

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Intravaskuläre katheterbasierte optische  
Kohärenztomographie:**

Validierung einer neuen Methode zur Untersuchung  
atherosklerotischer Unterschenkelarterien *ex vivo*

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig – Maximilians – Universität  
zu München

vorgelegt von  
Melanie Simone Oswald  
Göppingen  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ullrich Müller-Lisse

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Alexander Leber  
Prof. Dr. med. Michael Delius

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Oliver Meissner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,  
FRCR

Tag der mündlichen  
Prüfung: 18.12.2008

*meinen Eltern gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation .....	3
<b>2</b>	<b>Grundlagen der Atherosklerose.....</b>	<b>4</b>
2.1	Sozioökonomische Bedeutung .....	4
2.2	Definition und klinische Ausprägung der Atherosklerose .....	4
2.3	Die arterielle Verschlusskrankheit (AVK) .....	5
2.4	Nicht-invasive Bildgebungstechniken in der Diagnostik der AVK .....	7
2.4.1	Die Dopplersonographie.....	7
2.4.2	Die farbkodierte Duplexsonographie.....	7
2.4.3	Die Periphere Computertomographische Angiographie (CTA).....	8
2.4.4	Die Periphere Magnetresonanz-Angiographie (MRA).....	8
2.5	Invasive Bildgebungstechniken der Diagnostik der AVK .....	9
2.5.1	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	9
2.5.2	Der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS).....	9
2.6	Die Therapie der AVK .....	10
2.6.1	Konservative Therapie der AVK.....	10
2.6.2	Invasive Therapie der AVK.....	11
<b>3</b>	<b>Die optische Kohärenztomographie (OCT) .....</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
4.1	Präparate .....	14
4.2	Vorbereitung der Arterienpräparate.....	14

4.3	Versuchsdurchführung.....	15
4.4	Histopathologie.....	16
4.5	Geräte.....	17
4.5.1	Katheterbasierte optische Kohärenztomographie (OCT) .....	17
4.5.2	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) .....	21
4.6	Auswertung.....	22
4.6.1	Korrelation zwischen OCT, IVUS und Histopathologie .....	22
4.6.2	Qualitative Analyse atherosklerotisch veränderter Unterschenkelarterien ...	22
4.6.3	Quantitative Analyse .....	23
4.7	Statistische Auswertung .....	25
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
5.1	Qualitative Analyse .....	26
5.1.1	OCT-Signalkriterien atherosklerotischer Unterschenkelarterien .....	26
5.1.2	Qualitativer Vergleich: Statistische Ergebnisse .....	28
5.2	Quantitativer Vergleich .....	30
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>33</b>
6.1	Atherosklerose – Qualitativer Vergleich .....	33
6.2	Einschränkungen der OCT-Studien <i>ex vivo</i> .....	34
6.3	Vorteile der OCT .....	36
<b>7</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>37</b>
7.1	OCT – „Vulnerables Plaque“ .....	37
7.2	OCT – Interventionelle Therapie.....	38
7.3	OCT – Weitere innovative Ansätze zum Einsatz .....	40
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>42</b>

<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>57</b>

# 1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf dem Boden der Atherosklerose machen mit über 50% den größten Teil der Erkrankungen in den westlichen Industriestaaten aus (3). Neben der koronaren Herzerkrankung (KHK) und dem Schlaganfall (Apoplex) nimmt die arterielle Verschlusskrankheit (AVK) eine zunehmend wichtigere sozioökonomische Stellung ein (88). Aufgrund der hohen Prävalenz vor allem in der älteren Bevölkerung sowie der steigenden Zahl junger Typ II-Diabetiker wird die AVK in den nächsten Jahren einen bedeutsamen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem darstellen und von erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz sein.

Die AVK basiert zu 90% auf dem Boden atherosklerotischer Prozesse. Gemäß aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen handelt es sich bei der Pathophysiologie der Atherosklerose um einen progressiven, dynamischen Prozess, der durch eine Kombination aus endothelialer Dysfunktion und Inflammation zustande kommt (89); (90); (77).

Aus den Daten der Framingham- und der Basel-Studie sowie anderer kleinerer epidemiologischen Studien kann abgeleitet werden, dass sich bei ca. einem Viertel aller AVK-Patienten die Durchblutungssituation über die Zeit zunehmend verschlechtert (24). Trotz ihrer Prävalenz und Schwere ist die AVK heutzutage immer noch deutlich unterdiagnostiziert (15).

Zwischen 10% und 30% der Claudicatio-Patienten benötigen im Laufe ihrer Erkrankung einen revaskularisierenden Eingriff. Aufgrund methodischer und technischer Weiterentwicklungen hat sich das therapeutische Spektrum der Behandlung der AVK in den letzten Jahren enorm erweitert. Neue radiologisch-interventionelle Verfahren, wie die Verwendung so genannter „Small Vessel Balloons“, die intravaskuläre Atherektomie oder die Kryoablation sowie die Weiterentwicklung minimal invasiver gefäßchirurgischer Eingriffe, führen immer häufiger zu einem extremitätenerhaltenden Therapiekonzept (57); (71). Die Amputation der betroffenen Gliedmaße, welche mit enormen psychosozialen Folgen für die Betroffenen verbunden ist, wird zunehmend in den Hintergrund treten. Für die Wahl der bestmöglichen Therapieoption, auch in peripheren Unterschenkelarterien, werden zukünftig bildgebende Verfahren benötigt. Diese sollten in der Lage sein, atherosklerotische

Läsionen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung zu analysieren und die neuen therapeutischen Verfahren optimal zu unterstützen.

Die **katheterbasierte optische Kohärenztomographie (OCT)** ist eine neue, intravaskuläre Bildgebungstechnik, die Gewebe mit einer der Histologie vergleichbaren Auflösung von 15 µm darstellen kann. Damit ist ihre Detailauflösung um den Faktor 10-100 höher als für alle bislang verwendeten klinischen Bildgebungsverfahren, wie z.B. für den intravaskulären Ultraschall (IVUS), die Magnetresonanztomographie (MRT), oder auch die Computertomographie (CT).

Basierend auf dem Prinzip der Interferometrie verwendet die OCT eine breitbandige Lichtquelle (Superlumineszenz-Diode), die im nahen Infrarotbereich bei einer Wellenlänge von  $1300 \pm 20$  nm emittiert. Das Licht wird über eine dünne Glasfaser, die sich in einem hochflexiblen Katheter mit nur 0,4 mm Durchmesser befindet, in das Gefäß appliziert. An der Spitze der Faser lenkt ein Prisma das Licht radial zur Gefäßwand, in der das Signal an Grenzstrukturen reflektiert wird. Eine optische Drehkopplung ermöglicht die Rotation der Bildgebungssonde und damit die Erzeugung von Schnittbildern. Zusätzlich ist ein automatischer motorisierter Rückzug von maximal 50 mm Länge im Gefäß möglich, um auch längere Gefäßabschnitte untersuchen zu können.

Aufgrund der mit der Histologie vergleichbaren Auflösung ist die OCT in der Lage, Strukturen, wie z.B. die dünne fibrotische Kappe eines so genannten „vulnerablen Plaques“, d.h. einer Hochrisikoläsion, welche zur Ruptur und nachfolgenden thromboembolischen Ereignissen neigt, darzustellen. Der sehr gute Gewebekontrast der OCT erlaubt zudem eine Unterscheidung atherosklerotischer Läsionen in überwiegend lipidreiche, fibrotische und kalkhaltige Plaques. Aufgrund der technischen Spezifikationen können mit der OCT außerdem einige schwerwiegende Limitationen des IVUS überwunden werden. So wird das IVUS-Signal durch dünne Kalkablagerungen im Gefäß so stark reflektiert, dass dahinter liegende Gewebeanteile nicht mehr ausreichend beurteilt werden können. Für die OCT stellen dünne Kalkablagerungen, die regelhaft in ausgeprägten atherosklerotisch veränderten Arterien vorkommen, keine Einschränkung dar.

Erste Studien an Koronararterien *ex vivo* konnten zeigen, dass mit der OCT unterschiedliche Plaquebestandteile dargestellt und Strukturen wie die fibrotische Kappe eines vulnerablen Plaques aufgelöst werden können (101); (30); (11). Systematische Untersuchungen peripherer Arterien existieren bisher nicht.

### **1.1 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation**

Die vorliegende Dissertationsarbeit befasst sich mit der Anwendbarkeit der OCT in der Untersuchung atherosklerotisch veränderter Unterschenkelarterien *ex vivo*. Dabei wurden folgende Schwerpunkte gesetzt:

1. Wie stellen sich die unterschiedlichen Plaquebestandteile lipidreich, fibrös und kalkhaltig in atherosklerotisch veränderten Unterschenkel-arterien *ex vivo* mittels der OCT dar? Sind die jeweiligen OCT-Signalcharakteristika reproduzierbar und mit der Histopathologie vergleichbar?
2. Lassen sich mit der OCT quantitative Messungen der Gefäßdimensionen (Gefäßgesamtfläche/-lumen bzw. Plaquefläche) an atherosklerotisch veränderten Unterschenkelarterien durchführen und können diese Ergebnisse mit dem Referenzstandard IVUS verglichen werden?



## **2 Grundlagen der Atherosklerose**

### **2.1 Sozioökonomische Bedeutung**

Die Atherosklerose mit ihren primären Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Herz- und Niereninsuffizienz und Schlaganfall stellen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar (105). Besonders ältere Menschen – etwa 90% sind über 65 Jahre – sterben infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (3). Epidemiologie und Prognose weisen darauf hin, dass die Zahl kardiovaskulärer Erkrankungen in den folgenden Jahren noch ansteigen wird. Nach einer Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2004 entstanden in Deutschland durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingte Kosten in Höhe von 35,4 Mrd. Euro.

Die AVK betrifft etwa 20% der über 55-jährigen Bevölkerung. Allein in Nordamerika und Europa und geschätzte 27 Millionen Personen betroffen (38); (22). Die Prävalenz der AVK korreliert mit dem Alter und dem Vorhandensein der bekannten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus und Nikotinabusus (22).

### **2.2 Definition und klinische Ausprägung der Atherosklerose**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Atherosklerose als eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe, fibrösem Gewebe und Calciumablagerungen.

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine Systemerkrankung, daher ist ein multifokaler Gefäßbefall die Regel. Durch eine zunehmende Einengung der Gefäßstrombahn kommt es zu einer Minderperfusion der abhängigen Stromgebiete.

Im Allgemeinen entwickelt sich die Atherosklerose langsam progredient und kann über Jahre und Jahrzehnte symptomlos verlaufen, bis sie sich durch einen Schlaganfall, einen Herzinfarkt oder eine arteriellen Verschlusskrankheit manifestiert.

In der Regel verstärken sich die Symptome einer Durchblutungsstörung unter

Belastung, insbesondere dann, wenn die teilweise organspezifischen Kompensations- und Autoregulationsmechanismen erschöpft sind.

Verschiedene Risikofaktoren sind für die Entstehung der Atherosklerose und ihrer Folgekrankheiten verantwortlich. Sie lassen sich untergliedern in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren. An nicht beeinflussbaren wäre das männliche Geschlecht, das Alter und die genetische Veranlagung zu nennen. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel sowie Stress. Neuere Erkenntnisse sprechen für weitere Risikofaktoren, die zu einer Progression der Atherosklerose führen können, wie z.B. erhöhte Blutspiegel der Aminosäure Homocystein (33), die ein Zwischenprodukt des Eiweißstoffwechsels darstellt. Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass eine chronische bakterielle Keimbesiedlung der Gefäßwand mit Chlamydien (78); (79) oder auch ein Mangel an Vitamin C und E (31) eine Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose spielen könnten. Diese zusätzlichen Risikofaktoren sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass Veränderungen der Gefäßwand zunehmend auch im jüngeren Lebensalter auftreten, vor allem dann, wenn der betroffene Patient eine Prädisposition zur Entwicklung einer Atherosklerose besitzt.

### **2.3 Die arterielle Verschlusskrankheit (AVK)**

Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umfasst die AVK stenosierende und okkludierende Veränderungen der Aorta und der extremitätenversorgenden Arterien. Sie basiert bis zu 90% auf atherosklerotischen Prozessen. Die AVK tritt verstärkt an den unteren Extremitäten auf.

Die epidemiologische Datenlage der AVK ist geringer als die der KHK und der zerebrovaskulären Erkrankungen. Sicher ist jedoch, dass die Prävalenz sowohl der asymptomatischen als auch der symptomatischen AVK höher ist als bisher angenommen. Ungefähr die Hälfte aller AVK-Patienten weisen zusätzlich zu ihrer peripheren Gefäßerkrankung eine symptomatische koronare oder zerebrale

Gefäßerkrankungen auf (20); (64). Damit stellt die AVK eine signifikante Indexerkrankung für das Vorhandensein einer systemischen Atherosklerose dar (69); (5); (2); (4).

Die AVK ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert. Das Risiko eines AVK-Patienten innerhalb der nächsten 10 Jahren zu versterben, ist im Vergleich zur nicht betroffenen Bevölkerung um das Vierfache erhöht (69); (5). Die kumulative 5-Jahres-Mortalitätsrate von AVK-Patienten liegt bei 10%-25% und damit deutlich über der Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms, des Morbus Hodgkin und des Mammakarzinoms.

Der klinisch manifeste Zustand einer AVK ist typischerweise durch einen fortschreitenden reduzierten Blutfluss in einer oder mehreren Extremitäten charakterisiert (32). Bei ca. 70-80% der betroffenen Patienten verläuft die AVK asymptomatisch (69). Die verbleibenden 20%-30% zeigen ein breites Spektrum klinischer Befunde, welche von atypischen Beinbeschwerden bis hin zur klassischen Claudicatio intermittens oder den Zeichen einer akuten Ischämie reichen (19). Im Allgemeinen tritt ab einem Stenosegrad von mehr als 50% des Gefäßdurchmessers eine Claudicatio-Symptomatik auf. Diese ist abhängig von den ausgebildeten Kollateralkreisläufen und individuellen Kompensationsmechanismen.

Die Klassifikation der AVK kann entweder nach Fontaine oder nach Rutherford erfolgen. Entscheidend für die Zuordnung in die entsprechenden Stadien bzw. Kategorien ist die klinische Symptomatik des Patienten (Vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Klassifikation der AVK: Stadien nach Fontaine und Kategorien nach Rutherford (83)

<b>Fontaine</b>		<b>Rutherford</b>	
<b>Stadien</b>	<b>Klinik</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Klinik</b>
<b>I</b>	Asymptomatisch (75% der Fälle)	<b>0</b>	Asymptomatisch
<b>II a</b>	Claudicatio intermittens Schmerzfremie Gehstrecke > 200 m	<b>1</b>	Geringe Claudicatio intermittens
<b>II b</b>	Claudicatio intermittens Schmerzfremie Gehstrecke < 200 m.	<b>2</b>	Mäßige Claudicatio intermittens
		<b>3</b>	Schwere Claudicatio intermittens
<b>III</b>	Ruheschmerz	<b>4</b>	Ruheschmerz
<b>IV</b>	Ischämie bedingter Dauerschmerz Ulzerationen, Nekrosen und Gangrän	<b>5</b>	Geringer Gewebedefekt
		<b>6</b>	Ulzerationen oder Gangrän

## 2.4 Nicht-invasive Bildgebungstechniken in der Diagnostik der AVK

### 2.4.1 Die Dopplersonographie

Mittels Dopplersonographie können Blutströmungsqualitäten anhand der Kurvenformen und -verläufe sowie anhand akustischer Strömungsgeräusche beurteilt werden.

