

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Endobronchiale Anwendung der optischen
Kohärenztomographie: Validierung einer neuen
Bildgebung in der Pulmologie im Vergleich mit der
Histologie**

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

vorgelegt von

Monika Jäger

aus
Starnberg

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Rainald Fischer
Prof. Dr. Thomas Nicolai

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Roger Eibel

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	PROBLEMSTELLUNG.....	5
2.1	Vergleich von OCT und Histologie.....	5
2.2	24-Stunden-Versuch	5
3	THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	6
3.1	Optische Kohärenztomographie.....	6
3.2	Anatomischer und histologischer Aufbau der Lungen	8
3.3	Für die OCT-Untersuchung relevante Lungenerkrankungen.....	12
3.4	Bildgebende Untersuchungstechniken der Bronchien.....	19
4	MATERIAL UND METHODEN	22
4.1	OCT.....	22
4.2	Histopathologische Fixierung.....	23
4.3	Präparate	24
4.4	Untersuchung 1: Vergleich von OCT und Histologie	24
4.4.1	Versuchsaufbau	24
4.4.2	Auswertung	25
4.4.3	Statistische Methoden	28
4.5	Untersuchung 2: 24-Stunden-Versuch	29
4.5.1	Versuchsaufbau	29
4.5.2	Auswertung	29
4.5.3	Statistische Methoden	29
5	ERGEBNISSE	30
5.1	Versuch 1: Vergleich von OCT und Histologie	30
5.1.1	Vergleich der beiden Methoden	30
5.1.2	Interobserver- und Intraobservervariabilität.....	31
5.1.3	Vergleich von OCT und Histologie	31
5.2	Versuch 2: 24-Stunden-Versuch	36
6	DISKUSSION	38
6.1	Versuch 1: Vergleich von OCT und Histologie	38
6.2	Versuch 2: 24-Stunden-Versuch	39
6.3	Vergleich der OCT mit anderen Methoden zur bronchialen Untersuchung.....	40

7	ZUSAMMENFASSUNG	42
8	LITERATURVERZEICHNIS	44
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	52
10	TABELLENVERZEICHNIS	54
11	DANKSAGUNG	55
12	CURRICULUM VITAE.....	56

1 Einleitung

Circa zehn Prozent der Menschen in den Industrieländern sterben an einer Lungenkrankheit; die drei häufigsten sind: Bronchialkarzinom, Pneumonie und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen. Darüber hinaus betreffen 30% aller anerkannten Berufskrankheiten Erkrankungen des broncho-pulmonalen Systems. Die Inzidenz wird in den nächsten Jahren zunehmen Herold, 2008.

Das Bronchialkarzinom stellt die häufigste Krebstodesursache bei Männern weltweit dar. Es verursachte 2001 global über 1,3 Millionen Tote. Hauptverantwortlich dafür ist das Zigarettenrauchen Herold, 2008. Dieses ist insbesondere für kleinzellige und Plattenepithelkarzinome der Hauptrisikofaktor. Andere Risikofaktoren sind toxische Arbeitsstoffe, wie z.B. Asbest, Narben oder genetische Prädisposition Berger, 2006.

Es gibt keine Frühsymptome, weshalb die Krankheit meist erst in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Dies führt dazu, dass die 5-Jahres-überlebensrate aller Patienten nur 5% beträgt und fast 2/3 der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome bereits bei der Aufnahme in die Klinik inoperabel sind Herold, 2008. Die Morbidität des Bronchialkarzinoms ist sehr hoch und die Heilungsrate kleiner als 15% Sutedja, 2002.

Es hat sich gezeigt, dass Röntgen-Thorax-Untersuchungen nicht ausreichend für die Entdeckung früher parenchymatöser Veränderungen sowie zentraler Lungentumore sind. Läsionen mit einer Größe von $< 1\text{cm}$ werden in 70% der Fälle übersehen. Infolgedessen nahm die Bedeutung der low-dose Spiral-CT in der Diagnose von Tumoren im Stadium I und II signifikant zu Sutedja, 2002. Ein Nachteil der CT ist die deutlich höhere Strahlenbelastung im Vergleich zu einer konventionellen Röntgenuntersuchung. So verursacht ein CT-Thorax mit einer Strahlendosis von 5,8 - 8 mSv eine deutlich höhere Belastung als ein konventioneller Röntgen-Thorax mit 0,02 – 0,1 mSv Shrimpton, 2003.

Insgesamt gesehen sind Untersuchungen wie Röntgenthorax, Computertomographie und auch fiberoptische Bronchoskopie unsensitiv und nicht effektiv genug für die frühe Entdeckung des Bronchialkarzinoms Sutedja, 2002.

Auch viele andere Erkrankungen des Tracheobronchialbaumes beginnen im Frühstadium mit Schleimhautveränderungen. Zum Beispiel ist bei der COPD eine chronische Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege von zentraler Bedeutung. Über Umbauprozesse und Mucushypersekretion kommt es dann zu einer

strukturellen und funktionellen Obstruktion Herold, 2008. Auch beim Asthma Bronchiale spielt eine Entzündungsreaktion der Bronchialschleimhaut eine zentrale Rolle in der Pathogenese Herold, 2008. Mit bisher etablierten Untersuchungstechniken sind diese Erkrankungen aber im Frühstadium schwer zu diagnostizieren. Hierfür könnte eine Untersuchung mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) zu einer früheren Diagnosestellung führen.

Die optische Kohärenztomographie ist eine neue lichtbasierte Gewebeuntersuchungstechnik mit annähernd histologischer, sehr hoher Auflösung (10 - 20µm) Rieber, 2006. Die OCT kann als das optische Äquivalent des Ultraschalls verstanden werden; bei beiden Techniken entstehen Bilder des Untersuchungsziels durch Reflektion eines spezifischen Pulses oder eines Lichtsignals Yang, 2005. Die Wurzeln der OCT liegen in den frühen Arbeiten der Weißlicht-Interferometrie und Optical coherence domain reflectometry (OCDR), einer eindimensionalen optischen Bildgebungstechnik Youngquist, 1987, welche ursprünglich für die Auffindung von Schadstellen in fiberoptischen Kabeln und Netzwerkkomponenten entwickelt wurde; doch ihr Potential für medizinische Einsatzgebiete wurde bald erkannt Fercher, 1988. Anfang der neunziger Jahre entstand dann durch die Weiterentwicklung der OCDR am Massachusetts Institute of Technology die Optische Kohärenztomographie. Dabei wird eine breitbandige Lichtquelle (Superlumineszenzdiode) verwendet, welche Licht im Nah-Infrarotbereich bei einer Wellenlänge von $1300 \pm 20\text{nm}$ erzeugt. Dieses Licht wird auf die zu untersuchende Struktur gerichtet. Von dieser wird es dann, je nach dem Grad der Absorptionsfähigkeit für Nah-Infrarotlicht, reflektiert, und es werden zweidimensionale, tomographische Bilder des untersuchten Gewebes erzeugt.

Die OCT ist in der Ophtalmologie (Abbildung 1) und der Dermatologie (Abbildung 2) mittlerweile ein etabliertes Verfahren. So wird sie für die Diagnostik retinaler Veränderungen, wie zum Beispiel eines Maculödems, verwendet Baumas, 1999. Im Bereich der Dermatologie kann die OCT hilfreich bei der präoperativen Diagnostik maligner Hauttumore sein Welzel, 1997. Weitere Untersuchungen wurden unter anderem bereits am Urogenitalsystem Müller-Lisse, 2006, an Arterien Meissner, 2006; Rieber, 2006 und am Pankreas Testoni, 2006 durchgeführt.

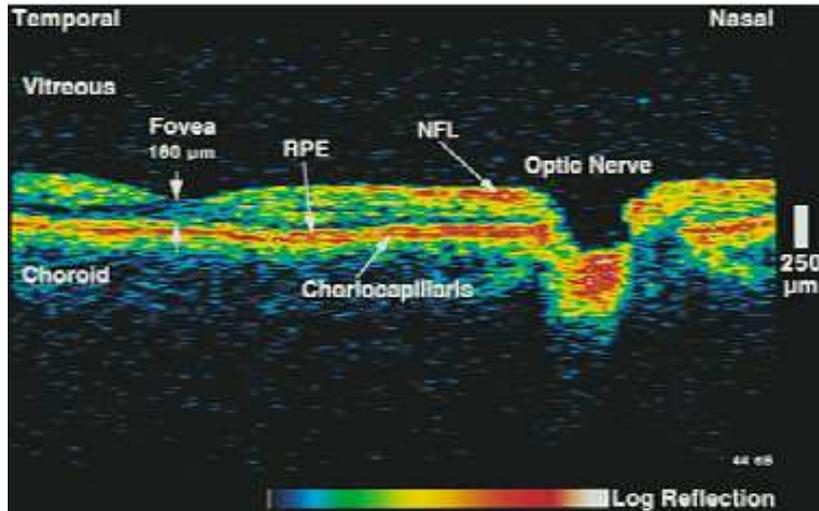


Abbildung 1: OCT-Bild einer normalen Macula und des Sehnervs [Baumal, 1999]

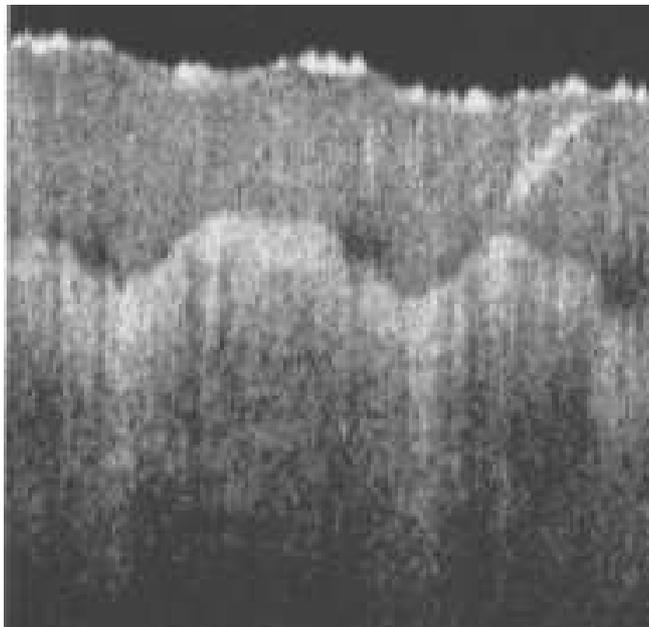


Abbildung 2: Haut einer Fingerbeere [Welzel, 1997]

Die aktuell für die Diagnose von Lungenkrankheiten verwendeten bildgebenden Techniken bieten keine suffiziente Lösung zur Entdeckung früher pathologischer Veränderungen im bronchialen Epithel [Whitemann, 2006]. Dabei entstehen 85% der Lungentumore im Bronchialepithel, und das in mehrstufigen zellulären Veränderungen mit einem meist sehr langen Zeitraum bis zur ersten Präsentation als Krebs [Whitemann, 2006]. Autofluoreszenzbronchoskope werden weltweit in Zentren verwendet. Ihre Sensitivität für intraepitheliale Läsionen ist 1,5 – 6 mal höher als die der konventionellen Weißlichtbronchoskopie. Dennoch kann die Autofluoreszenzbronchoskopie nicht mit vollständiger Sicherheit Krebs von einer Dysplasie oder

einer chronischen Entzündung unterscheiden, weshalb die Biopsie der einzige Weg zu einer Diagnose ist ^{Tsuboi, 2005}. Die endoskopische OCT bietet dagegen die Möglichkeit, in Echtzeit mikroskopisch kleine Veränderungen zu erkennen ^{Rieber, 2006} und das bei viel geringerer Invasivität als bei der Biopsie.

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchung wurden Bronchien von Schweinen ex vivo mit der OCT untersucht und die dabei erstellten Bilder mit der histologischen Darstellung dieser Bronchien verglichen. Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden, welche Strukturen in der OCT erkennbar sind, ob diese den histologisch bekannten Strukturen entsprechen und ob die Messungen der OCT sicher reproduzierbar sind.

2 Problemstellung

Es wurden zwei unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt. Der erste Teil betraf Messungen zur Validierung der OCT für Untersuchungen des Bronchialbaumes. Der zweite Teil untersuchte die Verwendbarkeit von mit Formalin fixierten Präparaten für die OCT.

2.1 Vergleich von OCT und Histologie

In diesem Teil der Untersuchung ging es um mehrere Fragen:

- a) Welche Schichten können in den OCT-Bildern erkannt werden?
- b) Welche Stelle im OCT-Bild entspricht welcher Struktur des Bronchus?
- c) Ist die Genauigkeit der Vermessung von Bronchien im OCT signifikant vergleichbar mit der Untersuchung in der Histologie?
- d) Sind die Messergebnisse auch bei wiederholten Messungen reproduzierbar?
Dies betrifft sowohl die wiederholte Messung durch den gleichen Untersucher als auch Messungen verschiedener Untersucher.

2.2 24-Stunden-Versuch

Der zweite Versuch beschäftigte sich mit der Frage, ob sich die Bronchien, wenn sie in Formalin fixiert werden, dahingehend verändern, dass sie durch die OCT nicht mehr reproduzierbar darstellbar sind. Ziel dieser Untersuchung war es, herauszufinden, ob es sinnvoll ist, auch nach einer gewissen Zeit in Formalinfixierung Bronchien mittels OCT zu untersuchen. Dies könnte im klinischen Alltag von Relevanz sein, wenn es in bestimmten Fällen nicht möglich sein sollte, die Untersuchung in vivo oder unmittelbar nach Entfernung der Gewebes aus dem Körper durchzuführen. Es wäre zum Beispiel als Ergänzung zur Histologie nach einer Pneumektomie sinnvoll. Aber auch für die weitere Erforschung der OCT-Untersuchung von Bronchien könnte es sehr hilfreich sein, wenn sich die Bronchien in Formalinfixierung nicht verändern würden. So bliebe die Möglichkeit erhalten, auch einige Zeit nach einer Operation validierbare Messungen durchzuführen, wenn etwa aus organisatorischen Gründen länger auf ein Präparat gewartet werden muss.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Optische Kohärenztomographie

Die OCT ist ein dem Ultraschall analoges Bildgebungsverfahren mit dem Unterschied, dass sie nicht auf der Reflektion von Ultraschallwellen, sondern von Nah-Infrarotlicht (Wellenlänge $1300 \pm 20\text{nm}$) beruht.

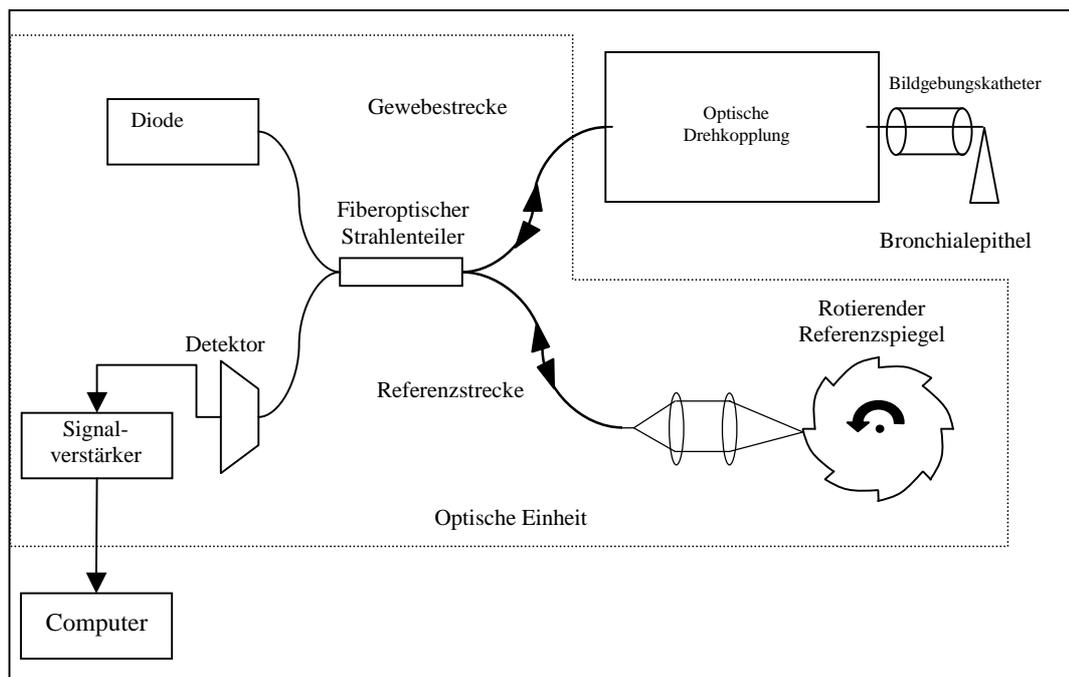


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Funktionsweise der OCT

Das von einer superlumineszenten Diode (Abbildung 3) erzeugte Licht wird in einem faseroptischen Strahlenteiler derart in zwei Strahlen geteilt, dass ein Teil in den Messarm geleitet wird, um vom Untersuchungsgewebe reflektiert zu werden, während der andere Teil in den Referenzarm geleitet wird, um von einem Spiegel reflektiert zu werden Müller-Lisse, 2006. Diese Aufteilung des Lichts in zwei Strahlen erfolgt durch ein Michelson Interferometer (Abbildung 4), welches das Licht durch einen semipermeablen Spiegel in zwei Teile spaltet Mahmood, 2007. Die reflektierten Lichtstrahlen aus beiden Armen interferieren nur, wenn die zurückgelegten Strecken beider Strahlen die gleiche Länge aufweisen. Um die unterschiedlichen Entfernungen im Messarm, bedingt durch die unterschiedliche Reflektion verschiedener Stellen im Gewebe, zu verarbeiten, wird die Position des Spiegels im Messarm verändert. Diese unterschiedlichen Distanzen, die beide Strahlen zurücklegen, werden anschließend

vom Detektor verwendet, um ein Bild des untersuchten Gewebes zu erzeugen

Müller-Lisse, 2006.

