

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

**Wertigkeit der intravaskulären optischen Kohärenztomografie (OCT)
für die Evaluation humaner peripherer Arterien der unteren
Extremität im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall**

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

vorgelegt von
Sofie Katrin Heiserer, geb. Boesenecker

aus
Tübingen am Neckar

2016

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Treitl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Wolfgang Erl

Priv. Doz. Dr. Michael Lehrke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2016

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
2 Grundlagen	9
2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	9
2.1.1 Definition und Epidemiologie.....	9
2.1.2 Ursachen der Atherosklerose.....	9
2.1.3 Klinik.....	10
2.1.4 Klassifikation.....	10
2.1.5 Untersuchungen und Diagnosestellung.....	11
2.1.6 Therapie.....	11
2.1.7 Prognose.....	12
2.2 Bildgebung arterieller Gefäße	13
2.2.1 Digitale Subtraktionsangiografie.....	14
2.2.2 Intravaskuläre Bildgebung.....	15
2.2.2.1 Intravaskulärer Ultraschall.....	16
2.2.2.2 Intravaskuläre Optische Kohärenztomografie.....	18
2.2.2.2.1 Geschichte.....	18
2.2.2.2.2 Einsatzgebiete.....	20
2.2.2.2.3 Physikalische Grundlagen.....	21
2.2.2.2.4 Technische Umsetzung.....	23
3 Ziel der Arbeit	26
4 Material und Methoden	27
4.1 Studienprotokoll/Ethikvotum	27
4.2 Patientengut	27
4.3 Detaillierte Beschreibung und Daten des OCT-Scanners	28
4.4 Untersuchungsprozedur	33
4.4.1 DSA-Prozedur.....	33
4.4.2 IVUS-Prozedur.....	34
4.4.3 OCT-Prozedur.....	35
4.4.4 Auswertung.....	37
4.4.5 Statistische Auswertung.....	39
5 Ergebnisse	40
6 Diskussion	45
7 Zusammenfassung	55
8 Literaturverzeichnis	57
Publikation	65
Anlage: Patienten- / Probandeninformation und -einverständniserklärung	

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patienten bezogene Daten

Tabelle 2: Prozedurale Daten der IVUS- und OCT-Untersuchungen

Tabelle 3: Technischer Erfolgsrate OCT versus IVUS in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers

Tabelle 4: Qualitätsvergleich OCT versus IVUS je Bild

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Schaubild Michelson-Interferometer
- Abbildung 2: Schematischer Aufbau des OCT-Gerätes
- Abbildung 3: Vergleich OCT Bildgebung mit und ohne proximale Ballonokklusion
- Abbildung 4: Vergleich von OCT-Bildern mit korrespondierenden IVUS-Bildern

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
CTA	computertomografische Angiografie
MRA	Magnetresonanzangiografie
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
OCT	optische Kohärenztomografie (optical coherence tomography)
OCDR	optical coherence domain reflectometry
mm	Millimeter
MHz	Megahertz
nm	Nanometer
mW	Milliwatt
µm	Mikrometer
mm/s	Millimeter pro Sekunde
min	Minute
atm	Atmosphäre
ml/s	Milliliter pro Sekunde
cm	Zentimeter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mU/l	Milliunit pro Liter
F	French
ccm	Kubikzentimeter
%	Prozent
n	Anzahl
cGy/cm ²	Zentigray pro Quadratzentimeter

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist in den westlichen Industrienationen eine häufig vorkommende chronische Erkrankung mit einer Prävalenz von 3% bis 10%, bei über 70 jährigen 15% bis 20% [1]. Diese führt mit ihren Symptomen und Folgeerkrankungen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen. Aufgrund der physischen und psychischen Einschränkungen des Erkrankten und der beträchtlichen volkswirtschaftlichen Belastungen, welche durch die Behandlung solch chronisch verlaufender Erkrankungen entstehen, besteht die Notwendigkeit diese Krankheit frühest möglich zu diagnostizieren um den chronischen Verlauf zu mildern, bzw. zu verhindern. Hierzu sind diagnostische Verfahren nötig, welche schon erste pathologische Veränderungen der Erkrankung erkennen können um exakte Aussagen über Stadium, Verlauf und Therapieoptionen machen zu können. Somit kann eine sehr frühe therapeutische Begleitung der betroffenen Patienten ermöglicht werden.

Bislang wird die pAVK über klinische Parameter und verschiedene bildgebende Verfahren diagnostiziert. Die wichtigsten darstellenden Untersuchungsmethoden sind die Dopplerdruckmessung und Dopplersonografie, Farbduplexsonografie, computertomografische Angiografie (CTA), Magnetresonanztomografie (MRA) und die digitale Subtraktionsangiografie (DSA). Diese Verfahren vermögen jedoch nur bereits eingetretene umfangreichere Veränderungen der Gefäßwand darzustellen.[1] Mittels intravaskulärer Bildgebungsverfahren wie dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) oder der Angioskopie sind detaillierte und mittels IVUS auch transmurale Darstellungen der Gefäßwand und pathologischer Veränderungen möglich. Es bestehen

jedoch erhebliche Limitationen der Methode im Falle von Gefäßwandveränderungen (z.B. Verkalkungen) oder intravaskulärer Fremdkörper (z.B. Stents), welche von Ultraschall nicht durchdrungen werden können und Artefakte in der Bildgebung produzieren [2].

Die optische Kohärenztomografie (OCT) stellt eine neue intravaskuläre Bildgebungsmodalität dar, mit der Gefäßwände in weitaus größerer Auflösung und ohne die genannten Limitationen dargestellt werden können. Die OCT basiert auf dem Prinzip der Interferometrie mit Licht von kurzer Kohärenzlänge. Niedrig kohärentes Licht im nahen Infrarotbereich wird von internen Mikrostrukturen biologischer Gewebe reflektiert, und zu einem zweidimensionalen Bild berechnet. Die Bandweite infraroter Lichtwellen ist höher als die von Ultraschallwellen, was eine höhere Auflösung bis in den einstelligen Mikrometer Bereich ermöglicht. Vorteile der intravaskulären OCT bestehen in einer signifikant höheren Auflösung als die des IVUS, etwa 10fach, und in einer Gefäßwandbildgebung in histologischer Qualität.[3, 4]

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Anwendbarkeit und die Bildqualität der intravaskulären OCT in arteriellen Gefäßen der unteren Extremität des Menschen in vivo zu evaluieren. Dabei sollten unter anderem geeignete Untersuchungsprotokolle definiert sowie die mit dieser Modalität untersuchbaren Gefäßregionen und Gefäßdurchmesser definiert werden. Die Ergebnisse und Möglichkeiten der intravaskulären OCT-Bildgebung wurden zudem mit dem hochfrequenten mechanischen IVUS, dem bisherigen Goldstandard für diese Anwendung, verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Klinische Grundlage dieser Arbeit ist die pAVK der unteren Extremität.

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Atherosklerose ist mit ca. 95% die häufigste Ursache der pAVK.