Unauffällige Arterien weisen dabei eine pulsatile Strömung auf, die durch einen dreigipfeligen Kurvenverlauf repräsentiert wird. Liegt dagegen eine Stenose vor, verändert sich sowohl das Strömungsgeräusch als auch die Kurvenform. Oftmals lässt sich dann nur noch ein breitbasiger, monophasischer systolischer Fluss nachweisen.

### 2.4.2 Die farbkodierte Duplexsonographie

Die Duplexsonographie, eine Kombination aus sonographischem B-Mode und Dopplersonographie, gilt derzeit als Methode der Wahl in der nicht-invasiven Diagnostik der AVK. Sie weist sowohl eine hohe Sensitivität von 87,6 % als auch eine

hohe Spezifität von 94,7 % für die Diagnose einer AVK auf (97). Im Rahmen der farbkodierten Duplexsonographie besteht die Möglichkeit, die Blutströmungsrichtung und –geschwindigkeit direkt der zu untersuchenden Arterie zuzuordnen. Gemäß unterschiedlicher Studien ist die farbkodierte Duplexsonographie in der Lage, eine Stenose exakt zu lokalisieren und zu quantifizieren. Somit ist es mittels dieser Methode möglich, das weitere therapeutische Prozedere adäquat festzulegen.

Nachteilig ist der zum Teil sehr große Zeitaufwand sowie die Untersucherabhängigkeit der erhobenen Befunde.

### **2.4.3 Die Periphere Computertomographische Angiographie (CTA)**

Für die periphere CTA liegen derzeit noch keine gesicherten Daten bezüglich ihrer Rolle in der Behandlungsplanung (chirurgisch-endovaskulär) vor. Die Datenlage für den Vergleich CTA versus digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die bis dato als Goldstandard der invasiven Diagnostik der AVK gilt, ist dagegen gut. In mehreren Studien zeigt die CTA eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität von mehr als 90% im Vergleich zur DSA (6); (25); (66); (75); (76). Die Strahlendosis einer CTA entspricht ungefähr der einer DSA (80).

### **2.4.4 Die Periphere Magnetresonanz-Angiographie (MRA)**

Die MRA hat sich in den letzten Jahren zu einer führenden Bildgebungsmethode in der Diagnostik von Veränderungen der Becken-Bein-Arterien entwickelt (81); (82). Sie hat sich in der Therapieplanung (chirurgisch-endovaskulär) inzwischen klinisch etabliert (14); (23); (48); (60).

Die fehlende Strahlenbelastung stellt einen wichtigen Vorteil der MR-Angiographie dar. Aufgrund des hohen Gewebekontrastes ist die Charakterisierung atherosklerotischer Plaques reproduzierbar möglich (48); (60). In den Karotiden, der Aorta oder den Beinarterien lassen sich die Plaquebestandteile lipidreich, fibrös und kalkhaltig mit hoher Sensitivität und Spezifität differenzieren (35); (36); (59); (103); (104).

Lange Untersuchungszeiten und dadurch bedingte Bewegungsartefakte sowie das bei höchster Auflösung auf wenige Zentimeter begrenzte Untersuchungsfeld schränken die Anwendbarkeit in vivo derzeit jedoch noch deutlich ein.

## **2.5 Invasive Bildgebungstechniken der Diagnostik der AVK**

### **2.5.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

Heutzutage wird die Angiographie der Becken-Bein-Arterien vorwiegend als intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Die DSA gilt als Goldstandard in der invasiven Diagnostik der AVK.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie wird die DSA derzeit bei akuten Gefäßverschlüssen, bei Veränderungen der distalen Bauchaorta und der Beckenarterien sowie bei drohender Extremitätenamputation empfohlen.

Ein wesentlicher Vorteil der DSA gegenüber den nicht-invasiven Bildgebungsmethoden, wie z.B. der Duplexsonographie, der CTA und der MRA, ist, dass im Rahmen einer Sitzung die Gefäßstrukturen beurteilt und anschließend Interventionen durchgeführt werden können.

Nachteile der DSA reichen von lokalen Traumen, bedingt durch die arterielle Punktion, arteriellen Embolien während des Kathetervorschubs und Kontrastmittelallergien bis hin zu Nierenversagen bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz. Einschränkend ist zudem, dass die DSA als rein luminographische Bildgebungsmethode keine Informationen über die Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques liefert.

Aufgrund technischer Weiterentwicklungen der MRA mit sowohl zeitlich als auch räumlich hochauflösenden Sequenzen wird die DSA in der Diagnostik der AVK allmählich von der MRA abgelöst, sofern diese verfügbar ist.

Unbestritten bleibt jedoch die Rolle der DSA bei der Durchführung interventioneller, radiologischer Gefäßeingriffe.

### **2.5.2 Der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS)**

Der IVUS gilt seit den 90er Jahren als Referenzstandard für die intravaskuläre Diagnostik der Koronararterien. Er hat entscheidend dazu beigetragen, das Verständnis über die Entstehung und den Verlauf der Atherosklerose *in vivo* zu verbessern.

Mit Hilfe des IVUS können sowohl die Beschaffenheit bzw. die Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques definiert als auch das Gefäßlumen, der Stenosegrad und die Plaquelast quantifiziert werden. Die Datenlage stützt sich vor allem auf Untersuchungen an Koronararterien (50); (54); (62); (65); (73); (95); (98).

Nachteilig sind die Invasivität und die zusätzlichen Kosten zu erwähnen. Zudem zeigt der IVUS die gleichen Einschränkungen wie der transkutane Ultraschall. Bei diesen führen Verkalkungen zu teilweise kompletten Signalauslöschungen wodurch Gefäßwandanteile dorsal und lateral eines kalzifizierten Plaques nicht mehr dargestellt und beurteilt werden können.

## **2.6 Die Therapie der AVK**

### **2.6.1 Konservative Therapie der AVK**

Primäre Behandlungsziele der AVK sind die Verbesserung der durch die Ischämie bedingten Symptome, die Verhinderung der Progression des atherosklerotischen Verschlussprozesses sowie die Prävention kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen.

Das Therapieprozedere richtet sich nach dem jeweiligen Stadium der AVK. Die Basistherapie beinhaltet die Änderung der Lebensgewohnheiten und Modifizierung der Risikofaktoren. Diese beinhaltet Nikotinkarenz, Optimierung der Blutdruckwerte auf Zielwerte von <140/85 mmHg bei Nichtdiabetikern und von <130/80 mmHg bei Diabetikern (13), Senkung des LDL auf Werte <100 mg/dl z.B. mittels Pravastatin 40 mg pro Tag (84), aggressive Blutzuckereinstellung bei Diabetikern mit einem Ziel-HbA1c von <7% sowie zusätzliches Gehtraining zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen. Die unterstützende medikamentöse Therapie umfasst eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure 100mg pro Tag (z.B. ASS 100mg/d) bzw. Clopidogrel 75 mg pro Tag (z.B. Iscover 75 mg/d), Vasodilatoren, Pentoxifyllin, Antikoagulanzen, Ketaserin, Nifedipin, Fischöl und EDTA-Chelatbildner (18). Das American College of Chest Physicians Consensus Panel on Antithrombotic Therapy (ACPCPAT) empfiehlt von den aufgeführten Medikamenten lediglich die Thrombozytenaggregation mittels ASS und Clopidogrel (18).

### **2.6.2 Invasive Therapie der AVK**

Zur invasiven Behandlung der AVK stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Zu ihnen können kathetergestützte revaskularisierende Verfahren, wie die perkutane transluminare Angioplastie (PTA), zum Einsatz kommen. Diese kann alleine sowie in Kombination mit Stentimplantation erfolgen. Indikationen für die PTA sind kurzstreckige (< 10cm), wenig verkalkte Stenosen und Verschlüsse.

Die Rotations-, Laser-, und Ultraschall-Angioplastie stellen weitere innovative Behandlungsverfahren dar. Diese neueren Methoden werden derzeit jedoch hauptsächlich im Rahmen kontrollierter klinischer Studien eingesetzt.

Alternativ können operative Verfahren wie die Thrombendarteriektomie (TEA) sowie die Bypass-Operation angewendet werden. Die Bypassoperation wird bei Patienten mit einer langen aortoiliakalen Läsion oder bei einer durch die Angioplastie nicht erreichbaren Läsion angewandt. Sollte die AVK jedoch so weit fortgeschritten sein, dass die Erhaltung des Beines nicht mehr möglich ist, erfolgt eine Amputation als ultima ratio.



## 3 Die optische Kohärenztomographie (OCT)

Das Messprinzip der Laufzeitverteilung von Wellen gilt, analog zu dem IVUS, auch für die OCT. Dabei verwendet die OCT jedoch ein Lichtspektrum im nahen Infrarotbereich („near infrared light“, NIR). Bei derartig kurzen Wellenlängen sind die Laufzeiten des Lichts aus den verschiedenen Tiefenschichten allerdings zu klein (insgesamt nur wenige Femtosekunden (fs)) um zeitaufgelöst gemessen werden zu können (28). Daher wird bei der OCT eine spezielle Nachweismethode verwendet, um die Laufzeitverteilung der zurück gestreuten Wellen zu bestimmen. Dieses Verfahren wird als Interferenz bezeichnet. Kohärenz und Interferenz stellen die physikalischen Grundlagen der Bilderzeugung in der OCT dar.

Kohärenz (von lat. cohaerere = zusammenhängen) bezeichnet die Eigenschaft einer Welle, über einen größeren räumlichen und/oder zeitlichen Bereich hinweg eine definierte Phasenbeziehung aufzuweisen. Kohärenz ist Voraussetzung für alle Interferenzphänomene.

Unter Interferenz versteht man wiederum die Überlagerung zweier oder mehrerer Wellenzüge mit fester Phasenbeziehung. Eine feste Phasenbeziehung bedeutet, dass der Unterschied zwischen den gleichzeitigen Schwingungszuständen zweier Schwingungen konstant bleibt.

Die Interferometrie stellt ein Verfahren dar, welches die Laufzeit eines Signals mit Hilfe eines so genannten Michelson-Interferometers vergleicht. Sie wurde erstmals von Sir Isaac Newton beschrieben (28). Aus ihr entwickelte sich später die „Optical coherence domain reflectometry (OCDR)“, eine eindimensionale optische Bildgebungstechnik. Das ursprüngliche Anwendungsgebiet der OCDR lag in der Auffindung von Schadstellen in fiberoptischen Kabeln und Netzwerkkomponenten (102). Doch ihr Potential für den medizinischen Einsatz wurde schnell entdeckt. Wissenschaftler am Massachusetts Institute of Technology erweiterten die Technik der OCDR und entwickelten die OCT in den frühen 90er Jahren zu einem zweidimensionalen Bildgebungsverfahren für biologische Gewebe (41). In ersten Versuchen an den nahezu transparenten Geweben von Froschembryonen oder am menschlichen Auge konnten Eindringtiefen von mehr als 2 cm nachgewiesen werden

### 3. Die optische Kohärenztomographie (OCT)

---

(8); (34). In stark streuenden Geweben, wie beispielsweise der Haut, den Schleimhäuten oder der Gefäßwand, war die Eindringtiefe der OCT auf 2 mm begrenzt.

Aufgrund der hohen Detailauflösung von bis zu 4 µm und der Tatsache, dass die Messungen berührungslos und damit ohne Infektionsrisiko durchgeführt werden können, hat sich die OCT in der Ophthalmologie zu einer klinisch akzeptierten Untersuchungsmethode entwickelt. Mit der OCT lassen sich Erkrankungen wie die altersbedingte oder die diabetische Makuladegeneration, das Makulaloch, das zystoide Makulaödem, das Glaukom oder Durchblutungsstörungen der Netzhaut und des Sehnerven diagnostizieren (34); (41); (40); (47).

Technische Weiterentwicklungen gegen Ende der 90er Jahre mit Verwendung optimierter Lichtquellen und längeren Wellenlängen von 1300 nm erlaubten den Einsatz der OCT auch im Bereich nicht transparenter Gewebe wie beispielsweise der Haut, der Schleimhäute des Tracheobronchial-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes sowie der Gefäßwandschichten (10); (11); (29); (30).

Dabei ist die Eindringtiefe der OCT in nicht-transparenten Geweben jedoch auf 1-2mm begrenzt (8); (30); (34); (39); (86); (102).

Die Untersuchungen der folgenden Jahre beschäftigten sich hauptsächlich mit der Weiterentwicklung von OCT-Sonden in Form von kleinsten Sonden und diese mit Kathetern und Endoskopen zu kombinieren, um Schleimhäute und innere Oberflächen untersuchen zu können (10); (11); (29); (30); (86); (91); (92); (106).

Seit April 2005 besitzt die katheterbasierte OCT eine CE-Zertifizierung für die Untersuchung von Koronararterien *in vivo* und kann seitdem zur Untersuchung von Patienten im Herzkatheterlabor eingesetzt werden.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Präparate**

Für die Untersuchungen der atherosklerotischen Arterien standen 15 menschliche Unterschenkelamputate zur Verfügung (sechs weibliche und neun männliche Unterschenkelamputate; Alter  $58 \pm 15$  Jahre). Die Indikation zur Amputation bestand in einer pAVK Grad IV nach Fontaine. Bei allen Amputaten wurde ein ca. 10 cm langes Segment der Arteria tibialis anterior freigelegt.

### **4.2 Vorbereitung der Arterienpräparate**

Nach Entnahme der Arterienpräparate durch einen Pathologen wurden diese bis zum Beginn der Untersuchungsreihen in physiologischer 0,9%-iger NaCl-Lösung bei ca.  $5\text{C}^\circ$  gelagert. Die Untersuchung erfolgte im Mittel  $2 \pm 2$  Stunden nach Entnahme. Die Unterschenkelarterien wurden zunächst von Bindegewebe und Fett freipräpariert und mit 0,9%iger Kochsalzlösung gereinigt, um geronnene Blutbestandteile aus dem Lumen zu entfernen. Anschließend erfolgte die Ligatur der Seitenäste mit Nahtmaterial und der Verschluss der distalen Gefäßenden mit chirurgischen Klemmen. In das proximale Gefäßende wurde eine 8 F Schleuse eingebracht und mittels Nahtmaterial befestigt.

Abbildung 6 zeigt die Vorbereitung der Arterienpräparate und den Versuchsaufbau *ex vivo*. In Abbildung 7 ist eine Detailansicht der Unterschenkelarterienpräparate abgebildet.



**Abb.6:** Darstellung des Versuchsaufbaus *ex vivo*. Zunächst wurden die Seitenäste ligiert, das distale Gefäßende verschlossen und anschließend der proximale Gefäßabschnitt mit einer 8 F Schleuse versorgt, um später über diese den OCT- und IVUS-Katheter ins Gefäß einführen zu können. Danach wurde das Unterschenkelarterienpräparat an ein druckregulierbares NaCl-Perfusionssystem angeschlossen, um das Gefäßlumen zu perfundieren und die Druckverhältnisse *in vivo* simulieren zu können.



**Abb.7:** Detailansicht eines Unterschenkelgefäßpräparates. Rechts des roten Fadens ist die zu untersuchende Arterie zu sehen (dicke Gefäßwand) und rechts von der Arterie gelegen verläuft eine benachbarte Vene (dünne Gefäßwand).

### 4.3 Versuchsdurchführung

Die Untersuchung der Arterienpräparate mittels OCT und IVUS erfolgte unter ständiger NaCl-Perfusion bei einem konstanten Druck von 5 kPA (0,05 bar).

Im Rahmen der Versuchsreihen wurde zunächst die OCT-Sonde über die zuvor eingebrachte 8 F Schleuse bis an das distale Ende des Gefäßabschnittes vorgeschoben und zwei standardisierte, automatische Rückzüge von jeweils 50 mm Länge von distal nach proximal mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm pro Sekunde gestartet. Analog dazu wurde für die IVUS-Untersuchungen zunächst der Führungsdraht durch die Schleuse in das zu untersuchende Arterienpräparat eingeführt. Anschließend konnte über diesen der IVUS-Katheter an der gewünschten Stelle im Gefäß platziert und die zwei automatischen Rückzüge von jeweils 50 mm Länge mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von ebenfalls 1 mm pro Sekunde durchgeführt werden.