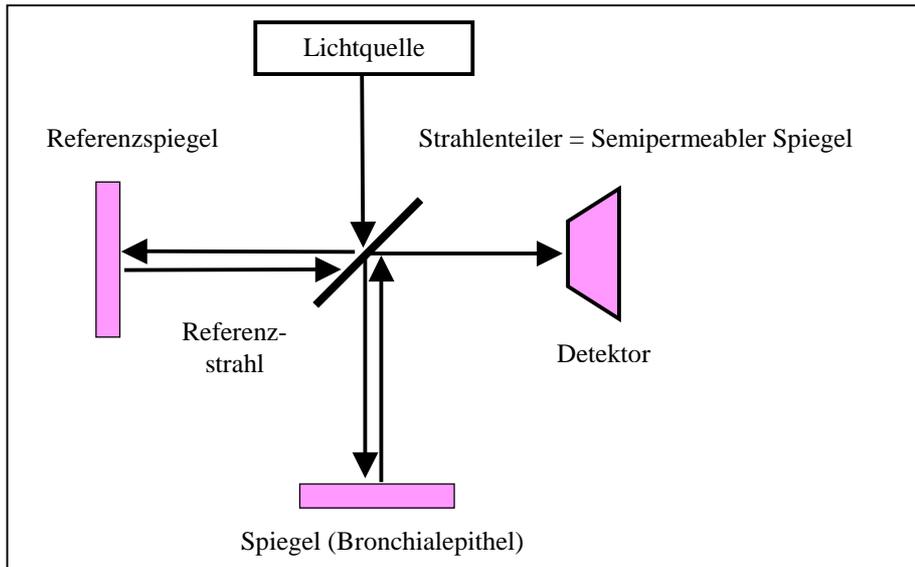


Abbildung 4: Michelson-Interferometer

Die OCT erreicht eine Auflösung von 10 - 20 μ m, was für eine Echtzeituntersuchungstechnik einzigartig ist. Dennoch gibt es eine inverse Beziehung zwischen Auflösung und Eindringtiefe. Während sich die Auflösung vergrößert, sinkt die Eindringtiefe. Aktuell liegt die Eindringtiefe der OCT bei 3 - 5mm Han, 2005. Abbildung 5 zeigt einen Vergleich von OCT mit Sonographie und Histologie. Hieraus wird ersichtlich, dass die OCT einen bisher nicht abgedeckten Bereich zwischen den beiden anderen Untersuchungstechniken ausfüllt.

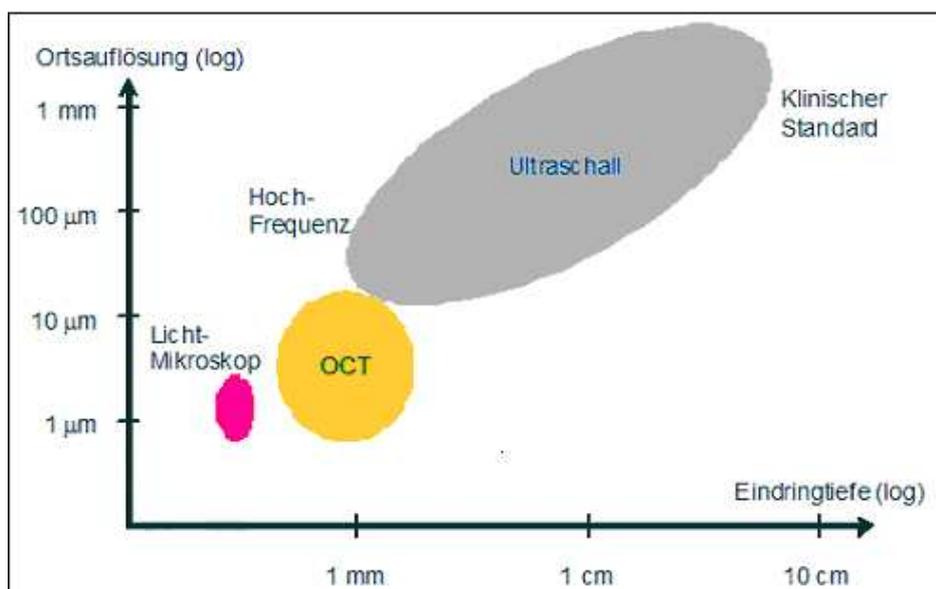


Abbildung 5: Vergleich von OCT mit Lichtmikroskop und Ultraschall

3.2 Anatomischer und histologischer Aufbau der Lungen

Vgl. Baumhoer, 2003; Thomas, 2001; Lippert, 2000

Die paarigen Lungen liegen im Thorax beidseits des Mediastinums in einer serösen Pleurahöhle. Die rechte Lunge ist in drei und die linke in zwei Lappen unterteilt, welche jeweils in mehrere Segmente gegliedert sind. Jede Lunge besitzt einen Hilus, der sowohl als Ein- bzw. Austrittsstelle für die Gefäße und Hauptbronchien als auch als Hauptstation für die Lymphknoten der von den Lungen wegführenden Lymphgefäße dient. Anschließend teilen sich die Hauptbronchien entsprechend der Anzahl der Lungenlappen rechts in drei und links in zwei Bronchi lobares, welche einen Durchmesser von 8 - 12mm aufweisen. Diese Bronchi lobares spalten sich ebenfalls, und zwar in rechts 10 und links 9 Bronchi segmentales, die sich noch mehrmals teilen und dann in die Bronchioli übergehen, welche je ein Lungenläppchen versorgen. Nach weiteren drei bis vier Aufteilungen werden schließlich die Bronchioli respiratorii mit einem Durchmesser von 0,3 - 0,5mm erreicht, an die sich die Ductuli alveolares anschließen. In deren Wänden liegen die für den Gasaustausch zuständigen Alveolen.

Die Gefäßversorgung der Lungen besteht aus zwei Teilen: den Vasa privata und den Vasa publica. Letztere entspringen mit den Arteriae pulmonales aus dem Truncus pulmonalis. Sie leiten das desoxygenierte Blut aus dem rechten Herzen die Bronchien begleitend zu den Alveolen, wo der Gasaustausch stattfindet. Anschließend wird das oxigenierte Blut über die Venae pulmonales zum Herzen zurücktransportiert. Die Vasa privata sind für die Versorgung des Lungengewebes mit Blut zuständig. Sie entspringen aus der Pars thoracica der Aorta.

An der Außenseite liegt den Lungen die Pleura visceralis an; es handelt sich hierbei um eine seröse Haut, welche die Lungen rundum bedeckt und an den Hili kontinuierlich in die Pleura parietalis übergeht, die den Thorax von innen auskleidet. Zwischen den beiden Pleurablättern liegt der Pleuraspalt, dessen Unterdruck dafür verantwortlich ist, dass die Lungen nicht kollabieren.

Feinbau der Bronchien

Die Wand der Bronchi pulmonales (siehe Abbildung 6) und segmentales besteht aus drei Schichten. Als erste stellt sich die Tunica mucosa dar, welche durch respiratorisches Flimmerepithel ausgekleidet wird, das wiederum auf einer

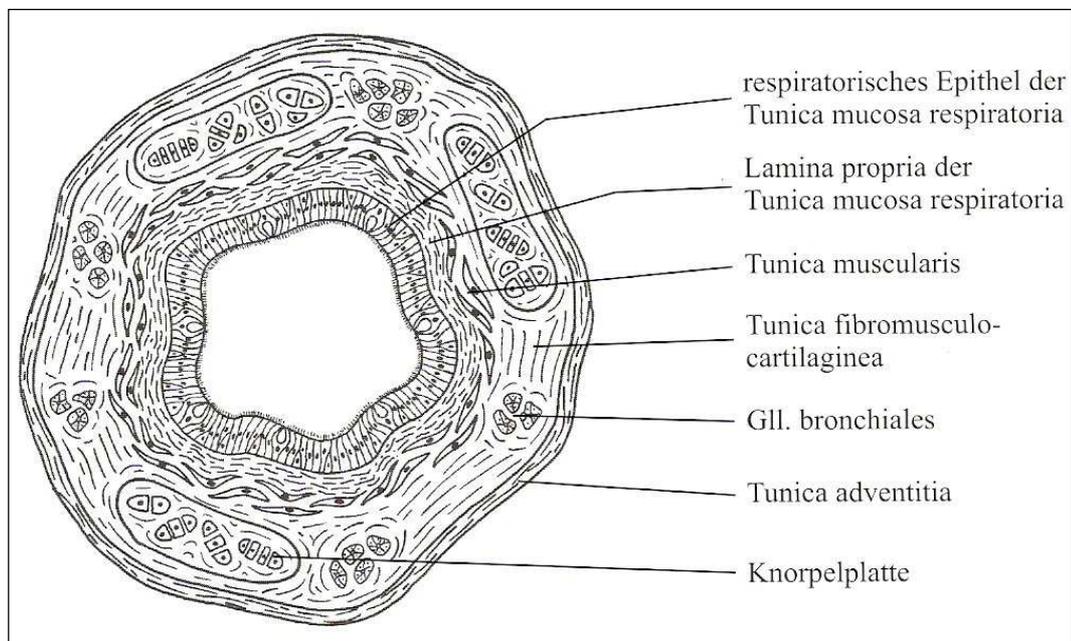


Abbildung 6: Graphische Darstellung eines Bronchus [Baumhoer, 2000]

bindegewebigen, locker gebauten Lamina propria liegt. Als nächste Schicht schließt sich die Tunica muscolocartilaginea an. Ihr an die Tunica mucosa anschließender Teil besteht aus einer sich spiralförmig in der Bronchuswand windenden Ringmuskelschicht. Danach folgt die Knorpelschicht, welche aus vielen unregelmäßig geformten Stücken besteht, die in Form von Spangen und Platten vorliegen. Die größeren Stücke bestehen aus hyalinem, die kleineren aus elastischem Knorpel. Mit abnehmendem Durchmesser der Bronchien werden auch die Knorpelstücke kleiner und spärlicher, bis sie schließlich komplett fehlen. Zwischen den Knorpelstücken befinden sich seromucöse Drüsen.

Die knorpelfreie Wand der Bronchioli (vgl. Abbildung 7) weist in der Tunica mucosa ein einschichtiges kubisches Epithel auf. Die spiralförmige Tunica muscularis ist sehr stark ausgeprägt. Außerdem befinden sich in der Wand sehr viele elastische Fasern, die sie vor dem Kollabieren schützen. Die Bronchioli besitzen weder Drüsen noch Knorpel.

In den Bronchioli terminales besteht das kubische Epithel vor allem aus Flimmerzellen, zwischen denen sekretorische Zellen liegen, die den Surfactant produzieren.

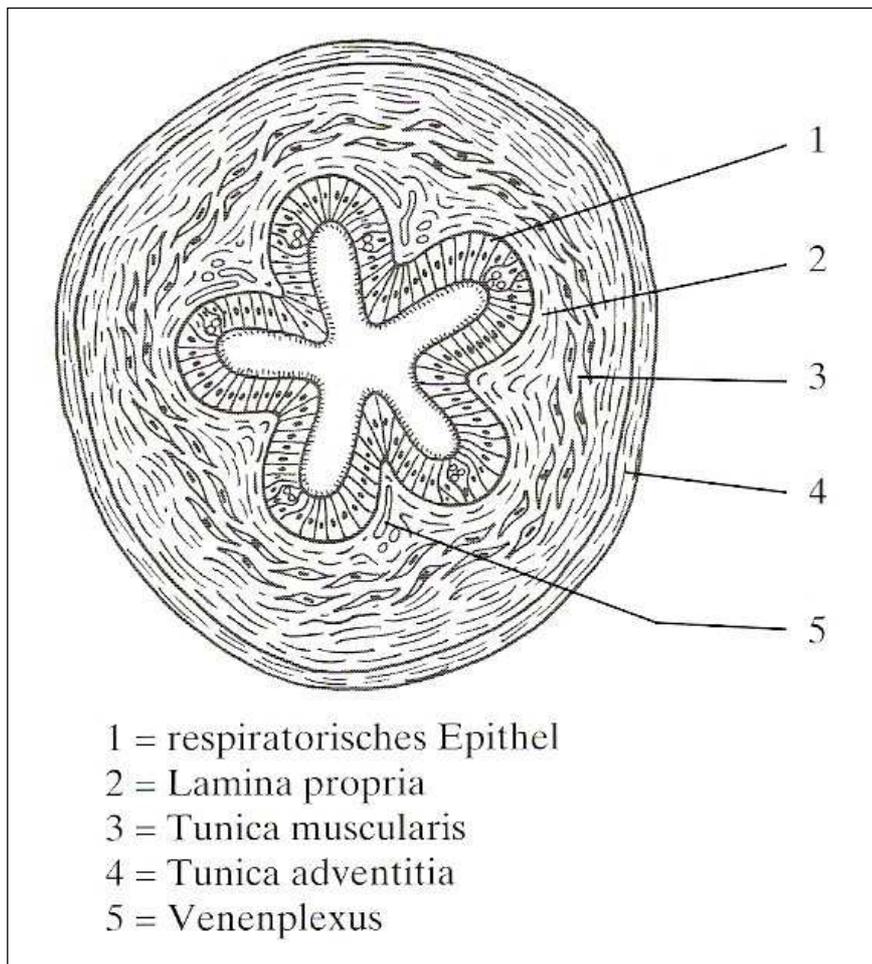


Abbildung 7: Graphische Darstellung eines Bronchiolus [Baumhoer, 2000]

Anschließend beginnt der am Gasaustausch beteiligte, aus Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares und Alveolen bestehende Teil der Lunge. Erstere werden von kubischem Epithel ausgekleidet; sie enthalten glatte Muskulatur und werden von Arteriolen begleitet. An die Bronchioli respiratorii schließen sich die Ductus alveolares an, deren Wand nur aus Alveolen besteht. Den Ductus alveolares liegen die Präkapillaren außen an, die sich in die Kapillaren aufteilen, um am Gasaustausch teilzunehmen. Jede Lunge besitzt ca. 300 Millionen Alveolen mit einer Gesamtoberfläche von 140m². Zwischen zwei Alveolen liegt immer ein Septum, welches Bindegewebe und Kapillaren enthält. Die Typ I-Pneumozyten und die für die Bildung des Surfactant zuständigen Typ II-Pneumozyten bilden schließlich das Alveolarepithel. Direkt an das Alveolarepithel schließen sich an der Außenseite der Alveolen die Kapillaren an. Hier findet der Gasaustausch statt.

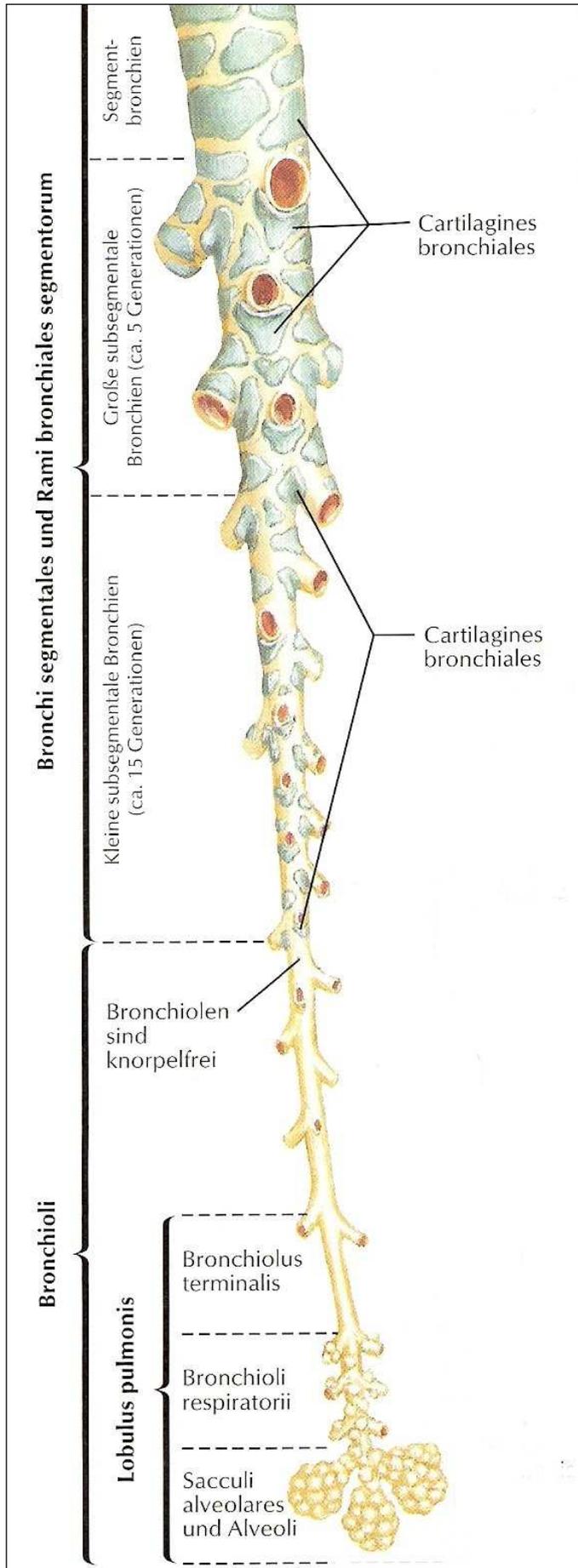


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Bronchialbaumes [Netter, 1999]

3.3 Für die OCT-Untersuchung relevante Lungenerkrankungen

Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der am häufigsten zum Tode führende Tumor mit der höchsten Inzidenz bei Männern im Alter von 55 - 60 Jahren Berger, 2006.