Die Atherosklerose ist eine multifaktoriell bedingte, fokal bis diffuse, entzündliche, chronisch progrediente, pathologische Veränderung der arteriellen Gefäßwand.

Sie betrifft in über 90% die unteren Extremitäten [5]. Die Angaben zu epidemiologischen Zahlen variieren stark je nach Untersuchungsmethode und untersuchter Kohorte, da der Großteil der pAVK-Patienten asymptomatisch ist. In westlichen Industrienationen kann man eine Prävalenz der symptomatischen pAVK von drei Prozent bei 40 jährigen und sieben Prozent bei 70 jährigen annehmen.[1]

2.1.2 Ursachen der Atherosklerose

Die Atherosklerose beruht auf einer multifaktoriellen Genese, dennoch lassen sich Risikofaktoren benennen.

Hauptrisikofaktoren sind inhalierendes Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, nicht weiße Hautfarbe. Wichtigster Einzelrisikofaktor ist das inhalierende Rauchen.

Weitere Risikofaktoren stellen Übergewichtig, körperliche Inaktivität,

Glukosetoleranzstörungen, Thromboseneigung, Hyperhomocysteinämie, Hyperfibrinogenämie, Hypertriglyceridämie und andere dar.

Selten wird die pAVK auch durch andere Ursachen bedingt, wie Überempfindlichkeitsreaktionen, Entzündungen, Traumata oder Autoimmunkrankheiten.[1]

2.1.3 Klinik

Weniger als die Hälfte aller Patienten, die an einer pAVK leiden, entwickeln Symptome. Häufigstes vom Patienten bemerktes Symptom der pAVK ist die Claudicatio intermittens. Weitere klinische Zeichen sind fehlende Pulse distal der Okklusion, Strömungsgeräusche über den verengten Gefäßabschnitten, Muskelatrophie, Haarverlust, glatte schimmernde Haut, blasse Haut, erniedrigte Hauttemperatur, verdickte Nägel, Zyanose, Sensibilitätsstörungen, Ischämieschmerz und verminderte Reflexe der distal gelegenen Partien, sowie Ulzera und gangränöse Partien distal der arteriellen Okklusion gelegen.[1]

2.1.4 Klassifikation

Klinisch wird nach Einetagen und Mehretagenerkrankungen unterschieden.

Der Schweregrad der arteriellen Verschlusskrankheit wird nach der Fontaine-Ratschow Klassifikation eingeteilt:

Grad I: Beschwerdefreiheit bei objektiv nachweisbarer pAVK

Grad II: Claudicatio intermittens mit einer Gehstreckenreduktion auf

IIa >200m

IIb <200m

Grad III: ischämischer Ruheschmerz der Muskulatur

Grad IV: Nekrose, Gangrän, Ulcus

Grad III und IV entsprechen einer kritischen Ischämie.[1]

2.1.5 Untersuchungen und Diagnosestellung

In der Stufendiagnostik wird nach der Anamnese und der klinischen Untersuchung, welche die Evaluation der peripheren Pulse beinhaltet, der Knöchelarmdruckindex bestimmt und Dopplerdruckmessungen in Ruhe und Belastung vorgenommen. Ausschlaggebend für die Diagnosestellung ist ein pathologischer Knöchelarmdruckindex. Daraufhin folgen grob orientierende bildgebende Verfahren wie die Dopplersonografie und / oder die Farbduplexsonografie. Eine detailliertere Darstellung der Gefäßsituation gelingt mittels CTA oder MRA. Durch diese Untersuchungen ist auch eine Interventions- und Operationsplanung bei manifester pAVK möglich. Eine DSA wird nur bei Indikation und Bereitschaft für eine interventionelle Therapie vorgenommen.[1]

2.1.6 Therapie

Die Therapiestrategie der pAVK stützt sich auf drei Säulen: 1. konservativ, 2. operativ und 3. endovaskulär - interventionell, die letzteren werden auch als invasiver Sektor zusammengefasst. wobei der operative und endovaskulär - interventionelle auch als

invasiver Sektor zusammengefasst wird.

Therapiert wird die pAVK sowohl kausal als auch symptomatisch.

Kausale Basistherapie ist die Beseitigung aller Risikofaktoren, was Nikotinabstinenz, optimale Behandlung des Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie und der Fettstoffwechselstörung beinhaltet. Zusätzlich ist eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung als Sekundärprävention indiziert. Symptomatisch wird die pAVK stadiengerecht behandelt, worunter Ergotherapie, Schmerzkontrolle, medikamentöse Therapie, operative und endovaskuläre Revaskularisationsmaßnahmen, Infektbehandlung und die Amputation bei Gangrän als Ultima ratio fallen.[1]

Unterstützende Maßnahmen wie medizinische Fußpflege, geeignetes Schuhwerk und ein erhöhtes Kopfteil im Bett sind begünstigend.

Die interventionelle, endovaskuläre Therapie der pAVK hat in den letzten zehn Jahren enorme technologische Weiterentwicklungen erfahren. Dem interventionell tätigen Therapeuten stehen heute neben der klassischen Ballonangioplastie, gegebenenfalls unterstützt durch eine Stentimplantation, auch konzeptionell abgewandelte Verfahren zur Verfügung wie Cutting- und Scoring-Ballons, medikamentenbeschichtete Stents und Ballons, sowie die Atherektomie mit Laser oder Mikrotomen. Diese neueren Verfahren können mittels intravaskulärer, transmuraler Gefäßdarstellungen geprüft und auch in ihrer Effektivität kontrolliert werden.[6, 7, 8]

2.1.7 Prognose

Die Prognose der Patienten ist primär abhängig von einer gleichzeitig vorhandenen Erkrankung der koronaren oder zerebralen Arterien, weiterhin von dem Schweregrad

der Krankheit und dem Fortbestehen von Risikofaktoren.

Die allgemeine Mortalitätsrate von Patienten, welche an einer pAVK leiden beträgt 2% pro Jahr. Die Wahrscheinlichkeit ein vaskuläres Ereignis zu erleiden, darunter fallen ein nicht letaler Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulär bedingter Tod, beträgt 5% bis 7% pro Jahr. Die perioperative Morbidität im Rahmen von großen Amputationen liegt bei 10%. Die häufigste Todesursache bei Patienten die an einer pAVK leiden ist mit 40% bis 60% ein letales Ereignis der Koronararterien.[1]

2.2 Bildgebung arterieller Gefäße

Die vaskuläre Bildgebung kann je nach Indikation durch verschiedene Techniken erfolgen, dabei ist zwischen nicht-invasiven, invasiven und invasiv-intravaskulären Verfahren zu unterscheiden. Zu den nicht invasiven Verfahren gehören die Sonografie, die MRA und die CTA. Invasive Verfahren sind die Angiografie und die DSA. IVUS, Angioskopie und OCT sind invasiv-intravaskuläre Verfahren.