Um sicherzustellen, dass die OCT- bzw. IVUS-Messungen an exakt derselben Gefäßstelle gestartet wurden, erfolgte die genaue Lagekontrolle der OCT- und IVUS-

Sonde unter Durchleuchtungskontrolle mit einem Angiographiesystem (Multistar T.O.P., Siemens AG Medical Solutions, Forchheim, Deutschland), da sowohl das distale Ende der OCT-Sonde als auch der IVUS-Sonde mit röntgendichten Markierungen versehen waren. Zusätzlich wurden externe Marker in der Arterienwand (Adventitia) am distalen Ende (= Startposition des Rückzugs) und am proximalen Ende (= Ende des Rückzugs) angebracht, um später eine exakte Gegenüberstellung der jeweiligen OCT-/IVUS-Daten mit den histopathologischen Schnitten zu ermöglichen. Des Weiteren dienten charakteristische Abgänge von Seitenästen sowie charakteristische Plaqueformationen in den anschließenden Korrelation-Sitzungen als Orientierungshilfen.

Anschließend wurden die OCT- und IVUS-Datensätze digital in DICOM Format archiviert und mit einer speziellen Auswertesoftware quantifiziert (Tape Measure Indec Systems, Mountain View, CA, USA).

### **4.4 Histopathologie**

Zur histopathologischen Untersuchung wurde das untersuchte Material zuerst mindestens 24 Stunden lang in gepuffertem Formalin (4,0 %) fixiert und dann je nach individuellem Bedarf unterschiedlich lange schonend entkalkt (EDTA-4Na-20%-Citronensäure pH 7,1). Anschließend wurden die Gefäßsegmente von den bei der radiologischen Untersuchung gesetzten Fadenmarkierungen ausgehend in Abständen von 0,5 cm querschnitten. Nach Paraffineinbettung wurden 4 µm dünne histologische Schnitte angefertigt, meist mit mehreren Gefäßanschnitten auf einem Präparat. Alle Schnitte wurden dann Hämatoxylin-Eosin (HE) und Elastica-van Gieson (EvG) gefärbt. Einzelne Präparate wurden je nach spezieller Fragestellung, d.h., um beispielsweise eine atherosklerotische Plaquekomponente besonders hervorzuheben, nach Ladewig oder mit der Masson-Trichromfärbung gefärbt.

### 4.5 Geräte

#### 4.5.1 Katheterbasierte optische Kohärenztomographie (OCT)

In dieser Studie wurde ein OCT System der Firma LightLab Imaging Inc verwendet (LLI, Westford, MA, USA). Die zentrale Einheit des OCT-Systems ist ein Michelson-Interferometer, welches als Lichtquelle die so genannte Superlumineszenz-Diode nutzt. Diese emittiert Licht im nahen Infrarotbereich bei einer Wellenlänge von  $1300 \pm 20$  nm. Mehrere experimentelle Studien konnten zeigen, dass bei dieser Wellenlänge die Absorption des Lichtstrahls durch Proteine, Wasser, Hämoglobin und Fett auf ein Minimum reduziert wird (63); (28) und somit auch eine Bildgebung in nicht transparenten Geweben möglich ist. Die Kohärenzlänge des im OCT eingesetzten Lichtes bestimmt die axiale Auflösung des OCT-Bildes (28). Unter Verwendung einer niederkohärenten Lichtquelle (ca. 4-20  $\mu\text{m}$ ) wird eine räumliche Auflösung von 10-20  $\mu\text{m}$  erzielt.

Das von der Superlumineszenz-Diode emittierte Licht wird durch einen fiberoptischen Strahlenteiler in zwei Lichtsignale gespalten. Dabei wird eine Hälfte des Lichtsignals in Form des Referenzarmes auf einen rotierenden, beweglichen Spiegel geleitet. Die andere Hälfte des Lichtbündels, der Probenarm, wird über eine dünne Glasfaser von 60  $\mu\text{m}$  Durchmesser, die sich in einem ca. 400  $\mu\text{m}$  durchmessenden, hochflexiblen Katheter befindet, in das zu untersuchende Gefäß appliziert. An der Spitze der Glasfaser lenkt ein Prisma das Licht radial zur Gefäßwand. Dabei wird das Licht an den Gefäßwandstrukturen Tunica intima, Membrana elastica interna, Tunica media, Membrana elastica externa und Tunica adventitia reflektiert. Die reflektierten Anteile des Probenarms werden über denselben Weg zurück in den Strahlenteiler geleitet und mit dem ebenfalls auf gleichem Wege zurückgelenkten Referenzstrahl überlagert. Nur wenn der Laufweg des vom Gewebe zurückgelenkten Lichtes des Probearmes und der Laufweg des Referenzarmes exakt übereinstimmen bzw. sich maximal um die Kohärenzlänge der verwendeten Lichtenergie unterscheiden, kann im Detektor die Interferenz gemessen werden. Die Interferenzintensität entspricht der reflektierten Intensität in der durch die Referenzlaufstrecke vorgegebenen Tiefe.

Zusätzlich bewirkt eine optische Drehkopplungseinrichtung, dass die fiberoptische Faser in dem zu untersuchenden Gefäß um  $360^\circ$  rotieren kann.

#### 4. Material und Methoden

---

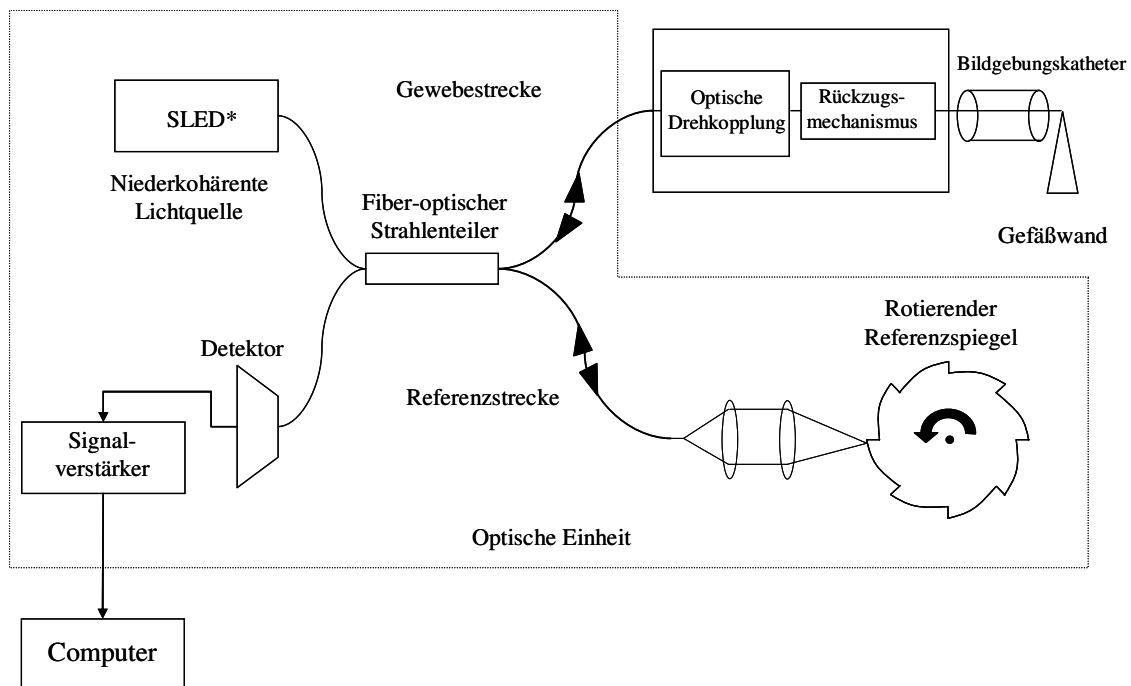
Die unterschiedliche Eindringtiefe in dem zu untersuchenden Gewebe wird dadurch erreicht, dass der Spiegel mehrere unterschiedliche Stufen an seiner Oberfläche aufweist und mit einer Geschwindigkeit von 3000 Umdrehungen/min rotiert. Durch die sich ständig verändernde Referenzstrecke lassen sich unterschiedliche Tiefenscans durchführen.

Das so gewonnene Lichtsignal wird anschließend in einer Computereinheit digitalisiert und in das entsprechende Bildsignal umgewandelt (41).

Das OCT Gerät ermöglicht nicht nur die Aufnahme von Einzelbildern, sondern auch die Durchführung eines automatisierten Rückzugs. Damit kann ein 50mm langer Gefäßabschnitt in nur einem Durchgang aufgenommen bzw. in Echtzeit betrachtet und analysiert werden.

In den von uns durchgeführten Untersuchungen wurde mit einer Bildrate von 15 Hz und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm pro Sekunde gearbeitet.

Abbildung 1 veranschaulicht das Prinzip der OCT noch einmal grafisch.



**Abb.1:** Graphische Veranschaulichung des Prinzips der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Die wesentlichen Bestandteile des OCT-Systems sind eine niedrig kohärente Lichtquelle (Superlumineszenz-Diode, SLED); ein fiber-optischer Strahlteiler, der den emittierten Lichtstrahl in einen Referenzstrahl (Referenzstrecke) und einen Probenstrahl (Probenstrecke) aufteilt (Michelson-Interferometer); ein rotierender Referenzspiegel, auf welchen der Referenzstrahl gelenkt wird; einen OCT-Katheter, über welchen der Probenstrahl in die Probe geleitet wird sowie eine Photodiode zur Messung der Intensität nach Zusammenführung der beiden Strahlenteile im Strahlteiler. Nur wenn beide Laufwege, d.h. der des Probearms und der des Referenzarmes, sich lediglich um die Kohärenzlänge des Lichtes unterscheiden, kann im Detektor die Interferenz gemessen werden. Durch Rotation der OCT-Messsonde um deren Längsachse werden Daten zur Erzeugung zweidimensionaler Schnittbilder gewonnen. Durch Änderung der Messsonden-Position entlang der Längsachse (Messsonden-Rückzug) wird die dritte räumliche Dimension erschlossen. Die gewonnene Bildinformation wird anschließend in digitalem Format im Computer gespeichert und anschließend ein Bild generiert.





**Abb.2:** OCT-Prototyp M1 der Firma LightLab Imaging. Damit wurden ca. 70% der experimentellen Studien *ex vivo* durchgeführt. Das Gerät besitzt keine Zulassung für Untersuchungen *in vivo*. Es unterscheidet sich technisch jedoch nicht wesentlich von dem Nachfolgegerät.

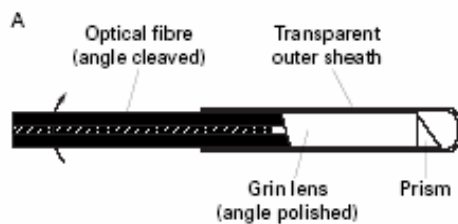


**Abb.3:** OCT-System M2 der Firma LightLab Imaging. Das Gerät besitzt seit April 2005 die CE- Zertifizierung für die Untersuchung von Koronararterien *in vivo*. Mit dem M2-System wurden ca. 30% der Versuchsreihen *ex vivo* durchgeführt.

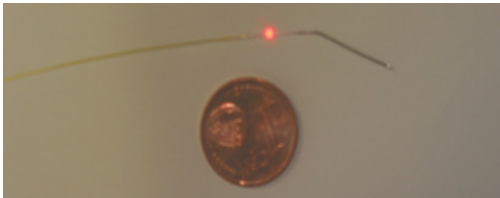
Die OCT-Messsonde hat einen Durchmesser von 0,4 mm (0,014 Inch). Sie besteht aus einer Silikonhülle, die die fiberoptische Faser (60  $\mu$ m Durchmesser), die Linse und das Prisma umgibt (Vergleiche Abbildung 4 und 5).

Während der Aufzeichnung eines Rückzugs in einem definierten Gefäßabschnitt verweilt die Silikonhülle stationär im Gefäß. Die fiberoptische Faser, die das OCT-Signal aussendet, zieht sich in der umgebenden Silikonhülle über eine maximale Strecke von 50 mm zurück. Der Lichtstrahl, der vom distalen Ende der optischen Faser ausgeht, wird von einer Linse eingestellt und über ein Mikroprisma senkrecht zur Katheterachse gelenkt. Durch die Rotation der fiberoptischen Faser lassen sich dann Schnittbilder rekonstruieren (29).

Das distale Ende der OCT-Messsonde besteht aus einem flexiblen, transparenten Segment, das mit einer röntgendichten Markierung ausgestattet ist.



**Abb.4:** Schematischer Aufbau der OCT-Messsonde. Diese besteht aus der fiberoptischen Faser, die von einer Silikonhülle umgeben ist. An der Spitze der optischen Faser befindet sich eine Linse, gefolgt von einem Mikroprisma. Um ein Schnittbild zu erzeugen, wird das Lichtsignal mit Hilfe eines an der Spitze angebrachten Mikroprismas senkrecht in Richtung der Gefäßwand abgeleitet. Abbildung aus (29).



**Abb.5:** OCT-Messsonde, die in unseren Untersuchungen verwendet wurde. Sie hat einen Durchmesser von 0,4 mm.

### 4.5.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Für die intravaskulären Ultraschalluntersuchungen wurde ein elektronisches System der Firma Volcano Therapeutics (In-Vision Gold, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, CA, USA) verwendet. Die Ultraschallsonde besitzt einen Durchmesser von 1,00 mm mit einer Ultraschall-Trägerfrequenz von 20 MHz (Eagle Eye Gold, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, CA, USA). Da die Auflösung des Ultraschallsystems frequenzabhängig ist (67), kann mit der 20 MHz Trägerfrequenz eine laterale Auflösung von 250  $\mu\text{m}$  und eine axiale Auflösung von 150  $\mu\text{m}$  erzielt werden. Die Eindringtiefe der Schallwellen liegt bei ca. 8 mm.

Die Differenzierung der Impedanzunterschiede in einzelne Graustufen, auch dynamische Breite genannt, liegt bei 68 dB. Die maximale Bildfolge rate beträgt 30 Bilder pro Sekunde.

Die Daten wurden während eines standardisierten motorisierten 50 mm langen Rückzugs (Trak Back II, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, CA, USA) mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1,0 mm pro Sekunde erhoben.

Momentan wird der IVUS als Referenzstandard für die Charakterisierung von Gefäßwänden und Lumina betrachtet (73); (49). Er ermöglicht in Echtzeit einen Blick

ins Gefäßinnere und ist in der Lage, die Plaquemorphologie der Gefäßwandveränderungen zu beurteilen (73). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der IVUS eine hohe Genauigkeit in der Detektion von kalzifizierenden Plaques aufweist. Jedoch ist es mittels des IVUS nur begrenzt möglich, zwischen den Plaquequalitäten fibrös und lipidreich zu differenzieren (44); (70); (12).

### **4.6 Auswertung**

#### **4.6.1 Korrelation zwischen OCT, IVUS und Histopathologie**

Die Rohdaten der Untersuchungen *ex vivo* lagen zunächst in Form von OCT- und IVUS-Filmsequenzen (über den 100 mm langen Rückzug) vor. Für die Auswertung bzw. die Korrelation der OCT- und IVUS-Daten mit den entsprechenden histopathologischen Schnitten wurden die OCT- und IVUS-Filmsequenzen mittels einer kommerziell erhältlichen Software (Tape Measure Indec Systems, Mountain View, CA, USA) in Einzelbilder unterteilt und abgespeichert.

