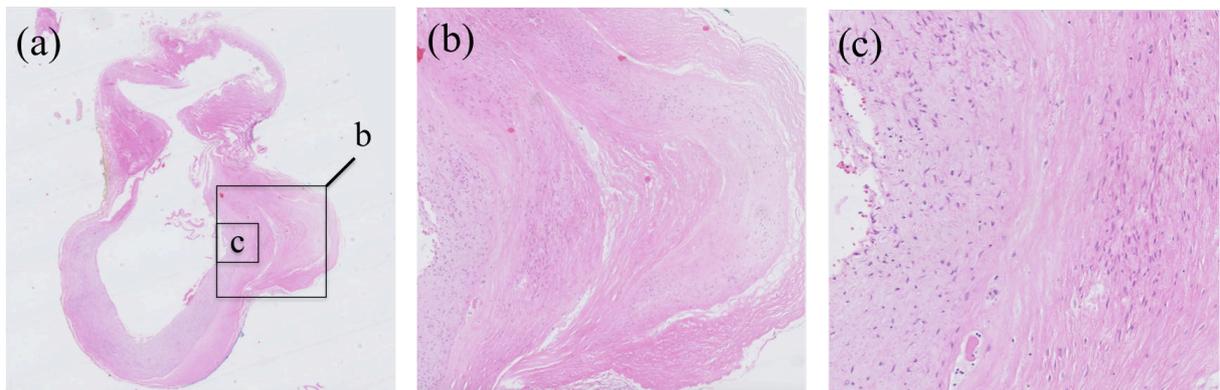


Abbildung 27: Histologische Auffälligkeiten des unrupturierten ACM Aneurysmas des Circulus 4. (a): Übersichtsbild des Aneurysmas. (b) u. (c): Detailaufnahmen des mehrschichtigen Plaques, der an die Aneurysmawand angelagert ist.

3.6.4 Intravaskuläre und histologische Auffälligkeiten einer Gefäßfenestration

Nachfolgend wird auf eine seltene intrazerebrale Gefäßveränderung eingegangen, die im Rahmen der Messungen detektiert wurde. In einem Abschnitt der A. basilaris des Circulus 5 zeigte sich bereits in den intravaskulären bildgebenden Verfahren eine Aufspaltung des Gefäßlumens (sog. Fenestration) [149]. Diese vereinigte sich nach 2,5 mm wieder mit dem ursprünglichen Lumen. Histologisch war eine Fortleitung der Tunica muscularis in die Gewebebrücke zu erkennen, sodass die Fenestration aus Endothel und Tunica muscularis bestand. Die Tunica adventitia umschloss das Doppellumen von außen. Die Dicke der Tunica media an der äußeren Begrenzung der Gefäße betrug ca. 150 μm , im Gewebestrang zwischen beiden Gefäßen ca. 250 μm . Am proximalen und distalen Ende vor der Fenestration zeigte sich eine Ausdünnung der Tunica media auf ca. 100 μm . Die Fenestration konnte in beiden intravaskulären Verfahren eindeutig dargestellt werden. Der Vorteil der höheren Eindringtiefe des IVUS ermöglichte allerdings eine bessere Einschätzung des zweiten Lumens im Vergleich zur OCT (vgl. Abbildung 28 a und c).

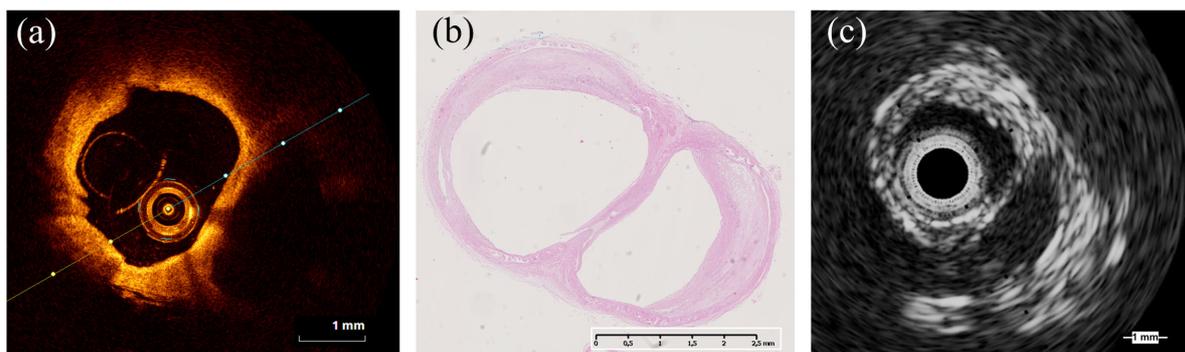


Abbildung 28: Intravaskuläre Darstellung einer Gefäßfenestration. (a): OCT-Bild mit Katheter im linken Lumen. Die Darstellung des rechten Lumens gelingt nur begrenzt. (b): Histologisches Schnittbild der Fenestration mit eingelagertem fibrösen Plaque in der Gefäßwand und Verbindungssteg aus Endothel und Tunica muscularis zwischen beiden Lumina. (c): IVUS-Schnittbild mit Katheter im linken Lumen und Darstellung der Fenestration sowie des rechten Lumens.

3.6.5 Hochauflösende dreidimensionale Darstellung der zerebralen Aneurysmen

Die Aneurysmen wurden im Anschluss an die IVUS- und OCT-Messung mit weiteren bildgebenden Verfahren untersucht, um zusätzliche Erkenntnisse zur Wandbeschaffenheit zu gewinnen. Zum Einsatz kamen Hochfeld-MRT und hochauflösende CT-Bildgebung. Durch die hochauflösenden Verfahren konnten weitere Merkmale der Gefäßwand gewonnen und 3D Modelle zur Rekonstruktion der Strömungsmechanik generiert werden. Die Entscheidung, welche Verfahren jeweils eingesetzt wurden, wurde bei jedem Aneurysma individuell getroffen. Dies richtete sich hauptsächlich nach dem bereits gewonnenen Informationsgehalt aus den vorhergehenden IVUS- und OCT- Aufnahmen sowie späteren histologischen Vorhaben.

Die hochauflösende Darstellung mittels Micro-CT (Nanotom S 180, GE Measurement & Control, Fairfield, Connecticut, USA) kam bei den Aneurysmen von Circulus 4 und 6 zum Einsatz. Diese ex-vivo verfügbare Bildgebungsmethode erlaubt eine räumliche Auflösung von bis zu 1 – 2 μm [150, 151]. Vor allem Vasa vasorum können mittels Micro-CT gut dargestellt werden [140]. Anschließend erfolgte eine 3D-Rekonstruktion. Hierbei konnten umfassende Informationen über die Geometrie des Aneurysmas gewonnen sowie eine genaue Beurteilung der Rupturstelle vorgenommen werden. Diese Informationen wurden für weitere strömungsmechanische Berechnungen und Simulationen in der Arbeitsgruppe verwendet [152].

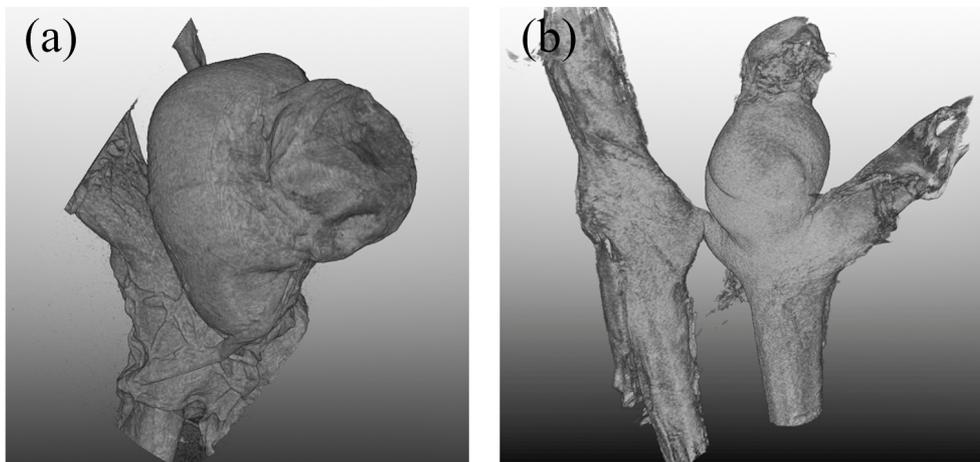


Abbildung 29: 3D-Darstellung zweier Aneurysmen mittels Micro-CT. (a): Unrupturiertes Aneurysma der ACM des Circulus 4. (b): Rupturiertes Aneurysma der ACA des Circulus 6. Die dreidimensionale Bildgebung ermöglicht eine genaue Beurteilung der Aneurysmenmorphologie mitsamt Vasa vasorum und der Rupturstelle von allen Seiten.

4 Diskussion

Eine genaue Beurteilung zerebraler Gefäßwände und Gefäßwandeigenschaften kann wichtige diagnostische Erkenntnisse erbringen und therapeutische Konsequenzen für den Patienten haben. Dies gilt sowohl bei der Analyse von zerebralen Aneurysmen als auch von arteriosklerotischen Läsionen. Viele Studien definieren genaue Parameter zur Bewertung der Rupturgefahr arteriosklerotischer Läsionen [26, 27, 153, 154]. Jedoch beziehen sich diese Parameter überwiegend auf extrazerebrale Gefäße wie Koronararterien, wo eine intravaskuläre Beurteilung mittels IVUS und OCT in vielen Kliniken bereits Standard ist. Zerebrale Gefäße unterscheiden sich allerdings im Aufbau von extrazerebralen Gefäßen, sodass diese Kriterien nicht eins zu eins übernommen werden können. Außerdem spielt die intravaskuläre Darstellung neurovaskulärer Arterien mittels IVUS und OCT aktuell noch keine Rolle. Vor allem bei zerebralen Aneurysmen ist jedoch eine zuverlässige Einteilung in stabil und instabil im Hinblick auf eine etwaige Ruptur mit den aktuellen bildgebenden Standardverfahren nicht möglich. Hier könnte zukünftig die intravaskuläre Darstellung der Gefäßwand mittels IVUS und OCT einen wichtigen Beitrag liefern.