Weiterhin ist zwischen makroskopischen und mikroskopischen Darstellungen zu unterscheiden. Makroskopische Übersichtsaufnahmen des Gefäßbaumes mittels DSA, MRA, CTA und Duplex-Sonografie dienen der Identifizierung von Targetläsionen und zur Planung eines invasiven Vorgehens, operativ oder interventionell. Die Duplex-Sonografie ist die Methode der Wahl zur primären Evaluation der Krankheit. Eine Lokalisationsbestimmung von Läsionen und Engstellen gelingt mit hinreichender Genauigkeit und es ist, bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers eine Interventionsplanung zur Revaskularisierung möglich.[9] Ausnahmen bestehen hier nur im Bereich der distalen Extremitätengefäße. Die rein diagnostische DSA ist mittlerweile

von der Duplex-Sonografie aufgrund ihrer Invasivität und des zusätzlichen Risikos durch die Applikation von Kontrastmittel fast vollständig verdrängt worden. Die MRA und die CTA können bei der prätherapeutischen Evaluation hilfreich sein, insbesondere bei multifokalem Befall und bei Läsionen der abdominellen Aorta und der Beckenregion, insbesondere bei adipösen Patienten.[10, 11]

Mikroskopische Darstellungen mittels IVUS, OCT und mit Einschränkungen auch die Bildgebung durch die Angioskopie dienen zur Beurteilung der Plaquekomposition und zur Kontrolle des Interventionsziels.[12, 13, 14, 15] Die genaue Plaquemorphologie und Plaquezusammensetzung sind unter Umständen relevant für das Interventionsvorgehen und zur Interventionsrisikoabschätzung. Weiterhin kann mittels einer mikroskopischen transmuralen Darstellung der Gefäßwand das Interventionsziel kurz- und langfristig kontrolliert werden.[6, 7, 8]

Anschließend werden ausschließlich die Verfahren beschrieben, welche in der Studie zur Anwendung kommen.

2.2.1 Digitale Subtraktionsangiografie

Die DSA ist ein projektionsradiografisches Verfahren und kommt mittlerweile fast nur noch im Rahmen der Therapie der pAVK zur Anwendung. Bei der Subtraktionsangiographie wird eine Leeraufnahme von Aufnahmen mit Kontrastmittel gefüllten Gefäßen subtrahiert. Bei Projektionen in bestimmten Ebenen können Gefäßveränderungen komplett, teilweise oder nicht dargestellt werden. So können atherosklerotische Veränderungen und Stenosen dem Untersucher vollständig entgehen.

Sie ermöglicht neben der räumlichen Darstellung auch eine Flussdarstellung der Arterien zur Beurteilung der Hämodynamik. Jedoch ist sie auf die luminale Darstellung der Blutgefäße begrenzt. Gefäßwandstrukturen können nicht beurteilt werden, Schatten im Gefäßlumen geben nur vage Informationen über pathologische Veränderungen. Die Atherosklerose frühzeitig zu erkennen und zu therapieren verbietet sich mit diesem Verfahren alleine aufgrund der Invasivität.

Heute ist die DSA deshalb von der MRA abgelöst worden. Bestimmte Indikationen wie akute Gefäßverschlüsse, Veränderungen der tiefliegenden großen Gefäße wie der Bauchaorta und der Iliakalgefäße und bei drohender Amputation einer Extremität bleiben ihr dennoch vorbehalten. Weiterhin behält sie ihren wichtigen und unverzichtbaren Stellenwert bei interventionell-radiologischen Gefäßeingriffen wie die perkutane transluminale Angioplastien, lokale Thrombolyse, Thrombektomien, Stentimplantationen sowie bei neueren therapeutischen Verfahren.

2.2.2 Intravaskuläre Bildgebung

Die intravaskuläre Bildgebung besitzt bislang keinen besonderen Stellenwert in der Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, sie ist derzeit nur als katheterbasiertes Verfahren möglich. Der IVUS, die Angioskopie und seit kurzem die OCT zählen hierzu.

An den Koronargefäßen dient die intravaskuläre Bildgebung der Detailbildgebung der Gefäßwand zur Interventionsplanung sowie zur Kontrolle der Stententfaltung nach Stentimplantation und der Evaluation von neuen endovaskulären Verfahren. Bislang konnte sie aber in der peripheren Gefäßintervention nicht zuletzt aufgrund der Größe

der Gefäße, der Länge der betroffenen Gefäßsegmente, und aufgrund von Ungenauigkeiten in der Bildgebung nicht etabliert werden. Die pAVK könnte mit einem derartigen Verfahren aber in ihrem Ausmaß und Stadium noch wesentlich genauer beurteilt werden, ebenso können einzelne Plaques hinsichtlich ihrer Zusammensetzung beurteilt werden und ggf. die Therapie daraufhin exakter abgestimmt werden. Inwieweit dies aber einen Effekt auf das therapeutische Outcome hat, ist bislang nicht untersucht. Zudem ist es möglich, intravaskuläre Therapieverfahren wie Stentimplantationen und beispielsweise Kryoplastie- oder Cuttingballoon- Interventionen in ihrer Wirkung direkt zu beurteilen.[6, 7, 8] Mittels hochauflösender Verfahren ist eine Darstellung bis auf die Zellebene möglich.

Aufgrund der Einschränkungen bislang verfügbarer Verfahren zur intravaskulären Bildgebung sind neue Techniken und Weiterentwicklungen wichtig, sofern sie eine detailliertere, je nach Verfahren auch transmurale Darstellung der Gefäßwand und somit eine Optimierung der Therapie erlauben.

2.2.2.1 Intravaskulärer Ultraschall

Seit der Einführung des IVUS in den klinischen Gebrauch Anfang der 1990er Jahre, gilt er als Referenzstandard in der intravaskulären Bildgebung.

Analog zu anderen Ultraschallverfahren, die in der medizinischen Bildgebung verwendet werden, bilden die Reflexionen von Ultraschallwellen an organischen Mikrostrukturen die Grundlage der Bilderzeugung. Die Laufzeit der Welle von deren Aussendung bis zum Empfang der Reflexion enthält die räumliche Information des untersuchten Gewebes.

Um den Ultraschallkopf in Gefäße einführen zu können, wird ein Piezoelement, welches die Schallwellen erzeugt und auch empfängt, in einem im Durchmesser 0,9 mm messenden Katheter (2,7 French) untergebracht.

Für den intravaskulären Ultraschall werden Frequenzen zwischen 10 und 40 MHz verwendet.

Mit dem IVUS kann die Gefäßwand transmural dargestellt werden, es können atherosklerotische Plaques qualitativ beurteilt werden, Stenosegrade und andere Pathologien können quantifiziert werden. Die Möglichkeit mit IVUS atherosklerotische Veränderungen qualitativ und quantitativ zu beurteilen hat zur Aufklärung der Pathogenese und des Verlaufs der Atherosklerose beigetragen. Weiterhin können andere intravaskuläre Verfahren geplant, kontrolliert und auch Langzeitergebnisse mit dem IVUS evaluiert werden.