#### **4.6.2 Qualitative Analyse atherosklerotisch veränderter Unterschenkelarterien**

Für die qualitative Analyse atherosklerotisch veränderter peripherer Gefäße standen insgesamt 121 Unterschenkelarteriensegmente zur Verfügung. Da nur Bilderpaare zur Auswertung herangezogen werden konnten, bei denen sowohl das OCT-Bild als auch das korrespondierende histopathologische Bild in ausreichender Qualität zur Verfügung standen, mussten 29 der ursprünglich 150 Segmente (19%) von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Da aufgrund der fortgeschrittenen Atherosklerose in nahezu allen 121 Arteriensegmenten kalkhaltige Plaqueanteile vorhanden waren, wurden diese in jeweils vier gleich große Quadranten unterteilt. Dadurch war gewährleistet, dass ein größerer Anteil überwiegend lipidreicher und überwiegend fibrotischer Plaques in die Analyse einging. Somit standen insgesamt 469 von 484 (97%) Quadranten für die Auswertung zur Verfügung. Von den 15 nicht auswertbaren Quadranten waren sechs aufgrund von histologischen Fixationsartefakten nicht verwertbar. In neun Segmenten konnten die Gefäßwände mit der OCT-Bildgebung nicht vollständig abgebildet werden.

Als Vorbereitung für die Auswertung der Daten dieser Dissertationsarbeit wurde ein

Testdatensatz bestehend aus 30 atherosklerotisch veränderten Unterschenkelarterien-segmenten mit 120 Quadranten herangezogen. Dieser wurde in einer Konsensusauswertung durch zwei erfahrene Pathologen und zwei in der OCT-Bildgebung erfahrene Kliniker erstellt, mit dem Ziel, den Auswertern der Studien eindeutige OCT-Signalkriterien für die drei wichtigsten Plaquetypen (lipidreich, fibrös und kalkhaltig) zur Verfügung zu stellen.

Die Auswertung der OCT Bilder beruhte auf Kriterien, die ursprünglich an den Koronararterien etabliert wurden (101). Dabei stellen sich überwiegend lipidreiche Plaque-Anteile als diffuse, unscharf begrenzte, intermediäre Areale dar, überwiegend fibröse Plaque-Anteile als dagegen als homogene, signalreiche Areale. Überwiegend verkalkte Plaque-Anteile erscheinen nahezu signalfrei mit scharfen Randbegrenzungen.

Die eigentliche Auswertung der OCT und der histopathologischen Datensätze erfolgte anschließend in einer Doppelblindstudie durch zwei erfahrene, unabhängige Auswerter. Dabei wurde jedem Quadranten nur eine, d.h. die vorherrschende Plaquequalität (lipidreich, fibrös oder kalkhaltig) zugeordnet. Für den Fall, dass die beiden Auswerter bezüglich der Zuordnung eines Quadranten nicht übereinstimmten, wurde eine Konsensusanalyse durchgeführt.

### 4.6.3 Quantitative Analyse

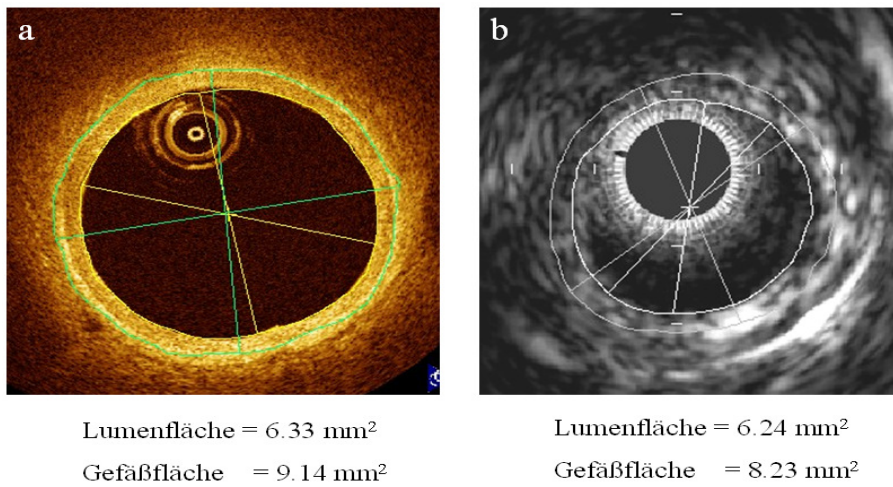
Die quantitative Analyse erfolgte an 50 Arteriensegmenten. Dabei wurde in jedem einzelnen Segment die Lumenfläche (LA), die Gefäßfläche (VA) und die mittlere Plaquefläche (PA) der korrespondierenden OCT-/IVUS-Bildpaare bestimmt. Dazu wurden die OCT-/IVUS-Bilder digital eingelesen und anschließend vermessen (Tape Measure Indec Systems, Mountain View, CA, USA). Ein quantitativer Vergleich mit den histopathologischen Daten wurde nicht durchgeführt, da es durch Fixations- und Schrumpfungartefakte während der histopathologischen Aufarbeitung zu Messfehlern kommen kann (87).

Definitionsgemäß wurde als Begrenzung der Lumenfläche die Lumen-/Intimagrenze herangezogen. Diese stellt sich in der OCT als erstes signalreiches Band und im IVUS als erste echoreiche Zone dar. Die äußere Gefäßwandbegrenzung bildet die Membrana elastica externa (MEE), die im OCT signalreich und im IVUS echoreich erscheint. Zur Berechnung der mittleren Plaquefläche wurde die Differenz aus der Gefäßfläche und der Lumenfläche berechnet, da bei der in den untersuchten Arteriensegmenten massiv

#### 4. Material und Methoden

---

ausgeprägten Atherosklerose davon ausgegangen werden kann, dass in einem Gefäßquerschnitt die gesamte Gefäßwand durch die Erkrankung verändert ist.



**Abb.6:** Exemplarische Darstellung der quantitativen Auswertung des OCT-Datensatzes (a) und des IVUS-Datensatzes (b).

### 4.7 Statistische Auswertung

Für die statistischen Berechnungen wurde das Softwarepaket SPSS verwendet (Version 12.5, SPSS, Chicago, Illinois, USA). Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. U. Siebert (University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology in Hall in Tirol, Österreich; Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School, MA, USA und Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München) durchgeführt. Alle Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Der Vergleich zwischen Sensitivität und Spezifität der Plaquecharakterisierung mittels OCT und Histopathologie wurden dargestellt, indem die Schätzwerte und die Konfidenzintervalle verglichen wurden. Zur Untersuchung der Intraobserverübereinstimmung erfolgte die zweifache Auswertung der OCT-Daten durch einen Untersucher im Abstand von vier Wochen. Ferner wurde die Interobserverübereinstimmung zwischen zwei Untersuchern bestimmt. Für den Intermethodenvergleich wurden die OCT-Daten aus der Konsensusauswertung verwendet. Für die Übereinstimmung der verglichenen diagnostischen Methoden wurden die Kappa-Werte ( $\kappa$ ) sowohl für die Interobserver- als auch für die Intraobserverübereinstimmung berechnet. Die Übereinstimmung zwischen der OCT und dem IVUS hinsichtlich der Gefäßdimensionen (Lumenfläche [LA], Gefäßfläche [VA], Plaquefläche [PA]) wurde mit der Analyse nach Bland und Altman ermittelt (7). Werte mit einem  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Qualitative Analyse

#### 5.1.1 OCT-Signalkriterien atherosklerotischer Unterschenkelarterien

Anhand des Testdatensatzes konnten wir nachweisen, dass die OCT-Signalkriterien atherosklerotisch veränderter Unterschenkelarterien mit denen atherosklerotischer Koronararterien im Wesentlichen übereinstimmen (101).

Dabei stellen sich histopathologisch gesicherte lipidreiche Plaques in der OCT signalarm mit diffuser unscharfer Begrenzung dar.

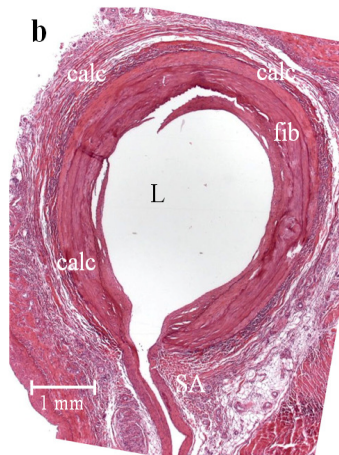
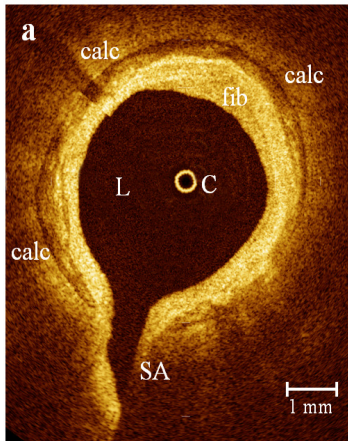
Überwiegend fibröse Plaques bilden sich in der OCT homogen und signalreich ab. Kalzifizierte Plaques erscheinen in der OCT nahezu signalfrei mit scharfer Randbegrenzung.

Tabelle 2 beschreibt die Bildcharakteristika der verschiedenen Plaquesqualitäten überwiegend lipidreich, fibrös, und kalkhaltig in der OCT im Vergleich zur Histopathologie.

Abbildungen 7 bis 9 verdeutlichen die OCT-Signalkriterien anhand von Bildbeispielen, die im Rahmen dieser Dissertation gewonnen wurden.

**Tabelle 2:** Darstellung der 3 Plaquetypen (lipidreich, fibrös und kalkhaltig) in atherosklerotisch veränderten Gefäßwänden mittels OCT. Als Vergleichsmethode wurden Schnitte der Histopathologie herangezogen.

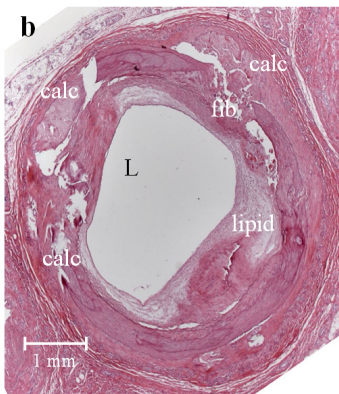
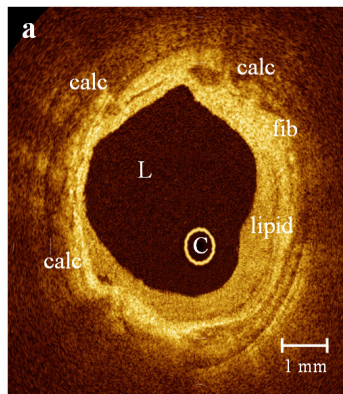
<b>Histopathologie</b>	<b>OCT</b>
<b>Atherosklerotische Arterienwand</b>	<b>Verlust der Dreischichtung der Arterienwand</b>
Lipidreiches Plaque	signalarm mit diffuser unscharfer Begrenzung
Fibröses Plaque	Homogen, signalreich
Kalkhaltiges Plaque	Heterogen, scharf begrenzt, überwiegend signalfrei mit signalreichen Binnenstrukturen



**Abb.7 (a,b):** Überwiegend fibröser Plaque in der OCT (a) und korrespondierende Veränderungen in der Histopathologie (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung) (b).

In der OCT stellt sich fibrotisches Gewebe zwischen drei und elf Uhr homogen signalreich dar (fib). Einzelne kalkhaltige Anteile (calc) erscheinen signalarm und scharf begrenzt. Bei sechs Uhr lässt sich der Abgang eines kleinen Seitenastes (SA) erkennen.

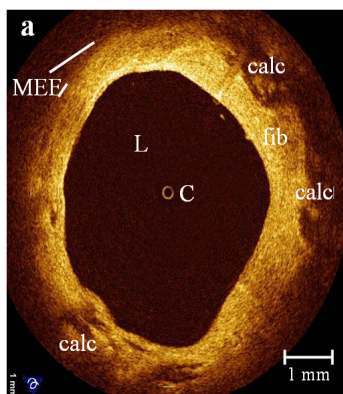
L = Lumen,  
C = OCT-Katheterartefakt



**Abb.8 (a,b):** Überwiegend lipidreicher Plaque in der OCT (a) und korrespondierende Veränderungen in der Histopathologie (HE -Färbung, 40-fache Vergrößerung) (b).

Zwischen drei und sechs Uhr lässt sich in der OCT lipidreiches Gewebe (lipid) als signalarmes und unscharf begrenztes Areal erkennen. Dieser Lipidplaque wird von einem fibrotischen Areal (fib) umgeben. Bei ein, acht und elf Uhr dominieren kalkreiche (calc) Areale.

L = Lumen,  
C = OCT-Katheterartefakt



**Abb.11 (a,b):** Überwiegend kalkhaltiger Plaque in der OCT (a) und korrespondierende Veränderungen in der Histopathologie (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung) (b).

Bei ein, drei, sechs und sieben Uhr fallen in der OCT kalkhaltige Plaques (calc) auf, die sich signalfrei bis signalarm und scharf begrenzt darstellen. Die signalreichen Binnenanteile entsprechen am ehesten Zonen nekrotischen Gewebes. Zum Lumen hin werden die Kalkanteile von signalreichem fibrotischem Gewebe (fib) umgeben.

MEE = Membrana elastica externa  
L = Lumen,  
C = OCT-Katheterartefakt



### 5.1.2 Qualitativer Vergleich: Statistische Ergebnisse

In der histopathologischen Auswertung wurden 241/469 (52%) Quadranten als überwiegend fibrotisch, 58/469 (12%) als überwiegend lipidreich und 170/469 (36%) als überwiegend kalkhaltig eingestuft.

In der Konsensusauswertung der OCT-Daten wurden 207/241 (86%) Quadranten als überwiegend fibrotisch, 47/58 (81%) als überwiegend lipidreich und 62/79 (82%) als überwiegend kalkhaltig eingestuft.

Die Sensitivität der OCT für die Erkennung von überwiegend fibrotischen Plaques lag bei 86%, für überwiegend lipidreiche Plaques bei 78% und für überwiegend kalkhaltige Plaques bei 84% .

Die Spezifitäten lagen bei 86% für überwiegend fibrotische Plaques, bei 93% für überwiegend lipidreiche Plaques und bei 95% für überwiegend kalkhaltige Plaques.

Die Gesamtübereinstimmung betrug 84%.

In der Inter- und Intraobserverübereinstimmung erzielte das OCT einen Kappa-Wert von  $\kappa=0,84$  bzw.  $\kappa=0,87$  ( jeweils  $p < 0,001$ ).

Beim Methodenvergleich zwischen OCT und Histopathologie ergab sich eine Übereinstimmung von  $\kappa = 0,74$  ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 3 und 4 geben einen zusammenfassenden Überblick über den qualitativen Vergleich atherosklerotischer Plaques zwischen OCT und Histopathologie.

**Table 3:** Häufigkeiten der qualitativen OCT-Messergebnisse mit der Vergleichsmethode Histopathologie an atherosklerotisch veränderten Unterschenkelarterienpräparaten *ex vivo*.

<b>Histopathologische Konsensusdiagnose</b>				
	<b>Fibrös (241)</b>	<b>Lipidreich (58)</b>	<b>Verkalkt (170)</b>	<b>Gesamt (469)</b>
<b>OCT Auswerter 1</b>				
Fibrös	207	10	23	240
Lipidreich	23	47	8	78
Verkalkt	11	1	139	151
<b>OCT Auswerter 2</b>				
Fibrös	206	17	17	240
Lipidreich	21	41	10	72
Verkalkt	14	0	143	157

**Table 4:** Vergleich der OCT-Signalkriterien mit der Histopathologie für atherosklerotische Plaques in Unterschenkelarterienpräparaten *ex vivo*.