4.1 Einfluss der Schrumpfung auf die Signifikanz des quantitativen Vergleichs

Mit der Berechnung eines Gewebeveränderungsfaktors für gesunde zerebrale Gefäße kann die Veränderung von Messstrecken durch die Fixation und die histologische Verarbeitung eingeschätzt werden. Da in der quantitativen Auswertung die Evaluation der Messstreckengenauigkeit zwischen den intravaskulären Verfahren und der Histologie an bereits formalinfixierten Gefäßen untersucht wird, kann die Zunahme der Gefäßwanddicke durch Formalin außer Acht gelassen werden. Zwischen Formalin und Ethanol kommt es jedoch zu einer signifikanten Abnahme der mittleren Gefäßwanddicke um $24,5 \% \pm 17 \%$. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Literaturwerten, in denen eine Schrumpfung zwischen $11,4 \%$ und 25% bei arteriellen Gefäßen beschrieben wird [155, 156]. Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass die erhebliche ethanolbedingte Schrumpfung an einem gesunden Referenzcirculus gemessen wurde. Pathologische Veränderungen wie arteriosklerotische Einlagerungen haben einen niedrigeren Wassergehalt, weshalb der Einfluss der Schrumpfung dort geringer ausfallen dürfte. Zu arteriosklerotisch veränderten Gefäßen existieren jedoch keine Referenzwerte für eine Gewebeveränderung durch Formalin oder Ethanol, sodass hier nur der Vergleich zu gesunden arteriellen Gefäßen gezogen werden kann.

4.2 Quantitative Analyse der Plaques

Die Plaques waren überwiegend an den größeren zerebralen Gefäßen (v.a. Aa. vertebrales, A. basilaris, ACI & ACM) lokalisiert. Distale Gefäße des Circulus (A. cerebri ant. und post.) wiesen weniger arteriosklerotische Veränderungen auf. Dies erleichterte die Darstellung von Plaqueeinlagerungen aufgrund der größeren Kaliber der Gefäße. Klinisch würde eine intravaskuläre Darstellung der größeren Gefäße des Circulus in vivo somit den Großteil der zerebralen arteriosklerotischen Einlagerungen erfassen.

Betrachtet man alle Messstrecken der quantitativen Analyse, so konnten in der Histologie die wenigsten Gefäßparameter (90,5 %) gemessen werden. Dies lag vor allem an der fixierungsbedingten Schrumpfung mit nachfolgender Intima- und Plaqueablösung, sodass anschließend in der Histologie keine exakte Vermessung möglich war. Im Vergleich zum IVUS bietet die OCT eine höhere Auflösung, weshalb sie auch die größte Anzahl an auswertbaren Gefäßparametern hat (99,4 % mittels OCT vs. 94,4 % mittels IVUS).

Die meisten Wertepaare (n = 802) konnten zwischen den intravaskulären bildgebenden Verfahren korreliert werden. Dies ist ebenso durch die Intimaablösung und die Veränderung des Gewebes durch den Einbettungs- und Schneideprozess in der histologischen Verarbeitung zu erklären, der erst nach den intravaskulären Messungen stattfindet. Außerdem konnten mehr Messstrecken zwischen OCT und Histologie als zwischen IVUS und Histologie korreliert werden, was auf die höhere Auflösung und bessere Abbildungsleistung der OCT zurückzuführen ist.

Betrachtet man die Mittelwerte aller bestimmten Messstreckenpaare, so liegen sämtliche Werte im positiven Bereich. Dies bedeutet, dass im Durchschnitt im IVUS und in der OCT ein größerer Wert als in der Histologie ermittelt wurde und abermals im IVUS ein größerer Wert als in der OCT. Dies ist durch die Schrumpfung des Gewebes bei der histologischen Aufarbeitung zu erklären und deckt sich mit den Ergebnissen der Errechnung eines Schrumpfungsfaktors, wenngleich die Höhe der Schrumpfung insgesamt geringer ausfällt (OCT / Histologie = 6,3 % ± 13,1 %. IVUS / Histologie = 11,8 % ± 19,4 %. Schrumpfung von Formalin zu Ethanol: -24,5 % ± 17 %).

Die statistische Analyse der quantitativen Messstreckenauswertung zeigte eine starke Korrelation mit hohen Korrelationskoeffizienten ($r \geq 0,8$) zwischen den drei Modalitäten für alle Gefäßparameter. Aufgrund der hohen statistisch signifikanten r-Werte, können klinische Schlussfolgerungen unabhängig von ihrer Genauigkeit in Bezug auf Mikrometer gezogen werden. Beim Vergleich der ermittelten Messstrecken der unauffälligen Gefäßwand und der dünnsten Stelle des Gefäßes trat eine statistisch signifikante Verzerrung zwischen den bildgebenden Verfahren auf. Vor allem zwischen den intravaskulären Verfahren wäre eine Korrelation der Messstrecken der unauffälligen Gefäßwand und der dünnsten Stelle zu erwarten gewesen, wie sie in Studien an Gefäßen größerer Kaliber (z.B. Koronararterien) ermittelt wurden [27, 95, 130]. Dies kann durch die geringe Dicke der Gefäßwand zerebraler Gefäße verursacht sein. Die dünnste Gefäßwandstelle wies in der OCT eine mittlere Dicke

von 265 μm und in der Histologie von 240 μm auf. Die unauffällige Gefäßwand war im Mittel in der OCT 366 μm und in der Histologie 344 μm dick. Mit einer axialen Auflösung des IVUS-Katheters von ca. 170 μm befindet sich sowohl die dünnste Stelle, als auch die unauffällige Gefäßwand nahe am Bereich der maximalen Auflösung des IVUS-Katheters. Aus diesem Grund kommt es zu einer Verzerrung zwischen IVUS und OCT und somit einer Überschätzung der Messstrecke im IVUS.

Die große Spannweite der Messstrecken des Gefäßdurchmessers ($R = 1120 \mu\text{m} - 6592 \mu\text{m}$) lässt sich durch die unterschiedlichen zerebralen Gefäßabschnitte, die für die Messungen herangezogen wurden, erklären. Dies verdeutlicht gleichzeitig, dass alle Gefäßabschnitte und somit unterschiedlich große Gefäßdurchmesser des Circulus Willisii vertreten sind. Bei der Gegenüberstellung der relativen Messwerte des Durchmessers trat eine Abweichung von bis zu 43,3 % zwischen den drei Modalitäten auf, die durch die Verformung des Gefäßquerschnitts während einer intravaskulären Messung unter Innendruck sowie durch den Katheter selbst zu erklären ist.

Bei der Betrachtung der Plaques zeigt sich unter den Gefäßstellen die beste Korrelation in den bildgebenden Verfahren. Hier kann keine signifikante Verzerrung zwischen den bildgebenden Verfahren ermittelt werden. Dies ist auf eine nahezu nicht vorhandene Schrumpfung fibrösen Gewebes in der histologischen Fixierung zurückzuführen. Gleichzeitig zeigt dies jedoch auch, wie gut intravaskuläre bildgebende Verfahren in der Lage sind, Plaques vollständig darzustellen und zu vermessen. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur, in denen alle im IVUS detektierten fibrösen Plaques ebenso in der OCT dargestellt werden konnten, wobei die OCT darüber hinaus noch weitere Informationen zur Plaquebeschaffenheit bereitstellte [15]. Durch die histologischen Aufbereitungsverfahren, die aufsteigende Ethanolverdünnungsreihe und die Paraffineinbettung kommt es jedoch zu einer Gewebeschrumpfung und zu auftretenden Traktionskräften der einzelnen Wandschichten, sodass eine Ablösung des Plaques von der Tunica media resultieren kann (s. Abbildung 19 b, e, h). Dies erschwerte eine Vermessung in den histologischen Schnittbildern und wurde durch eine Subtraktion des gemessenen Ablösungsspalts behoben.

Aufgrund der hohen Stichprobenanzahl der quantitativen Analyse muss die Effektstärke vor allem bei den signifikanten Ergebnissen betrachtet werden. Hierbei zeigten sich nur kleine bis nicht vorhandene Effekte unter den signifikanten Verzerrungen. Dies bedeutet, dass Verzerrungen, die bei der unauffälligen Gefäßwand, der normalen Gefäßwand und dem Durchmesser auftreten, keine praktische Bedeutung haben und der Erklärungswert für reale Sachverhalte zu vernachlässigen ist. Eine Ausnahme bildet die Korrelation des Durchmessers zwischen IVUS und OCT, die eine signifikante Verzerrung mit mittlerem Effekt aufweist. Diese ist durch die Verformung des Gefäßes aufgrund des verhältnismäßig zu großen Durchmessers des Katheters zu erklären und spiegelt sich auch in dem niedrigen Korrelationskoeffizienten des gemessenen Durchmessers beim Vergleich zwischen den drei Verfahren wider.

4.3 Qualitative Analyse der Plaques

Die Ergebnisse der qualitativen Analyse der verschiedenen Plaqueentitäten decken sich mit den Ergebnissen, die an Koronararterien ermittelt wurden [15, 23, 128, 130, 157]. Es konnte gezeigt werden, dass mittels IVUS eine Differenzierung und Abgrenzung fibröser Plaques in zerebralen Gefäßen nicht immer möglich ist, da sich das Signal kaum von der normalen Gefäßwand unterscheidet. In der OCT konnten fibröse Plaques durch ihre höhere Signalintensität verglichen mit der unauffälligen Gefäßwand sowie einer dorsalen Signalverminderung einfacher erkannt werden.

Kalzifikationen waren mit beiden bildgebenden Verfahren zu erkennen. Im IVUS echoreich mit dorsaler Schallabschwächung und in der OCT hypointens mit dorsal verminderter Signalintensität. Je größer die Kalzifikationen waren, desto besser ließen sich diese detektieren. Aus diesem Grund beschränkte sich die qualitative Auswertung der Darstellung von Kalzifikationen auf Makrokalzifikationen, die über der Auflösungsgrenze des IVUS und somit potenziell sichtbar waren [158]. In der Studie von *van der Wall E. et al.* konnte die sehr gute Darstellbarkeit kalzifizierter Plaques mittels IVUS ebenso registriert werden [96].