Die meiste Verbreitung hat der IVUS in der Darstellung der Koronararterien gefunden. Trotz der Möglichkeiten in der transmuralen intravaskulären Bildgebung ist der IVUS meist Studien und Forschungsarbeiten vorbehalten und ist bis heute nicht als Goldstandard in den klinischen Alltag eingezogen.

IVUS ist nach der OCT das zweithöchstauflösendste Verfahren zur intravaskulären transmuralen Bildgebung mit Zulassung für den klinischen Gebrauch. Durch die im Rahmen einer Angiographie durchgeführte Ultraschalluntersuchung wird auf den Patienten keine nennenswerte zusätzliche ionisierende Strahlung appliziert. Die Nachteile des IVUS liegen in der fehlenden Darstellbarkeit von stark verkalkten und

gestenteten Gefäßbereichen, da sowohl der Kalk als auch das Stentmaterial die Ultraschallwellen vollständig absorbieren. Deshalb können durch Absorptionsartefakte und teilweise komplette Auslöschungen in der Abbildung keine aussagekräftigen Bilder erzeugt werden.

Der IVUS mit einem 40MHz Schallkopf ist mit seinem Auflösungsvermögen max. 0,2mm der OCT klar unterlegen.

2.2.2.2 Intravaskuläre Optische Kohärenztomografie

Die intravaskuläre OCT ist ein neuartiges, auf Licht basierendes Verfahren zur invasiven hochauflösenden transmuralen Gefäßwandbildgebung in histologischer Qualität.[3, 4]

2.2.2.2.1 Geschichte

Das Prinzip aus der Laufzeit einer ausgesendeten Welle und deren Reflexion die Lage und Art eines Objektes zu erkennen kommt in der Natur vor und wird in der Technik genutzt.

Fledermäuse und Delfine senden Schallwellen aus, um deren Reflexionen zur Beuteortung und zur Orientierung im Raum zu nutzen.

Erstmals wurde das Sonar, eine Schallmesstechnik zur Ortung und Vermessung von Objekten unter Wasser in der Schifffahrt in seinen Grundzügen von Leonardo da Vinci um 1490 erwähnt. Während des ersten Weltkrieges wurde das erste Sonarsystem zur Ortung von U-Booten entwickelt. Auch in der Medizin werden in der Sonografie mittels

Ultraschall Dichte und Position von Geweben aus der Intensität und Laufzeit von Wellenreflexionen bestimmt.

Die erste sonografische Bildgebung führte der Neurologe Karl Dussik 1942 durch. Er stellte einen Seitenventrikel des Gehirns im A-Mode dar. Seit Ende der 1940er Jahre wird die Sonografie in vielen medizinischen Fachbereichen stets weiterentwickelt. Seit den 1980er Jahren ist die Sonografie fester Bestandteil in der medizinischen Bildgebung und heutzutage das bildgebende Verfahren welches am meisten genutzt wird.

Ende der 1980er Jahre wurde die „optical coherence domain reflectometry“ (OCDR) entwickelt, eine eindimensionale optische Messtechnik mit niederkohärentem Licht. [16, 17] Dieses Verfahren wurde zunächst in der Technik genutzt um Fehler in fiberoptischen Fasern festzustellen. Bald wurde entdeckt, dass dieses Verfahren auch organische Gewebe differenzieren kann. Daraufhin wurde die OCDR von einer Arbeitsgruppe zu der optischen Kohärenztomografie, üblicherweise im Englischen bezeichnet als optical coherence tomography (OCT) weiterentwickelt, einem zweidimensionalen Bildgebungsverfahren für organisches Gewebe.[18]

Die intravaskuläre OCT bietet Informationen der Gefäßwandarchitektur in mikroskopischer Auflösung. [18] Das technische Prinzip der optischen Kohärenztomografie ist vergleichbar mit dem des Ultraschalls. Anstelle von Schallwellen wird Licht im nahen Infrarotbereich verwendet. Analog zum Ultraschall werden ausgesendete Wellen von internen Mikrostrukturen organischer Gewebe reflektiert, vom Gerät wieder aufgenommen und zu einem Bild verrechnet. Die zeitliche

Verteilung der Reflexionen enthält die Information über die Struktur der Probe in verschiedenen Eindringtiefen. Die Verwendung der Bandbreite von Lichtwellen im nahen Infrarotbereich erzeugt eine hohe Auflösung des Bildes.

Die Erstbeschreibung der OCT 1991 und initiale in vitro Studien in kardiovaskulären und anderen Geweben wurden Mitte der 1990er Jahre von der Gruppe um Huang (Massachusetts Hospital, Boston, USA) vorgenommen. [18, 19, 20, 21, 22]

2.2.2.2 Einsatzgebiete

Die OCT wird in verschiedenen Bereichen der Medizin eingesetzt.

Seit 2005 gibt es für die intravaskuläre OCT eine CE-Zulassung für die Anwendung in den Koronararterien, sie ist bis heute klinischen Studien und Forschungsarbeiten vorbehalten.

In der Ophthalmologie ist die OCT wichtiger Bestandteil in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Augenkrankheiten.[23]

In weiteren Fachgebieten wie in der Dermatologie, Mikrochirurgie, Nephrologie, Urologie, Gynäkologie, Gastroenterologie, Pulmonologie und in der Hals-Nasen-Ohren-Kunde ist die OCT Gegenstand von Studien und forschenden Arbeiten. [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]

Die OCT vermag auch Zähne, Knochen und Knorpel darzustellen. In der Zahnheilkunde und der Orthopädie ist sie Thema in der Neu- und Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren. [41, 42, 43]

Die OCT ist wegen der geringen Größe für endoskopische Verfahren und zur

Biopsiesteuerung geeignet. [26, 44]

2.2.2.2.3 Physikalische Grundlagen

Grundlage der OCT ist die Interferometrie mit Licht kurzer Kohärenzlänge. Das Prinzip der Interferometrie beruht auf der unterschiedlichen Lauflänge der an den Mikrostrukturen der Probe reflektierten Wellen und ihrer Darstellung.

Kohärenz (lateinisch: cohaerere = zusammenhängen) beschreibt die Eigenschaft zweier oder mehrerer Wellen oder Wellenzüge, über eine Zeit und/oder eine Strecke eine feste Phasenbeziehung zueinander aufzuweisen. Dann ist eine stationäre Interferenz möglich und es kann ein stabiles Interferenzmuster gebildet werden.

Die Kohärenzzeit beschreibt die Zeit, in der zwei oder mehrere Wellen eine feste Phasenbeziehung zueinander besitzen. Die Kohärenzlänge beschreibt den Weg, den die Wellen während der Kohärenzzeit zurücklegen.

Kohärenzlänge und Kohärenzzeit beschreiben den größten noch möglichen Unterschied in der zurückgelegten Weglänge beziehungsweise der vergangenen Zeit zwischen zwei kohärenten Wellen oder Wellenbündeln aus ein und derselben Lichtquelle, bei denen am Beobachtungspunkt noch stabile Interferenz entsteht.