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>positiver Vorhersagewert</b>	<b>negativer Vorhersagewert</b>
<b>OCT Konsensus</b>				
Fibrös (n=241)	86 (81-90)	86 (81-90)	87 (82-91)	85 (80-89)
Lipidreich (n=58)	78 (65-86)	93 (91-95)	63 (51-73)	97 (95-98)
Verkalkt (n=170)	84 (78-89)	95 (92-97)	90 (84-94)	91 (88-94)

Alle Datenangaben sind in Prozentwerten angegeben.  
Die Zahlen in Klammern entsprechen den 95% Konfidenzintervallen.

## 5.2 Quantitativer Vergleich

Für den quantitativen Vergleich der LA und VA konnten 50/50 (100%) Arteriensegmente verglichen werden.

Für die mittleren Lumenflächen (LA) erzielten die beiden Bildgebungsmodalitäten IVUS und OCT vergleichbare Werte ( $9,7 \pm 2,8 \text{ mm}^2$  vs.  $9,6 \pm 3,0 \text{ mm}^2$ ; n.s.).

Die Einzelwerte wiesen eine hohe Korrelation auf ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ) (Abb. 12). In der Bland-Altman Analyse ergab sich eine mittlere Unterschätzung der LA durch die OCT von  $0,1 \text{ mm}^2$  (2%) als auch eine Genauigkeit von  $\pm 1,7 \text{ mm}^2$  ( $p = 0,9$ ) (Abb. 13).

Die im IVUS und der OCT gemessenen mittleren Gefäßflächen (VA) unterschieden sich nicht signifikant ( $19,7 \pm 4,2 \text{ mm}^2$  vs.  $20,0 \pm 4,6 \text{ mm}^2$ ; n.s.). Sie wiesen eine sehr gute Übereinstimmung auf ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ) (Abb.14).

In der Bland-Altman Analyse fand sich eine mittlere Unterschätzung des OCT bezüglich der mittleren Gefäßfläche von  $0,3 \text{ mm}^2$  (1%) sowie eine Genauigkeit von  $2,3 \text{ mm}^2$ ;  $p < 0,001$  (Abb.15).

Im Rahmen der Berechnung der PA unterschied sich die für den IVUS und die OCT berechnete Plaquefläche nicht signifikant ( $10,0 \pm 1,8 \text{ mm}^2$  vs.  $10,4 \pm 1,9 \text{ mm}^2$ ; n.s.). Die Einzelwerte wiesen eine hohe Korrelation auf ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,01$ ). In der Bland-Altman-Analyse ergab sich für die PA eine mittlere Unterschätzung des OCT von  $0,4 \text{ mm}^2$  (4%). Die Genauigkeit lag bei  $2,3 \text{ mm}^2$ ;  $p < 0,01$ .

Die Intra- und Interobserverübereinstimmung lieferte weder für die LA noch für die VA signifikante Unterschiede ( $p > 0,05$  für alle Vergleiche).

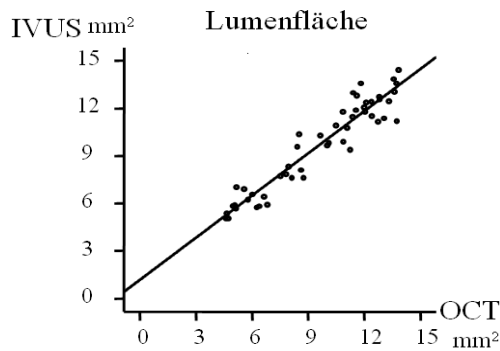
Tabelle 5 zeigt die OCT- und IVUS-Parameter des quantitativen Vergleichs.

## 5. Ergebnisse

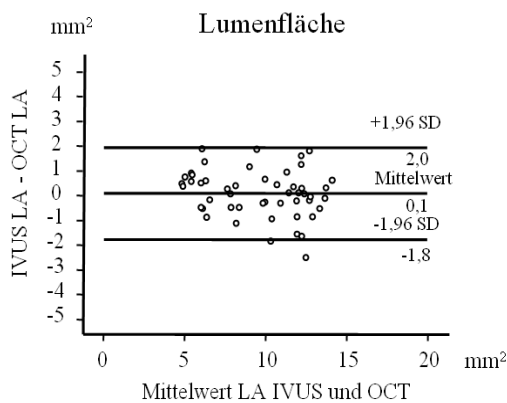
**Tabelle 5:** Quantitativer Vergleich der OCT- und IVUS-Parameter.

	mittlere Lumenfläche	mittlere Gefäßfläche	mittlere Plauefläche
<b>IVUS</b>			
Mittelwert	9,7 ± 2,8 mm <sup>2</sup>	19,7 ± 4,2 mm <sup>2</sup>	10,0 ± 1,8 mm <sup>2</sup>
Interobserver Übereinstimmung	r = 0,99	r = 0,99	r = 0,99
Intraobserver Übereinstimmung	r = 0,99	r = 0,99	r = 0,99
<b>OCT</b>			
Mittelwert	9,6 ± 3,0 mm <sup>2</sup> *	20,0 ± 4,6 mm <sup>2</sup> *	10,4 ± 1,9 mm <sup>2</sup> *
Interobserver Übereinstimmung	r = 1,0	r = 0,99	r = 0,99
Intraobserver Übereinstimmung	r = 1,0	r = 0,99	r = 0,99
Intermethoden Übereinstimmung	r = 0,95	r = 0,94	r = 0,80
Mean Bias	0,1 mm <sup>2</sup>	0,3 mm <sup>2</sup>	0,4 mm <sup>2</sup>
Präzision	1,7 mm <sup>2</sup>	2,3 mm <sup>2</sup>	2,3 mm <sup>2</sup>

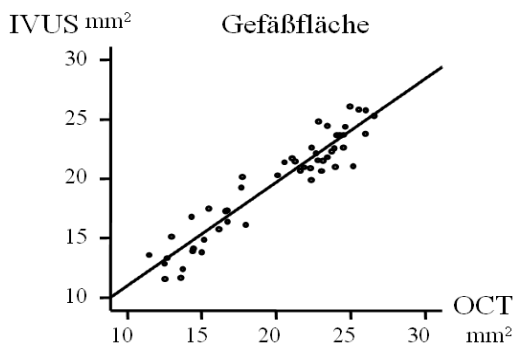
- r = Korrelationskoeffizient
- Korrelationen sind signifikant, wenn nicht anderweitig angezeigt.
- \* Vergleiche zwischen IVUS und den entsprechenden OCT Mittelwerten zeigen im t-Test statistische Unterschiede (p<0.001).



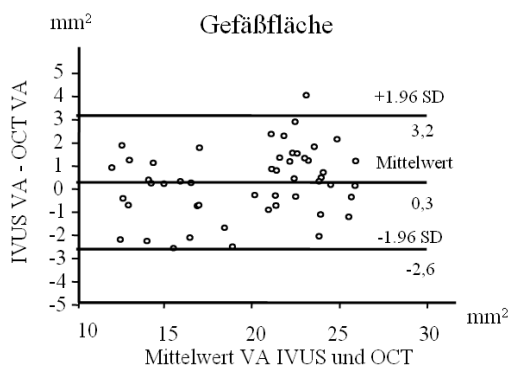
**Abb.12:** Lineare Regressionsanalyse der Gefäßlumenfläche (LA) aus den OCT- und IVUS-Daten.



**Abb.13:** Korrespondierendes Altman-Bland Streudiagramm. In diesem Diagramm werden auf der y-Achse [mm<sup>2</sup>] die Abweichungen der Differenzen aus der Gefäßlumenfläche (LA) der Unterschenkelarterienpräparate gemessen im OCT und im IVUS, gegen die Mittelwerte der Gefäßlumenfläche (LA) in IVUS und OCT auf der x-Achse [mm<sup>2</sup>] aufgetragen.



**Abb.14:** Lineare Regressionsanalyse der Gefäßgesamtfläche (VA) aus den OCT- und IVUS-Daten.



**Abb.15:** Korrespondierendes Altman-Bland Streudiagramm. In diesem Diagramm werden auf der y-Achse [mm<sup>2</sup>] die Abweichungen der Differenzen aus der Gefäßgesamtfläche (VA) der Unterschenkelarterienpräparate, gemessen in OCT und in IVUS, gegen die Mittelwerte der Gefäßgesamtfläche (VA) in IVUS und OCT auf der x-Achse [mm<sup>2</sup>] aufgetragen

## 6 Diskussion

Die Beurteilung des Wandaufbaus atherosklerotisch veränderter Arterien und die exakte Quantifizierung der Plaquelast sowie der Gefäßdimensionen ist eine wesentliche Voraussetzung für eine optimierte Behandlung der betroffenen Patienten. So konnten mehrere Studien an Koronararterien nachweisen, dass die als vulnerabel bezeichneten Plaques mit einem deutlich erhöhten Risiko zu rupturieren einhergehen und damit ein unerwünschtes kardiales Ereignis auszulösen (27); (96); (52). Solche Hochrisikoläsionen sind vor allem durch ein lipidreiches Zentrum („lipid core“) und eine nur dünne fibrotische Kappe („fibrous cap“) gekennzeichnet. Des Weiteren haben Untersuchungen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung gezeigt, dass ausgeprägte Gefäßwandverkalkungen das Interventionsergebnis negativ beeinflussen können (99). Neue interventionelle Verfahren, wie z.B. die Cutting-balloon Angioplastie, die Atherektomie oder die Hochdruckdilatation, zeigen erste positive Resultate bei derartigen Gefäßläsionen (1); (42). Um diesen Anforderungen zu entsprechen, muss eine neuartige intravaskuläre Bildgebungstechnik wie die katheterbasierte OCT in der Lage sein, zuverlässige quantitative Messungen der Lumenfläche (LA), der Gefäßfläche (VA) und der mittleren Plaquefläche (PA) zu liefern.

Es existieren bereits erste Untersuchungen zur Validierung der OCT für die Beurteilung unauffälliger und atherosklerotisch veränderter koronarer Arterien (72); (101); (51).

Die in dieser Dissertationsarbeit vorgestellten Daten zeigen erste systematische Untersuchungen zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der OCT in peripheren Gefäßen.

### 6.1 Atherosklerose – Qualitativer Vergleich

Im Rahmen des qualitativen Vergleichs konnten 29 Arteriensegmente (19%) aufgrund von Bild- oder Fixationsartefakten nicht mit in die Datenanalyse eingeschlossen werden. Diese Tatsache muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Da es sich bei der OCT um eine ganz neue Methode zur Darstellung atherosklerotischer Plaques handelt, wurde den Auswertern vor der eigentlichen Analyse ein Testdatensatz zur Verfügung gestellt. Dieser Testdatensatz wurde in einer Konsensusauswertung von

zwei erfahrenen Pathologen und zwei mit den OCT-Signalcharakteristika geübten Untersuchern ausgearbeitet und beschreibt eindeutige Signalkriterien für die Plaquequalitäten lipidreich, fibrös und kalkhaltig.

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die OCT eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich der Erkennung von überwiegend fibrösen (86%; 86%), lipidreichen (78%; 93%) und kalkhaltigen (84%, 95%) Plaques in den peripheren Unterschenkelarterienpräparaten aufweist. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten von Yabushita et al. (101) weitgehend überein, die in einer Untersuchung von Koronararterien zeigen konnten, dass die OCT in der Lage ist, mit einer hohen Genauigkeit zwischen den verschiedenen Plaquetypen (fibrös, lipidreich und kalkhaltig) zu differenzieren. Die hohe Interobserver und Intraobserverübereinstimmung in unserer Studie ( $\kappa=0,84$  bzw.  $\kappa=0,87$ ) ist ebenfalls mit den  $\kappa$ -Werten von Yabushita et al. vergleichbar ( $\kappa=0,88$  bzw.  $\kappa=0,91$ ). Damit ist ein wesentlicher Anspruch für den weiteren Einsatz der OCT *in vivo* nämlich die Erhebung reproduzierbarer Messwerte, erfüllt.

Eine mögliche Ursache für die bei Yabushita et al. gefundene höhere Sensitivität bei der Darstellung überwiegend lipidreicher Plaques könnte in Unterschieden in der biochemischen Zusammensetzungen atherosklerotischer Plaques in peripheren und koronaren Gefäßen zu finden sein. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass in unseren Untersuchungen jedem Quadranten nur die jeweils führende Plaquequalität zugeordnet wurde und damit viele gemischte fibrös-lipidhaltige Plaques eventuell als fibrös bewertet wurden.

In einer weiteren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe an koronaren Arterien *ex vivo* konnten die von anderen Arbeitsgruppen ermittelten Daten bezüglich der Sensitivität und Spezifität der OCT bei der Unterscheidung koronarer Plaques im Wesentlichen bestätigt werden (74); (101);(72).

### **6.2 Einschränkungen der OCT-Studien *ex vivo***

Bei der Bewertung unserer Ergebnisse mit den Präparaten peripherer Arterien *ex vivo* sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Zum einen kommt es in autoptischen Präparaten aufgrund des postmortalen Zerfalls zu Strukturveränderungen. Daher wurden die OCT-Untersuchungen in einen Zeitraum von maximal 4 Stunden nach Organentnahme bzw. Amputation durchgeführt, sodass der Einfluss eines

Gewebezerfalls zu vernachlässigen war. Eine weitere Einschränkung stellt die Auswahl der Unterschenkelarterienpräparate dar, in denen eine sehr hohe Prävalenz atherosklerotischer Veränderungen im Vergleich zu einem Normalkollektiv vorlag. Die statistischen Berechnungen sollten daher in diesem Kontext interpretiert werden. Schließlich handelt es sich bei der Atherosklerose um eine progressive Erkrankung, wodurch es zu Mischformen unterschiedlicher Plaques kommen kann. Da von den Auswertern lediglich die überwiegende Plaquequalität angegeben werden sollte, können einzelne Mischläsionen falsch kategorisiert worden sein. Schließlich kann die unterschiedliche axiale Schichtdicke der histopathologischen Schnitte (4  $\mu\text{m}$ ), der OCT (15  $\mu\text{m}$ ) und des IVUS (bis 300  $\mu\text{m}$ ) dazu führen, dass die Korrelation der einzelnen Schichten zueinander nicht immer exakt ist.

Eine Einschränkung der quantitativen Messungen mit der OCT stellt die im Vergleich zum IVUS geringere Eindringtiefe dar. Sie ist in nicht transparenten Geweben auf 1,5-2 mm begrenzt (30); (85). Dadurch könnte es sein, dass bei ausgeprägten atherosklerotischen Wandablagerungen die Dicke der Gefäßwand nicht komplett erfasst werden kann. Im Vergleich zum IVUS können also ausgeprägte exzentrische Wandveränderungen mit der OCT unter Umständen nicht vollständig vermessen werden.



### 6.3 Vorteile der OCT

Der größte Vorteil der OCT als Bildgebungstechnik liegt in ihrer extrem hohen Auflösung (68), die bis in den Mikrometerbereich (28); (41) reicht.

Mit dem in unserer Studie verwendeten OCT-System der Firma LightLab Imaging war es möglich, eine räumliche Auflösung von 15-20  $\mu\text{m}$  zu erzielen.

Aufgrund dieser einzigartigen Detailauflösung ist es mit der OCT als bisher einzigem bildgebendem Verfahren beispielsweise möglich, die dünne fibrotische Kappe eines vulnerable Plaques, also einer Hochrisikoläsion, darzustellen.

Ein weiterer Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS liegt in der Beurteilbarkeit der Gefäßwand hinter kalkhaltigen Plaques. Mit dem IVUS ist man zwar in der Lage, kalkhaltige Plaques zu erkennen, kann jedoch aufgrund der dorsalen Schallauslöschung keinerlei Aussagen über die Wandbeschaffenheit dorsal bzw. lateral des kalkhaltigen Plaques treffen. Mit der OCT ist es prinzipiell möglich, die Gefäßwand auch dorsal von kalkreichen Läsionen zu untersuchen und die Dicke der Gefäßwand exakt zu beurteilen.