Außerdem konnten Cholesterineinlagerungen mit beiden Verfahren dargestellt werden, wobei sich eine Abgrenzung zur normalen Gefäßwand in der OCT aufgrund des helleren Signals und der stärkeren dorsalen Abschwächung leichter gestaltete als im IVUS. In unserer Studie stellten sich Cholesterineinlagerungen hyperintens mit dorsaler Abschwächung in der OCT und homogenem Signalverhalten im IVUS dar. Umgebende Makrokalzifikationen erschwerten die Beurteilung von Cholesterineinlagerungen aufgrund der starken Signalauslöschung. Dieses Problem wurde auch in der Literatur berichtet [159]. In der Literatur werden Plaques mit homogenem Cholesteringehalt als lipidhaltig bezeichnet und im Ganzen bewertet. Die Abgrenzung lipidhaltiger Plaques von fibrösen Plaques gelang in Studien an Koronargefäßen ebenso besser in der OCT als im IVUS [128]. Jedoch werden Ansammlungen von Cholesterineinlagerungen (sog. „lipid pools“) in der OCT als hypointenses Signal beschrieben [15, 128, 130]. Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein ($S_{OCT_Plaque} = 0,77$ vs. $S_{OCT_Cholesterin} = 1$). Das könnte daran liegen, dass in anderen Studien lipide Plaques in der Gesamtheit und nicht die einzelnen Cholesterineinlagerungen beurteilt wurden.

4.4 Aneurysmen: Grenzen der Darstellbarkeit

Die Aneurysmen waren an den typischen Prädilektionsstellen des Circulus lokalisiert. So zeigten sich 80 % der Aneurysmen an der ACA und 20 % an der ACM. In der Literatur befinden sich ebenso mit 35 % die meisten Aneurysmen an der ACA und 22 % an der ACM [31]. Die Anzahl der Circuli, welche multiple Aneurysmen aufwiesen, korrelierte ebenso eng mit den Literaturwerten: 25 % in unserer Studie vs. 30 % in der Literatur [160].

Aktuell wird die Einschätzung intrazerebraler Aneurysmen in stabil und instabil mittels nichtinvasiven Verfahren wie MRT und CT oder invasiv per DSA getroffen. Diese Verfahren können die Gefäßwand jedoch nicht hochauflösend darstellen, sodass zusätzliche Informationen über die Wandbeschaffenheit wichtige Hinweise zur Risikoeinstufung liefern könnten. Studien haben bereits gezeigt, dass mittels IVUS zusätzliche Informationen über Aneurysmen gewonnen werden können [161, 162]. Die Darstellung von Aneurysmen mithilfe von OCT und IVUS ex vivo gestaltete sich jedoch schwierig. Dies lag bei der OCT an der Rigidität des Katheters, sodass Ein- und Ausführungsschnitte der anliegenden Gefäße gesetzt werden mussten, um den Aneurysmahals darzustellen. Zusätzlich konnte durch die niedrige Eindringtiefe des Signals eine Beurteilung nur bei perfekter Positionierung der Katheterspitze im Aneurysmahals erzielt werden. Ausstülpungen oder fusiforme Aneurysmen schwächten das Signal in der Peripherie zusätzlich ab. Im IVUS konnte der Durchmesser des Aneurysmas besser beurteilt werden. Jedoch enthielt das Schnittbild nur wenige Informationen über den strukturellen Wandaufbau. Eine in vivo Messung des Aneurysmas würde den Kontrast zum umgebenden Hirngewebe zusätzlich vermindern. Insgesamt haben somit beide Verfahren ihre Limitationen in der hochauflösenden Darstellung der Aneurysmawand, sodass ein aktueller klinischer Einsatz nur begrenzt zusätzliche Informationen über die Rupturgefahr liefern könnte.

4.5 Einschränkung der Studie ex vivo

Intravaskuläre Messungen an zerebralen Gefäßen sind bis dato nur ex vivo durchführbar. Daher müssen Einschränkungen in der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zwischen Todeszeitpunkt und Circulusentnahme kommt es aufgrund postmortaler Gewebeeränderung zum Zellerfall. Um diesen Effekt möglichst gering zu halten, wurde ein maximaler Zeitraum von 48 Stunden bis zur Formalinfixierung eingehalten. Auch die Formalinfixierung kann Einfluss auf natives Gewebe haben. In der eigens an zerebralen Gefäßen durchgeführten Studie zur Gewebeeränderung durch Formalin und Ethanol zeigten sich nur sehr kleine, vernachlässigbare Auswirkungen durch Formalin ($3,5 \% \pm 10 \%$). Die Errechnung der Gewebeeränderung wurde an einem gesunden Referenzcirculus durchgeführt, sodass sich die Veränderung auf unauffällige zerebrale Gefäße bezieht. Allerdings wurden Gefäßveränderungen wie Arteriosklerose nicht berücksichtigt. Außerdem kann die Temperatur der Präparate Einfluss auf die Messstrecken in der OCT nehmen [163]. Durch die Messung in warmen Wasser wurde versucht, diesen Effekt so gering wie möglich zu halten.

Des Weiteren wurden Hilfschnitte zur Generierung optimaler Katheterpositionen und intravaskulärer Bilder am Circulus vorgenommen. Diese kamen ausschließlich zur intravaskulären Bildgebung der Aneurysmen zum Einsatz und wurden an den angrenzenden Gefäßen zur Ein- und Ausführung des Katheters gesetzt, um rechtwinklige Gefäßabgänge, die für den Katheter unpassierbar wären, zu umgehen. Alle Messungen wurden zweifach durchgeführt, um die Artefaktrate möglichst niedrig zu halten. Somit konnten perfekte Bedingungen geschaffen und die maximale Leistungsfähigkeit der

intravaskulären Bildgebung beurteilt werden, die in vivo schwierig bis unmöglich zu realisieren gewesen wäre.

In der statistischen Auswertung wurden nur Messstrecken einbezogen, die in allen drei Modalitäten vorhanden waren. Dies schränkt die Aussagekraft der statistischen Analyse ein, da somit schlecht darstellbare Plaques oder nicht messbare Gefäßstrecken nicht berücksichtigt wurden. Zur Vermeidung einer Verfälschung der Statistik der Signaldarstellung wurde jedes Strukturmerkmal qualitativ nur einmal und nicht in allen Schnittbildern ausgewertet. Dies resultiert jedoch in einer geringeren Probenanzahl der einzelnen Strukturmerkmale bei der qualitativen Analyse.

4.6 Klinische Bedeutung der Gefäßfenestration

Das Phänomen der „Fenestration“ ist selten in der Literatur erwähnt und wird als Entstehungsursache von zerebralen Aneurysmen durch die lokal veränderte Strömungsmechanik diskutiert [164]. Die meisten Fenestrationen befinden sich im hinteren Kreislauf (73 %) des Circulus Wilisii an der A. basilaris (53 %) [165]. Frauen sind mit 59 % häufiger betroffen als das männliche Geschlecht [165]. Fenestrationen gelten als kongenitale Erkrankungen und zeichnen sich histologisch durch eine Ausdünnung bzw. Verlust der Tunica media an der proximalen und distalen Begrenzung der Fenestration aus [165, 166]. Sie gelten als Risikofaktor für zerebrale Aneurysmen sowie intrakranielle Blutungen oder transient ischämische Attacken [164, 165, 167, 168]. Gefäßfenestrationen sind vaskuläre Abnormitäten, bei denen es zu einer Aufteilung des arteriellen Gefäßes in zwei, von Endothel ausgekleidete, selbstständige Gefäße über eine kurze Strecke kommt. Hierbei kann sich die Tunica adventitia über ein Gefäß mit Doppellumen erstrecken, oder die beiden Gefäße separat von außen ummauern. Die Endothelschicht und Tunica media umkleiden jedoch in jedem Fall beide Lumina. Dies erlaubt eine Abgrenzung zur Dissektion, wo die Endothelschicht und Tunica media nur das wahre Lumen des Gefäßes umkleiden. Eine Dissektion ist durch die Ausbildung eines zweiten Lumens charakterisiert, wobei ein Einriss im Endothel mit Einblutung und Ausbildung des zusätzlichen Lumens in der Tunica media oder Tunica adventitia zu erwarten wäre. Erstbeschrieben wurde die Gefäßpathologie im Jahre 1962 durch Hassler, welcher 10 Jahre später die Assoziation zwischen Fenestration und Aneurysmen entdeckte [169, 170]. Ein erhöhtes Aufkommen an Fenestrationen (18 % der Erkrankten) konnte ebenso bei der Moyamoya-Erkrankung³ gefunden werden, die am häufigsten in Japan zu finden ist [171, 172]. Aufgrund der schwierigen Detektionsmöglichkeiten und multimodalen Analysemöglichkeiten variieren die Prävalenzdaten von 0,7 % in retrospektiven 2D DSA Analysen bis zu 60 % in Autopsie-Studien [149, 164, 165, 167, 173, 174]. Gerade die 3D-DSA hat durch die verschiedenen Betrachtungsmöglichkeiten aufgrund der

³ Die Moyamoya-Erkrankung ist eine seltene steno-okklusive zerebrovaskuläre Krankheit, welche sich durch eine Fibrosierung der Arterienintima sowie durch Ausbildung von Gefäßkollateralen auszeichnet. Klinisch zeigen sich rezidivierende transitorisch ischämische Attacken sowie eine erhöhte Inzidenz an intrakraniellen Blutungen.

räumlichen Rekonstruktion deutlich höhere Detektionsraten verzeichnen können [165, 167]. Große retrospektive Studien ermittelten eine geschätzte Prävalenz von ca. 2 % [165, 173]. Aber auch eine Detektion mittels CTA oder MRA ist möglich [173-177]. Die Relation zwischen zerebralen Aneurysmen und arteriellen intrakraniellen Fenestrationsen ist in der Literatur am Besten erforscht. Bei 60 % der Patienten mit Fenestrationsen konnte mindestens ein Aneurysma gefunden werden [165]. Analog konnte an 24 % der aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen eine Fenestration mittels 3D-DSA ermittelt werden [178]. In über 95 % der Patienten mit ungeklärter Subarachnoidalblutung konnte eine arterielle Fenestration in der Nähe der mutmaßlichen Blutungsstelle detektiert werden [167]. Hierbei kann das Aneurysma direkt aus der Fenestration (20 – 31 %) hervorgehen, aber auch anderenorts im Circulus lokalisiert sein [165, 178].