Haupttrisikofaktor (ca. 85%) für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist das Rauchen. In etwa 5% der Fälle ist das Bronchialkarzinom durch berufliche Karzinogene bedingt; darunter fallen beispielsweise Asbest, Chromverbindungen oder Arsen. Außerdem können Luftschadstoffe in Industriegebieten, Lungennarben oder eine genetische Disposition für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms verantwortlich sein Herold, 2008.

70% der Tumore entstehen hilusnah; dies sind meist kleinzellige oder Plattenepithelkarzinome. Mit 25% ist das periphere Bronchialkarzinom das zweithäufigste Karzinom. Andere Differenzierungen, wie zum Beispiel das Alveolarzellkarzinom, wachsen diffus.

Es gibt vier wichtige histologische Hauptgruppen: Am häufigsten kommt das Plattenepithelkarzinom (40%) vor, welches meist zentral lokalisiert ist. Außerdem sind das vorwiegend peripher wachsende Adenokarzinom (25%), das kleinzellige Bronchialkarzinom (25%) sowie das großzellige Bronchialkarzinom (10%) zu nennen Herold, 2008.

Das Bronchialkarzinom zeigt keine oder unspezifische Frühsymptome, weshalb die Erkrankung meist zu spät diagnostiziert wird, wenn sich schon Metastasen gebildet haben. Diese finden sich vorwiegend in Leber, Nebennieren, Gehirn und Skelett.

Unspezifische Symptome sind Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerz. Als Spätsymptom tritt oft Hämoptysen auf. Ebenso können unter anderem eine Rekurrensparese, eine Phrenikuslähmung und ein Pleuraerguss nachweisbar sein Herold, 2008.

Zur Diagnosestellung dienen Röntgenthorax, CT, PET, Bronchoskopie mit Biopsie und eventuell die Autofluoreszenzbronchoskopie.

Therapeutisch gibt es bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen die Möglichkeit einer chirurgischen Tumorresektion und/oder einer Radio-/Chemotherapie, wobei im Falle einer noch kurativen Behandlungsmöglichkeit die operative Therapie die erste Wahl ist. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom steht die Radio-/Chemotherapie an primärer Stelle Berger, 2006.

Die Prognose ist sehr schlecht. Die 5-Jahresüberlebenszeit aller Patienten liegt bei nur fünf Prozent. Bei fast 2/3 aller Patienten ist der Tumor bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel Herold, 2008.

Bronchitis

- *Akute Bronchitis*

Die akute Bronchitis (vgl. Abbildung 9) ist eine in über 90% viral bedingte Entzündung der Bronchien.

Als Symptome zeigen sich Husten mit retrosternalen Schmerzen, zäher Auswurf, Fieber und Kopfschmerzen. Bei jungen Menschen verläuft die akute Bronchitis meist mild. Bei älteren Personen oder solchen mit anderen Erkrankungen ist der Verlauf meist schwer mit eventuellen Komplikationen, wie zum Beispiel einer Bronchopneumonie, bakteriellen Superinfektionen, Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen oder einer Bronchiolitis obliterans Thomas, 2001.

Zur Diagnosestellung dienen neben Anamnese und Klinik der Erregernachweis in einer Sputumkultur. Histologisch findet man reichlich Eiterzellen im Bronchiallumen.

Die virale Bronchitis wird symptomatisch mit Sekretolytika oder eventuell Antitussiva behandelt. Bei bakterieller Superinfektion ist eine antibiotische Therapie indiziert Herold, 2008.



Abbildung 9: Akute, eitrige Bronchitis [Thomas, 2001]

- ***Bronchiolitis obliterans***

Die Bronchiolitis obliterans ist eine viral bedingte Entzündung der Bronchioli. Dabei kann es zu narbigen Veränderungen und bleibenden Verschlüssen der Bronchioli kommen. Im Falle einer Krankheitspersistenz oder -progression können sich über die Zeit Bronchiektasen oder eine bleibende obstruktive Ventilationsstörung entwickeln.

Klinisch stellt sich die Krankheit durch Fieber, Tachypnoe und giemende Atemgeräusche dar. In der Histologie findet sich im Lumen des Bronchiolus ein aus Kapillaren, Kollagenfasern und vereinzelt Entzündungszellen zusammengesetztes Granulationsgewebe, wie Abbildung 10 verdeutlicht. Das respiratorische Epithel ist oft teilweise zerstört.

Therapeutisch werden Antibiotika, Steroide, Inhalation und Bronchiallavage verwendet Thomas, 2001.



Abbildung 10: Bronchiolitis obliterans [Thomas, 2001]

- ***Chronische Bronchitis***

Die chronische Bronchitis zählt zur Gruppe der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Laut WHO-Definition ist eine chronische Bronchitis dann anzunehmen, wenn bei einem Patienten in zwei aufeinander

folgenden Jahren während mindestens drei aufeinander folgender Monate pro Jahr Husten und produktiver Auswurf bestanden.

Sie ist mit 10% Betroffenen in der Bevölkerung die häufigste Lungenerkrankung in den Industrieländern Herold, 2008.

Die Ätiologie ist multifaktoriell: Hauptfaktor ist mit 90% das Zigarettenrauchen, gefolgt von Luftverschmutzung und rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten. Außerdem können endogene Ursachen vorkommen, wie zum Beispiel Antikörpermangelsyndrome oder α_1 -Protease-Inhibitor-mangel.

Die Krankheit beginnt mit mukoziliärer Insuffizienz mit Lähmung und später Zerstörung des Flimmerepithels. Es kommt zu vermehrter Schleimsekretion, Hypertrophie der Schleimdrüsen, Plattenepithelmetaplasie und lymphoplasmazytären Infiltrationen (siehe Abbildung 11). Die anfängliche Schleimhauthypertrophie verwandelt sich nach und nach in eine Atrophie mit dünner werdender und erschlaffender Bronchuswand, was durch forcierte Expiration zum Bronchiolenkollaps und ventilatorischer Verteilungsstörung führt Thomas, 2001.

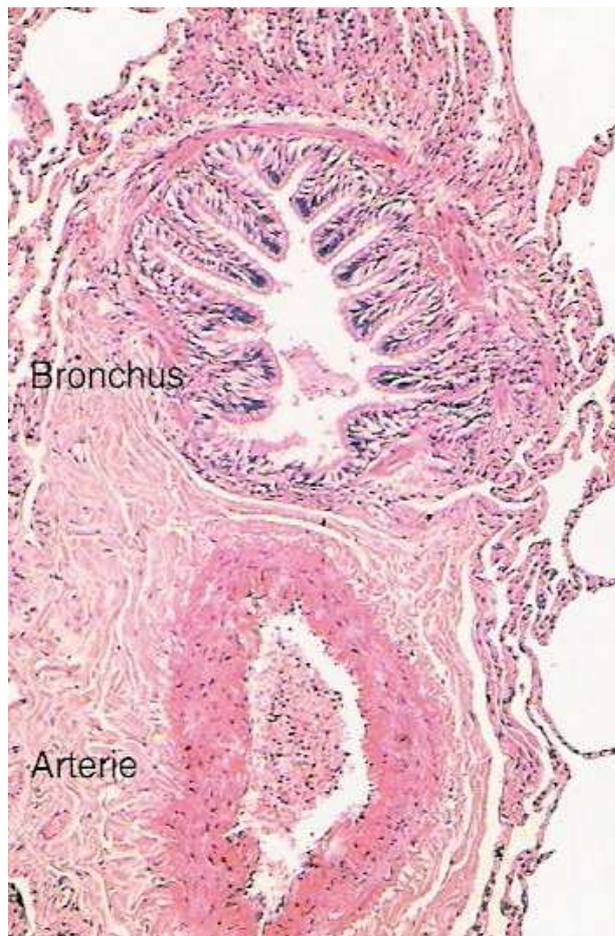


Abbildung 11: Chronische hypertrophische Bronchitis [Thomas, 2001]

Die klinischen Symptome entwickeln sich in drei Stufen. Zuerst zeigt sich eine chronische, nicht-obstruktive Bronchitis mit reversiblen Husten und Auswurf. Als zweite Stufe folgt eine chronische, obstruktive Bronchitis mit Belastungsdyspnoe und Leistungsabfall. In der dritten Stufe zeigen sich Spätkomplikationen wie obstruktives Emphysem, respiratorische Insuffizienz und Cor pulmonale.

In der Auskultation lassen sich trockene und/oder feuchte Rasselgeräusche wahrnehmen. Außerdem erweisen sich diagnostisch ein Röntgenthorax, eine Lungenfunktionsuntersuchung sowie eine Bronchoskopie mit Sputumentnahme als sinnvoll. Histologisch werden zwei Formen unterschieden. Eine chronisch-hypertrophische Form mit einer polypös verdickten, sich in das Bronchuslumen vorwölbenden Schleimhaut, welche das Lumen häufig einengt. Die zweite chronisch-atrophische Form findet sich meist im Endstadium der Erkrankung. Es zeigt sich eine stark abgeflachte Schleimhaut und eine hypertrophische Ringmuskulatur.

Therapeutisch ist es am wichtigsten, die Noxen wie das Rauchen auszuschalten. Gegen die Obstruktion werden Inhalationen, Atemtherapie, Klopfmassage usw. eingesetzt. Desweiteren ist bei Exazerbation eine antibiotische Therapie indiziert

Herold, 2008.

Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale (siehe Abbildung 12) ist eine entzündliche Atemwegserkrankung, die mit einer gesteigerten Empfindlichkeit der Atemwege auf zahlreiche Reize und einer spontan oder medikamentös reversiblen Bronchokonstriktion einhergeht. Bei prädisponierten Patienten führt das Asthma bronchiale zu anfallsweiser Atemnot als Folge einer Bronchialobstruktion Thomas, 2001.

Ca. 5% der Erwachsenen und 10% der Kinder leiden an Asthma bronchiale. Bei Krankheitsbeginn im Alter von weniger als zehn Jahren handelt es sich meist um exogen-allergisches Asthma (extrinsic asthma). Hierbei zählt das Asthma bronchiale zusammen mit der allergischen Rhinitis und der Neurodermitis zum Formenkreis der atopischen Krankheiten. Tritt die Krankheit erst nach dem zwanzigsten Lebensjahr auf, ist die Ursache meist nicht-allergisch (intrinsic asthma). Es gibt verschiedene Ursachen für die Entstehung eines nicht-allergischen Asthmas: Infekte, NSAR, chemisch-irritative oder toxische Stoffe oder gastroösophagealer Reflux Thomas, 2001.

Die drei charakteristischen Kennzeichen des Asthma bronchiale sind bronchiale Entzündung, bronchiale Hyperreaktivität und endobronchiale Obstruktion (Bronchospasmus, Schleimhautödem, Hypersekretion zähen Schleims). Bei ersterer verursachen die Auslöser eine Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, wie Histamin, Leukotrienen und Interleukinen aus Mastzellen, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen, welche zu einer Entzündungsreaktion in der Bronchialschleimhaut führen. Diese Entzündungsreaktionen haben im weiteren Verlauf eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität zur Folge.

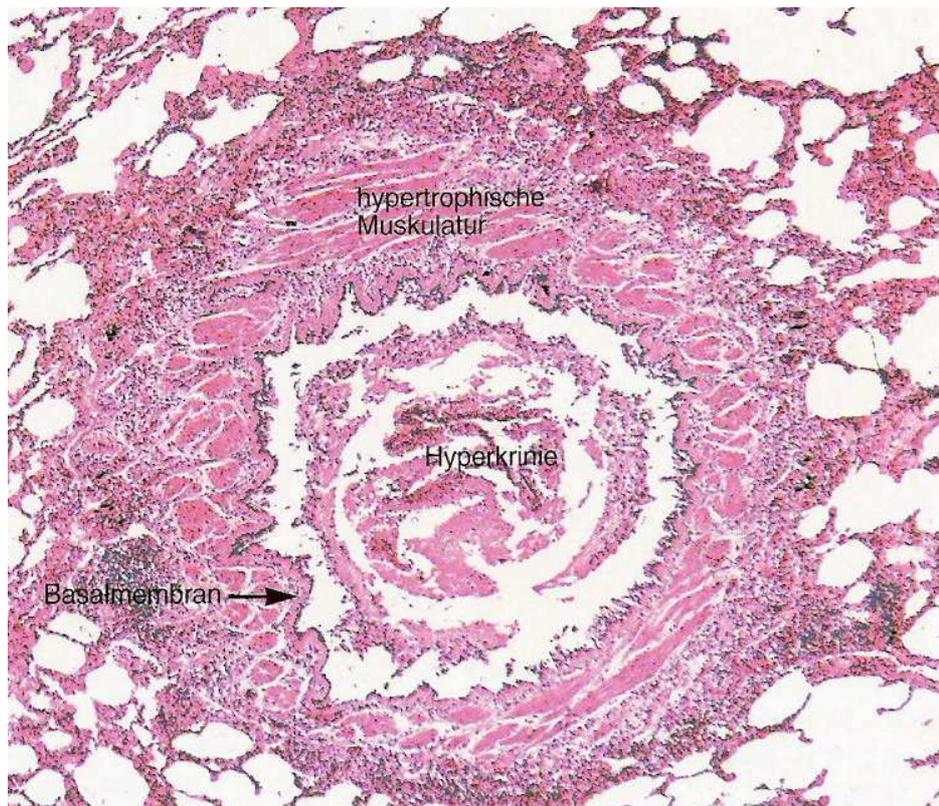


Abbildung 12: Asthma bronchiale [Thomas, 2001]

Die Hauptsymptome des allergischen Asthmas sind anfallsweise auftretende Dyspnoe mit verlängertem Expirium, Husten und Expektoration von zähem, glasigem Schleim.

Auskultatorisch ist ein in- sowie expiratorisches Giemen zu vernehmen. In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigen sich eine verminderte FEV_1 und ein erhöhter Atemwegwiderstand als Zeichen der bronchialen Obstruktion. Im Broncholysetest lässt sich die Reversibilität der bronchialen Obstruktion nach Inhalation eines Beta₂-Agonisten nachweisen. Im Röntgenthorax stellt sich die Lunge überbläht dar. Das Zwerchfell ist tiefstehend und die Herzsilhouette verschmälert. Auch ist eine

Untersuchung des Sputums sowie eine ausführliche Allergiediagnostik von Bedeutung Herold, 2008.

Die Therapie richtet sich nach der 4-Stufentherapie der deutschen Atemwegsliga von 1999, welche in der folgenden Tabelle aufgelistet ist:

	Bedarfsmedikation	Dauermedikation
Stufe 1	Kurz wirksame Beta ₂ -Mimetika	Keine
Stufe 2	Kurz wirksame Beta ₂ -Mimetika	Niedrig dosierte inhalative Kortikoide
Stufe 3	Kurz wirksame Beta ₂ -Mimetika	Inhalative Kortikoide in mittlerer Dosis, lang wirkende Beta ₂ -Mimetika, Theophyllin, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
Stufe 4	Kurz wirksame Beta ₂ -Mimetika	Analog zu Stufe 3, jedoch mit hoch dosierten inhalativen Kortikoiden und oralen Kortikoiden

Tabelle 1: 4-Stufentherapie des Asthma bronchiale

Komplikationen des Asthma bronchiale sind Status asthmaticus, obstruktives Lungenemphysem, pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale und respiratorische Insuffizienz.

Die Prognose des kindlichen Asthma bronchiale ist mit einer Ausheilung in mehr als 50% der Fälle relativ gut. Bei Erwachsenen kommt es nur bei 20% zu einer Ausheilung, jedoch in 40% zu einer Besserung. Wichtig für eine gute Prognose ist die optimale und konsequente medikamentöse Einstellung Thomas, 2001.

Zusammenfassend kann in Bezug auf die OCT festgestellt werden, dass es bei den in Kapitel 3.3 aufgeführten Erkrankungen in der Regel frühzeitig zu Alterationen des Bronchialepithels kommt. Hierbei könnte eine Untersuchungsmethode, welche eine frühzeitigere Erkennung von Schädigungen ermöglicht, hilfreich in der Diagnostik sein.

3.4 Bildgebende Untersuchungstechniken der Bronchien

- **Röntgen**

Die Röntgenthoraxübersichtsaufnahme erfolgt im dorso-ventralen Strahlengang (p.a.) in Atemstillstand bei maximaler Inspiration. Die Aufnahmen werden in Hartstrahltechnik (110 - 150 kV) durchgeführt (Weichstrahltechnik bei 70 kV für knöchernen Thorax) Lasserre, 2003.