Dies bedeutet, beide endlichen Wellenzüge, alle von einer Lichtquelle erzeugten Wellen sind endlich, müssen am Beobachtungspunkt gleichzeitig (zeitliche Kohärenz) zusammentreffen (örtliche Kohärenz).

Ideale Kohärenz besitzt Licht von einheitlicher Richtung und einheitlicher Wellenlänge.

Kohärenz ist die Voraussetzung für Interferenzerscheinungen.

Um kohärente Teilwellen zu erzeugen, wie sie in der Interferometrie benötigt werden spaltet man das von einer Lichtquelle ausgehende kohärente Lichtbündel in einem Strahlenteiler in zwei oder mehrere identische Teilbündel auf.

Interferenz entsteht durch die Überlagerung nach dem Superpositionsprinzip zweier oder mehrerer Wellen die eine feste Phasenbeziehung zueinander haben, also kohärent sind.

Durch die Überlagerung zweier oder mehrerer kohärenter Teilbündel können Verstärkungen, so genannte konstruktive Interferenzen und Abschwächungen, so genannte destruktive Interferenzen entstehen, je nachdem welche Phasendifferenzen die Wellen aufweisen.

Die Phasendifferenz hängt von der Laufzeitdifferenz der verschiedenen Wege ab.

Phasendifferenzänderungen können mehrere Ursachen haben wie Veränderungen der Frequenz, Aussendung endlicher Lichtwellenzüge in statistisch verteilten Phasen von der Lichtquelle oder Veränderung der Laufzeit der kohärenten Wellen beim Eintritt in Medien mit unterschiedlichem Brechungsindex.

Stabile Interferenz kann nur entstehen, wenn die Wegstrecken der interferierenden Wellen annähernd gleich groß sind. Der Unterschied zwischen den Wegstrecken darf nicht mehr als eine Wellenlänge betragen.

Die Wegdifferenz der Wellen darf nicht größer als die Kohärenzlänge der Lichtquelle sein, da sonst der Kontrast zwischen Interferenzmaxima und Interferenzminima gegen null geht [21, 45, 46, 47, 48].

2.2.2.2.4 Technische Umsetzung

Zur Messung von Interferenzen werden Interferometer herangezogen. Dies sind Präzisionsmessinstrumente zur Messung von Wellenlängenänderungen und Brechungsindizes. Da optische Interferenzen wegen der kurzen Wellenlängen schon auf kleinste Längenänderungen reagieren sind Interferometer die geeigneten Messinstrumente für dieses Verfahren.

Es gibt mehrere Varianten von Interferometern für verschiedene Anwendungen. In der optischen Kohärenztomografie kommt ein Michelson-Interferometer zur Anwendung. Das Michelson-Interferometer ist nach dem Physiker Albert Abraham Michelson (1852 – 1931) benannt.[49]

Das Michelson-Interferometer ist ein Zweistrahl-Interferometer. Das emittierte Lichtbündel einer definierten Lichtquelle wird in einem Amplitudenstrahlteiler, in diesem Fall ein teildurchlässiger Spiegel, in zwei identische kohärente Teillichtbündel gespalten. Man erhält einen Messstrahl und einen Referenzstrahl. Der Messstrahl wird auf die zu untersuchende Probe gerichtet und dort reflektiert. Der Referenzstrahl wird auf einen Referenzspiegel in definiertem variablem, für die einzelnen Messungen aber definiertem Abstand gelenkt und dort reflektiert [49].

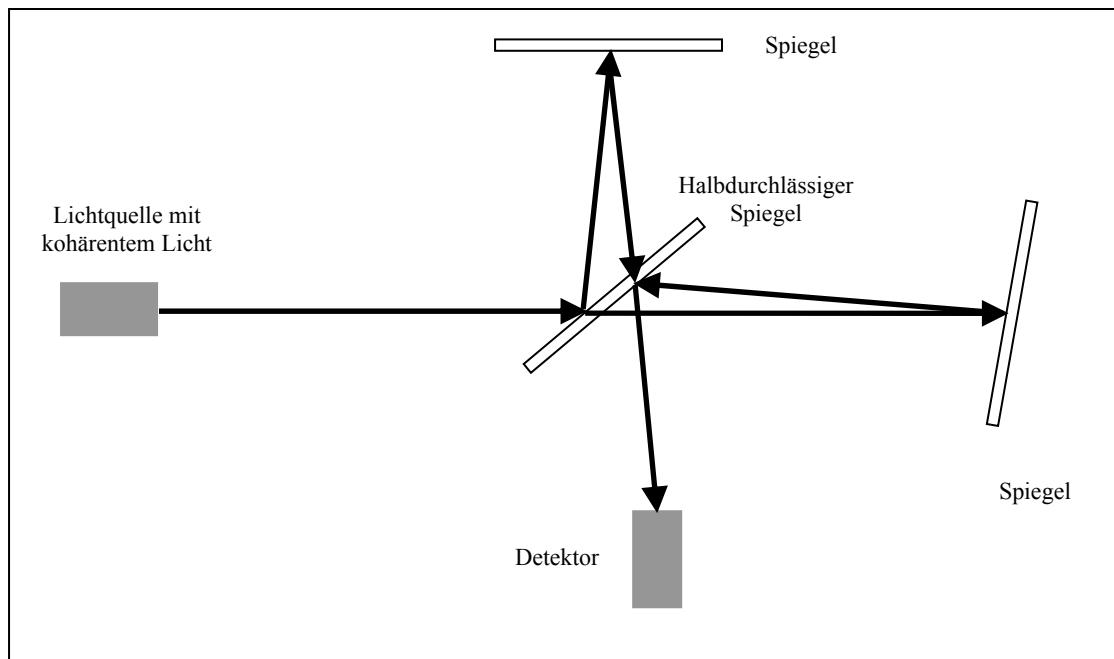


Abbildung 1: Schaubild Michelson-Interferometer

Die reflektierten Wellen aus der Probe und von dem Spiegel werden im Strahlteiler wieder zusammengeführt. Es entstehen Interferenzen, die von einem Detektor analysiert werden und mit nachfolgender Signal- und Datenverarbeitung zu einem Bild verrechnet werden [21].

Die Messmethodik besteht in der kontinuierlichen Messung der Intensität der Interferenzen, der time domain. Messgenauigkeit und Auflösung dieses optischen Verfahrens sind abhängig von der Kohärenzlänge der verwendeten Lichtquelle. Die Wahl der Lichtquelle ist essentiell für dieses Verfahren. Es wird eine Lichtquelle mit kurzer Kohärenzlänge benötigt. Da die Kohärenzlänge umgekehrt proportional zur Bandbreite des emittierten Lichtbündels ist, wird eine Lichtquelle mit großer Bandbreite benötigt. Je breiter die Wellenlängenstreuung der Lichtquelle, desto höher die Auflösung [22].

Weiterhin ist es wichtig, dass die Lichtquelle eine ausreichende Eindringtiefe ohne große Absorptionsverluste besitzt, um noch ein geeignetes Reflexionssignal am Beobachtungspunkt zu erhalten.