Bei der Fenestration von Circulus 5 in dieser Studie handelte es sich um eine unvollständige Gefäßtrennung, wobei die Tunica adventitia beide Lumina von außen ummauerte. Die Länge von 2,5 mm entspricht der typisch beschriebenen Größenordnung [173, 178]. Fenestrationsen können sich jedoch auch als komplette Doppelung der Arterie darstellen [168]. Die Lokalisation der detektierten Fenestration des Circulus 5 in der A. basilaris ist in *loco typico*. Fenestrationsen der A. basilaris entstehen aus einer ausbleibenden kongenitalen Fusion der paarigen longitudinalen Neuralarterien und haben eine Prävalenz von ca. 0,3 – 6,0 % in der Bevölkerung. Betrachtet man alle zerebralen Fenestrationsen, so besitzt die A. basilaris hierbei mit 44,1 – 52,6 % den größten Anteil. Trotz der häufigeren Prävalenz im weiblichen Geschlecht stammte der Circulus 5 von einem männlichen Patienten, der nicht aufgrund einer intrakraniellen Blutung verstarb. Somit kann in diesem Fall keine Assoziation zu zerebralen Aneurysmen oder subarachnoidalen Hämorrhagien verzeichnet werden. Des Weiteren zeigte sich in der Fenestration von Circulus 5 eine Ausdünnung der Tunica media (150 µm in der Fenestration und 100 µm an deren seitlichen Begrenzungen), welche ebenfalls in der Literatur beschrieben wird [149, 166, 167]. Im klinischen Einsatz ist bisher eine Darstellung nur mittels CTA, MRA und 3D-DSA möglich [179]. Diese weisen jedoch deutlich unterschiedliche Prävalenzzahlen von ca. 2,1 – 28 % in der 3D-DSA, 2,8 – 3,0 % in der MRA, 3,5 – 12,9 % in der CTA und bis zu 60 % in Autopsie-Studien auf [165]. In der Literatur gibt es bisher keine Studien, welche die Darstellung intrakranieller Fenestrationsen mittels IVUS und OCT ex vivo beschreiben. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die intravaskuläre Darstellung zerebraler Fenestrationsen ebenso möglich ist. Der IVUS war jedoch der OCT, aufgrund der besseren Eindringtiefe und Darstellung beider Lumina (vgl. Abbildung 28), überlegen.

4.7 Vorteile und Nachteile der bildgebenden Verfahren

Ein Vorteil der OCT liegt in der höheren räumlichen Auflösung verglichen mit dem IVUS. Hierdurch können bereits frühe Prozesse der Arteriosklerose wie eine Intimaverdickung dargestellt werden [128, 180]. Außerdem kann eine genaue Vermessung der fibrösen Kappe eines Plaques erfolgen, die ab einer Dicke unter 65 μm einen Risikofaktor zur Plaqueruptur darstellt [27]. Abbildung 30 g – i veranschaulicht die Abbildungsleistung der einzelnen Verfahren am Beispiel von Intimaablösungen, die nur in der OCT erkannt werden konnten. Die errechnete Dicke des Endothels im histologischen Bild (Abbildung 30 h) betrug ca. 10 – 15 μm . Diese Strukturen konnten in der OCT detailliert abgebildet werden. Beim IVUS hingegen war die Auflösung des Katheters zur Abbildung der Intima zu gering. Ein weiterer Vorteil des OCT-Katheters ist seine geringe Größe. Gerade bei kleinen peripheren Gefäßen ist somit eine Detektion von Plaques und eine Beurteilung der Gefäßwand möglich. Gut erkennbar ist dies in Abbildung 30 a und c. Hier nahm der IVUS-Katheter bereits fast das gesamte Lumen des Gefäßes ein, wohingegen der OCT-Katheter die Gefäßwände nicht berührte. Artefakte, die durch ein zu enges Anliegen der Gefäßwand am Katheter zustande kommen, können so vermieden werden oder treten erst bei deutlich kleineren Gefäßlumina auf.

Limitationen der OCT hingegen bestehen bei dicken Plaques, da das Lichtsignal nur wenige Millimeter in das Gewebe eindringen kann. Sehr dicke Plaques können deshalb nicht in ihrem vollständigen Durchmesser dargestellt werden (s. Abbildung 30 a – c). Im Bild ist ein großer fibröser Plaque ohne Cholesterinkristalle oder Kalzifikationen erkennbar. Im OCT-Bild wurde das Lichtsignal durch den Plaque so stark absorbiert und reflektiert, dass dahinterliegende Gefäßbestandteile nicht mehr sichtbar waren. Eine klare Abgrenzung des äußeren Gefäßrandes ist dort nicht möglich. Ein weiterer Nachteil ist die Steifigkeit des OCT-Katheters. Diese ist jedoch zwingend erforderlich, um das Karotissiphon zu durchlaufen und intrazerebrale Gefäße darzustellen. Dies ist einer der Gründe, weshalb OCT-Katheter zum heutigen Zeitpunkt noch nicht für intrazerebrale Gefäße zugelassen sind. Ein aktuell klinischer Einsatz hätte die Gefahr von zerebralen Gefäßverletzungen zur Folge.

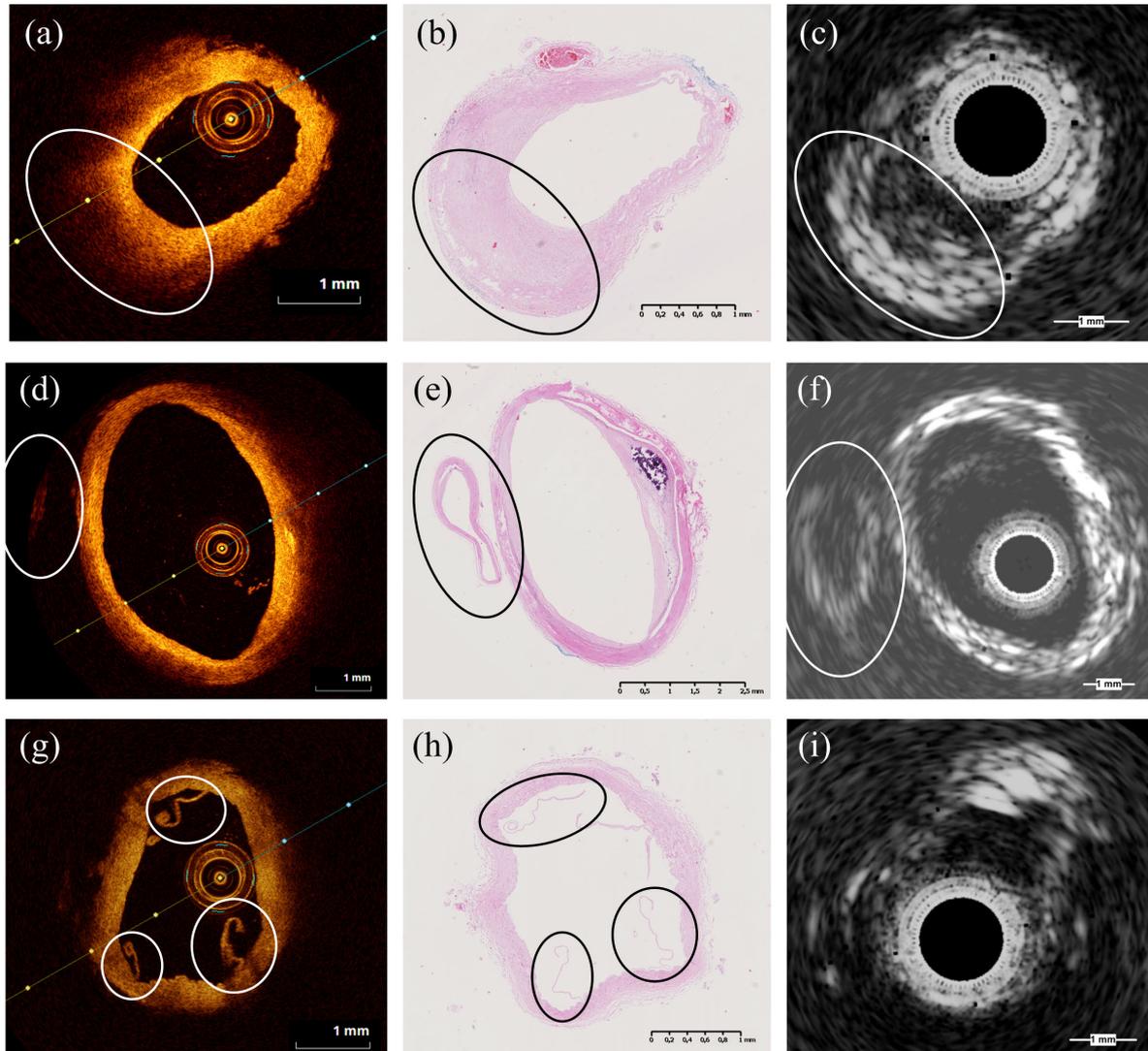


Abbildung 30: Limitationen und Vorteile der verschiedenen bildgebenden Verfahren. Links: OCT-Schnittbild. Mitte: Histologisches Schnittbild. Rechts: IVUS-Schnittbild. (a) – (c): Abschwächung des OCT-Signals durch einen fibrösen Plaque. Vollständige Darstellung der Gefäßbegrenzungen hinter dem Plaque im IVUS. (d) – (f): Reichweitenunterschied zwischen IVUS und OCT am Beispiel eines angelagerten Gefäßes. (g) – (i): Vergleich der räumlichen Auflösung am Beispiel von Intimaablösungen in der Histologie mit Darstellung in der OCT, jedoch nicht im IVUS.

Ein Vorteil des IVUS ist die höhere Eindringtiefe und Schallreichweite. Diese wird in Abbildung 30 d – f veranschaulicht. Das kleine anliegende Gefäß konnte im IVUS in Abbildung 30 f vollständig dargestellt werden. Im OCT-Bild (Abbildung 30 d) war die Eindringtiefe des Signals nicht ausreichend.

Der IVUS zeichnet sich des Weiteren durch die fehlende Abschwächung des Signals durch Blut aus [15]. Um dies zu verdeutlichen, wurde ein Blutkoagel im Gefäß belassen und in den unterschiedlichen Schnittbildern betrachtet. Das Blutkoagel ist in Abbildung 31 mittig im Lumen zu sehen. Im IVUS zeigte sich die Bildqualität unbeeinträchtigt und stellte Gewebeanformationen hinter dem Koagel mit gleichbleibender Qualität dar. In der OCT resultierte eine völlige Auslöschung des Signals hinter dem

Blutkoagel. Aus diesem Grund erfolgen OCT-Messungen *in vivo* unter kontinuierlicher NaCl-Spülung, da noch vorhandenes Blut eine zu starke Abschwächung des Lichtsignals verursachen würde.