Dasselbe gilt auch für Metallartefakte. Führen einzelne Stentstreben im IVUS zu teilweise ausgedehnten Signalauslöschungen, so ist man mit der OCT in der Lage, nahezu artefaktfrei gestentete Gefäßabschnitte bezüglich der Stentlage, der Adaptation der Stentstreben an die Gefäßwand und einer möglichen Re-/In-stent-Stenose zu beurteilen.

Einen weiteren Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS ist der kleine Sondendurchmesser von nur 0,4 mm. Dadurch ist es mit der OCT möglich, auch in kleine, distal gelegene Gefäßäste vorzudringen, die dem IVUS-Katheter, aufgrund seines verhältnismäßig großen Sondendurchmessers unzugänglich sind.

Des Weiteren weist die OCT im Gegensatz zum IVUS keine „ring-down“-Artefakte auf, da die Signalquelle und der Signaldetektor zwei unabhängige Elemente sind. Diese „ring-down“-Artefakte sind bei dem IVUS als verdunkelte Bildanteile in der Nähe des Transducers zu beobachten (68).

## 7 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Dissertation weisen darauf hin, dass die OCT das Potential hat, im Rahmen von klinischen Untersuchungen eingesetzt zu werden. Die weitere Entwicklung der OCT hängt jedoch von mehreren Faktoren ab. Zum einen muss die Methode sicher am Patienten anzuwenden sein, ohne diesen zu gefährden oder die Gesamtuntersuchungsdauer unverhältnismäßig zu verlängern. Außerdem müssen sich die Ergebnisse aus qualitativen und quantitativen *ex vivo* Studien durch kontrollierte klinische Studien bestätigt werden. Schließlich muss nachgewiesen werden, dass mit der OCT im Vergleich zu den etablierten diagnostischen Methoden, wie dem IVUS, zusätzliche Informationen gewonnen werden können, die unmittelbar zu einer Optimierung des therapeutischen Vorgehens für den Patienten führen.

Seit April 2005 besitzt die OCT in Europa die Zulassung für die Untersuchung von Koronararterien. Bisher gibt es nur wenige ausgewählte Zentren, die ein OCT-Gerät zur Verfügung haben. Eine besondere Herausforderung der OCT für die Anwendung *in vivo* stellt die derzeit fehlende Möglichkeit dar, mit dem verwendeten Infrarotsignal Blut unmittelbar zu durchdringen. Aufgrund der Brechungsunterschiede zwischen Erythrozyten und Blutplasma muss deshalb für die Dauer der Untersuchung eine Blutleere geschaffen werden (9). Dafür wurde ein spezieller, doppellumiger Niederdruckballonkatheter entwickelt, mit dem eine temporäre proximale Okklusion möglich ist. Gleichzeitig erfolgt eine Spülung des Gefäßlumens mit Spüllösung (physiologische Kochsalzlösung oder Ringer-Lactat-Lösung). Erste Untersuchungen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnten die prinzipielle Durchführbarkeit der OCT nachweisen (44); (45); (46). Inwieweit die temporäre Okklusion in der klinischen Routine praktikabel ist, müssen Studien an größeren Patientenkollektiven nachweisen.

### 7.1 OCT – „Vulnerables Plaque“

Der Begriff des „vulnerablen Plaques“ beschreibt eine Gruppe von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen, die zur Ruptur neigen und damit thromboembolische Komplikationen auslösen können. Verschiedene Autoren definieren diese Läsionen mit erhöhter Rupturgefahr als „thin-cap fibroatheroma“ (TCFA). Morphologisch sind diese

TCFAs aus einem 2-17 mm langen nekrotischen Kern mit einer darüber liegenden dünnen fibrotischen Kappe (<65  $\mu\text{m}$ ) aufgebaut. Diese Kappe besteht aus extrazellulärem Kollagen Typ I, glatten Muskelzellen und Makrophageninfiltrationen (67); (96).

Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass die mechanische Belastung eines atherosklerotischen Plaques massiv zunimmt, sobald die Dicke der fibrotischen Kappe 150 $\mu\text{m}$  unterschreitet (53); (55). Mehr als 95% der rupturierten Plaques weisen eine Kappendicke von unter 65 $\mu\text{m}$  ( $\pm 2$  SD) auf.

Die Erforschung des „vulnerablen Plaques“ hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht (56); (96). Damit rückt das Ziel der modernen Gefäßmedizin, rupturgefährdete Läsionen frühzeitig zu diagnostizieren und dadurch thromboembolische Komplikationen verhindern zu können, näher.

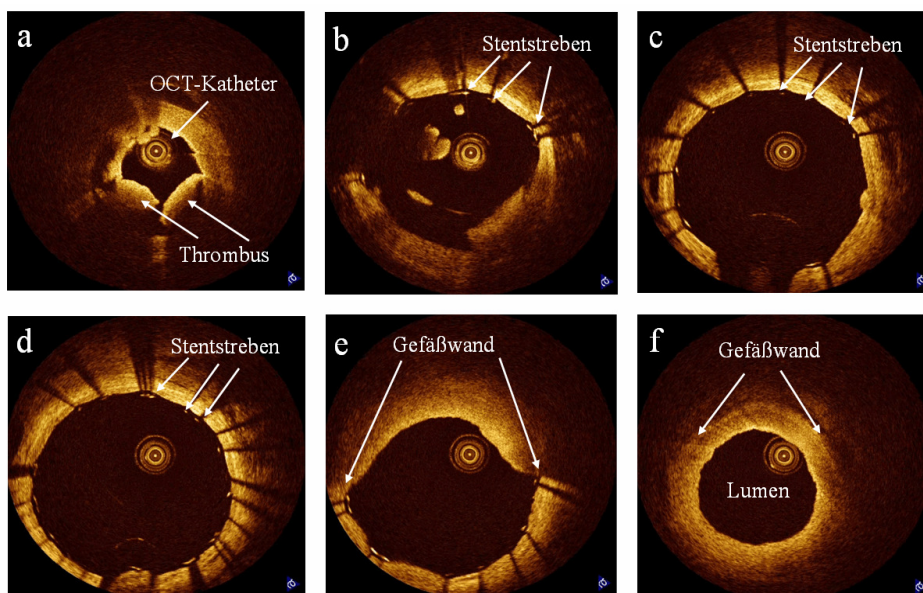
Aufgrund ihrer extrem hohen Detailauflösung von bis zu 15  $\mu\text{m}$  und des hohen Gewebekontrastes sowie der Möglichkeit einer Bildgebung in Echtzeit, bietet die OCT die notwendigen Voraussetzungen, derartige Hochrisikoläsionen darzustellen und diese bezüglich ihres Rupturrisikos zu beurteilen. Dabei ist die OCT beispielsweise in der Lage die Dicke der fibrotischen Kappe quantitativ zu vermessen. Zusätzlich ist es mittels dieser hochauflösenden katheterbasierten Bildgebungstechnik möglich, medikamentöse oder interventionelle Therapieverläufe durch wiederholte OCT-Messungen zu beurteilen. Tearney et al. konnten in einer experimentellen Studie sogar zeigen, dass mit der OCT die Bestimmung des Makrophagengehaltes aktivierter Plaques möglich sind, die bei der Destabilisierung von Hochrisikoläsionen eine entscheidene Rolle spielen(94).

### **7.2 OCT – Interventionelle Therapie**

Die OCT als hochauflösende invasive katheterbasierte Bildgebungstechnik, besitzt ein großes Potential in der Überwachung und damit der Optimierung interventioneller Prozeduren in Echtzeit. Die OCT ist zum einen in der Lage, die Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques und deren Rupturrisiko zu beurteilen, zum anderen lassen sich die Gefäßdimensionen reproduzierbar quantifizieren. Aufgrund des geringen Sondendurchmessers von nur 0,4 mm ist die OCT beispielsweise geeignet, während der Durchführung einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) oder einer

Stentimplantation die Behandlung unter Sichtkontrolle durchführen zu können. Damit lässt sich der Erfolg einer interventionellen Therapie direkt in Echtzeit überwachen. Dadurch könnte das unvermeidliche Barotrauma der Gefäßwand im Rahmen der Intervention reduziert werden, was wiederum zu einer niedrigeren Restenoserate führt. Ein weiteres Einsatzgebiet der OCT könnte auch in der Implantation von bioresorbierbaren Polymer- oder Magnesiumstents liegen, da diese bis dato nahezu ohne Sichtkontrolle implantiert werden müssen. Voraussetzung für den Einsatz der OCT im Rahmen einer Intervention wird allerdings sein, dass die OCT-Messsonden stabiler und besser steuerbar werden und direkt als Führungsdraht verwendet werden können. Damit würde das zusätzliche Einwechseln der OCT-Messsonde entfallen und sich die Untersuchungszeit verkürzen.

**Abb.16 (a-f):** Implantation einer Gefäßendoprothese (Stent) in ein steniosiertes Gefäß unter OCT-Kontrolle in Echtzeit in einem Unterschenkelpräparat *ex vivo*.



**(a-b):** Zunächst (von 4 – 12 Uhr) zeigen sich deutliche Thrombusanteile im Gefäßquerschnitt. Diese absorbieren das OCT-Signal und machen eine Bildgebung der dahinter liegenden Gefäßwandschichten unmöglich.

**(b-e):** Manometergesteuerte Entfaltung des Stents unter OCT-Sichtkontrolle. Die einzelnen Stentstreben erzeugen nur geringe Auslöschungsartefakte, sodass die Adaptation an die Gefäßwand optimal werden kann.

**(f):** Distal des Stents ist wieder eine Abnahme des Gefäßlumens zu erkennen.

### 7.3 OCT – Weitere innovative Ansätze zum Einsatz

Eine wesentliche technische Weiterentwicklung der OCT stellt die sogenannte „**Fourier Domain“-Technik (FD)** dar. Man unterscheidet eine „Spectral domain“- (SOCT) und eine „Frequency domain“-Technik (optical frequency domain imaging, OFDI). Die FD-Verfahren ermöglichen, dass die vollständige Tiefeninformation akquiriert werden kann, ohne dabei einen beweglichen Referenzspiegel zu benötigen. Dadurch wird theoretisch eine bis zu 1000fach erhöhte Geschwindigkeit der Bildakquisition möglich. Die SOCT benutzt zur Unterteilung des SLED-Signals in einzelne Frequenzen ein Hochfrequenz-Spektrometer. Bei der OFDI wird dies durch eine stimulierbare engbandige Laserquelle erreicht. Anschließend wird bei beiden Methoden mit Hilfe der Fourier-Transformation die Frequenz- in die Tiefeninformation umgewandelt. Schnelle, empfindliche Kameras und moderne Hochleistungsrechner ermöglichten erst die Verfügbarkeit dieser Verfahren. Die Eindringtiefe sowie die räumliche Auflösung sind dabei mit der klassischen OCT-Technologie („time-domain“-OCT), TD-OCT identisch.

Bouma et al. haben am Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, eine OFDI-Bildgebungssonde entwickelt, mit der eine Gefäßstrecke von 5 cm in vier Sekunden gescannt werden kann. Die TD-OCT benötigt dafür 30 Sekunden. Um eine temporäre Blutleere zu erzeugen, die für diese auf Infrarotlicht basierende Bildgebungstechnik unabdingbar ist, wurden nur 60-80 ml Kochsalzlösung benötigt. Damit kann also auf eine potentiell die Gefäßwand gefährdende Okklusion verzichtet werden.

Die **OCT-Elastographie (OCE)** beruht auf denselben Prinzipien wie die IVUS-Elastographie, d.h. sie misst das relative Ausmaß der lokalen Elastizität der Arterienwand und setzt dieses zu den mechanischen Eigenschaften des Gewebes in Beziehung. Die OCE erzielt damit eine bis zu 10-fach höhere räumliche Auflösung (44). Dadurch können geometrische Struktur und Qualität der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen, z.B. auch die Einschätzung der Rupturgefahr eines vulnerablen Plaques detaillierter erfasst werden als dies mittels IVUS-Elastographie möglich ist (16).

Die **OCT-Spektroskopie** benützt breitbandige Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlängenbereiche. Dadurch ist es möglich, das zurückgestreute bzw. reflektierte Lichtsignal für jedes einzelne Pixel zu bestimmen (61). Sie ist in der Lage, sowohl Gewebeklassifizierungen durchzuführen als auch Stoffwechselfvorgänge, wie z.B. die Beurteilung der Oxygenierung von Hämoglobin, zu messen und zu quantifizieren (26).

Die **OCT-Dopplerflussmessung** liefert zusätzlich zur rein visuellen Information weitere Daten über die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten. Dies wird dadurch erzielt, dass mehrere, zeitlich aufeinander folgende Schnittbilder an derselben Stelle im Gefäß anfertigt und damit die lokale Verschiebung des von den fließenden Erythrozyten zurückgestreuten Lichtsignals zur Geschwindigkeitsmessung herangezogen werden (Doppler-OCT, DOCT). Die DOCT hat sich in den letzten Jahren vor allem in der Ophthalmologie zu einem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel entwickelt (17); (43); (100). Sie besitzt die Fähigkeit, quantitative Messungen der Kapillardichte durchzuführen und damit rupturgefährdete Plaques zu erfassen.

Bei der **OCT-Polarisationsbildgebung (PS-OCT)** wird die Fähigkeit kollagener Fasern zur Doppelbrechung genutzt. Hierbei werden Polarisationsveränderungen des reflektierten Lichtsignales gemessen, die Rückschlüsse über die Kollagenkonzentration im Gewebe erlauben (58). Die PS-OCT kam bereits in der Befunderhebung osteoarthrotischer Knorpel bezüglich der Auflösung und Zerstörung kollagener Fasern *ex vivo* und *in vivo* zum Einsatz (37).

Auch in der Darstellung vulnerabler Plaques kann die PS-OCT eine wesentliche Rolle spielen. Dabei ist es insbesondere möglich, die Dicke der fibrotischen Kappe zu vermessen, die mit der Rupturgefahr eines vulnerablen Plaques zu korrelieren scheint (9-11).

Die **molekulare kontrastverstärkte OCT** stellt eine weitere faszinierende Idee dar. Dabei wird die OCT-Bildgebung mit molekularen Kontrastmitteln kombiniert, um die optischen Streueigenschaften des zu untersuchenden Gewebes zu verbessern. Prinzipiell zielt die Anwendung derartiger Marker auf die Diagnostik früh invasiver Tumorstadien ab, jedoch ist prinzipiell auch vorstellbar, dass entzündliche und damit makrophagenhaltige vulnerable Plaques besser detektiert werden können.

## 8 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen auf dem Boden der Atherosklerose stellen derzeit die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in den Industrieländern dar. Neben der koronaren Herzerkrankung (KHK) und dem Schlaganfall entwickelt sich die Verschlusskrankheit der Extremitätenversorgenden Arterien (AVK) zu einer zunehmenden sozioökonomischen Herausforderung. Allein in Deutschland sind etwa 4-5 Mio. Patienten betroffen. Aufgrund der Altersstruktur unserer Bevölkerung ist zu erwarten, dass die Anzahl der an einer AVK erkrankten Patienten bis zum Jahr 2030 Zuwachsraten von über 30 Prozent aufweisen wird. Die Klinik einer manifesten AVK (Claudicatio intermittens, kritische Extremitätenischämie mit Gewebedefekten, Extremitätenamputation) hat je nach Ausprägung zum Teil massive Auswirkungen auf den betroffenen Patienten, verbunden mit zum Teil drastischer Einschränkung der Mobilität und damit der Lebensqualität.