- **Computertomographie**

Bei der Computertomographie werden mittels Röntgenuntersuchung Aufnahmen des Thorax in Schichten erstellt. Sie ist durch die überlagerungsfreie Darstellung der einzelnen Strukturen, welche eine sehr genaue Gewebedifferenzierung ermöglicht, der Röntgenthoraxuntersuchung in vielen Bereichen überlegen. Das Prinzip der CT basiert auf der unterschiedlichen Absorption der Röntgenstrahlen durch die verschiedenen Gewebearten. Zur besseren Darstellung einzelner Strukturen kann Kontrastmittel appliziert werden Lasserre, 2003.

- **Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie wird vor allem zur Abklärung unklarer Befunde im Mediastinum und zur Beurteilung der großen thorakalen Gefäße verwendet Lasserre, 2003. Die MRT des Lungenparenchyms ist wegen des extrem niedrigen Protonengehalts des Lungengewebes und wegen der starken Grenzflächen zwischen Luft und Parenchym prinzipiell sehr problematisch. Allerdings liegt bei pathologischen Lungengewebeveränderungen eine andere Situation vor, da infolge von Ödem, Entzündung bzw. Tumorwachstum der Protonengehalt erhöht und die Grenzflächen reduziert sind. Aus technischer Sicht werden die vom CT bekannten Submillimeterschichten vielleicht niemals abbildbar sein, so dass auch in Zukunft kleine Rundherde mit einem Durchmesser deutlich unterhalb der Schichtdicke nicht mehr zuverlässig erfasst werden können Eibel, 2006.

- **Bronchographie**

Die Bronchographie ermöglicht eine genaue Darstellung des Bronchialsystems. Dazu wird wasserlösliches, jodhaltiges Kontrastmittel in die zu untersuchenden Abschnitte des Bronchialsystems appliziert, welche anschließend durch Röntgen dargestellt werden können Lasserre, 2003. Die Bronchographie hat allerdings mit zunehmender Miniaturisierung und Flexibilisierung der Bronchoskopiebestecke

einerseits, sowie durch die Möglichkeiten der Spiralcomputertomographie mit der Option der virtuellen Endoskopie andererseits deutlich an Bedeutung verloren und gilt heute als obsolet Freyschmidt, 2003.

- **Bronchoskopie**

Vgl. Broermann, 2007

Es gibt zwei Arten der Bronchoskopie, die flexible und die starre Bronchoskopie. Das flexible Bronchoskop besteht aus einem fiberoptischen Kabel mit einer Kamera am Ende, welches bis in die Bronchi subsegmentales in die Lunge eingeführt werden kann (vgl. Abbildung 13). Die bronchoskopische Untersuchung kann auch zur Gewinnung von Proben der Bronchialschleimhaut oder des Sputums und für eine Bronchiallavage verwendet werden.

Das starre Bronchoskop wird vor allem für die Entfernung von Fremdkörpern und zur Untersuchung von Prozessen in den großen Bronchien verwendet.



Abbildung 13: Bronchoskopische Darstellung einer Mittellappencarina [Broermann, 2007]

- **Autofluoreszenzbronchoskopie**

Vgl. Broermann, 2007

Die Autofluoreszenzbronchoskopie ist eine bronchoskopische Untersuchung, im Rahmen derer statt Weißlicht blaues Licht mit einer Wellenlänge von 380 - 450nm verwendet wird. Normale Schleimhaut erscheint dabei grün, (prä)maligne Läsionen dunkler und rötlich-braun oder blau, wie in Abbildung 14 erkennbar ist. Sie wird vor allem zur Diagnostik von Bronchialkarzinomen in sehr frühen Stadien verwendet.

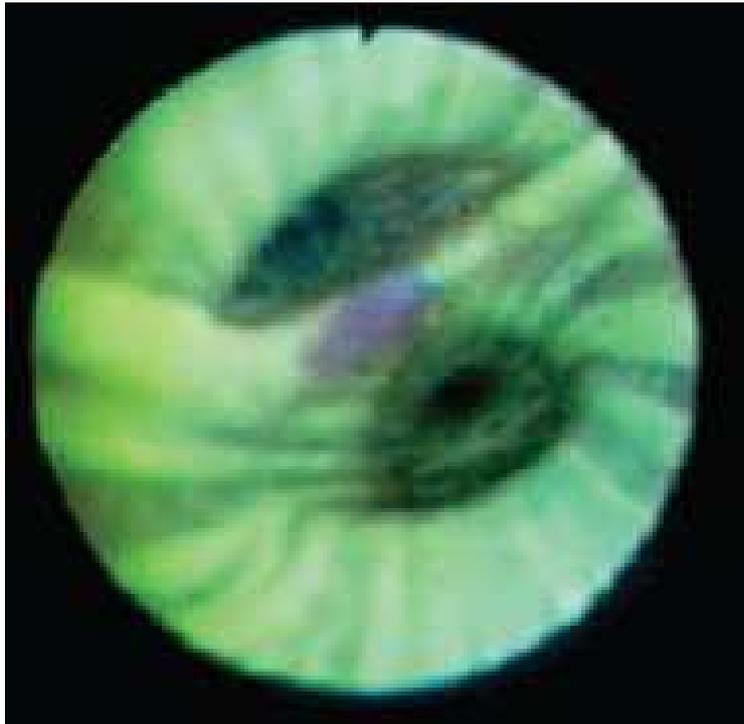


Abbildung 14: AFB-Darstellung einer Dysplasie an einer Unterlappencarina [Broermann, 2007]

- **Endobronchialer Ultraschall (EBUS)**

Für diese Untersuchung wird ein Ultraschallkopf in Form eines Bronchoskops in das Bronchialsystem eingeführt. Hauptverwendung für den endobronchialen Ultraschall ist das Tumorstaging, denn mittels EBUS können die Eindringtiefe und die Morphologie eines Tumors (vgl. Abbildung 15) sehr genau erkannt werden Broermann, 2007.



Abbildung 15: EBUS eines Plattenepithelkarzinoms mit Ausdehnung bis zur Adventitia [Olympus, Heinermann, 2005]

4 Material und Methoden

4.1 OCT

Das für die Untersuchungen verwendete OCT-Gerät wurde von der Firma LightLab Imaging Inc. (Westford, MA, USA) entwickelt.



Abbildung 16: Für die Untersuchungen verwendetes OCT-Gerät

Wie zuvor beschrieben, wird durch Verwendung einer Superlumineszenzdiode Nah-Infrarotlicht (Wellenlänge $1300 \pm 20\text{nm}$) erzeugt, welches eine Auflösung von $10 - 20\mu\text{m}$ ermöglicht. Anschließend wird das Licht in eine Glasfaser mit einem Durchmesser von $60\mu\text{m}$ geleitet, die sich in einer ca. $0,4\text{mm}$ messenden hochflexiblen Silikonhülle befindet und die in den zu untersuchenden Bronchus eingebracht werden kann. Am Ende dieser Glasfaser befindet sich ein Prisma, welches das fortgeleitete Infrarotlicht radial zur Wand des Bronchus ablenkt. Anschließend wird das vom Gewebe reflektierte Licht wieder von der Glasfaser aufgenommen und in die optische Einheit zurückgeleitet. Für die Bildkonstruktion wird dort der vom Gewebe erzeugte Reflexionsstrahl mit dem Referenzstrahl überlagert und die Interferenz gemessen, die schließlich mittels eines Bildes dargestellt wird Meissner, 2006.

Um ein tomographisches Bild erzeugen zu können, rotiert die Glasfaser in ihrer Hülle um 360 Grad. Um diese Rotation zu ermöglichen, wird der Katheter an die „Probe Interface Unit (PIU)“ angeschlossen. Dieses Gerät enthält einen

Drehkoppelungsmechanismus, welcher die Glasfaser zum Rotieren bringt. In Abbildung 17 wird dies veranschaulicht.

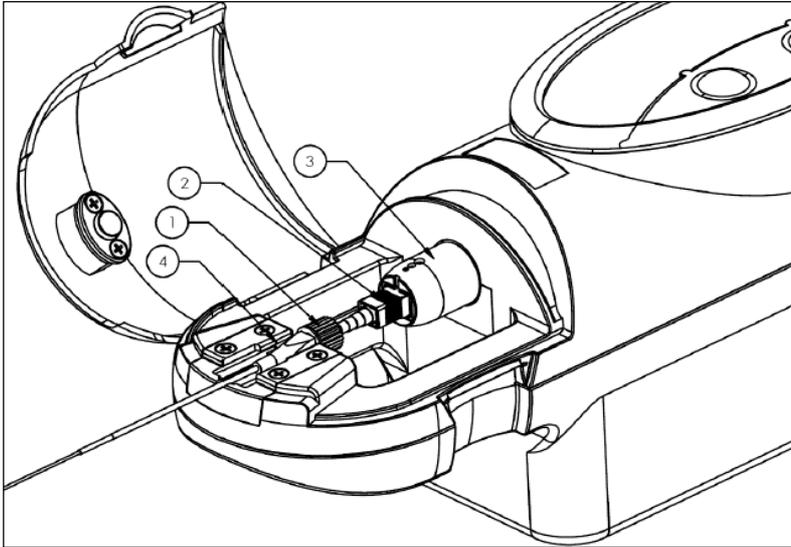


Abbildung 17: Probe Interface Unit (PIU) [Meissner, 2007]

1: Schutzkappe; 2: Optischer Anschluss; 3: PIU-Anschlusskopf; 4: Luer-Flügel

Das distale Ende des Katheters ist mit einer 15cm langen, röntgendichten Federspitze ausgestattet, welche ein mittels Bildwandler kontrolliertes Einführen in die Lunge ermöglicht. Die Bilder werden mit einer Frequenz von 5 - 25 Hz erzeugt Meissner, 2006.

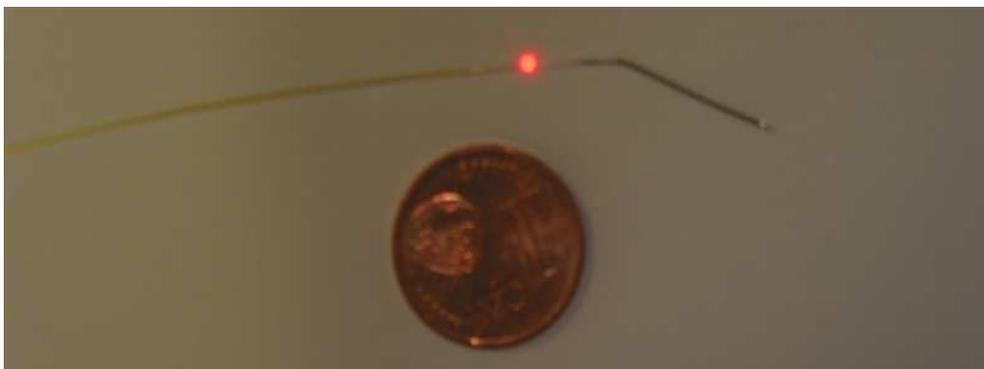


Abbildung 18: OCT-Sonde im Vergleich zu einer Ein-Cent-Münze

4.2 Histopathologische Fixierung

Für die histopathologische Untersuchung wurden die Präparate zuerst für mindestens 24 Stunden in gepuffertem Formalin (4%) fixiert. Anschließend erfolgte die Einbettung der Präparate in Paraffin, welche eine Herstellung von 4µm dünnen Schnitten ermöglichte. Letztere wurden dann mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) gefärbt.

4.3 Präparate

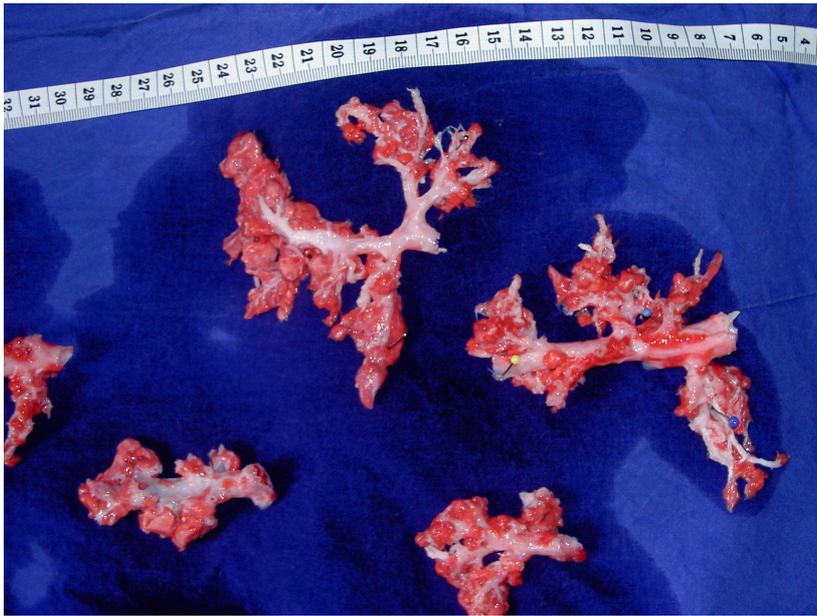


Abbildung 19: Zur Untersuchung präparierte Bronchien

Die Untersuchungen wurden ex vivo an Lungen von Schweinen durchgeführt, welche von einer Metzgerei zur Verfügung gestellt wurden.

Vor Beginn der Untersuchungen musste das die Bronchien umgebende Parenchym entfernt werden. Dieses wurde gründlich abpräpariert, damit die zu untersuchenden Stellen der Bronchien exakt festgelegt werden konnten (vgl. Abbildung 19). Für die Untersuchungen wurden hauptsächlich Segmentbronchien und Bronchioli verwendet.

4.4 Untersuchung 1: Vergleich von OCT und Histologie

Ziel dieser Untersuchung war es zum einen, herauszufinden, ob in den OCT-Bildern einzelne Strukturen bzw. Wandschichten sichtbar werden. Anschließend wurde die Dicke der erkennbaren Schichten gemessen. Zusätzlich wurden die Wandschichten in den histologischen Präparaten derart vermessen, dass die Ergebnisse der OCT mit denen der Histologie verglichen werden konnten.

4.4.1 Versuchsaufbau

Für diesen Versuch standen 32 Schweinebronchien zur Verfügung. Nach der Abpräparation des Lungenparenchyms wurden die Bronchien (vor allem Segmentbronchien und Bronchioli) zuerst mit NaCl 0,9% gespült, um sie von eventuellen Verunreinigungen, die bei der Präparation zustande gekommen sein

könnten, zu reinigen. Anschließend wurden die Präparate mittels OCT untersucht, und die untersuchte Stelle der jeweiligen Bronchien vom Rest des Bronchus abgetrennt, um eine Zuordnung der histologischen Bilder zu den OCT-Bildern zu ermöglichen. Die abgetrennten Stückchen wurden dann zur Fixierung in die Formalinlösung eingelegt und in die Pathologie gebracht, wo die histopathologische Aufarbeitung erfolgte.

4.4.2 Auswertung

Zu Beginn wurden mehrere Messungen an den einzelnen Bildern durchgeführt. Zuerst wurden die OCT-Bilder vermessen. Dies erfolgte durch zwei verschiedene Untersucher und von jedem Untersucher zu zwei verschiedenen, mindestens zwei Wochen auseinander liegenden Zeitpunkten. Ziel dieser mehrfachen Untersuchungen war es, die Inter- und Intraobservervalidität zu ermitteln, also herauszufinden, ob die Messungen wiederholbare Ergebnisse erzeugen.

Anschließend wurden auch die histologischen Bilder vermessen. Diese wurden allerdings von jedem Untersucher nur einmal bearbeitet, da die Histologie mittlerweile eine bewährte Methode darstellt und davon auszugehen war, dass es nur zu minimalen Messfehlern kommen würde.

Folgende Messungen wurden an den Bildern sowohl in der Histologie als auch an den OCT-Bildern durchgeführt. Zuerst wurde das Innenlumen der einzelnen Bronchien als Fläche in mm² ausgemessen. Anschließend erfolgte die Vermessung der Dicke der einzelnen Schichten der Bronchien in mm. Diese Schichten wurden bei jedem Bild an vier verschiedenen Stellen gemessen, und zwar bei 12⁰⁰, 3⁰⁰, 6⁰⁰ und 9⁰⁰ Uhr. Außerdem wurde die Dicke der Knorpelspannen, je nach Vorhandensein, an höchstens sechs Stellen vermessen.