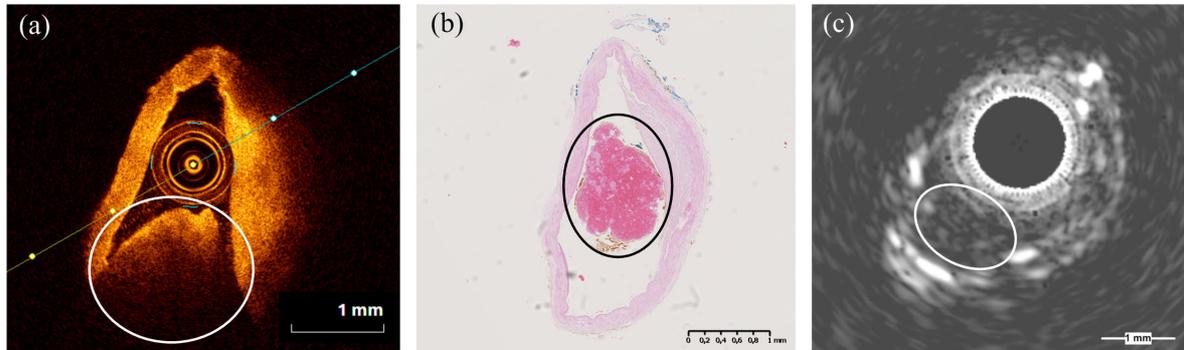


Abbildung 31: Darstellung eines Blutkoagels im Gefäßlumen (kreisförmige Markierung). (a): dorsale Signalabschwächung in der OCT. (b): histologisches Schnittbild mit mittig platziertem Blutkoagel im Gefäß. (c): unbeeinträchtigtes Signal hinter dem Koagel im IVUS. Das Blutkoagel selbst ist im IVUS kaum sichtbar, da es nur geringe Impedanzunterschiede zum Gewebe aufweist.

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Nur wenige Studien existieren, in denen humane intrazerebrale Gefäße *ex vivo* mittels IVUS und OCT auf die Darstellung von Plaques und Aneurysmen untersucht wurden. In der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl IVUS als auch OCT die Möglichkeit besitzen, Plaques in zerebralen Gefäßen zu charakterisieren und statistisch signifikant zu vermessen. Dies könnte nützlich sein, um intrakranielle Plaques in stabil und instabil zu unterteilen und das Rupturrisiko genauer abzuschätzen. Somit könnten Schlaganfälle durch eine frühzeitige Detektion instabiler Plaques verhindert werden. Eine präzise intravaskuläre Analyse des Rupturrisikos von intrakraniellen Plaques könnte somit in Zukunft neue Richtlinien in der Diagnose und Behandlung intrakranieller Arteriosklerose hervorbringen. Die OCT besitzt durch ihre hohe räumliche Auflösung den Vorteil einer genauen Charakterisierung zerebraler Plaques. Aktuell verhindert jedoch die geringe Eindringtiefe von nur 1 – 2 mm eine vollständige Beurteilung der gesamten Gefäß- oder Aneurysmawand. Da OCT-Messungen *in vivo* ein Okklusion- und Spülsystem für die Darstellung der Gefäßwand benötigen, muss die Anwendung erst noch für den Einsatz in zerebralen Arterien geprüft werden. Eine zu lange Okklusion zerebraler Gefäße kann eine Ischämie zur Folge haben. Die zerebrale Ischämiezeit hängt maßgeblich vom verbleibenden zerebralen Blutfluss ab, sodass sich tolerierbare Ischämiezeiten von wenigen Sekunden bis zu zwei Stunden ergeben können [181]. Somit sind Umgehungskreisläufe zur Aufrechterhaltung der Hirnperfusion unabdingbar. Hierfür könnte es notwendig sein vor der intravaskulären OCT-Messung die Fähigkeit von Umgehungskreisläufen mittels DSA zu prüfen.

Der IVUS hingegen bietet als etablierte intravaskuläre Bildgebungstechnik eine bessere klinische Erfahrung in der Beurteilung der Schnittbilder. Vorteile sind die höhere Eindringtiefe sowie die fehlende Beeinträchtigung des Signals durch Blut. Nachteile sind eine geringere räumliche Auflösung und somit schlechtere Differenzierung zerebraler Plaques, ein größerer Katheterdurchmesser sowie eine längere Akquisitionszeit.

In der durchgeführten Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl eine Vermessung intrazerebraler Plaques, als auch eine Charakterisierung des strukturellen Aufbaus mittels IVUS und auch mit der OCT möglich ist. Die Messstrecken der Plaques korrelieren mit den Ergebnissen der histologischen Auswertung. Dies kann in Zukunft eine große klinische Relevanz bei der Beurteilung intrazerebraler Gefäße haben. Interessanterweise setzten Wehman et al. IVUS bereits bei zwei Patienten in vivo ein und Gounis et al. entwickelten einen Prototypen eines Hochfrequenz-OCT-Geräts, welcher bereits in präklinischen Versuchen im Einsatz war [135, 139]. Dies zeigt, dass die Hochfrequenz OCT ebenso bald Einzug in den klinischen Einsatz einhalten könnte.

Eine Darstellung der Aneurysmawand ist aktuell nur ex vivo möglich. Die mit IVUS und OCT gewonnenen Ergebnisse lassen zum aktuellen Zeitpunkt keine Aussage zur Risikoabschätzung einer Rupturgefahr zu. Jedoch konnten Unterschiede im histologischen Aufbau rupturierter und unrupturierter intrakranieller Aneurysmen nachgewiesen werden, welche am wahrscheinlichsten durch progrediente Umbauprozesse mit Ausbildung eines mehrschichtigen Plaques bei stabilen Aneurysmen zu begründen sind. Der Aufbau der Aneurysmawand konnte vor allem im OCT dargestellt werden, bedarf zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch einer manuellen Positionierung der Katheterspitze im Aneurysma. Weiterführende vergleichende Untersuchungen zur Dicke des eingelagerten Plaques in unrupturierten und rupturierten Aneurysmen sind notwendig, um eventuelle Abschätzungen zur Rupturgefahr treffen zu können.

Aktuelle Entwicklungen der OCT wie die „Spectral-Domain“ (SD)-OCT und die „Ultra high resolution“ (UHR)-OCT zeigen vielversprechende Ergebnisse mit Auflösungen von bis zu 2 μm [109, 110, 182, 183]. Auch „Ultra high frequency“ IVUS-Systeme scheinen ein verbessertes Potenzial in der axialen Auflösung zu besitzen [101]. Eine Kombination von IVUS- und OCT-System in einem gemeinsamen Katheter vereint hingegen die Vorteile beider Methoden bei der Charakterisierung von Plaques, bietet aktuell jedoch den Nachteil größerer Katheterabmessungen [23]. Um eine höhere Detektionsrate und eine gute Abgrenzung von fibrösen Plaques mittels IVUS und OCT zu erzielen, könnten die Verfahren um die Nah-Infrarot-Spektroskopie ergänzt werden. Diese weist eine höhere Sensitivität in der Detektion fibröser Plaques auf [93]. Eine andere Ergänzung des IVUS ist der „Virtual Histology“-IVUS, welcher bereits bei 119 Patienten in extrakraniellen Gefäßen (z.B. der A. carotis) zum Einsatz kam und zusätzliche Informationen zum Plaqueaufbau liefern konnte [184]. Ebenso zeigen Weiterentwicklungen in der nichtinvasiven Bildgebung wie „high resolution vessel

wall“-MRT, dass auch mittels nichtinvasiver Verfahren Aussagen über die Rupturgefahr getroffen werden können [12, 71]. Eine wichtige Rolle für die Rupturgefahr spielt der auf die Aneurysmawand einwirkende „wall shear stress“, wobei sowohl hoher als auch geringer „wall shear stress“ als Risikofaktoren diskutiert werden [185, 186]. Strömungsmechanische Berechnungen, „Computational Fluid Dynamics“ (CFD) der Hämodynamik und Betrachtungen der „Fluid-Struktur Interaktion“ (FSI) ermöglichen eine Einschätzung der auf die Gefäßwände durch das Blut eintretenden Scherkräfte. Hierfür sind jedoch neben der Morphologie des Aneurysmalumens genaue Kenntnisse über die Wanddicke erforderlich [152]. Hochauflösende Verfahren wie die OCT könnten hierbei zukünftig entscheidenden Einfluss haben.

Kurzum wird es in Zukunft weiterhin ein Zusammenspiel aller zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren erfordern, um Aussagen über das Rupturrisiko eines Plaques oder Aneurysmas treffen zu können. Einen großen Stellenwert wird jedoch die intravaskuläre Bildgebung einnehmen, da diese hochauflösende Bilder der Gefäßwand bereitstellen kann, die mit nichtinvasiven Verfahren noch nicht generiert werden können. Hierzu ist aktuell noch die Entwicklung von dünneren und flexibleren Kathetern notwendig. Vor allem Engstellen, die durch das Karotissiphon und die steilen Gefäßabgänge im Circulus Willisii entstehen, erfordern zwar einerseits eine Flexibilität, aber gleichzeitig auch Rigidität des Katheters, um ihn in der Peripherie kontrollieren zu können.

5 Zusammenfassung

Die Studie untersucht die Darstellung von Pathologien intrakranieller Gefäße mittels IVUS und OCT verglichen mit der Histologie.

Zur quantitativen Analyse der Messstreckenkorrelation dienten 48 Plaques aus 17 post mortem entnommenen Circuli. Es ergab sich eine im Mittel verlängerte Messstrecke der bildgebenden Verfahren im Vergleich zur Histologie, die durch die Schrumpfung bei der histologischen Aufarbeitung zu erklären ist. Die geringste Abweichung der Messstrecken von der Histologie wiesen Plaques mit $1,8 \% \pm 7,2 \%$ in der OCT und $0,5 \% \pm 12,7 \%$ im IVUS auf. Dies lag an der geringer ausgeprägten Schrumpfung sowie der guten Abgrenzbarkeit der Plaques. In der statistischen Analyse wurde eine signifikante Verzerrung der Messstrecken für die Gefäßstellen „dünnste Stelle“, „unauffällige Gefäßwand“ und „Durchmesser“ ermittelt. Bei der Vermessung der Plaques konnte keine statistisch signifikante Verzerrung der Messstrecken ermittelt werden, was auf eine sehr gute Abbildungsleistung der verschiedenen bildgebenden Verfahren hinweist.