In der optischen Kohärenztomografie werden Superlumineszenzdioden verwendet. Sie sind robust und stabil in ihren Emissionen und in verschiedenen Wellenlängen zu erhalten, um eine optimale Anpassung an die Anforderungen einer jeweiligen Untersuchung zu gewährleisten [21].

3 Ziel der Arbeit

Die intravaskuläre Bildgebung hat sich bislang in der Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufgrund der im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit größeren Gefäßdurchmesser und der Länge der betroffenen Gefäßsegmente, was sich limitierend auf die gängigen Verfahren auswirkt, aber auch aufgrund der geringeren vitalen Bedeutung der betroffenen Gefäßregionen nicht durchsetzen können. Für die intravaskuläre kathetergestützte optische Kohärenztomographie treffen die meisten der genannten Limitationen nicht zu, weshalb sie sich im koronaren Einsatz langfristig durchsetzen wird. In den peripheren Gefäßregionen existieren bislang keinerlei Erfahrungen über die Eignung und Anwendbarkeit der OCT in vivo. Jedoch konnten Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe an histologischen Präparaten zeigen, dass auch an peripheren Gefäßen in vitro die vergleichbare Bildqualität und Detailinformation erzielt werden kann wie an den Koronargefäßen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Anwendbarkeit der intravaskulären OCT in arteriellen Gefäßen der unteren Extremität des Menschen in vivo. Es sollte zunächst ein stabiles Untersuchungsprotokoll entwickelt werden und anschließend die Gefäßregionen ermittelt werden, die mit dem verfügbaren System sicher dargestellt werden können. Die mittels OCT erreichbare Bildqualität und Detailinformation sollte zudem mit den Ergebnissen des IVUS verglichen werden.

Diese Arbeit stellt die erste Evaluation der OCT in der peripheren arteriellen Strombahn in vivo dar.

4 Material und Methoden

4.1 Studienprotokoll/Ethikvotum

Das Studienprotokoll für diese Arbeit wurde vor Beginn der Untersuchungen ausgearbeitet, festgelegt und der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München vorgelegt. Diese gab ein positives Votum für die Durchführung dieser Arbeit ab:

Ethikantrag Projektnummer 168-06

„Intravaskuläre Optische Kohärenztomografie (OCT) zur Untersuchung der Morphologie atherosklerotischer Veränderungen in peripheren Arterien“

4.2 Patientengut

Der Einschluss von Patienten in die Studie fand in dem Zeitraum von Juli 2006 bis Oktober 2007 statt und erfolgte konsekutiv. Es handelte sich dabei um Patienten der Universitätsklinik München, Klinikum Innenstadt, die zu einem elektiven interventionellen Eingriff an den peripheren Gefäßen unterhalb des Leistenbandes vorgesehen waren. Patienten, die für eine rein diagnostische Darstellung der Arterien der unteren Extremität vorgesehen waren und akute Notfälle wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren über die zusätzlichen Untersuchungen mittels IVUS und OCT sowie über deren Risiken und zeitlichen Mehraufwand aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zu deren Durchführung.

Vor Beginn dieser Arbeit wurden Ausschlusskriterien im Studienprotokoll festgelegt.

Diese waren:

- Verweigerung der Einwilligung des Patienten zu den zusätzlichen Untersuchungen mit OCT und IVUS
- minderjährige Patienten
- Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten über 1,5 mg/dl
- latente und manifeste Hyperthyreose mit TSH-Werten von kleiner als 0,4 mU/l
- eine Angiografie in der gleichen Gefäßregion innerhalb der letzten vier Wochen
- Herzinsuffizienz
- hämodynamisch instabile Situation
- Schwangerschaft
- bekannte Kontrastmittelallergie
- Bakteriämie oder Sepsis
- akute arterielle Verschlüsse
- ungeeignete Stenosemorphologie nach Ansicht des Operateurs
- schlechte Compliance seitens des Patienten.

Es wurden 16 Patienten untersucht. Von den untersuchten Patienten waren zwei weiblich und 14 männlich. Durchschnittlich waren die Patienten 66,1 Jahre alt (50 - 75 Jahre). Alle Patienten litten an einer pAVK der unteren Extremitäten.

4.3 Detaillierte Beschreibung und Daten des OCT-Scanners

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete fiberoptische Hochgeschwindigkeits-OCT-

Scanner von der Firma Light Lab Imaging (Westford, Massachusetts, USA), sendet kurzkohärentes Licht mit einer Wellenlänge von 1300 nm +/- 20 nm und einer Bandbreite von 50 nm von einer 20 mW starken Superlumineszenzdiode aus.

Diese Lichtquelle erlaubt eine longitudinale Auflösung von 2 – 30 µm und eine transversale Auflösung von 5 – 30 µm. Sie ist auf eine maximale Gewebseindringtiefe von 2 mm optimiert [3].

Im Michelson-Interferometer wird das Licht in einen Mess- und einen Referenzstrahl geteilt.

Der Messstrahl wird in einer optischen Faser in einen hochflexiblen im Durchmesser 0,4 mm (0,019 Inch) messenden Katheter gelenkt. Dieser ist mit einem rotierenden Koppler verbunden. An der Katheterspitze befindet sich eine 90° Prismenoptik mit welcher der Messstrahl direkt auf den zu untersuchenden Gefäßwandabschnitt projiziert wird. Durch die Rotation des Katheters sind 360° Aufnahmen möglich. Die Außenhülle des Katheters rotiert nicht. Zusätzlich ist die Glasfaser innerhalb des Katheters in einen automatisierten linearen Rückzugsmechanismus eingebettet, was kontinuierliche Aufnahmen des Gefäßwandsegments mit einer Geschwindigkeit von 0,5 bis 1 mm/s auf einer Länge von maximal 50 mm ermöglicht.

Der Referenzstrahl wird auf einen rotierenden Referenzspiegel gelenkt.

Der Referenzspiegel besitzt Stufen mit bis zu 2 mm Höhe auf seiner Oberfläche und rotiert mit ca. 3600/min. So variiert die Länge des Referenzstrahls ständig und es werden Laufzeit-Referenzen für verschiedene Eindringtiefen des Messstrahls erzeugt.

Die Reflexionen des Mess- und des Referenzstrahls werden über den gleichen Weg

zurück in den Strahlensplitter geleitet und dort wieder zusammengeführt. Die Interferenzen, welche entstehen, wenn die Differenz der Laufzeit oder der Weglänge zwischen Mess- und Referenzstrahl kleiner als die Kohärenzlänge der Lichtquelle ist, werden durch eine Photodiode mit nachfolgender elektronischer Signal- und Datenverarbeitung aufgenommen.

Das Ergebnis des Interferometers wird in einem Demodulator gefiltert, um das erwünschte Signal vom Rauschen der Signalbandbreite zu trennen.[18] Man erhält nun im Bild ein longitudinales Reflexionsprofil in Tiefenrichtung, analog dem A-Mode des Ultraschalls.