In den OCT-Bildern stellten sich folgende Schichten dar (von innen nach außen, vgl. Abbildung 20 und Abbildung 21):

- 1) eine innere dunkle Schicht (lila)
- 2) eine mittlere helle Schicht (türkis)
- 3) eine mitteldunkle Schicht (grün)
- 4) eine äußere dunkle Schicht (weiß)
- 5) Knorpelspannen (blau)

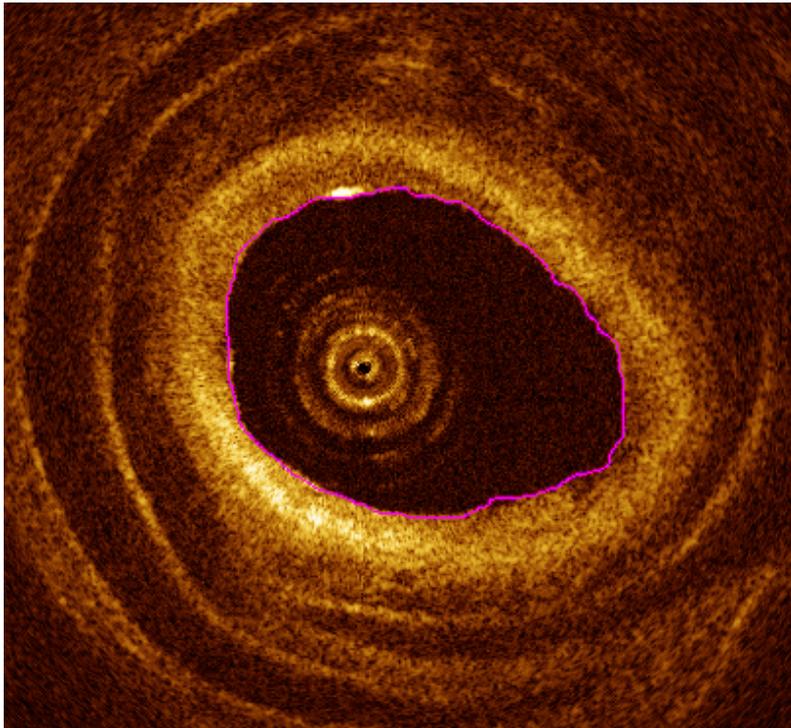


Abbildung 20: Darstellung der Messungen der Innenlumina am OCT-Bild

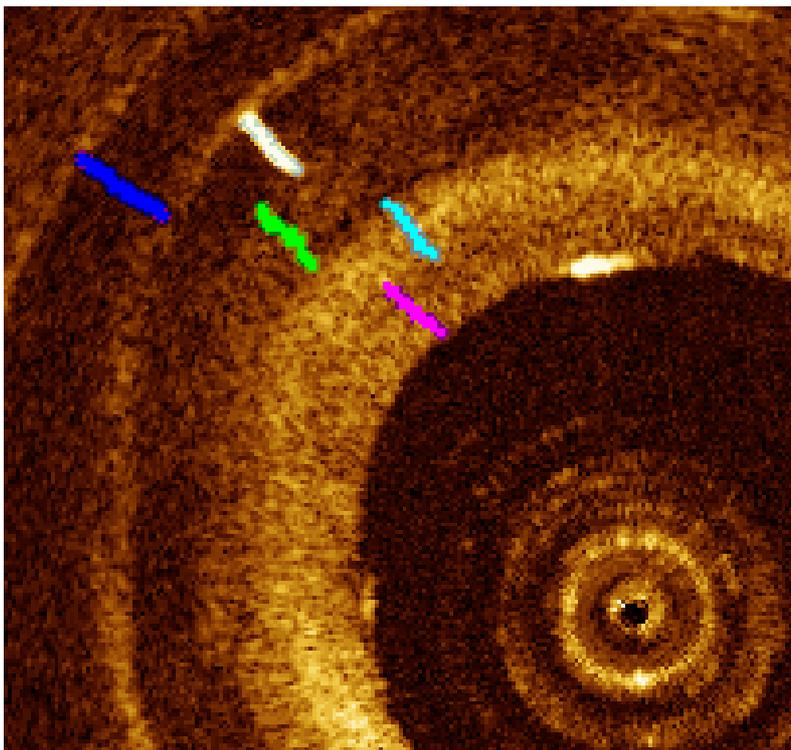


Abbildung 21: Darstellung der Messungen der Schichtdicken am OCT-Bild

Diese Messungen konnten direkt am OCT-Gerät durch das im Gerät enthaltene Messprogramm durchgeführt werden.

In den histologischen Bildern stellten sich die folgenden Schichten dar:

- 1) Lamina mucosa (bestehend aus Epithel und subepitheliale Bindegewebe) (gelb)
- 2) Lamina propria (blau)
- 3) Lamina muscularis (rot)
- 4) Fett und mucöse Drüsen (grün)
- 5) Knorpelspangen (schwarz)

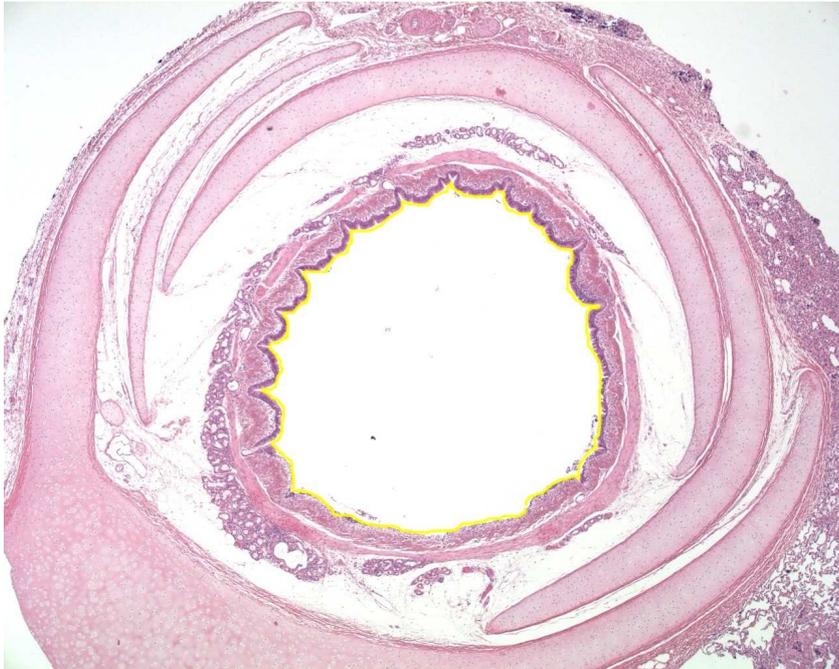


Abbildung 22: Darstellung der Messungen der Innenlumina am histologischen Bild

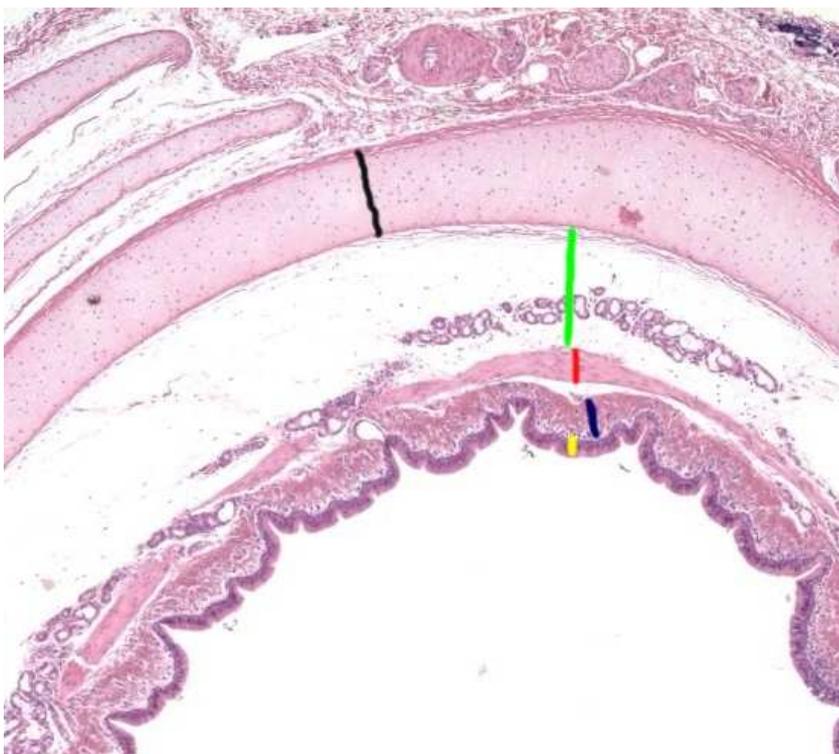


Abbildung 23: Darstellung der Messungen der Schichtdicken am histologischen Bild

Diese Messungen wurden mit Hilfe eines „Axioplan2“-Mikroskops der Carl Zeiss Corporation durchgeführt. Das Mikroskop war mit einem „Plan Neofluar 5x/0.15“-Objektiv bestückt. Anschließend wurden die Präparate für die photographischen Aufnahmen 21 Sekunden mit einer „AxioCamHRc“ belichtet. Für die Messungen wurde das zum Mikroskop gehörige Programm „AxioVs40V4.2.0.0“ verwendet.

4.4.3 Statistische Methoden

Für den Intermethodenvergleich von OCT und Histologie wurde ein Bland-and-Altman-Plot durchgeführt (vgl. Bland, 1986). Hierbei wurden die Mittelwerte der mehrfachen Messungen beider Untersucher verwendet. Nach Grouven 2007 ist für die Beurteilung der Übereinstimmung von Messmethoden eine alleinige Berücksichtigung der durchschnittlichen Differenz der Messwerte nicht ausreichend. Viel wichtiger ist die Betrachtung der Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertpaare. Der Bland-and-Altman-Plot berücksichtigt die Verzerrung und Streuung von Daten und ermöglicht die Entdeckung und Beurteilung von systematischen Fehlern, Ausreißern sowie Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte Grouven, 2007. Zuerst wurde die Differenz der einzelnen, einander zugeordneten Messwerte berechnet, wie beispielsweise die Differenz aus den Messungen des Innenlumens von Bronchus 1 in der Histologie und in der OCT. Anschließend wurde das Ergebnis gegen den Mittelwert aus diesen beiden Messungen graphisch aufgetragen. Der Mittelwert der beiden Messungen stellt dabei die bestmögliche Schätzung des unbekanntes, wahren Wertes dar. Bei einer ausreichend symmetrischen Verteilung der Differenzen liegen 95% der Werte im Bereich $d \pm 2s$ (s = Standardabweichung der Differenzen). Diese beiden Grenzen werden als Übereinstimmungsgrenzen bezeichnet Grouven, 2007.

Zusätzlich wurde zur Ermittlung der Interobserver- und Intraobservervalidität mit Hilfe des Kappa-Wertes der InterRaterKoeffizient errechnet. Die Übereinstimmung wird in mehrere Stufen eingeteilt: ein Wert von 0,81 - 1,0 entspricht einer sehr guten Übereinstimmung, von 0,61 - 0,8 ist die Übereinstimmung gut, von 0,41 - 0,6 ausreichend, von 0,21 - 0,04 mangelhaft und $< 0,2$ ungenügend.

Die Berechnungen wurden mit Hilfe zweier statistischer Programme durchgeführt: SPSS14.0 für Windows®, Version 14.0, Chicago, USA und MedCalc 9.6.4.0.

4.5 Untersuchung 2: 24-Stunden-Versuch

Ziel dieses Versuchs war es, herauszufinden, ob die Bronchien auch nach längerer Fixierung mit Formalin noch reproduzierbar mit der OCT untersucht werden können.

4.5.1 Versuchsaufbau

Für diesen Versuch wurden 40 Schweinebronchien untersucht. Sie wurden wie in Versuch 1 erneut derart präpariert, dass kein Parenchym mehr die Bronchien umgab. Diese Präparation war nötig, um für den zweiten und dritten Messversuch die identischen Stellen an den Bronchien wiederfinden zu können. Anschließend wurden die Bronchien mit der OCT untersucht und danach für eine Stunde in Formalin fixiert, dann noch einmal untersucht und für weitere 24 Stunden fixiert. Nach Ablauf dieser Zeit erfolgte die letzte Untersuchung mit der OCT.

4.5.2 Auswertung

Die Auswertung wurde ebenso wie in Versuch 1 mit Hilfe des im OCT-Gerät enthaltenen Messprogramms durchgeführt. Für diesen Versuch wurden folgende Parameter bestimmt: das Innenlumen als Fläche gemessen in mm² sowie die Dicke der inneren dunklen Schicht und der mittleren hellen Schicht in mm.

4.5.3 Statistische Methoden

Für die statistische Auslegung dieses Versuchs wurde ein Scatter-Diagramm erstellt, welches qualitativ ausgewertet wurde. Diese Auswertung erfolgte mit Hilfe von Excel und SPSS14.0 für Windows®, Version 14.0, Chicago, USA.

5 Ergebnisse

5.1 Versuch 1: Vergleich von OCT und Histologie

5.1.1 Vergleich der beiden Methoden

Das erste Ziel dieses Versuchs war es, zu ermitteln, welche Schichten in den OCT-Bildern erkannt werden können. Nach Vermessung der einzelnen Schichten sowohl in der OCT als auch in den histologischen Bildern wurden die in der OCT erkennbaren Schichten den histologischen Schnitten zugeordnet. Dies war mittels eines qualitativen Vergleichs der Bilder sowie der ermittelten Daten möglich.

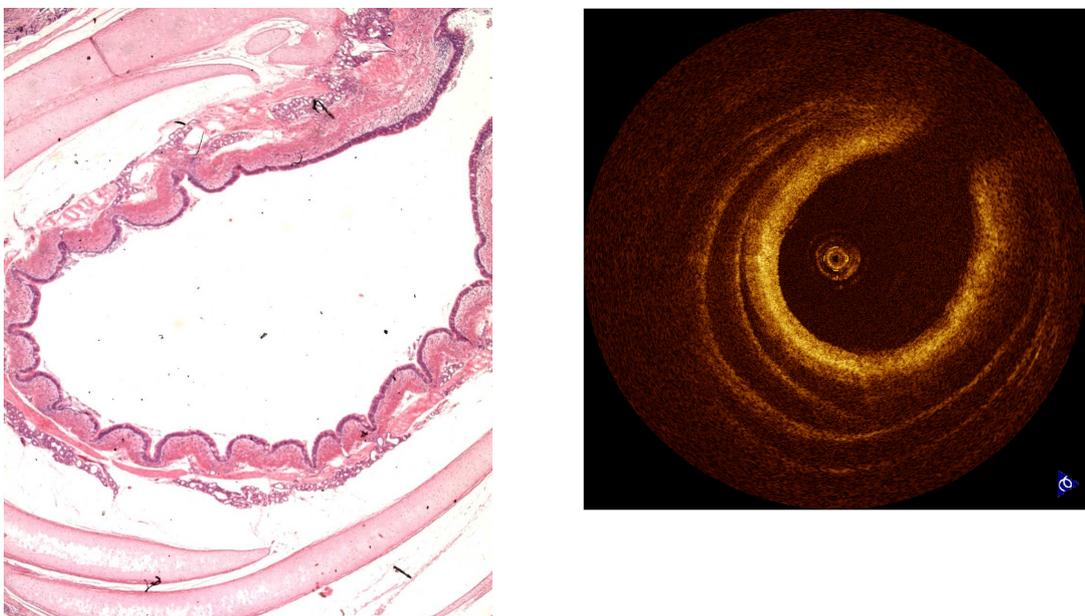


Abbildung 24: Vergleich des histologischen und des OCT-Bildes eines Bronchus

Wie beim Vergleich der Abbildung 24 zu erkennen ist, wird die Wand der Bronchien in der OCT mit dem gleichen Schichtaufbau abgebildet, wie es aus der Histologie bekannt ist. Der sich im histologischen Bild lila darstellenden Tunica mucosa mit einer durchschnittlichen Schichtdicke von 0,104mm entspricht in der OCT eine dunkle, signalarme, relativ homogene Struktur, die bei starker Vergrößerung eine radial streifige Musterung aufweist (\varnothing 0,141mm). Die Lamina propria (\varnothing 0,162mm) zeigt in der OCT ein homogenes, signalreiches Verhalten und ist als hell-leuchtende Schicht (\varnothing 0,241mm) zu erkennen. Die sich an die helle Schicht anschließende, relativ unscharf abzugrenzende, weniger signalreiche mitteldunkle Schicht (\varnothing 0,235mm) konnte als Tunica muscularis (\varnothing 0,171mm) identifiziert werden.

Zwischen dieser Schicht und den Knorpelspangen liegen Fettgewebe und die Glandulae bronchiales (\varnothing 0,317mm), welche sich in der OCT als dunkle, signalarme Schicht (\varnothing 0,313mm) darstellen. Die Drüsen können als einzelne fleckförmige Aufhellungen in dieser dunklen Schicht erkannt werden. Zur besseren Identifizierung der zueinander gehörenden Bilder können zusätzlich die Abgänge kleinerer Bronchialäste, wie aus Abbildung 24 ersichtlich ist, verwendet werden. Ebenso ist die Form und Anordnung der Knorpelspangen ein gut erkennbares Zeichen.