In der qualitativen Analyse wurden 44 fibröse Plaques, 9 Kalzifikationen und 8 Cholesterineinlagerungen ausgewertet. Fibröse Plaques stellten sich in der OCT hyperintens mit dorsaler Abschwächung dar. Im IVUS zeigten sich fibröse Plaques von gleicher Echogenität wie die normale Gefäßwand ohne distale Abschwächung. Kalzifikationen erschienen in der OCT hypointens mit dorsaler Intensitätsminderung. Im IVUS präsentierten sich Kalzifikationen echoreich mit starker dorsaler Schallabschwächung. Cholesterineinlagerungen waren in der OCT hyperintense Strukturen mit starker dorsaler Intensitätsminderung. Im IVUS zeigten sich Cholesterineinlagerungen als helle Strukturen mit geringer dorsaler Schallabschwächung. Die Ergebnisse der Cholesterindarstellung im OCT wiesen Differenzen zu den Ergebnissen anderer Studien an extrazerebralen Gefäßen, in denen sie sich hypointens mit unscharfer Begrenzung zum fibrösen Plaque darstellten [15]. Diese Abweichung kann durch die Beurteilung einzelner Cholesterineinlagerungen im Vergleich zu lipiden Plaques erklärt werden und muss in nachfolgenden Studien näher untersucht werden. Die beste Differenzierbarkeit von der unauffälligen Gefäßwand wiesen Kalzifikationen im IVUS und der OCT sowie fibröse Plaques in der OCT auf. Die niedrigste Differenzierbarkeit zur unauffälligen Gefäßwand zeigten Cholesterineinlagerungen in der OCT und IVUS.

Insgesamt konnten fünf zerebrale Aneurysmen an vier Circuli gefunden werden, von denen drei rupturiert und zwei unrupturiert waren. Vier Aneurysmen wurden mittels IVUS und OCT gemessen und histologisch untersucht. Die OCT zeichnete sich durch die Möglichkeit der genauen Beurteilung von eingelagerten Plaques und „Vasa vasorum“ im Aneurysma mit dem Nachteil einer starken Signalabschwächung aus. Ausstülpungen und die äußere Begrenzung des Aneurysmas konnten nicht beurteilt werden. Im IVUS gelang die vollständige Darstellung des Aneurysmadurchmessers. Eine genaue Beurteilung der Wandbeschaffenheit des Aneurysmas war nicht möglich. Histologisch zeigte

sich bei unrupturierten Aneurysmen eine mehrschichtige Plaqueformation. Bei rupturierten Aneurysmen zeigte der Plaque eine variable Dicke mit vermehrten Entzündungszellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Osborn, E.A. and F.A. Jaffer, *Imaging atherosclerosis and risk of plaque rupture*. Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(10): p. 359.
2. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland*. Gestorbene in Deutschland an, 2015. **12**(4).
3. Andrus, E.C., et al., *The pathogenesis of arteriosclerosis*. Int J Epidemiol, 2015. **44**(6): p. 1791-3.
4. Uehara, M., et al., *The CHADS2 score is a useful predictor of coronary arteriosclerosis on 320 slice CT and may correlate with prognosis in subjects with atrial fibrillation*. Int J Cardiol, 2015. **179**: p. 84-9.
5. Kundra, S., et al., *Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2014. **30**(3): p. 328-37.
6. Petridis, A.K., et al., *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(13): p. 226-236.
7. Long, B., A. Koyfman, and M.S. Runyon, *Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management*. Emerg Med Clin North Am, 2017. **35**(4): p. 803-824.
8. Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 387-96.
9. Alsheklee, A., et al., *Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1471-6.
10. Frösen, J., et al., *Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms*. Acta neuropathologica, 2012. **123**(6): p. 773-786.
11. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. Stroke, 2000. **31**(5): p. 1054-61.
12. de Havenon, A., et al., *Intracranial vessel wall MRI: a review of current indications and future applications*. Neurovascular Imaging, 2016. **2**(1): p. 10.

13. Edjlali, M., et al., *Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms?* Stroke, 2014. **45**(12): p. 3704-6.
14. Jang, I.K., et al., *In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography.* Circulation, 2005. **111**(12): p. 1551-5.
15. Farooq, M.U., et al., *The role of optical coherence tomography in vascular medicine.* Vascular Medicine, 2009. **14**(1): p. 63-71.
16. *CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1958. **57**(143): p. 1-20.
17. Thal, D.R., et al., *Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline.* J Neuropathol Exp Neurol, 2003. **62**(12): p. 1287-301.
18. Sierakowska-Fijalek, A., et al., *[Homocystein serum levels and lipid parameters in children with atherosclerosis risk factors].* Pol Merkur Lekarski, 2007. **22**(128): p. 146-9.
19. Ganguly, P. and S.F. Alam, *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease.* Nutr J, 2015. **14**: p. 6.
20. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
21. Herzum, M., et al., *[Cytomegalovirus and herpes simplex virus in pathogenesis and progression of native arteriosclerosis and recurrent stenosis after intervention].* Herz, 1998. **23**(3): p. 193-6.
22. Singh, R.B., et al., *Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process.* Exp Clin Cardiol, 2002. **7**(1): p. 40-53.
23. Li, X., et al., *Integrated IVUS-OCT Imaging for Atherosclerotic Plaque Characterization.* IEEE J Sel Top Quantum Electron, 2014. **20**(2): p. 7100108.
24. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I.* Circulation, 2003. **108**(14): p. 1664-72.

25. Davies, M.J., *Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995*. *Circulation*, 1996. **94**(8): p. 2013-20.
26. Virmani, R., et al., *Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(5): p. 1262-75.
27. Fujii, K., et al., *Accuracy of OCT, grayscale IVUS, and their combination for the diagnosis of coronary TCFA: an ex vivo validation study*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(4): p. 451-460.
28. Loree, H.M., et al., *Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels*. *Circ Res*, 1992. **71**(4): p. 850-8.
29. Levesque, M.J., et al., *Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta*. *Arteriosclerosis*, 1986. **6**(2): p. 220-9.
30. Gimbrone, M.A., Jr., *Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis*. *Am J Pathol*, 1999. **155**(1): p. 1-5.
31. Keedy, A., *An overview of intracranial aneurysms*. *Mcgill J Med*, 2006. **9**(2): p. 141-6.
32. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. *Lancet*, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
33. Zheng, J., et al., *Small ruptured intracranial aneurysms: the risk of massive bleeding and rebleeding*. *Neurol Res*, 2019. **41**(4): p. 312-318.
34. Jung, W.S., et al., *Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Aortic Dissection*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. **38**(11): p. 2089-2093.
35. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. *Stroke*, 1998. **29**(1): p. 251-6.
36. Vernooij, M.W., et al., *Incidental findings on brain MRI in the general population*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(18): p. 1821-8.
37. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2011. **10**(7): p. 626-36.

38. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 306-18.
39. Etminan, N., et al., *Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Neurol, 2019.
40. Rinkel, G.J., *Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms*. J Neuroradiol, 2008. **35**(2): p. 99-103.
41. Cebral, J.R., et al., *Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(2): p. 264-70.
42. Hademenos, G.J., et al., *Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment*. Neuroradiology, 1998. **40**(11): p. 755-60.
43. Hassan, T., et al., *A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture*. J Neurosurg, 2005. **103**(4): p. 662-80.
44. Roman, H., et al., *Subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysmal rupture during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(4): p. 330-4.
45. Rosen, D.S. and R.L. Macdonald, *Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review*. Neurocrit Care, 2005. **2**(2): p. 110-8.
46. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke, 2005. **36**(12): p. 2773-80.
47. Sriganesh, K. and S. Venkataramaiah, *Concerns and challenges during anesthetic management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Saudi J Anaesth, 2015. **9**(3): p. 306-13.
48. Naidech, A.M., et al., *Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage*. Circulation, 2005. **112**(18): p. 2851-6.
49. Rose, M.J., *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients*. Curr Opin Anaesthesiol, 2011. **24**(5): p. 500-7.

50. van Gijn, J. and K.J. van Dongen, *The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms*. *Neuroradiology*, 1982. **23**(3): p. 153-6.
51. Lovelock, C.E., G.J. Rinkel, and P.M. Rothwell, *Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review*. *Neurology*, 2010. **74**(19): p. 1494-501.
52. Passier, P.E., et al., *Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011. **20**(4): p. 324-9.
53. Nieuwkamp, D.J., et al., *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 635-42.
54. Stegmayr, B., M. Eriksson, and K. Asplund, *Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000*. *Stroke*, 2004. **35**(9): p. 2059-63.
55. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. *J Neurosurg*, 1990. **73**(1): p. 18-36.
56. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. *J Neurosurg*, 1991. **75**(1): p. 8-14.
57. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. *J Neurosurg*, 1991. **75**(1): p. 1-7.
58. Gawlitza, M., et al., *Aneurysm Characteristics, Study Population, and Endovascular Techniques for the Treatment of Intracranial Aneurysms in a Large, Prospective, Multicenter Cohort: Results of the Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm Study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019. **40**(3): p. 517-523.
59. Armoiry, X., et al., *Interest of flow diversion prostheses in the management of unruptured intracranial aneurysms*. *Int J Vasc Med*, 2012. **2012**: p. 654627.
60. Molyneux, A.J., et al., *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. *Lancet*, 2015. **385**(9969): p. 691-7.