Licht breitet sich in Gewebe langsamer als in Luft aus. Um die tatsächliche physikalische Tiefe in einem Gewebe zu erhalten, muss die spezifische Verlangsamung des Lichts in bestimmten Gewebearten berücksichtigt werden. So können spezifische Laufzeitverzögerungen des Lichts bestimmten Gewebearten zugeordnet werden und somit auf die tatsächliche Eindringtiefe geschlossen werden.[18]

Analog zum B-Mode und des 2D-Echtzeitmodus des Ultraschalls werden Querschnittsbilder aus einer Sequenz einzelner longitudinaler Reflexionsprofile konstruiert, die durch wiederholtes Umsetzen des Referenzspiegels während der Aufnahmen der Gefäßwand mit dem Messstrahl erzeugt werden.

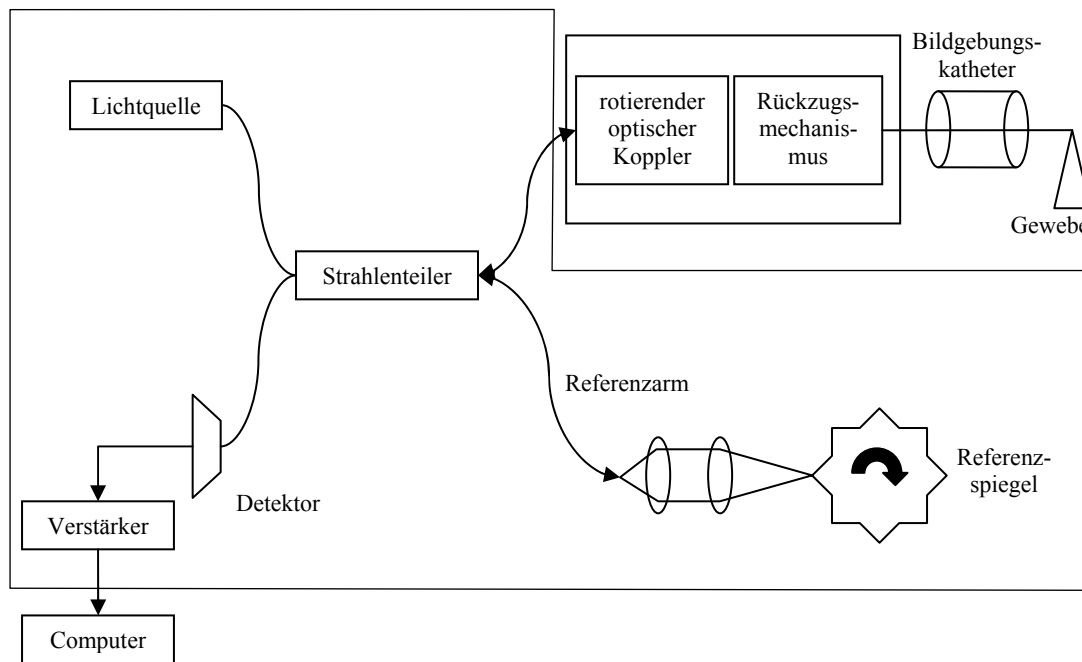


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des OCT-Gerätes

Die Wellenlänge des Lichtes, welche in diesem Bildgebungsverfahren verwendet wird liegt im nahen Infrarotbereich und wird von Hämoglobin absorbiert. Aus diesem Grunde ist für eine Untersuchung von Blutgefäßen in vivo eine Blutleere erforderlich. Um diese temporäre Blutleere im zu untersuchenden Gefäßsegment herzustellen, ist ein zum System gehöriges Niederdruck-Okklusionssystem verfügbar. Dieses besteht aus einem Okklusionsballon und einem Indeflator. Der Okklusionsballon ist ein koaxialer „over the wire“ Ballonkatheter, welcher zur Einführung der OCT-Bildgebungssonde in das Gefäßlumen und zur Erzeugung der temporären Blutleere vorgesehen ist. Dieser Katheter kann zur Okklusion des Blutstromes in Gefäßabschnitten mit einem Durchmesser von 2,5 mm bis 4 mm verwendet werden. Der Inflationsdruck für diesen Ballonkatheter beträgt maximal 0,3 atm. Das Lumen des Ballonkatheters kann für einen Führungsdraht, für die OCT-Bildgebungssonde und für Spülflüssigkeit genutzt werden.

Es ist möglich das Lumen des Okklusionskatheters gleichzeitig für die OCT-Bildgebungssonde und für Spülflüssigkeit zu nutzen. Die maximale Spülrate für diesen Katheter beträgt 0,5ml/s. Das distale Ende des Katheters dient der Ummantelung der OCT-Bildgebungssonde während der Aufnahmen. Es ist mit einer röntgendichten Markierung gekennzeichnet und hat eine weiche, atraumatische Spitze. Oberhalb dieser Spitze sind radial Austrittsöffnungen für die Spüllösung angeordnet. Eine zweite röntgendichte Markierung kennzeichnet die Ballonmitte. Zur Positionierung im Patienten sind zwei Einführungstiefenmarkierungen am Katheter angebracht, die im Abstand von 90 cm und 100 cm von der Katheterspitze aus angeordnet sind. Die Länge des Okklusionskatheters beträgt 142 cm.

Die OCT-Bildgebungssonde (image wire) hat einen minimalen Durchmesser von 0,4 mm (0,019 Inch), welcher bis auf maximal 0,52 mm (0,025 Inch) am patientenfernen Ende ansteigt. Die Bildgebungssonde wird über das Lumen des Okklusionsballons in das Blutgefäß eingebracht. Die komplette Länge des Katheters der Bildgebungssonde beträgt 202 cm, wobei 175 cm intravasal liegen können. Diese besteht aus einer rotierenden optischen Faser, die von einem nicht rotierenden Außenmantel umgeben ist. An der Spitze der optischen Faser befindet sich eine Mikrolinse mit einer 90° Prismenoptik. Das distale Ende der OCT-Bildgebungssonde ist in einem flexiblen, transparenten 25 cm langem Segment untergebracht, welches eine röntgendichte Federspitze von 15 mm zur Lokalisierungskontrolle besitzt. Über die Probe Interface Unit, welche die Verbindungseinheit zwischen OCT-Bildgebungssonde und Computersystem ist, wird die OCT-Bildgebungssonde an das Light Lab OCT Imaging

System angeschlossen. Über die Probe Interface Unit erfolgt der automatische Rückzug der internen Fasern für die Bildgebung über die festgelegte Strecke von maximal 50mm.

4.4 Untersuchungsprozedur

Alle in der Untersuchungsprozedur verwendeten Systeme und Geräte wurden unter sterilen Bedingungen vorbereitet, auf Mängel und Schäden geprüft und die Hohlsysteme mit heparinierter Kochsalzlösung gespült und entlüftet.

Jegliche intrakorporale Bewegung von Kathetern und Führungsdrähten während der gesamten Untersuchungsprozedur, der Angiografie, der Revaskularisation und der IVUS- und OCT-Bildgebung wurde unter Durchleuchtung beobachtet.