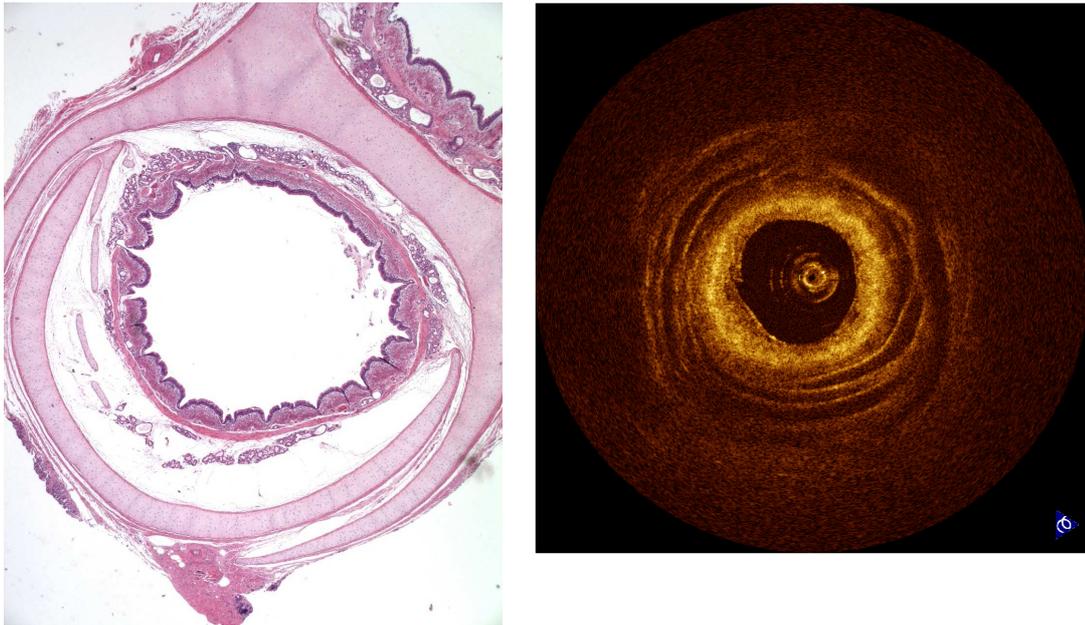


Abbildung 25: Weiterer Vergleich des histologischen und des OCT-Bildes eines Bronchus

5.1.2 Interobserver- und Intraobservervariabilität

Bei der Berechnung der Interobserverkorrelation im Rahmen der Vermessung der OCT-Bilder wurde ein Inter-Rater-Koeffizient von 0,993 ermittelt. Für die histologische Auswertung ergab sich ein Wert von 0,997. Dies entspricht einer sehr guten Übereinstimmung der Messungen beider Untersucher.

Für die Intraobserverkorrelation des ersten Untersuchers ergab sich ein Wert von 0,995 und für die des zweiten Untersuchers ein Wert von ebenfalls 0,995.

5.1.3 Vergleich von OCT und Histologie

Abbildung 26 bis Abbildung 31 zeigen die Bland-and-Altman-Plots, welche für den Vergleich der Messergebnisse von OCT und Histologie erstellt wurden. Dabei ergaben sich für den Vergleich der Lumina eine mittlere Abweichung der OCT von

der Histologie von $0,3\text{mm}^2$ und eine Genauigkeit von $2,65\text{mm}^2$. Für den Vergleich der Schichtdicken wurden eine mittlere Abweichung von $0,0408\text{mm}^2$ und eine Genauigkeit von $0,3698\text{mm}^2$ ermittelt. Die Werte der einzelnen Berechnungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der Mittelwert aller Differenzen aus OCT und Histologie wird durch die Mean-Linie (violett) dargestellt. Diese wird als mittlere Abweichung bezeichnet. Bei identischen Messergebnissen der beiden Verfahren würde diese Linie bei 0 liegen.

Das Ergebnis für die Genauigkeit ergibt sich aus der Differenz der beiden Übereinstimmungsgrenzen. Wäre diese gleich 0, so würde das bedeuten, dass beide Standardabweichungen identisch wären, und die beiden verglichenen Untersuchungsmethoden ein im Durchschnitt identisches Ergebnis erbringen könnten.

Eine mittlere Abweichung der Ergebnisse für den Vergleich der Lumina von $0,3\text{mm}^2$ bedeutet, bei einem durchschnittlichen Messergebnis von $5,190\text{mm}^2$ in der OCT und $4,934\text{mm}^2$ in der Histologie, eine sehr geringe Abweichung der Ergebnisse der beiden Untersuchungen voneinander. Bei Betrachtung des Graphs in Abbildung 26 wird deutlich, dass es zwar wenige Ausreißer gibt, die meisten Punkte sich jedoch innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen befinden. Innerhalb dieser Grenzen liegen nach Grouven 2007 bei hinreichender Übereinstimmung 95% der Werte.

Ähnliche Ergebnisse konnten für die einzelnen Schichten ermittelt werden. So ist zum Beispiel eine mittlere Abweichung von $0,038\text{mm}$ bei einer durchschnittlichen Schichtdicke der Tunica mucosa von $0,104\text{mm}$ und der inneren dunklen Schicht von $0,142\text{mm}$ (Abbildung 27 und Abbildung 28) durchaus tolerierbar und sehr gering.

Bei genauerer Betrachtung der Graphen der einzelnen Schichten kann für die Tunica mucosa und für die Lamina propria eine sehr gleichmäßige Verteilung festgestellt werden. Es ergeben sich auch keine Trends bezüglich der Genauigkeit, wenn man die Punkte für besonders große oder kleine Werte betrachtet. Im Vergleich dazu ist bei den Graphen für die Tunica muscularis und die Fett- und Drüsen-Schicht (Abbildung 29 und Abbildung 30) erkennbar, dass die Differenzen zwischen beiden Untersuchungen bei höheren Messwerten größer werden. Hieraus resultiert, dass diese beiden Schichten bei größeren Schichtdicken schlechter zu beurteilen sind. Für die Knorpelspangen (Abbildung 31) hingegen ergeben sich wieder konstant niedrige Differenzen. Eine Ursache könnte darin liegen, dass die Knorpelspangen im

OCT-Bild auf Grund starker Reflexe an den Rändern sehr gut zu erkennen und von der Umgebung abzugrenzen sind.

Bezeichnung	Abweichung	Genauigkeit
Lumina (mm ²)	0,3	2,65
Innere dunkle Schicht – Tunica mucosa (mm)	0,038	0,0965
Mittlere helle Schicht – Lamina propria (mm)	-0,08	0,16
Mitteldunkle Schicht – Tunica muscularis (mm)	0,063	0,184
Äußere dunkle Schicht – Fettgewebe (mm)	0	0,41
Knorpelspangen (mm)	0,023	0,13

Tabelle 2: Ergebnisse des Bland-and-Altman-Plots

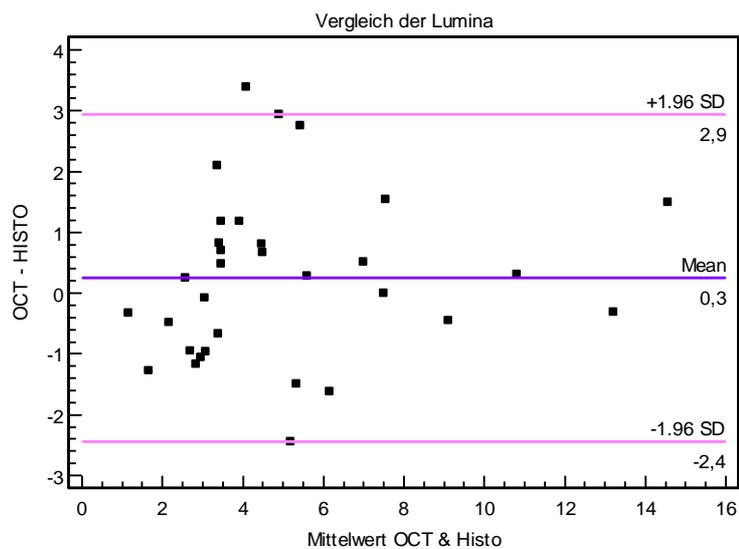


Abbildung 26: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der Lumina

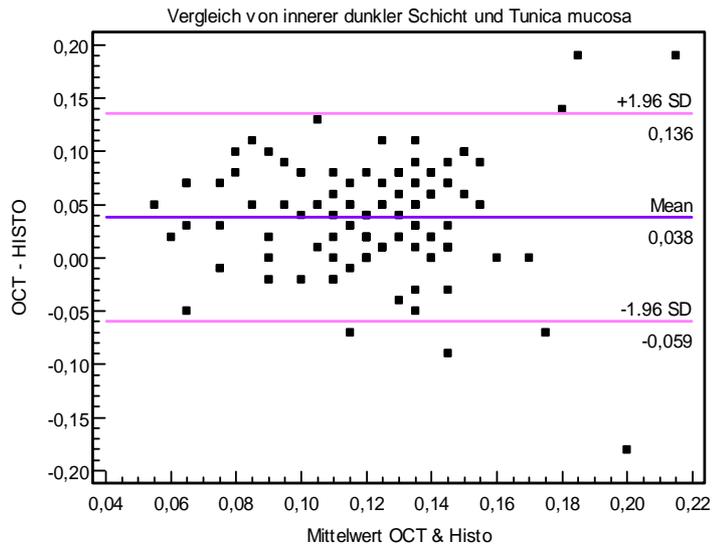


Abbildung 27: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs von innerer dunkler Schicht und Tunica mucosa

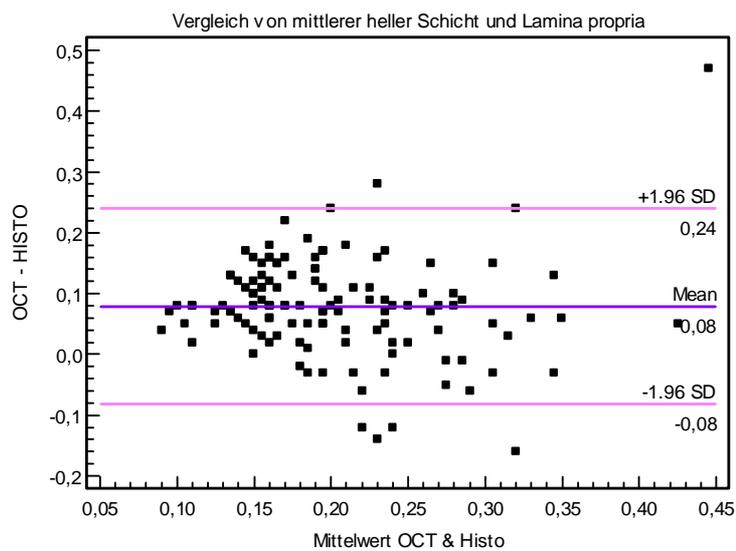


Abbildung 28: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs von mittlerer heller Schicht und Lamina propria

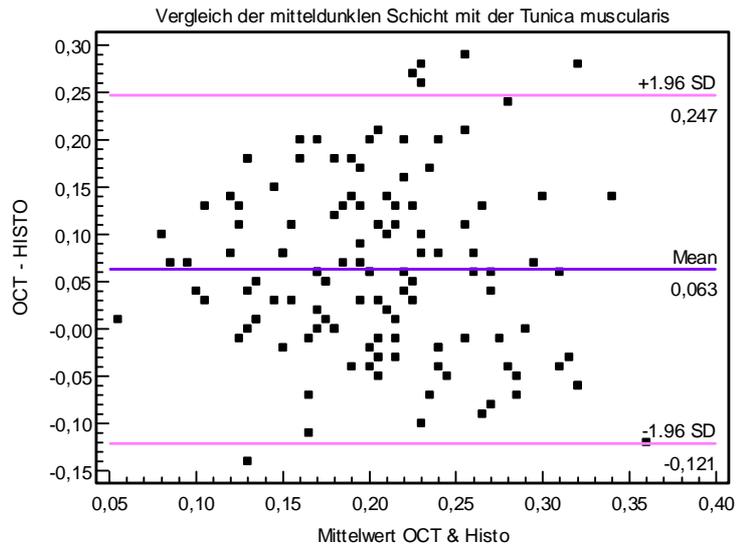


Abbildung 29: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der mitteldunklen Schicht und der Tunica muscularis

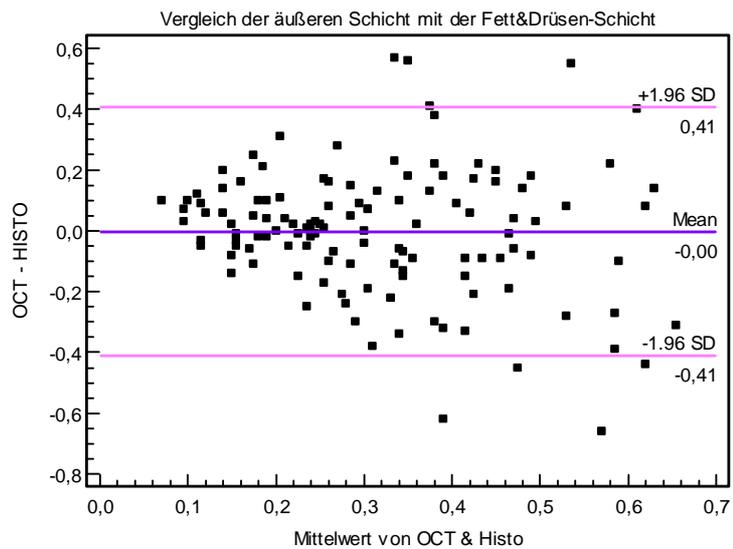


Abbildung 30: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der äußeren Schicht und der Fett- und Drüsen-Schicht

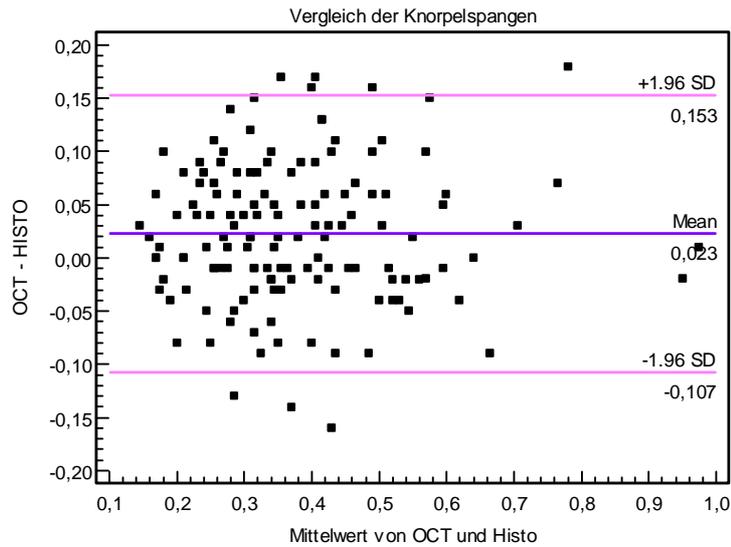


Abbildung 31: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der Knorpelspangen

5.2 Versuch 2: 24-Stunden-Versuch

Die folgenden drei Abbildungen zeigen die Scatter-Plots der Messergebnisse des 24-Stunden-Versuchs.

In Abbildung 32 ist zu erkennen, dass sich die Innenlumina der Bronchien während der Lagerung in Formalin in der ersten Stunde kaum verändert haben. Im weiteren Verlauf haben sie sich dagegen erheblich vergrößert.

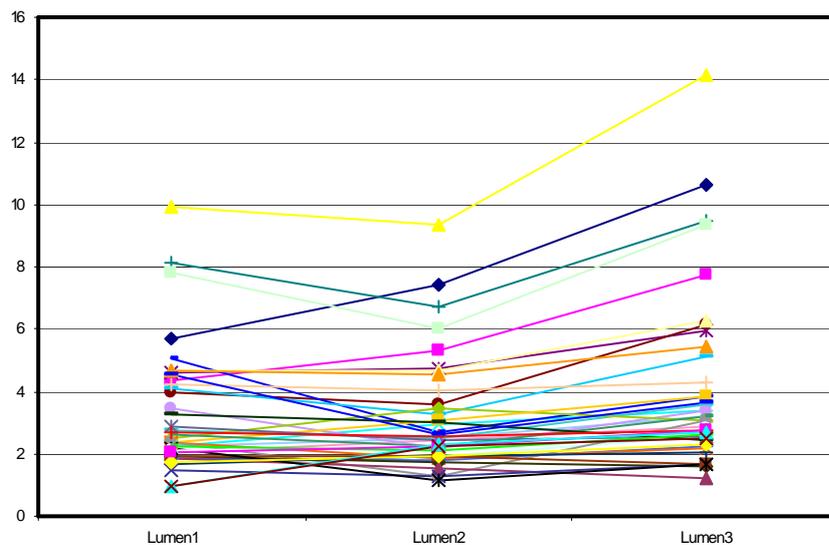


Abbildung 32: Scatter-Plot der Messung der Innenlumina in mm² zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Die Ergebnisse der Messungen der inneren dunklen Schicht in Abbildung 33 ergeben kein eindeutiges Bild. Zwar haben sich die Schichtdicken nur geringfügig verändert; die Werte sind aber dennoch sehr inkonstant.