61. Shi, L., et al., *Clipping treatment of posterior communicating artery aneurysms associated with arteriosclerosis and calcification: A single center study of 136 cases.* Exp Ther Med, 2018. **15**(2): p. 1647-1653.
62. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion.* Lancet, 2005. **366**(9488): p. 809-17.
63. Mandell, D.M., et al., *Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology.* AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(2): p. 218-229.
64. Turan, N., et al., *Current Perspectives in Imaging Modalities for the Assessment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Comparative Analysis and Review.* World Neurosurg, 2018. **113**: p. 280-292.
65. Liu, Q., et al., *Comparison of high-resolution MRI with CT angiography and digital subtraction angiography for the evaluation of middle cerebral artery atherosclerotic steno-occlusive disease.* Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(7): p. 1491-8.
66. Bash, S., et al., *Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(5): p. 1012-21.
67. Choi, C.G., et al., *Detection of intracranial atherosclerotic steno-occlusive disease with 3D time-of-flight magnetic resonance angiography with sensitivity encoding at 3T.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(3): p. 439-46.
68. Mine, B., et al., *Detection and characterization of unruptured intracranial aneurysms: Comparison of 3T MRA and DSA.* J Neuroradiol, 2015. **42**(3): p. 162-8.
69. Cirillo, M., et al., *Comparison of 3D TOF-MRA and 3D CE-MRA at 3T for imaging of intracranial aneurysms.* Eur J Radiol, 2013. **82**(12): p. e853-9.
70. Dundar, T.T., et al., *Comparison of TOF MRA, Contrast-Enhanced MRA and Subtracted CTA from CTP in Residue Evaluation of Treated Intracranial Aneurysms.* Turk Neurosurg, 2017.
71. Stivaros, S.M., et al., *Does black blood MRA have a role in the assessment of intracerebral aneurysms?* Eur Radiol, 2009. **19**(1): p. 184-92.

72. Zhang, Y., et al., *Aneurysm wall enhancement on magnetic resonance imaging as a risk factor for progression of unruptured vertebrobasilar dissecting aneurysms after reconstructive endovascular treatment*. J Neurosurg, 2018. **128**(3): p. 747-755.
73. Yang, H., et al., *Clinical value of black-blood high-resolution magnetic resonance imaging for intracranial atherosclerotic plaques*. Exp Ther Med, 2015. **10**(1): p. 231-236.
74. Park, J.E., et al., *Comparison of 3D magnetic resonance imaging and digital subtraction angiography for intracranial artery stenosis*. Eur Radiol, 2017. **27**(11): p. 4737-4746.
75. Liu, P., et al., *Relationship between aneurysm wall enhancement and conventional risk factors in patients with unruptured intracranial aneurysms: A black-blood MRI study*. Interv Neuroradiol, 2016. **22**(5): p. 501-5.
76. Petridis, A.K., et al., *Aneurysm wall enhancement in black blood MRI correlates with aneurysm size. Black blood MRI could serve as an objective criterion of aneurysm stability in near future*. Clin Pract, 2018. **8**(3): p. 1089.
77. Chalouhi, N., et al., *The emerging role of ferumoxytol-enhanced MRI in the management of cerebrovascular lesions*. Molecules, 2013. **18**(8): p. 9670-83.
78. Aoki, T., et al., *Macrophage Imaging of Cerebral Aneurysms with Ferumoxytol: an Exploratory Study in an Animal Model and in Patients*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017. **26**(10): p. 2055-2064.
79. Hasan, D., et al., *Early change in ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging signal suggests unstable human cerebral aneurysm: a pilot study*. Stroke, 2012. **43**(12): p. 3258-65.
80. Zanaty, M., et al., *Molecular Imaging in Neurovascular Diseases: The Use of Ferumoxytol to Assess Cerebral Aneurysms and Arteriovenous Malformations*. Top Magn Reson Imaging, 2016. **25**(2): p. 57-61.
81. Bhogal, P., C. Uff, and H.L. Makalanda, *Vessel wall MRI and intracranial aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(11): p. 1160-1162.
82. Lehman, V.T., et al., *Clinical interpretation of high-resolution vessel wall MRI of intracranial arterial diseases*. Br J Radiol, 2016. **89**(1067): p. 20160496.

83. Qiao, Y., et al., *Intracranial arterial wall imaging using three-dimensional high isotropic resolution black blood MRI at 3.0 Tesla*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(1): p. 22-30.
84. Perry, J.J., et al., *Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study*. BMJ, 2011. **343**: p. d4277.
85. Byyny, R.L., et al., *Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage*. Ann Emerg Med, 2008. **51**(6): p. 697-703.
86. Nguyen-Huynh, M.N., et al., *How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease?* Stroke, 2008. **39**(4): p. 1184-8.
87. Singh, V., et al., *Detection and Evaluation of Intracranial Aneurysms in the Posterior Fossa by Multidetector Computed Tomography Angiography - Comparison with Digital Subtraction Angiography*. Asian J Neurosurg, 2019. **14**(2): p. 491-498.
88. Chen, G.Z., et al., *Digital subtraction CT angiography for the detection of posterior inferior cerebellar artery aneurysms: comparison with digital subtraction angiography*. Eur Radiol, 2017. **27**(9): p. 3744-3751.
89. Feng, T.Y., et al., *Subtraction CT angiography for the detection of intracranial aneurysms: A meta-analysis*. Exp Ther Med, 2016. **11**(5): p. 1930-1936.
90. Strother, C.M., et al., *Clinical applications of computerized fluoroscopy: the extracranial carotid arteries*. Radiology, 1980. **136**(3): p. 781-3.
91. Ishida, F., et al., *The Accuracy and Usefulness of 3D-DSA and 3D-CT Angiography for Cerebral Aneurysms*. Interv Neuroradiol, 2001. **7**(Suppl 1): p. 181-6.
92. Rustemi, O., et al., *Detection of unruptured intracranial aneurysms on noninvasive imaging. Is there still a role for digital subtraction angiography?* Surg Neurol Int, 2015. **6**: p. 175.
93. Kang, S.J., et al., *Combined IVUS and NIRS detection of fibroatheromas: histopathological validation in human coronary arteries*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(2): p. 184-94.
94. Luo, T., et al., *IVUS validation of patient coronary artery lumen area obtained from CT images*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86949.

95. Kubo, T., et al., *OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(10): p. 1095-1104.
96. van der Wall, E.E., et al., *IVUS detects more coronary calcifications than MSCT; matter of both resolution and cross-sectional assessment?* Int J Cardiovasc Imaging, 2011. **27**(7): p. 1011-4.
97. Qiu, W., et al., *An open system for intravascular ultrasound imaging*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2012. **59**(10): p. 2201-9.
98. Kobashigawa, J.A., et al., *Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(9): p. 1532-7.
99. Mintz, G.S., et al., *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1478-92.
100. Ma, T., et al., *Multi-frequency intravascular ultrasound (IVUS) imaging*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2015. **62**(1): p. 97-107.
101. Li, X., et al., *80-MHz intravascular ultrasound transducer using PMN-PT free-standing film*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2011. **58**(11): p. 2281-8.
102. Gonzalo, N., et al., *Optical coherence tomography (OCT) in secondary revascularisation: stent and graft assessment*. EuroIntervention, 2009. **5 Suppl D**: p. D93-D100.
103. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
104. Youngquist, R.C., S. Carr, and D.E. Davies, *Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique*. Opt Lett, 1987. **12**(3): p. 158-60.
105. Hrynchak, P. and T. Simpson, *Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use*. Optom Vis Sci, 2000. **77**(7): p. 347-56.
106. Boppart, S.A., et al., *Investigation of developing embryonic morphology using optical coherence tomography*. Dev Biol, 1996. **177**(1): p. 54-63.

107. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of macular holes*. Ophthalmology, 1995. **102**(5): p. 748-56.
108. Mollet, N.R., et al., *Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions*. Am J Cardiol, 2005. **95**(2): p. 240-3.
109. Drexler, W., *Ultrahigh-resolution optical coherence tomography*. J Biomed Opt, 2004. **9**(1): p. 47-74.
110. Liu, X., et al., *Spectral estimation optical coherence tomography for axial super-resolution*. Opt Express, 2015. **23**(20): p. 26521-32.
111. Adhi, M. and J.S. Duker, *Optical coherence tomography--current and future applications*. Curr Opin Ophthalmol, 2013. **24**(3): p. 213-21.
112. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of the human retina*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 325-32.
113. Huang, D., Y. Li, and S. Radhakrishnan, *Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye*. Ophthalmol Clin North Am, 2004. **17**(1): p. 1-6.
114. Jesser, C.A., et al., *High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology*. Br J Radiol, 1999. **72**(864): p. 1170-6.
115. Grover, S., et al., *Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(5): p. 2644-7.
116. Wojtkowski, M., et al., *Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2005. **112**(10): p. 1734-46.
117. Olsen, J., J. Holmes, and G.B. Jemec, *Advances in optical coherence tomography in dermatology-a review*. J Biomed Opt, 2018. **23**(4): p. 1-10.
118. Israelsen, N.M., et al., *The value of ultrahigh resolution OCT in dermatology - delineating the dermo-epidermal junction, capillaries in the dermal papillae and vellus hairs*. Biomed Opt Express, 2018. **9**(5): p. 2240-2265.
119. Drexler, W., et al., *Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality*. J Biomed Opt, 2014. **19**(7): p. 071412.

120. Brezinski, M.E., et al., *Optical biopsy with optical coherence tomography*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **838**: p. 68-74.
121. Brezinski, M.E., et al., *Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography*. Am J Cardiol, 1996. **77**(1): p. 92-3.
122. Fujimoto, J.G., et al., *High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography*. Heart, 1999. **82**(2): p. 128-33.
123. Fujimoto, J.G., et al., *Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography*. Nat Med, 1995. **1**(9): p. 970-2.
124. Fercher, A.F., et al., *Optical coherence tomography-principles and applications*. Reports on progress in physics, 2003. **66**(2): p. 239.
125. Bernardes, R. and J. Cunha-Vaz, *Optical coherence tomography: a clinical and technical update*. 2012: Springer Science & Business Media.
126. Falk, E., *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi*. Br Heart J, 1983. **50**(2): p. 127-34.
127. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 657-71.
128. Jang, I.K., et al., *Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(4): p. 604-9.
129. Tearney, G.J., et al., *Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 113-9.
130. Yabushita, H., et al., *Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography*. Circulation, 2002. **106**(13): p. 1640-5.
131. Given, C.A., 2nd, et al., *Optical coherence tomography of the intracranial vasculature and Wingspan stent in a patient*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(6): p. e22.
132. Yako, R., et al., *Observation of Neointimal Coverage Around the Aneurysm Neck After Stent-Assisted Coil Embolization by Optical Frequency Domain Imaging: Technical Case Report*. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2017. **13**(2): p. 285-292.