Neben modernen gefäßchirurgischen Revaskularisationsverfahren wurden in den letzten Jahren vor allem radiologisch-interventionelle Techniken weiterentwickelt, die zu einer minimalinvasiven, extremitätenerhaltenden Therapie beitragen. An Beispielen sind aufzuführen: die Behandlungen kleinster Unterschenkelarterien mit so genannten „Small vessel balloons“, die „Cutting-balloon“-Angioplastie, die Kryoablation und die Atherektomie. Gerade für diese modernen Verfahren ist das Wissen über die Zusammensetzung atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen (Plaques) sowie die exakte Vermessung der Gefäßdimensionen von großer Bedeutung für eine optimierte und individualisierte Behandlungsplanung.

Die **katheterbasierte optische Kohärenztomographie (OCT)** stellt eine neue intravaskuläre Bildgebungstechnik dar, die in der Lage ist, Gefäße von intraluminal mit einer der Histologie vergleichbaren Auflösung von 15 µm darzustellen. Die Detailauflösung der OCT liegt damit um den Faktor zehn höher, als für den bisher als Goldstandard geltenden intravaskulären Ultraschall (IVUS). Basierend auf dem Prinzip der Interferometrie verwendet die OCT eine breitbandige Lichtquelle, die elektromagnetische Wellen im nahen infraroten Spektralbereich (NIR, 800-1400 nm) abstrahlt. Durch die Streuung an nicht transparenten Strukturen und die Überlagerung

mit einem Referenzstrahl wird anschließend ein Bildsignal erzeugt, welches sich als Schnittbild darstellen lässt. Die eigentliche OCT-Messsonde hat dabei einen Durchmesser von nur 0,4 mm. Erste experimentelle Arbeiten an Koronararterien-Präparaten konnten zeigen, dass die OCT in der Lage ist, die einzelnen Bestandteile atherosklerotischer Plaques zu differenzieren und Gefäßdimensionen, wie die maximale Gefäßlumenfläche exakt zu bestimmen. Systematische Untersuchungen peripherer Arterien liegen bisher noch nicht vor.

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es, die Anwendbarkeit und das diagnostische Potential der OCT in der Darstellung und Vermessung atherosklerotischer Plaques in peripheren Unterschenkelarterien *ex vivo* zu evaluieren.

Im ersten Teil der Studien wurde dazu in einem standardisierten Versuchsaufbau ein **qualitativer** Vergleich der OCT-Signalcharakteristika mit der Histopathologie durchgeführt. Unterschieden wurden die wesentlichen Bestandteile atherosklerotischer Plaques; lipidreich, fibrös und kalkhaltig.

Der zweite Teil der Studien befasste sich mit **quantitativen** Messungen. Dazu wurden die Gefäßgesamtfläche (VA), das Gefäßlumen (LA) und die Plaqueläche (PA) mit der OCT berechnet und die Ergebnisse mit dem Referenzstandard IVUS verglichen. Der Schwerpunkt der statistischen Auswertung lag auf der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der mittels der OCT erhobenen Daten.

Für den qualitativen Vergleich der OCT-Signalkriterien mit der Histopathologie standen 121 Arteriensegmente aus 15 Unterschenkelamputaten zur Verfügung. Um die Genauigkeit der Auswertung zu erhöhen, wurde jedes Arteriensegment zusätzlich in vier symmetrische Quadranten unterteilt. Insgesamt konnten somit 469 von 484 Quadranten (97%) ausgewertet werden. Dabei zeigten überwiegend fibrotische Plaques eine Homogenisierung des OCT-Signals mit hohen Helligkeitswerten. Überwiegend lipidreiche Plaques zeichneten sich durch ein intermediäres OCT-Signal mit fließendem Übergang in das angrenzende Gewebe aus. Überwiegend kalkhaltige Plaques stellten sich mit der OCT nahezu signalfrei mit scharfen Begrenzungen dar.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten für die Differenzierung unterschiedlicher Plaquebestandteile lagen zwischen 78% und 93% für überwiegend lipidreiche Plaques, bei 86% für überwiegend fibröse Plaques und zwischen 84% und 95% für überwiegend kalkhaltige Plaques. Die Gesamtübereinstimmung betrug 84%.



Die Inter- und Intraobserverübereinstimmung für die OCT war sehr gut und lag bei kappa-Werten von  $\kappa=0,84$  und  $\kappa=0,87$  (jeweils  $p<0,001$ ). Der Methodenvergleich zwischen der OCT und der Histopathologie ergab eine gute Übereinstimmung ( $\kappa=0,74$ ;  $p<0,001$ ).

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen von atherosklerotisch veränderten Koronararterien, in denen die unterschiedlichen Plaquebestandteile mittels der OCT bestimmt und die Ergebnisse mit der Histopathologie verglichen wurden (11, 68, 93, 101). Dabei sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit den Daten dieser Studien vergleichbar und zeigen, dass bei atherosklerotisch veränderten Unterschenkelarterien die gleichen OCT-Signalcharakteristika anwendbar sind wie bei den Koronararterien. Die in unserer Arbeit gemessenen höheren Sensitivitäten für überwiegend fibröse Plaques in den Unterschenkelarterien kommen am ehesten dadurch zustande, dass bei den Untersuchungen der Koronararterien auch altersentsprechend unauffällige Präparate mit einbezogen wurden. Aufgrund des fließenden Übergangs zwischen altersentsprechend normaler Wandstruktur und Veränderungen im Rahmen einer frühen Intimafibrose, war daher in der Untersuchung von Yabushita et al. nicht immer eine eindeutige Einordnung möglich. Die in unseren Untersuchungen etwas geringere Sensitivität in der Diagnose überwiegend lipidreicher Plaques liegt am ehesten daran, dass in fast allen untersuchten Arteriensegmenten kleinste Kalkstrukturen vorhanden waren, die Auswerter sich jedoch für die jeweils überwiegende Plaquequalität entscheiden mussten.

Für den quantitativen Vergleich der OCT-Messwerte mit dem Referenzstandard IVUS konnten insgesamt 50 Arteriensegmente herangezogen werden. Auf einen quantitativen Vergleich mit den histopathologischen Daten wurde verzichtet, da es durch Fixations- und Schrumpfungartefakte während der histopathologischen Aufarbeitung zu Messfehlern kommen kann (87).

Die mittlere Lumenfläche (LA) war für den IVUS und die OCT vergleichbar ( $9,7 \pm 2,8 \text{ mm}^2$  vs.  $9,6 \pm 3,0 \text{ mm}^2$ ; n.s.). Die Einzelwerte wiesen eine sehr gute Korrelation auf ( $r=0,95$ ;  $p<0,001$ ). Die Analyse der Streudiagramme nach Bland-Altman ergab eine mittlere Unterschätzung der LA durch die OCT von  $0,1 \text{ mm}^2$  (2%) sowie eine Genauigkeit von  $\pm 1,7$  ( $p=0,9$ ). Auch die mittleren Gefäßflächen (VA) unterschieden sich zwischen dem IVUS und der OCT nicht signifikant ( $19,7 \pm 4,2 \text{ mm}^2$  vs.  $20,0 \pm 4,6 \text{ mm}^2$ ; n.s.) und wiesen eine sehr gute Übereinstimmung auf ( $r=0,94$ ;  $p<0,001$ ). Für die

Gefäßfläche fand sich in der Bland-Altman Analyse eine mittlere Unterschätzung des OCT von  $0,3 \text{ mm}^2$  (1%) und eine Genauigkeit von 2,3 ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Plauefläche (PA) berechnete sich aus der Differenz der Gefäßfläche und der Lumenfläche, da bei bestehender Atherosklerose davon auszugehen ist, dass in einem Gefäßquerschnitt die gesamte Gefäßwand durch die Erkrankung verändert ist. Dabei unterschied sich die für den IVUS und die OCT berechnete Plauefläche nicht signifikant ( $10,0 \pm 1,8 \text{ mm}^2$  vs.  $10,4 \pm 1,9 \text{ mm}^2$ ; n.s.). Die Einzelwerte wiesen eine gute Korrelation auf ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,01$ ). Für die Plauefläche fand sich in der Bland-Altman Analyse eine mittlere Unterschätzung des OCT von  $0,4 \text{ mm}^2$  (4%) und eine Genauigkeit von 2,3 ( $p < 0,01$ ). Die Intra- und Interobserverübereinstimmung zeigte sowohl für die Lumen- als auch für die Gefäßwandfläche keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,10$  für alle Vergleiche).

Damit konnten wir zeigen, dass die mit der OCT ermittelten Werte sehr gut mit denen des IVUS übereinstimmen. Es ergaben sich keine systematische Über- oder Unterschätzung. Die minimale, jedoch signifikante Unterschätzung der Lumenfläche durch die OCT stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Diaz-Sandoval et al. überein (21) und lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass der IVUS-Katheter nicht speziell auf Kochsalzlösung geeicht wurde. Durch die unterschiedliche Schalleitung in Blut und Kochsalzlösung ( $1565 \text{ m/sec}$  vs.  $1480 \text{ m/sec}$  @  $298 \text{ K}$ ) kann es daher zu einer Überschätzung der gemessenen Werte um bis zu 5% kommen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass die OCT das Potenzial hat, atherosklerotische Plaques hinsichtlich ihrer Zusammensetzung zu klassifizieren und quantitative Messungen der Gefäßdimensionen durchzuführen.

Ein wesentlicher Vorteil der OCT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren stellt dabei die einzigartige Detailauflösung von  $15 \text{ }\mu\text{m}$  dar. Zusammen mit dem hohen Gewebekontrast erscheint die OCT geeignet, so genannte „vulnerable“ Plaques zu detektieren. Derartige Hochrisikoläsionen, die durch Einriss an der Oberfläche zu einem thromboembolischen Ereignis führen können, weisen morphologisch eine dünne fibröse Kappe von unter  $65 \text{ }\mu\text{m}$  Dicke mit einem lipidreichen Zentrum auf.

Ein limitierender Faktor der OCT stellt die auf 1,5 bis 2 mm begrenzte Eindringtiefe in nicht-transparentem Gewebe dar. Diese kann dazu führen, dass bei ausgedehnten exzentrischen Plaques die Dicke der Gefäßwand nicht komplett erfasst wird. Dieses Problem trat jedoch aufgrund der geringen Lumen- und Gefäßwanddurchmesser der

Unterschenkelarterien-präparate in unseren Untersuchungen nicht auf.

Ein wesentlicher Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS ist die Möglichkeit, durch kalkhaltige Gefäßwandveränderungen „hindurchzuschauen“ zu können. Der IVUS ist zwar in der Lage, kalkhaltige Plaques zu detektieren, kann jedoch keinerlei Aussagen über die Wandbeschaffenheiten dorsal von kalkhaltigen Strukturen treffen, da diese zu einer Schallauslöschung führen. Zudem haben erste Untersuchungen von metallhaltigen Endoprothesen (Stents) nachgewiesen, dass die OCT nur eine geringe Anfälligkeit gegenüber metallischen Artefakten zeigt. Zusammen mit dem geringen Sondendurchmesser von nur 0,4 mm sollte beispielsweise die Beurteilung der Adaptation der Stentstreben an die Gefäßwand und die Beurteilung des Behandlungserfolges in Echtzeit technisch möglich sein.

Eine wesentliche Einschränkung für einen breiteren Einsatz der OCT während minimalinvasiver Untersuchungen *in vivo* stellt derzeit die Notwendigkeit einer temporären Okklusion dar. Aufgrund der Brechungsunterschiede zwischen Erythrozyten und Blutplasma ist die OCT mit der verwendeten Wellenlänge des Lichtsignals nicht in der Lage, durch Blubestandteile hindurch zu untersuchen. Deshalb muss für die Dauer der Untersuchung eine Blutleere geschaffen werden. Dafür wurde ein spezieller, doppelummiger Niederdruckballonkatheter entwickelt, mit dem eine temporäre proximale Okklusion möglich ist. Gleichzeitig erfolgt eine Spülung des Gefäßlumens mit Spüllösung (physiologische Kochsalzlösung oder Ringer-Lactat-Lösung). Erste Untersuchungen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnten die prinzipielle Durchführbarkeit der OCT nachweisen (44-46). Inwieweit die temporäre Okklusion in der klinischen Routine praktikabel ist, müssen Studien an größeren Patientenkollektiven nachweisen. Technische Weiterentwicklungen wie die „Optical frequency domain imaging“ (OFDI) sollten es zukünftig ermöglichen, auf die temporäre Okklusion verzichten zu können, da bereits eine geringe Menge Spülflüssigkeit genügt, das Untersuchungsgebiet blutfrei zu bekommen.

Zusammenfassend stellt die OCT eine faszinierende, neue, katherterbasierte Bildgebungsmethode dar, die aufgrund der hohen Detailauflösung das Potenzial besitzt, das Verständnis der Dynamik atherosklerotischer Läsionen zu verbessern, therapeutische Konzepte zu optimieren und den Behandlungserfolg einer Gefäßintervention direkt zu dokumentieren.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 38 (3): 672-9, 2001.
2. Antignani PL. Treatment of chronic peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol* 1 (2): 205-16, 2003.
3. Association AH. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update. 2004.
4. Baumgartner I. Systemic antiatherosclerotic treatment for the peripheral arterial occlusive disease patient. *Expert Opin Pharmacother* 6 (13): 2181-92, 2005.
5. Baumgartner I, Schainfeld R, Graziani L. Management of peripheral vascular disease. *Annu Rev Med* 56: 249-72, 2005.
6. Becker CR, Wintersperger B, Jakobs TF. Multi-detector-row CT angiography of peripheral arteries. *Semin Ultrasound CT MR* 24 (4): 268-79, 2003.
7. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1 (8476): 307-10, 1986.
8. Boppart SA, Brezinski ME, Bouma BE, Tearney GJ, Fujimoto JG. Investigation of developing embryonic morphology using optical coherence tomography. *Dev Biol* 177 (1): 54-63, 1996.
9. Brezinski M, Saunders K, Jesser C, Li X, Fujimoto J. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 103 (15): 1999-2003, 2001.
10. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma B, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG. Optical biopsy with optical coherence tomography. *Ann N Y Acad Sci* 838: 68-74, 1998.
11. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 77 (1): 92-3, 1996.
12. Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ, Boppart SA, Bouma BE, Hee MR, Weyman AE, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart* 77 (5): 397-403, 1997.
13. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *Bmj* 326 (7389): 584-8, 2003.

14. Carpenter JP, Baum RA, Holland GA, Barker CF. Peripheral vascular surgery with magnetic resonance angiography as the sole preoperative imaging modality. *J Vasc Surg* 20 (6): 861-9; discussion 869-71, 1994.
15. Cavendish JJ, Safani M. Role of antiplatelet therapy in cardiovascular disease III: Peripheral arterial disease. *Curr Med Res Opin* 20 (11): 1851-5, 2004.
16. Chau AH, Chan RC, Shishkov M, MacNeill B, Iftimia N, Tearney GJ, Kamm RD, Bouma BE, Kaazempur-Mofrad MR. Mechanical analysis of atherosclerotic plaques based on optical coherence tomography. *Ann Biomed Eng* 32 (11): 1494-503, 2004.
17. Chen Z, Milner TE, Dave D, Nelson JS. Optical Doppler tomographic imaging of fluid flow velocity in highly scattering media. *Opt Lett* 22 (1): 64-6, 1997.
18. Clagett GP, Krupski WC. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 108 (4 Suppl): 431S-443S, 1995.
19. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M. Peripheral arterial disease symptom subtype and walking impairment. *Vasc Med* 10 (3): 177-83, 2005.
20. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 2 (3): 221-6, 1997.
21. Diaz-Sandoval LJ, Bouma BE, Tearney GJ, Jang IK. Optical coherence tomography as a tool for percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 65 (4): 492-6, 2005.
22. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172 (1): 95-105, 2004.
23. Dorenbeck U, Seitz J, Volk M, Strotzer M, Lenhart M, Feuerbach S, Link J. Evaluation of arterial bypass grafts of the pelvic and lower extremities with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography: comparison with digital subtraction angiography. *Invest Radiol* 37 (2): 60-4, 2002.
24. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 31 (1 Pt 2): S1-S296, 2000.
25. Edwards AJ, Wells IP, Roobottom CA. Multidetector row CT angiography of the lower limb arteries: a prospective comparison of volume-rendered techniques and intra-arterial digital subtraction angiography. *Clin Radiol* 60 (1): 85-95, 2005.
26. Faber DJ, Mik EG, Aalders MC, van Leeuwen TG. Light absorption of (oxy-)hemoglobin assessed by spectroscopic optical coherence tomography. *Opt Lett* 28 (16): 1436-8, 2003.

27. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 92 (3): 657-71, 1995.
28. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 21 (11): 1361-7, 2003.
29. Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, Bouma BE, Pitris C, Brezinski ME. High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart* 82 (2): 128-33, 1999.
30. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1 (9): 970-2, 1995.
31. Gokce N, Keaney JF, Jr., Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, Leeuwenburgh C, Heinecke JW, Vita JA. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99 (25): 3234-40, 1999.
32. Golledge J. Lower-limb arterial disease. *Lancet* 350 (9089): 1459-65, 1997.
33. Harpel PC, Hermann A, Zhang X, Ostfeld I, Borth W. Lipoprotein(a), plasmin modulation, and atherogenesis. *Thromb Haemost* 74 (1): 382-6, 1995.
34. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliavito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113 (3): 325-32, 1995.
35. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Zaman AG, Corti R, Fallon JT, Badimon JJ. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 105 (8): 993-8, 2002.
36. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Zaman AG, Schechter C, Osende JI, Rodriguez OJ, Fayad ZA, Fallon JT, Badimon JJ. Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance imaging: an in vivo study in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 37 (4): 1149-54, 2001.
37. Herrmann JM, Pitris C, Bouma BE, Boppart SA, Jesser CA, Stamper DL, Fujimoto JG, Brezinski ME. High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol* 26 (3): 627-35, 1999.
38. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama* 286 (11): 1317-24, 2001.
39. Hitzenberger C, Menedoht K, Fercher AF. [Laser optic measurements of the axial length of the eye]. *Fortschr Ophthalmol* 86 (2): 159-61, 1989.

40. Huang D, Li Y, Radhakrishnan S. Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. *Ophthalmol Clin North Am* 17 (1): 1-6, 2004.
41. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 254 (5035): 1178-81, 1991.
42. Ito S, Itoh M, Suzuki T. Intracoronary imaging with optical coherence tomography after cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol* 17 (7): 369-70, 2005.
43. Izatt JA, Kulkarni MD, Yazdanfar S, Barton JK, Welch AJ. In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography. *Opt Lett* 22 (18): 1439-41, 1997.
44. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 39 (4): 604-9, 2002.
45. Jang IK, Tearney G, Bouma B. Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 104 (22): 2754, 2001.
46. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 111 (12): 1551-5, 2005.
47. Jesser CA, Boppart SA, Pitris C, Stamper DL, Nielsen GP, Brezinski ME, Fujimoto JG. High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. *Br J Radiol* 72 (864): 1170-6, 1999.
48. Khilnani NM, Winchester PA, Prince MR, Vidan E, Trost DW, Bush HL, Jr., Watts R, Wang Y. Peripheral vascular disease: combined 3D bolus chase and dynamic 2D MR angiography compared with x-ray angiography for treatment planning. *Radiology* 224 (1): 63-74, 2002.
49. Kimura BJ, Bhargava V, DeMaria AN. Value and limitations of intravascular ultrasound imaging in characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Am Heart J* 130 (2): 386-96, 1995.
50. Klauss V, Mudra H, Uberfuhr P, Theisen K. Intraindividual variability of cardiac allograft vasculopathy as assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 76 (7): 463-6, 1995.
51. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 69 (8): 903-7, 2005.

52. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (10): 1859-67, 1997.
53. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, Lark MW, Libby P. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (8): 1070-3, 1996.
54. Lehner K, Blasini R, Gerhardt P, Siewert RJ. [Intravascular ultrasound. Methods and diagnostic significance]. *Rontgenpraxis* 43 (11): 413-9, 1990.
55. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 71 (4): 850-8, 1992.
56. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, Houser SL, Aretz HT, DeJoseph D, Halpern EF, Tearney GJ. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 44 (5): 972-9, 2004.
57. Marks J, King TA, Baele H, Rubin J, Marmen C. Popliteal-to-distal bypass for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 15 (5): 755-9; discussion 759-60, 1992.
58. Martin SD, Patel NA, Adams SB, Jr., Roberts MJ, Plummer S, Stamper DL, Brezinski ME, Fujimoto JG. New technology for assessing microstructural components of tendons and ligaments. *Int Orthop* 27 (3): 184-9, 2003.
59. Meissner OA, Rieger J, Rieber J, Klauss V, Siebert U, Tato F, Pfeifer KJ, Reiser M, Hoffmann U. High-resolution MR imaging of human atherosclerotic femoral arteries in vivo: validation with intravascular ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 14 (2 Pt 1): 227-31, 2003.
60. Meissner OA, Verrel F, Tato F, Siebert U, Ramirez H, Ruppert V, Schoenberg SO, Reiser M. Magnetic resonance angiography in the follow-up of distal lower-extremity bypass surgery: comparison with duplex ultrasound and digital subtraction angiography. *J Vasc Interv Radiol* 15 (11): 1269-77, 2004.
61. Morgner U, Drexler W, Kartner FX, Li XD, Pitris C, Ippen EP, Fujimoto JG. Spectroscopic optical coherence tomography. *Opt Lett* 25 (2): 111-3, 2000.
62. Mudra H, Klauss V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, Theisen K. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 90 (3): 1252-61, 1994.
63. Nemirovsky D. Imaging of high-risk plaque. *Cardiology* 100 (4): 160-75, 2003.
64. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 47 (10): 1255-6, 1999.



65. Nishimura RA, Reeder GS. Intravascular ultrasound. Research technique or clinical tool? *Circulation* 86 (1): 322-4, 1992.
66. Ofer A, Nitecki SS, Linn S, Epelman M, Fischer D, Karram T, Litmanovich D, Schwartz H, Hoffman A, Engel A. Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 180 (3): 719-24, 2003.
67. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 36 (1): 13-21, 2000.
68. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA, Jesser C, Stamper D, Fujimoto JG, Brezinski ME. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 85 (5): 641-4, 2000.
69. Paul E Norman, Eikelboom JW, Hankey GJ. Clinical Update  
Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. ©The Medical Journal of Australia 2004  
[www.mja.com.au](http://www.mja.com.au) ISSN: 0025-729X, 2004.
70. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 81 (5): 1575-85, 1990.
71. Raffetto JD, Chen MN, LaMorte WW, Seidman CS, Eberhardt RT, Woodson J, Gibbons GW, Menzoian JO. Factors that predict site of outflow target artery anastomosis in infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 35 (6): 1093-9, 2002.
72. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 4 (4): 198-204, 2003.
73. Regar E, Serruys PW. Ten years after introduction of intravascular ultrasound in the catheterization laboratory: tool or toy? *Z Kardiol* 91 Suppl 3: 89-97, 2002.
74. Rieber J, Meissner O, Babaryka G, Reim S, Oswald M, Koenig A, Schiele TM, Shapiro M, Theisen K, Reiser MF, Klauss V, Hoffmann U. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis* 17 (5): 425-30, 2006.
75. Romano M, Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, Salvatore M. Follow-up of patients with previous vascular interventions: role of multidetector row computed tomographic angiography of the abdominal aorta and lower extremities. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 45 (1): 89-91, 2004.
76. Romano M, Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, Salvatore M. Multidetector row computed tomographic angiography of the abdominal aorta and lower limbs arteries. A new diagnostic tool in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Minerva Cardioangiol* 52 (1): 9-17, 2004.

77. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 (2): 115-26, 1999.
78. Rothenbacher D, Brenner H, Hoffmeister A, Mertens T, Persson K, Koenig W. Relationship between infectious burden, systemic inflammatory response, and risk of stable coronary artery disease: role of confounding and reference group. *Atherosclerosis* 170 (2): 339-45, 2003.
79. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, Miller M, Koenig W, Brenner H. Helicobacter pylori heat shock protein 60 and risk of coronary heart disease: a case control study with focus on markers of systemic inflammation and lipids. *Atherosclerosis* 156 (1): 193-9, 2001.
80. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: initial experience. *Radiology* 221 (1): 146-58, 2001.
81. Ruehm SG, Goyen M, Debatin JF. [MR Angiography: First choice for diagnosis of the arterial vascular system]. *Rofo* 174 (5): 551-61, 2002.
82. Ruehm SG, Nanz D, Baumann A, Schmid M, Debatin JF. 3D contrast-enhanced MR angiography of the run-off vessels: value of image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 13 (3): 402-11, 2001.
83. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 26 (3): 517-38, 1997.
84. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 92 (7): 1758-64, 1995.
85. Schmitt JM, Knuttel A, Yadlowsky M, Eckhaus MA. Optical-coherence tomography of a dense tissue: statistics of attenuation and backscattering. *Phys Med Biol* 39 (10): 1705-20, 1994.
86. Schmitt JM, Yadlowsky MJ, Bonner RF. Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy. *Dermatology* 191 (2): 93-8, 1995.
87. Siegel RJ, Swan K, Edwalds G, Fishbein MC. Limitations of postmortem assessment of human coronary artery size and luminal narrowing: differential effects of tissue fixation and processing on vessels with different degrees of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 5 (2 Pt 1): 342-6, 1985.
88. Spengel F.A. DC, Heidrich H., Schulte K.-L., Theiss W., Altmann E., Amendt K., Creutzig A. DGA-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der AVK. *Vasa* 30, 2001.
89. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 108 (16): 1917-23, 2003.

90. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 108 (17): 2041-8, 2003.
91. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography. *Am J Gastroenterol* 92 (10): 1800-4, 1997.
92. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography. *Dig Dis Sci* 43 (6): 1193-9, 1998.
93. Tearney GJ, Jang IK, Kang DH, Aretz HT, Houser SL, Brady TJ, Schlendorf K, Shishkov M, Bouma BE. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol* 55 (4): 233-7, 2000.
94. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF, Bouma BE. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 107 (1): 113-9, 2003.
95. van Urk H, Gussenhoven WJ, Gerritsen GP, Pieterman H, The SH, van Egmond F, Lancee CT, Bom N. Assessment of arterial disease and arterial reconstructions by intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 6 (3-4): 157-64, 1991.
96. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol* 15 (6): 439-46, 2002.
97. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US--a meta-analysis. *Radiology* 216 (1): 67-77, 2000.
98. Wenguan L, Gussenhoven WJ, Zhong Y, The SH, Di Mario C, Madretsma S, van Egmond F, de Feyter P, Pieterman H, van Urk H, et al. Validation of quantitative analysis of intravascular ultrasound images. *Int J Card Imaging* 6 (3-4): 247-53, 1991.
99. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, Cohen H, Detre K, Williams DO. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 90 (3): 216-21, 2002.
100. Wong RC, Yazdanfar S, Izatt JA, Kulkarni MD, Barton JK, Welch AJ, Willis J, Sivak MV, Jr. Visualization of subsurface blood vessels by color Doppler optical coherence tomography in rats: before and after hemostatic therapy. *Gastrointest Endosc* 55 (1): 88-95, 2002.
101. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 106 (13): 1640-5, 2002.

102. Youngquist RC CS. optical coherence –domain reflectometry: a new optical evaluation technique *Opt Lett*: 158-60, 1987.
103. Yuan C, Petty C, O'Brien KD, Hatsukami TS, Eary JF, Brown BG. In vitro and in situ magnetic resonance imaging signal features of atherosclerotic plaque-associated lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (8): 1496-503, 1997.
104. Yuan C, Tsuruda JS, Beach KN, Hayes CE, Ferguson MS, Alpers CE, Foo TK, Strandness DE. Techniques for high-resolution MR imaging of atherosclerotic plaque. *J Magn Reson Imaging* 4 (1): 43-9, 1994.
105. Yusuf S, Ounpuu S. Tackling the growing global burden of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 10 (4): 236-9, 2003.
106. Zagaynova EV, Streltsova OS, Gladkova ND, Snopova LB, Gelikonov GV, Feldchtein FI, Morozov AN. In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. *J Urol* 167 (3): 1492-6, 2002.

## 10 Lebenslauf

### Melanie Simone Oswald

#### Persönliche Daten

---

Geboren: am 18.03.1981 in Göppingen  
Konfession: römisch-katholisch  
Staatsbürgerschaft: deutsch

#### Bildungsweg

---

1987 bis 1991 Grundschule in Göppingen  
1991 bis 1993 Realschule in Göppingen  
1993 bis 2000 Gymnasium in Göppingen  
2000 Abitur am Mörike Gymnasium in Göppingen  
2000 3 Monate Au Pair in den USA (Oregon)  
2001-2007 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
2003 Physikum  
November 2007 Staatsexamen der Humanmedizin  
Dezember 2007 Approbation

#### Promotion

---

Seit 2004 Doktorarbeit in der Radiologie, Innenstadtlinik der LMU, in München bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
Thema: Intravaskuläre katheterbasierte optische Kohärenztomographie: Validierung einer neuen Methode zur Untersuchung atherosklerotischer Unterschenkelarterien *ex vivo*

#### Berufserfahrung

---

2000 bis 2001 4 Monate Freiwilliges Soziales Jahr im Kreiskrankenhaus Schorndorf in der Unfallchirurgie  
2004 Famulatur in der Kardiologie, Klinik am Eichert in Göppingen  
Famulatur in der Radiologie, Klinikum Innenstadt München  
Famulatur in der Kardiologie, Klinikum Innenstadt München  
2006 Famulatur in einer Allgemeinarztpraxis in Göppingen  
August 2006 Praktisches Jahr:  
1.Tertial: Innere Medizin: KH Schwabing, München  
2.Tertial: Chirurgie: 1.Teil: KH Schwabing, München  
2.Teil: University Hospital of North Staffordshire, Keele University, England  
3.Tertial: Radiologie: Kantonspital St. Gallen, Schweiz  
Februar-Juli 2008 Assistenzarztstelle Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung III, Kardiologie  
Seit August 2008 Klinikum Harlaching, München, ZIAM

## 11 Danksagung

Zum Ende dieser Dissertation möchte ich es nicht missen, mich bei einigen Personen, die mich auf meinem medizinischen Werdegang begleitet haben, zu bedanken.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, für die Gelegenheit, an seinem Lehrstuhl promovieren zu können.

Mein größter Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Oliver Meissner für die Bereitstellung dieser interessanten Arbeit, die Möglichkeit als Teil seines Teams arbeiten zu können und die ausgenommen engagierte Betreuung.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Susanne Rieber für die tolle Zusammenarbeit während der Versuchsreihen und den folgenden unzähligen Stunden der Auswertung der erhobenen Daten.

Außerdem möchte ich mich auch noch bei Herrn Dr. med. Johannes Rieber, Abteilung für Kardiologie, Poliklinik Innenstadt, LMU München, für die Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Gregor Babaryka, Pathologisches Institut Innenstadt, LMU München, für die Bereitstellung und Aufarbeitung der pathologischen Präparate.

Des Weiteren danke ich der Firma Siemens AG und der Firma LightLab Imaging für die Bereitstellung des OCT-Gerätes sowie die Versorgung mit Katheter-Materialien.

Mein aller herzlichster Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Lebens, Schul- und auch Berufsweg immer treu begleitet bzw. unterstützt haben. Ihnen möchte ich auch deshalb meine Arbeit widmen.