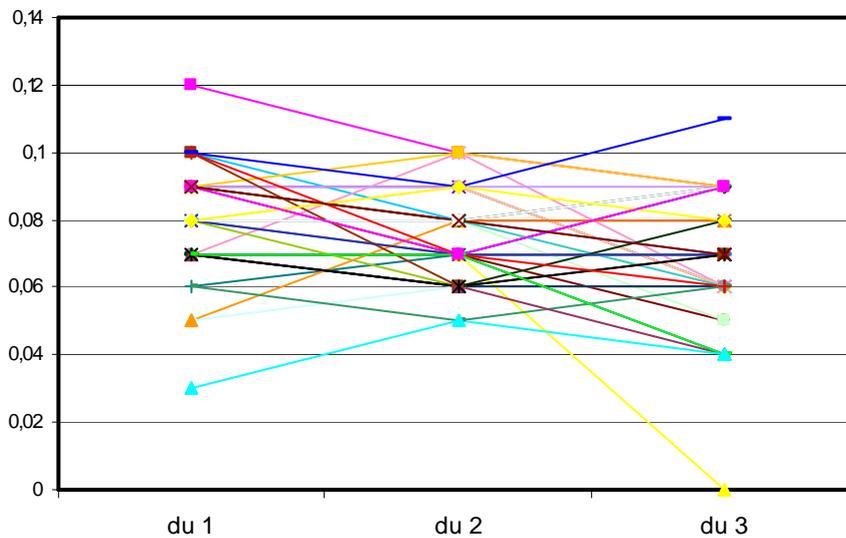


Abbildung 33: Scatter-Plot der Messung der inneren dunklen Schicht in mm zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Die Ergebnisse der mittleren hellen Schicht (Abbildung 34) zeigen im Gegensatz zur inneren dunklen Schicht ein eher konstantes Verhalten. So stellen sich die meisten Schichtdicken nach der ersten Stunde kleiner dar als zu Beginn und nehmen während der 24-stündigen Lagerung wieder an Größe zu.

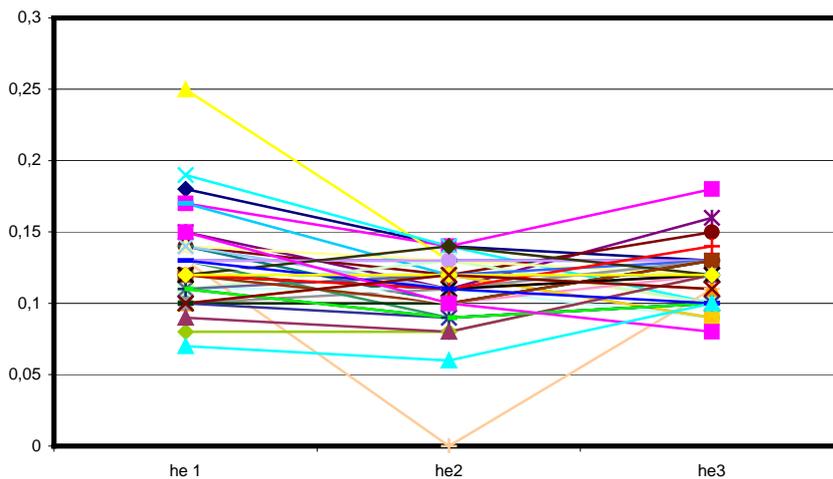


Abbildung 34: Scatter-Plot der Messung der mittleren hellen Schicht in mm zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

6 Diskussion

6.1 Versuch 1: Vergleich von OCT und Histologie

Im ersten Teil der Studien wurden die OCT-Signalcharakteristika der unterschiedlichen Wandschichten der Bronchien untersucht. Dabei konnten die bereits aus der Histologie bekannten Schichten reproduzierbaren Signalen zugeordnet werden. So stellte sich die dem Innenlumen zugewandte Tunica mucosa als signalarme, dunkle und homogene Schicht dar. An diese angrenzend konnte die Lamina propria als helles signalreiches Band identifiziert werden. Diese starke Reflektion wird verursacht durch den hohen Anteil an extrazellulärer Matrix in dieser Schicht Tsuboi, 2004. Ihr folgte die Tunica mucosa in Form einer weniger signalreichen, sich etwas dunkler darstellenden Schicht. Zwischen der Tunica mucosa und den Knorpelspangen befand sich eine fett- und drüsenreiche Schicht, welche im OCT dunkel bzw. signalarm erscheint. Als am weitesten peripher liegende Schicht konnten die Knorpelspangen erkannt werden. Diese zeigen sich ähnlich der Lamina propria am Rand sehr signalreich und in ihrem Inneren sehr signalarm und dunkel. Ursächlich für diese Darstellung in der OCT ist die Dichte der Knorpel, welche an deren Rand zu einer starken Reflektion des Lichts führt Whitemann, 2006. Die beschriebenen Wandschichten ließen sich mit hoher Spezifität und Sensitivität sowie hoher Intra- und Interobserverübereinstimmung anhand der OCT-Signale unterscheiden. Basierend auf dem Vergleich der OCT-Bilder mit der Histologie korrespondieren die OCT-Bilder in hohem Maße mit den bekannten mikroskopischen Strukturen Tsuboi, 2004. Die in den Untersuchungen gefundenen Signalcharakteristika wurden ebenfalls von Tsuboi et al., Whitemann et al. und Ying Yang et al. beschrieben.

Für den quantitativen Vergleich von OCT und Histologie wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. So wurden bei jedem Bronchus das Innenlumen als Fläche, sowie verschiedene Schichtdicken der Wand des Bronchus ausgemessen. Diese Schichtdicken entsprachen jeweils der Tunica mucosa, der Lamina propria, der Tunica muscularis, der Fett- und Drüsen-schicht, sowie den Knorpelspangen. Die Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Messungen der Lumina, als auch die der Schichtdicken mittels OCT signifikant mit der Histologie übereinstimmen. Es ergab sich keine systematische Über- bzw. Unterschätzung der Histologie durch die OCT.

Zum Beispiel kann eine mittlere Abweichung von 0,097mm bei der Messung der Schichtdicke der inneren Schicht/Tunica mucosa bei dort durchschnittlichen Schichtdicken von 0,142mm toleriert werden. Vergleichbar gering im Verhältnis zu den Mittelwerten sind auch die Abweichungen der Messwerte der anderen Schichten bzw. der Innenlumina.

Aufgrund der eingeschränkten Eindringtiefe der OCT in nicht transparentes Gewebe von etwa 2mm kann es dazu kommen, dass nicht der gesamte Wanddurchmesser eines Bronchus abgebildet wird. Dies kann zur Folge haben, dass eventuell ausgeprägte Veränderungen nicht komplett erfasst werden können. Dennoch konnten in den meisten Fällen fast alle Schichten erkannt werden. Außerdem entstehen mehr als 85% der Bronchialkarzinome in einer der oberen, der OCT zugänglichen Schichten Ying Yang, 2004. Und mit einer Auflösung von etwa 10µm, was mindestens dem zehnfachen der Auflösung des Ultraschalls entspricht, kann die OCT viel genauere diagnostische Ergebnisse liefern als jede andere verfügbare Untersuchung Ying Yang, 2004.

Zudem wurden die Messungen an den OCT-Bildern von zwei verschiedenen Untersuchern und jeweils zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Die histologischen Messungen wurden ebenfalls von zwei Untersuchern durchgeführt. Daraus ergab sich im Interobserververgleich sowohl für die OCT als auch für die Histologie ein Inter-Rater-Koeffizient von 0,993. Im Intraobserververgleich lag der Inter-Rater-Koeffizient sowohl für den ersten als auch für den zweiten Untersucher bei 0,995. Dies zeigt, dass die Messungen sowohl mit Histologie, als auch mit OCT signifikant wiederholbare, objektive Ergebnisse erzeugen.

6.2 Versuch 2: 24-Stunden-Versuch

Mit dieser Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob Präparate von Bronchien auch nach einer bestimmten Lagerungszeit in Formalin noch adäquat mittels OCT untersucht werden können. Sollte die Untersuchung zu einem positiven Ergebnis führen, würde dies bedeuten, dass die OCT sowohl zu Forschungszwecken als auch zu diagnostischen Zwecken einige Zeit nach einer Operation, wie zum Beispiel einer Pneumektomie, angewandt werden kann, wenn dies während des Operationsverlaufs nicht möglich war. So wäre es leichter, die Messkriterien für die OCT-

Untersuchungen an menschlichen Präparaten festzulegen und zu verfeinern. Außerdem könnte im Nachhinein beispielsweise nach makroskopisch noch nicht sichtbaren Tumoren oder anderen Läsionen gesucht werden, die Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf haben könnten.

Leider ergab die Untersuchung objektiv keine reproduzierbaren Ergebnisse. Auf Abbildung 32 bis Abbildung 34 in Kapitel 5.2 ist erkennbar, dass sich alle Präparate im Laufe der Untersuchung verändert haben. Dies wäre kein Problem, wenn die Veränderungen simultan in die gleiche Richtung gehen würden. So könnte eine Konstante ermittelt werden, mit der die fixationsbedingten Veränderungen vernachlässigt werden könnten. Jedoch haben sich die Präparate sehr unterschiedlich entwickelt. Deshalb muss festgestellt werden, dass die Fixierung mit Formalin keine geeignete Methode ist, um eine längere Untersuchungsfähigkeit von bronchialen Präparaten mit der OCT zu gewährleisten.

Auch subjektiv waren erhebliche Veränderungen im Laufe der Untersuchung festzustellen. So wurden die Abgrenzungen zwischen den einzelnen Schichten unscharf und zunehmend schlechter erkennbar. Für ein ungeschultes Auge wäre es sicherlich nicht möglich, hier reproduzierbare Werte zu ermitteln.

6.3 Vergleich der OCT mit anderen Methoden zur bronchialen Untersuchung

Die Bronchoskopie und die Autofluoreszenzbronchoskopie ermöglichen einen sehr guten makroskopischen Eindruck von der bronchialen Oberfläche Broermann, 2007. Ihre Auflösung ist jedoch zum einen sehr gering und zum anderen kann nur die Oberfläche betrachtet werden. So ist es nicht möglich, die Eindringtiefe eines Tumors zu beurteilen. Hierfür stellt der endobronchiale Ultraschall ein sehr brauchbares Instrument dar. Mit diesem kann die Schicht der Knorpelspangen sehr einfach identifiziert und eine Invasion in die Bronchialwand erkannt werden Ohira, 2006. Dennoch wird die Auflösung der mittels endobronchialen Ultraschall erstellten Bilder von der OCT übertroffen. Mit einer Auflösung von 10 - 20µm kann ein Histologie-nahes Bild erzeugt werden Rieber, 2006. Dies ermöglicht die Entdeckung mikroskopisch kleiner Veränderungen, was bisher nur durch die Histologie möglich

war. Dennoch kann die OCT nicht als die „perfekte“ Technik zur bronchialen Untersuchung angesehen werden. Dies liegt daran, dass ihre Eindringtiefe mit 2 - 3mm sehr gering ist ^{Han, 2004}. Dadurch kann es bei eher dickwandigen Bronchien dazu kommen, dass eine tiefer liegende Läsion nicht oder eine größere Läsion nur zum Teil erfasst werden kann.

7 Zusammenfassung

Die optische Kohärenztomographie ist eine neue Untersuchungsmethode, die eine Abbildung von Gewebe in Echtzeit mit sehr hoher, mit der Histologie vergleichbarer, Auflösung ermöglicht. So können kleinste Läsionen in vivo dargestellt werden, ohne eine Biopsie entnehmen zu müssen. Praktisch angewandt wird die OCT bisher in der Dermatologie und in der Augenheilkunde. Auch in der Kardiologie wurden bereits in vivo-Versuche durchgeführt.

Die OCT arbeitet im nah-infraroten Spektralbereich mit der Absorption bzw. Reflektion des nah-infraroten Lichtes, ähnlich der Technik in der Sonographie, um damit Bilder des untersuchten Gewebes zu erzeugen. Im Rahmen der Untersuchungen wurde die Qualität der Darstellung von Bronchien mit der OCT analysiert. Hierfür wurden Bilder, die mit der OCT erzeugt wurden, mit histologischen Schnitten derselben Stellen in den Bronchien verglichen. Es zeigte sich, dass die OCT eine sehr gute Methode ist, um kleinste Strukturen mit histologienaher Genauigkeit zu untersuchen. Zusätzlich ist die OCT im Vergleich zur Histologie eine Technik, welche prinzipiell auch in vivo angewandt werden könnte. In Anbetracht des großen Untersuchungsbereiches bei der Untersuchung bronchialer Erkrankungen sowie des raschen Voranschreitens maligner Prozesse in diesem Gebiet, wird die OCT höchstwahrscheinlich keinen Einsatz für die Suche nach kleinen bronchialen Läsionen finden. Ebenso wird sie wohl nicht für die Untersuchungen größerer Läsionen verwendet werden, da es hierfür bereits bewährte Techniken, wie zum Beispiel die Bronchoskopie, die CT und den endobronchialen Ultraschall, gibt.

Als Screeninguntersuchung zur frühzeitigen Entdeckung von Bronchialkarzinomen wird die OCT trotz der hohen Auflösung keinen Einsatz finden. Denn wichtige Kriterien für Screeninguntersuchungen sind zum einen ein geringer Preis und eine hohe Verfügbarkeit. Zum anderen sollten diese Untersuchungen für Patienten so wenig belastend wie möglich sein. Für eine OCT-Untersuchung des Bronchialbaumes müssten die Patienten aber mit großer Wahrscheinlichkeit narkotisiert werden. Dies wäre für eine Screeninguntersuchung eindeutig eine zu große Belastung für die Patienten. Außerdem müssten die Untersuchungen bei der

raschen Progredienz von Bronchialkarzinomen Berger, 2006 sehr häufig wiederholt werden.

Dennoch könnte die OCT im Bereich der Diagnostik von Bronchialkarzinomen hilfreich sein. So wäre sie eine sinnvolle und praktische Ergänzung zur Schnellschnittuntersuchung bei Tumorresektionen, wenn es darum geht, den Absetzungsrand zu beurteilen. Mit ihrer hohen Auflösung könnte sehr schnell und zuverlässig bereits im OP festgestellt werden, ob der Sicherheitsabstand ausreichend ist.

Auch in der Nachsorge von resezierten Tumoren könnten mit der OCT bereits kleinste Rezidive frühzeitig erkannt und rasch entfernt werden, bevor es zu einer weiteren Progression der Erkrankung kommt.

Eine weitere wichtige Einsatzmöglichkeit der OCT könnte darin bestehen, nach Lungentransplantationen eine Abstoßung des Organs auszuschließen oder frühzeitig zu erkennen. Schließlich stellt die Bronchiolitis obliterans die wichtigste Komplikation nach einer Lungentransplantation dar Thomas, 2001. Da sich diese, wie schon der Name sagt, in den Bronchioli, welche durch Bronchoskopie nicht erreichbar sind, abspielt, könnte hier die OCT die Diagnosemöglichkeiten sinnvoll ergänzen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die OCT eine sehr genaue und moderne Technik zur Darstellung kleinster bronchialer Veränderungen ist. In die Dermatologie sowie in die Ophthalmologie hat sie, wie bereits erwähnt, schon Einzug gehalten. Auch gibt es in der Kardiologie vielversprechende Ergebnisse aus in vivo-Versuchen. Diese sind für den Bronchialbaum noch nicht vorhanden. Sollten künftige Studien aber ebenso gute Ergebnisse liefern wie die bisherigen Studien, könnte die OCT zumindest in einigen Bereichen der pulmonalen Bildgebung zu einer sinnvollen Ergänzung der diagnostischen Möglichkeiten führen.