133. Glaßer, S., et al., *Histology-Based Evaluation of Optical Coherence Tomographic Characteristics of the Cerebral Artery Wall via Virtual Inflating*. 2015.
134. Mathews, M.S., et al., *Neuroendovascular optical coherence tomography imaging and histological analysis*. *Neurosurgery*, 2011. **69**(2): p. 430-9.
135. Gounis, M.J., et al., *Intravascular Optical Coherence Tomography for Neurointerventional Surgery*. *Stroke*, 2018: p. STROKEAHA118022315.
136. Chen, C.J., et al., *Optical Coherence Tomography: Future Applications in Cerebrovascular Imaging*. *Stroke*, 2018. **49**(4): p. 1044-1050.
137. Pavlin-Premrl, D., et al., *Advanced Imaging of Intracranial Atherosclerosis: Lessons from Interventional Cardiology*. *Front Neurol*, 2017. **8**: p. 387.
138. Hussain, A.S. and N.S. Hussain, *Intravascular Ultrasound for Intracranial and Extracranial Carotid Artery Stent Placement*. *Cureus*, 2016. **8**(8): p. e732.
139. Wehman, J.C., et al., *Intravascular ultrasound for intracranial angioplasty and stent placement: technical case report*. *Operative Neurosurgery*, 2006. **59**(4): p. ONS-E481-ONS-E483.
140. Portanova, A., et al., *Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging*. *Radiology*, 2013. **267**(3): p. 667-79.
141. Hoffmann, T., et al., *Experimental investigation of intravascular OCT for imaging of intracranial aneurysms*. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2016. **11**(2): p. 231-41.
142. Chesnick, I.E., et al., *Elevated Pressure Improves the Rate of Formalin Penetration while Preserving Tissue Morphology*. *J Cancer*, 2010. **1**: p. 178-83.
143. Start, R.D., et al., *Reassessment of the rate of fixative diffusion*. *J Clin Pathol*, 1992. **45**(12): p. 1120-1.
144. DiNardo, L.J., et al., *Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery*. *Laryngoscope*, 2000. **110**(10 Pt 1): p. 1773-6.
145. Avwioro, G., *Histochemical uses of haematoxylin—a review*. *JPCS*, 2011. **1**: p. 24-34.
146. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd edn*. 1988, Erlbaum Associates, Hillsdale.

147. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Correlation, regression, and repeated data*. BMJ, 1994. **308**(6933): p. 896.
148. Lee, R.T., et al., *Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques*. Circulation, 1991. **83**(5): p. 1764-70.
149. Patel, M.A., et al., *Arterial fenestrations and their association with cerebral aneurysms*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(12): p. 2184-8.
150. Cochard, H., S. Delzon, and E. Badel, *X-ray microtomography (micro-CT): a reference technology for high-resolution quantification of xylem embolism in trees*. Plant Cell Environ, 2015. **38**(1): p. 201-6.
151. Sharir, A., G. Ramniceanu, and V. Brumfeld, *High resolution 3D imaging of ex-vivo biological samples by micro CT*. J Vis Exp, 2011(52).
152. Voss, S., et al., *Fluid-Structure Simulations of a Ruptured Intracranial Aneurysm: Constant versus Patient-Specific Wall Thickness*. Comput Math Methods Med, 2016. **2016**: p. 9854539.
153. Tian, J., et al., *Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(7): p. 672-80.
154. Virmani, R., *Are our tools for the identification of TCFA ready and do we know them?* JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(6): p. 656-8.
155. Dobrin, P.B., *Effect of histologic preparation on the cross-sectional area of arterial rings*. J Surg Res, 1996. **61**(2): p. 413-5.
156. Tran, T., et al., *Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size*. J Cancer, 2015. **6**(8): p. 759-66.
157. Li, J., et al., *Integrated IVUS-OCT for real-time imaging of coronary atherosclerosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(1): p. 101-3.
158. Nakano, M., et al., *Are Microcalcification and Hemosiderin Really Limitations of OCT in Detection of TCFA?* JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(2): p. 215.

159. Di Vito, L., et al., *Limitations of OCT in identifying and quantifying lipid components: an in vivo comparison study with IVUS-NIRS*. *EuroIntervention*, 2017. **13**(3): p. 303-311.
160. Gasparotti, R. and R. Liserre, *Intracranial aneurysms*. *Eur Radiol*, 2005. **15**(3): p. 441-7.
161. Majidi, S., et al., *Feasibility of using intravascular ultrasonography for assessment of giant cavernous aneurysm after endovascular treatment: a technical report*. *Journal of vascular and interventional neurology*, 2012. **5**(1): p. 6.
162. Majidi, S., et al., *Aneurysm embolization using detachable coils under intravascular ultrasonography guidance: An in vitro feasibility study*. *Neurosurgery*, 2012. **70**(6): p. 1557-1564.
163. van der Meer, F.J., et al., *Temperature-dependent optical properties of individual vascular wall components measured by optical coherence tomography*. *J Biomed Opt*, 2006. **11**(4): p. 041120.
164. Guo, X., et al., *Intracranial Arterial Fenestration and Risk of Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *World Neurosurg*, 2018. **115**: p. e592-e598.
165. Cooke, D.L., et al., *Cerebral arterial fenestrations*. *Interv Neuroradiol*, 2014. **20**(3): p. 261-74.
166. Finlay, H.M. and P.B. Canham, *The layered fabric of cerebral artery fenestrations*. *Stroke*, 1994. **25**(9): p. 1799-806.
167. Hudak, I., et al., *Cerebral arterial fenestrations: a common phenomenon in unexplained subarachnoid haemorrhage*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013. **155**(2): p. 217-22.
168. Ples, H., et al., *Fenestration of the middle cerebral artery in a patient who presented with transient ischemic attack*. *Rom J Morphol Embryol*, 2015. **56**(2 Suppl): p. 861-5.
169. Hassler, O., *The windows of the internal elastic lamella of the cerebral arteries*. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, 1962. **335**: p. 127-32.
170. Hassler, O., *Scanning electron microscopy of saccular intracranial aneurysms*. *Am J Pathol*, 1972. **68**(3): p. 511-20.

171. Uchino, A., et al., *Cerebral Arterial Variations Associated with Moyamoya Disease Diagnosed by MR Angiography*. *Neuroradiol J*, 2014. **27**(6): p. 697-701.
172. Hishikawa, T., K. Sugiu, and I. Date, *Moyamoya Disease: A Review of Clinical Research*. *Acta Med Okayama*, 2016. **70**(4): p. 229-36.
173. Kovac, J.D., et al., *Intracranial arterial variations: a comprehensive evaluation using CT angiography*. *Med Sci Monit*, 2014. **20**: p. 420-7.
174. Sun, Z.K., et al., *Fenestrations accompanied by intracranial aneurysms assessed with magnetic resonance angiography*. *Neurol India*, 2012. **60**(1): p. 45-9.
175. Uchino, A., et al., *Variations of the posterior cerebral artery diagnosed by MR angiography at 3 tesla*. *Neuroradiology*, 2016. **58**(2): p. 141-6.
176. Uchino, A., et al., *Fenestration of the middle cerebral artery detected by MR angiography*. *Magn Reson Med Sci*, 2006. **5**(1): p. 51-5.
177. Zhao, H.W., et al., *Fenestration of the anterior cerebral artery detected by magnetic resonance angiography*. *Chin Med J (Engl)*, 2009. **122**(10): p. 1139-42.
178. van Rooij, S.B., et al., *Fenestrations of intracranial arteries*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(6): p. 1167-70.
179. Kanoto, M. and T. Hosoya, *Diagnosis of Intracranial Artery Dissection*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016. **56**(9): p. 524-33.
180. Kume, T., et al., *Assessment of coronary intima--media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound*. *Circ J*, 2005. **69**(8): p. 903-7.
181. Gonzalez, R.G., *Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain"*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(4): p. 728-35.
182. Maria, M., et al. *Q-switched based supercontinuum source towards low-cost ultra-high resolution optical coherence tomography (Conference Presentation)*. in *SPIE BiOS*. 2018. SPIE.
183. Alabi, E., et al., *Relationship between vessel diameter and depth measurements within the limbus using ultra-high resolution optical coherence tomography*. *Journal of optometry*, 2018. **11**(1): p. 57-65.

184. Sangiorgi, G., et al., *The Virtual histology In CaroTids Observational Registry (VICTORY) study: a European prospective registry to assess the feasibility and safety of intravascular ultrasound and virtual histology during carotid interventions*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(3): p. 2089-93.
185. Cebal, J.R., M. Sheridan, and C.M. Putman, *Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010. **31**(2): p. 304-10.
186. Meng, H., et al., *High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014. **35**(7): p. 1254-62.

Teilveröffentlichungen

Publikationen:

A) Originalarbeiten

A. Niemann, **S. Weigand**, T. Hoffmann, M. Skalej, R. Tulamo, B. Preim, S. Saalfeld: Interactive exploration of a 3D intracranial aneurysm wall model extracted from histologic slices. *Int J CARS* 15, 99-107 (2020). doi: 10.1007/s11548-019-02083-0.

S. Weigand, S. Saalfeld, T. Hoffmann, E. Eppler, T. Kalinski, K. Jachau, M. Skalej: Suitability of intravascular imaging for assessment of cerebrovascular diseases. *Neuroradiology* 61, 1093-1101 (2019). doi: 10.1007/s00234-019-02233-w.

S. Voß, S. Glaßer, T. Hoffmann, O. Beuing, **S. Weigand**, K. Jachau, B. Preim, D. Thévenin, G. Janiga, P. Berg: Fluid-Structure Simulations of a Ruptured Intracranial Aneurysm: Constant versus Patient-Specific Wall Thickness. *Comput Math Methods Med*, p. 9854539 (2016). doi: 10.1155/2016/9854539.

B) Poster

S. Weigand, T. Hoffmann, S. Glaßer, A. Boese, M. Skalej, T. Kalinski, E. Eppler, K. Brandstädter, K. Jachau, O. Beuing: Charakterisierung der zerebralen Gefäßwandeigenschaften mittels intravasaler optischer Kohärenztomographie ex vivo. 2nd Conference of Image-Guided Interventions. IGIC Mannheim 2015.

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Eignung der intravaskulären Bildgebung zur Beurteilung von degenerativen Wandveränderungen neurovaskulärer Arterien und Aneurysmen

in der Klinik für Neuroradiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Martin Skalej

und mit Unterstützung durch Dipl. Ing. Thomas Hoffmann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Ort, Datum

Simon Weigand

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