8 Literaturverzeichnis

- 1) J.J. Armstrong, M.S. Leigh, D.D. Sampson, J.H. Walsh, D.R. Hillman, P.R. Eastwood
Quantitative Upper Airway Imaging with Anatomic Optical Coherence Tomography
American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, 2006, Vol. 173, pp. 226 - 233
- 2) C.R. Bauman, MD, FRCSC
Clinical Applications Of Optical Coherence Tomography
Current Opinion in Ophthalmology, 1999, Vol. 10, pp. 182 - 188
- 3) Baumhoer, Steinbrück, Götz
Histologie
2. Auflage, 2003
- 4) D.P. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann
Das Rote Buch
Hämatologie und Internistische Onkologie
3. Auflage, 2006
- 5) J.M. Bland, D.G. Altman
Statistical Methods For Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement
The Lancet, February 8, 1986
- 6) S.A. Boppart, J. Herrmann, C. Pitris, D.L. Stamper, M.E. Brezinski, J.G. Fujimoto
High-Resolution Optical Coherence Tomography-Guided Laser Ablation Of Surgical Tissue
Journal Of Surgical Research, 1999, Vol. 82, pp. 275 - 284
- 7) M.E. Brezinski, G.J. Tearney, N.J. Weissmann, S.A. Boppart, B.E. Bouma, M.R. Hee, A.E. Weyman, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto
Assessing Atherosclerotic Plaque Morphology: Comparison Of Optical Coherence Tomography And High Frequency Intravascular Ultrasound
Heart 1997, Vol. 77, pp. 397 - 403

- 8) B. große Broermann
Autofluoreszenzbronchoskopie: Evaluation und Klinischer Einsatz
Dissertation an der LMU München, 2007
- 9) A. Das, M.V. Sivak, A. Chak, R.C.K. Wong, V. Westphahl, A.M. Rollins,
J. Willis, G. Isenberg, J.A. Izatt
*High-Resolution Endoscopic Imaging Of The GI Tract: A Comparative
Study Of Optical Coherence Tomography Versus High-Frequency Catheter
Probe EUS*
Gastrointestinal Endoscopy, 2001, Vol. 54, No. 2
- 10) R.A. Drezek, R. Richards-Kortum, M.A. Brewer, M.S. Feld, C. Pitris,
A. Ferency, M.L. Faupel, M. Follen
Optical Imaging Of The Cervix
Cancer Supplement, 2003, Vol. 98, No. 9
- 11) R. Eibel, P. Herzog, O. Dietrich, C. Rieger, H. Ostermann, M. Reiser,
S.O. Schoenberg
Nachweis von pneumonischen Infiltraten in der MRT
Der Radiologe, 2006, Vol. 4, pp. 267 - 274
- 12) A.F. Fercher, K. Mengedocht
Eye-Length Measurement By Interferometry With Partially Coherent Light
Optics Letters, 1988, Vol. 13, pp. 186 - 188
- 13) J. Freyschmidt, A. Stäbler, M. Galanski, K. Bohndorf, T.J. Vogl
Handbuch diagnostische Radiologie
2003
- 14) K.W. Gossage, T.S. Tkaczyk, J.J. Rodriguez, J.K. Barton
*Texture Analysis Of Optical Coherence Tomography Images: Feasibility
For Tissue Classification*
Journal Of Biomedical Optics, 2003, Vol. 8, No. 3, pp. 570 - 575
- 15) U. Grouven, R. Bender, A. Ziegler, S. Lange
Vergleich von Messmethoden
Deutsche medizinische Wochenschrift 2007, Vol. 132, pp. 69 - 73

- 16) E. Grube, U. Gerckens, L. Buellesfeld, P.J. Fitzgerald
Intracoronary Imaging With Optical Coherence Tomography: A New High-Resolution Technology Providing Striking Visualisation In The Coronary Artery
Circulation, 2002, Vol. 106, pp. 2409 - 2410
- 17) S. Han, N.H. El-Abbadi, N. Hanna, U. Mahmood, R. Mina-Araghi, W-G. Jung, Z. Cheng, H. Colt, M. Brenner
Evaluation Of Tracheal Imaging By Optical Coherence Tomography
Respiration, 2005, Vol. 72, pp. 537 - 541
- 18) N. Hanna, D. Saltzman, D. Mukai, Z. Chen, S. Sasse, J. Milliken, S. Guo, W. Jung, H. Colt, M. Brenner
Two-Dimensional And 3-Dimensional Optical Coherence Tomographic Imaging Of The Airway, Lung And Pleura
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005, Vol. 129, pp. 615 - 622
- 19) N.M. Hanna, W. Waite, K. Taylor, W.-G. Jung, D. Mukai, E. Matheny, K. Kreuter, P. Wilder-Smith, M. Brenner, Z. Chen
Feasibility Of Three-Dimensional Optical Coherence Tomography And Optical Doppler Tomography Of Malignancy In Hamster Cheek Pouches
Photomedicine And Laser Surgery, 2006, Vol. 24, pp. 402 - 409
- 20) C. Haritglou, A.S. Neubauer, H. Herzum, W.R. Freeman, A.J. Mueller
Interobserver And Intraobserver Variability Of Measurements Of Uveal Melanomas Using Standardised Echography
British Journal of Ophtalmology, 2002, Vol. 86, pp. 1390 - 1394
- 21) Herold
Innere Medizin 2008
Kapitel Pneumologie, Seite 289
- 22) D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Cheng, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, J.G. Fugimoto
Optical Coherence Tomography
Science, 1991, Vol. 254, pp. 1178 - 1181

- 23) I.-K. Jang, B.E. Bouma, D.-H. Kang, S.-J. Park, S.-W. Park, K.-B. Seung, K.-B. Choi, M. Shishkov, K. Schlendorf, E. Pomerantsev, S.L. Houser, T. Aretz, G.J. Tearney
Visualisation Of Coronary Atherosclerotic Plaques In Patients Using Optical Coherence Tomography: Comparison With Intravascular Ultrasound
Journal Of The American College Of Cardiology, 2002, Vol. 39, No. 4
- 24) W. Jung, J. Zhang, R. Mina-Araghi, N. Hanna, M. Brenner, J.S. Nelson, Z. Chen
Feasibility Study Of Normal And Septic Tracheal Imaging Using Optical Coherence Tomography
Lasers In Surgery And Medicine, 2004, Vol. 35, pp. 121 - 127
- 25) B.J. Kaluzy, J.J. Kaluzy, A. Szkulmowska, I. Gorczynska, M. Szulmowski, T. Bajraszewski, M. Wojtowski, P. Targowski
Spectral Optical Coherence Tomography
Cornea, 2006, Vol. 25, No. 8
- 26) E. Koch, A. Popp, M. Mehner, D. Boller, G. Röthig
TU Dresden, Medizinische Fakultät
Optical Coherence Tomography
2003
- 27) Lassere, Blohm
Radiologie
3. Auflage, 2003
- 28) Lippert
Lehrbuch Anatomie
5. Auflage, 2000
- 29) U. Mahmood, N. Hanna, S. Han, W.-G. Jung, Z. Chen, B. Jordan, A. Yershov, R. Walton, M. Brenner
Evaluation Of Rabbit Tracheal Inflammation Using Optical Coherence Tomography
Chest, 2006, Vol. 130, pp. 863 - 868

- 30) E.S. Matheny, N.M. Hanna, W.G. Jung, Z. Chen, P. Wilder-Smith,
R. Mina-Araghi, M. Brenner
Optical Coherence Tomography Of Malignancy In Hamster Cheek Pouches
Journal Of Biomedical Optics, 2004, Vol. 9, No. 5, pp. 978 - 981
- 31) O.A. Meissner, J. Rieber, G. Babaryka, M. Oswald, S. Reim, U. Siebert,
T. Redel, M. Reiser, U. Mueller-Lisse
*Intravascular Optical Coherence Tomography: Comparison With
Histopathology In Atherosclerotic Peripheral Artery Specimens*
Journal of Vascular and Interventional Radiology 2006, Vol. 17,
pp. 343 - 349
- 32) O.A. Meissner
Intravaskuläre optische Kohärenztomographie
Habilitationsschrift, 2006
- 33) U.L. Mueller-Lisse, O.A. Meissner, G. Babaryka, M. Bauer, R. Eibel,
C.G. Stief, M.F. Reiser, U.G. Mueller-Lisse
*Catheter-Based Intraluminal Optical Coherence Tomography (OCT) Of
The Ureter: Ex-Vivo Correlation With Histology In Porcine Specimens*
European Radiology, 2006, Vol. 16, pp. 2259 - 2264
- 34) T. Ohira, Y. Suga, Y. Nagatsuka, J. Usada, M. Tsuboi, T. Hirano, N. Ikeda,
H. Kato
Early-Stage Lung Cancer: Diagnosis And Treatment
International Journal of Clinical Oncology, 2006, Vol. 11, pp. 9 - 12
- 35) I. Perisic, B. Rosner
*Comparisons Of Measures Of Interclass Correlations: The General Case
Of Unequal Group Size*
Statistics In Medicine, 1999, Vol. 18, pp. 1451 - 1466
- 36) M. Pircher, E. Götzinger, C.K. Hitzenberger
Dynamic Focus In Optical Coherence Tomography For Retinal Imaging
Journal Of Biomedical Optics, 2006, Vol. 11, No. 5

- 37) C. Pitris, M.E. Brezinski, B.E. Bouma, G.J. Tearney, J.F. Southern, J.G. Fujimoto
High Resolution Imaging Of Upper Respiratory Tract With Optical Coherence Tomography
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, Vol. 157, pp. 1640 - 1644
- 38) A. Popp, M. Wendel, L. Knels, T. Koch, E. Koch
Imaging Of The Three-Dimensional Alveolar Structure And The Alveolar Mechanics Of A Ventilated And Perfused Isolated Rabbit Lung With Fourier Domain Optical Coherence Tomography
Journal Of Biomedical Optics, 2006, Vol. 11, No. 1
- 39) J. Rieber, O. Meissner, G. Babaryka, S. Reim, M. Oswald, A. Koenig, T.M. Schiele, M. Shapiro, K. Theissen, M.F. Reiser, V. Klauss, U. Hoffmann
Diagnostic Accuracy Of Optical Coherence Tomography And Intravascular Ultrasound For The Detection And Characterisation Of Atherosclerotic Plaque Composition In Ex-Vivo Coronary Specimens: A Comparison With Histology
Coronary Artery Disease, 2006, Vol. 17, pp. 425 - 430
- 40) P.C. Shrimpton, M.C. Hillier
Doses from Computed Tomography (CT) Examinations in The UK – 2003 Review
- 41) G. Sutedja
New Techniques For Early Detection Of Lung Cancer
The European Respiratory Journal, 2003, Vol. 21, pp. 57 - 66
- 42) K. Takada, I. Yokohama, K. Chida, J. Noda
New Measurement System For Fault Location In Optical Waveguide Devices Based On An Interferometric Technique
Optics, 1987, Vol. 26, pp. 1603 - 1606

- 43) P.A. Testoni, B. Mangavillano, L. Albarello, A. Mariani, P.G. Arcidiacono, E. Masci, C. Doglioni
Optical Coherence Tomography Compared With Histology Of The Main Pancreatic Duct Structur In Normal And Pathological Conditions: An „Ex Vivo Study“
Digestiv And Liver Deasease, 2006, Vol. 38, pp. 688 - 695
- 44) C. Thomas
Histopathologie
13. Auflage, 2001
- 45) M. Tsuboi, A. Hayashi, N. Ikeda, H. Honda, Y. Kato, S. Ichinose, H. Kato
Optical Coherence Tomography In The Diagnosis Of Bronchial Lesions Lung Cancer, 2005, Vol. 49, pp. 387 - 394
- 46) J. Welzel, E. Lakenau, R. Birngruber, R. Engelhardt
Optical Coherence Tomography Of The Human Skin
Journal of the American Academy of Dermatology, 1997, Vol. 37, pp. 658 - 663
- 47) S.C. Whitemann, Y. Yang, D.G. Van Pittius, M. Stephens, J. Parmer, M.A. Spiteri
Optical Coherence Tomography: Real-Time Imaging Of Bronchial Airways Microstructure And Detection Of Inflammatory / Neoplastic Morphologic Changes
Clinical Cancer Research, 2006, Vol. 12, No. 3
- 48) H. Yabusita, B.E. Bouma, S.L. Houser, H.T. Aretz, K. Yang, K.H. Schlendorf, C.R. Kauffman, M. Shishkov, D.-H. Kang, E.F. Halpern, G.J. Tearney
Characterisation Of Human Atherosclerosis By Optical Coherence Tomography
Circulation, 2002, Vol. 106, pp. 1640 - 1645
- 49) C. Yang
Molecular Contrast Optical Coherence Tomography: A Review
Photochemistry and Photobiology, 2005, Vol. 81, No. 2, pp. 215 - 237

- 50) Y. Yang, S. Whiteman, D.G. Van Pittius, Y. He, R.K. Wang, M.A. Spiteri
*Use Of Optical Coherence Tomography In Delinating Airways
Microstructure: Comparison Of OCT Images To Histopathological
Sections*
Physics in Medicine and Biology, 2004, Vol. 49, pp. 1247 - 1255
- 51) Y. Yang, J. Sulé-Suso, A.J. El Haj, P.R. Hoban, R. Kang Wang
Monitoring Of Lung Tumor Cell Growth In Artificial Membranes
Biosensore And Bioelectronics, 2004, Vol. 20, pp. 442 - 447
- 52) Y. Yang, P.O. Bagnaninchi, S.C. Whiteman, D.G. Van Pittius, A.J. El Haj,
M.A. Spiteri, R.K. Wang
A Naturally Occuring Contrast Agent For OCT Imaging Of Smokers' Lung
Journal of Physics D: Applied Physics, 2005, Vol. 38, pp. 2590 - 2596
- 53) Z. Yaquob, J. Wu, E.J. McDowell, X. Heng, C. Yang
*Methods And Application Areas Of Endoscopic Optical Coherence
Tomography*
Journal Of Biomedical Optics, 2006, Vol. 11, No. 6
- 54) T.M. Yelbuz, M.A. Choma, L. Thrane, M.L. Kirby, J.A. Izatt
*Optical Coherence Tomography: A New High-Resolution Imaging
Technology To Study Cardiac Development In Chick Embryos*
Circulation, 2002, Vol. 106, pp. 2771 - 2774
- 55) R.C. Youngquist, S. Carr, D.E.N. Davies
*Optical Coherence-Domain Reflectometry: A New Optical Evaluation
Technique*
Optical Letters, 1988, Vol. 13, pp. 186 - 188
- 56) G. Zuccaro, N. Gladkova, J. Vargo, F. Feldchtein, E. Zagaynova,
D. Conwell, G. Falk, J. Goldblum, J. Dumot, J. Ponsky, G. Gelikonov,
B. Davros, E. Donchenko, J. Richter
*Optical Coherence Tomography Of The Esophagus And Proximal Stomach
In Health And Deasease*
The American Journal Of Gastroenterology, 2001, Vol. 96, No. 9

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	OCT-Bild einer normalen Macula und des Sehnervs [Baumal, 1999]	3
Abbildung 2:	Haut einer Fingerbeere [Welzel, 1997]	3
Abbildung 3:	Graphische Darstellung der Funktionsweise der OCT	6
Abbildung 4:	Michelson-Interferometer	7
Abbildung 5:	Vergleich von OCT mit Lichtmikroskop und Ultraschall	7
Abbildung 6:	Graphische Darstellung eines Bronchus [Baumhoer, 2000]	9
Abbildung 7:	Graphische Darstellung eines Bronchiolus [Baumhoer, 2000]	10
Abbildung 8:	Graphische Darstellung des Bronchialbaumes [Netter, 1999]	11
Abbildung 9:	Akute, eitrig Bronchitis [Thomas, 2001]	13
Abbildung 10:	Bronchiolitis obliterans [Thomas, 2001]	14
Abbildung 11:	Chronische hypertrophische Bronchitis [Thomas, 2001]	15
Abbildung 12:	Asthma bronchiale [Thomas, 2001]	17
Abbildung 13:	Bronchoskopische Darstellung einer Mittellappencarina [Broermann, 2007]	20
Abbildung 14:	AFB-Darstellung einer Dysplasie an einer Unterlappencarina [Broermann, 2007]	21
Abbildung 15:	EBUS eines Plattenepithelkarzinoms mit Ausdehnung bis zur Adventitia [Olympus, Heinermann, 2005]	21
Abbildung 16:	Für die Untersuchungen verwendetes OCT-Gerät	22
Abbildung 17:	Probe Interface Unit (PIU) [Meissner, 2007]	23
Abbildung 18:	OCT-Sonde im Vergleich zu einer Ein-Cent-Münze	23
Abbildung 19:	Zur Untersuchung präparierte Bronchien	24
Abbildung 20:	Darstellung der Messungen der Innenlumina am OCT-Bild	26
Abbildung 21:	Darstellung der Messungen der Schichtdicken am OCT-Bild	26
Abbildung 22:	Darstellung der Messungen der Innenlumina am histologischen Bild	27
Abbildung 23:	Darstellung der Messungen der Schichtdicken am histologischen Bild	27
Abbildung 24:	Vergleich des histologischen und des OCT-Bildes eines Bronchus	30
Abbildung 25:	Weiterer Vergleich des histologischen und des OCT-Bildes eines Bronchus	31
Abbildung 26:	Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der Lumina	33
Abbildung 27:	Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs von innerer dunkler Schicht und Tunica mucosa	34
Abbildung 28:	Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs von mittlerer heller Schicht und Lamina propria	34

Abbildung 29: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der mitteldunklen Schicht und der Tunica muscularis	35
Abbildung 30: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der äußeren Schicht und der Fett- und Drüsen-Schicht	35
Abbildung 31: Bland-and-Altman-Plot des Vergleichs der Knorpelspannen	36
Abbildung 32: Scatter-Plot der Messung der Innenlumina in mm ² zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3	36
Abbildung 33: Scatter-Plot der Messung der inneren dunklen Schicht in mm zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3	37
Abbildung 34: Scatter-Plot der Messung der mittleren hellen Schicht in mm zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3	37

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 4-Stufentherapie des Asthma bronchiale	18
Tabelle 2: Ergebnisse des Bland-and-Altman-Plots	33

11 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei all den Personen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Roger Eibel danke ich für die tatkräftige Unterstützung und Geduld bei der Betreuung meiner Arbeit.

Ein ganz wichtiges Dankeschön geht an Margit Bauer für die viele Stunden umfassende Hilfe bei der Auswertung meiner Daten.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. med. Gregor Babaryka für die Anfertigung der histologischen Schnitte sowie für die Mithilfe bei der Auswertung danken.

Vielen Dank auch an Herrn Markus Pölloth vom Schlachthof München und an die Metzgerei Ruf in Seefeld für die unkomplizierte Bereitstellung der Schweinelungen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinem Freund für die ständige Ermunterung zum Weiterführen der Arbeit bedanken.

12 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Monika Jäger
 Geburtsdatum, -ort 27. Februar 1981, Starnberg
 Familienstand Ledig

Schulbildung / Universität

1991 – 2000 Max-Born-Gymnasium, Germering
 2001 – 2007 Studium der Humanmedizin
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 2003 Physikum
 2007 2. Staatsexamen
 11/2007 Approbation

Praktisches Jahr

Chirurgie Klinikum Neuperlach
 Innere Medizin Onkologische Tagesklinik, Concord Repatriation Hospital,
 Sydney, Australien
 Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Rheumakrankheiten,
 Klinikum Schwabing
 Anästhesie Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Ärztliche Tätigkeit

Seit 04/2008 Assistenzärztin im Städtischen Klinikum Karlsruhe,
 Medizinische Klinik, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie,
 Palliativmedizin und Infektiologie