4.4.1 DSA-Prozedur

Als Durchleuchtungseinheit zur angiografischen Darstellung der Arterien stand eine Angiographieanlage mit 43cm Bildverstärker zur Verfügung (Polystar Flouropot TOP; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland).

Die Patienten wurden auf der Liege der Durchleuchtungseinheit gelagert. Dabei wurde ein röntgendichtes Lineal an der zu untersuchenden Extremität mit angelagert um die mit IVUS und OCT zu untersuchenden Gefäßsegmente reproduzierbar ansteuern zu können. Nach ausführlicher Desinfektion der Leistenregion des zu untersuchenden Beines erfolgte die sterile Abdeckung des Patienten. Mit Xylocainlösung 10mg/ml wurde eine lokale Infiltrationsanästhesie der Leistenregion durchgeführt. Daraufhin

erfolgte die antegrade Punktion der Arteria femoralis communis in Seldinger Technik oberhalb des Leistenbandes. Nach dem Entfernen der Punktionskanüle wurde eine 5F-Schleuse (Radiofocus Introducer II (2), 100 mm, Terumo Corporation, Tokyo, Japan) in die Arteria femoralis communis eingebracht. Daraufhin erfolgte standardisiert die Gabe von 5000 IE Heparin i.a. (Heparin-Natrium Braun 25000 IE/5ml, B.Braun, Melsungen, Deutschland). Über die Schleuse erfolgte anschließend eine angiographische Darstellung des arteriellen Gefäßsystems des zu untersuchenden Beines mit manuell appliziertem Kontrastmittel (Solutrast 300, iopamidol, Bracco Altana Pharma, Konstanz, Deutschland). Anschließend wurde die individuelle Revaskularisation der betroffenen Gefäßregion durchgeführt.

4.4.2 IVUS-Prozedur

Im Anschluss an die angiografische Gefäßdarstellung und die Revaskularisation erfolgte die Darstellung mittels IVUS der im Studienprotokoll festgelegten Gefäßsegmente. Diese sind: Arteria poplitea, Truncus tibioperonealis, Arteria tibialis/peronealis proximal/distal.

Zur intravaskulären Ultraschalluntersuchung stand eine mechanische IVUS Einheit Clear View der Firma Boston Scientific USA mit motorisiertem linearem Rückzugsmechanismus (über 30 mm, maximale Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm/s) zur Verfügung.

Als Kathetersystem kam ein 2,7F/40MHz Atlantis SR Pro Coronary Imaging Catheter der Firma Boston Scientific SCIMED und ein 0,014 Inch Führungsdraht zum Einsatz.

Vor Beginn der Bildgebung mittels IVUS erfolgte die Kalibrierung gemäß den Herstellervorgaben.

Für die IVUS-Bildgebung wurde der Ultraschallkatheter über den Führungsdraht eingeführt und in dem zu untersuchenden Gefäßsegment positioniert. Es erfolgte die kontinuierliche intravaskuläre Gefäßwandbildgebung während des Rückzuges. Der Rückzug erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s über 30 mm. Es wurden während des Rückzuges 25 Bilder / Sekunde aufgenommen. Gleichzeitig wurde die exakte Position der dargestellten Gefäßsegmente mit dem röntgendichten Lineal ermittelt und notiert um eine Reproduzierbarkeit der Lokalisation für die folgende OCT-Untersuchung zu gewährleisten.

Diese Prozedur mittels IVUS erfolgte jeweils für die im Studienprotokoll festgelegten Gefäßsegmente.

Die Bilder des IVUS wurden auf S-VHS-Videokassetten aufgezeichnet und anschließend im AVI-Format digitalisiert um sie für den folgenden Vergleich mit den OCT-Bildern vorzubereiten.

4.4.3 OCT-Prozedur

Für die OCT-Bildgebung stand ein optischer Kohärenztomograf mit automatisiertem, linearem Rückzug der Firma Light Lab Imaging (Westford, Massachusetts, USA) zur Verfügung. Das zum Kohärenztomografen gehörige Kathetersystem, bestehend aus einer Bildgebungssonde, einem Niederdruck-Ballonokklusions-System mit Indeflator und Manometer wurde verwendet. Dieses Niederdruck-Ballonokklusions-System ist wie eine Schleuse aufgebaut, zentral wird die OCT Sonde eingeführt. In der Zuleitung

des Ballons befindet sich ein Überdruckventil, welches einem maximalen Druck von 0,3atm standhält. Dadurch wird eine Überdehnung sowohl des Ballons, als auch des zu untersuchenden Gefäßes verhindert. Dennoch birgt die Inflation des Ballons das Risiko einer Gefäßwandverletzung. Der Durchmesser des Okklusionsballons beträgt 4mm, was die Anwendung des Systems auf Gefäßregionen mit einem maximalen luminalen Durchmesser von 4mm beschränkt.

Nach der intravaskulären Bildgebung mittels IVUS folgte die Darstellung der identischen Gefäßsegmente mittels OCT.

Der Indeflator wurde mit 4 bis 5 ccm eines Gemischs aus 25% Kontrastmittel und 75% Kochsalzlösung vorbereitet und mit dem Okklusionskatheter verbunden und nochmals entlüftet. Daraufhin erfolgte ein Entfalten des Ballons über 5 Sekunden bis auf 0,5 atm, um Undichtigkeiten auszuschließen. Die OCT-Bildgebungssonde wurde an die Probe Interface Unit angeschlossen. Daraufhin wurde die OCT-Sonde unter sterilen Bedingungen kalibriert.

Der IVUS-Katheter wurde über einen Führungsdraht ausgeführt und der OCT-Okklusionskatheter eingeführt. Der Okklusionskatheter wurde mittels der röntgendichten Markierungen exakt jeweils an den zuvor notierten Positionen positioniert. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und die OCT-Sonde mit der Unterstützung einer zum System gehörigen Einführungshilfe eingeführt. Die Bildgebungssonde wurde so platziert, dass sich die Linse proximal der distalen röntgendichten Markierung des Okklusionsballons befand.

Zur Erzeugung der temporären Blutleere für die Zeit der Bildgebung in den jeweiligen Gefäßsegmenten kamen zwei verschiedene Untersuchungsprotokolle zum Einsatz:

Im Untersuchungsprotokoll, welches bei drei Patienten zur Anwendung kam, wurde der Ballon des Okklusionskatheters nicht entfaltet, und das zu untersuchende Gefäßsegment mit einer hohen Flussrate von 2ml/s über eine elektrische Injektionspumpe (Angiomat 6000, Liebel-Flarsheim Company, Ohio, USA; Druckspritzen-Zylinder: pelicangio 150 ml, SEDAT Irigny, Frankreich) mit Kochsalzlösung kontinuierlich gespült. (n=3)

Im zweiten Untersuchungsprotokoll welches bei 13 Patienten zur Anwendung kam, wurde der Okklusionsballon mit dem Gemisch aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung mittels des Indeflators auf 0,3 atm entfaltet. Mit proximaler Ballonokklusion erfolgte die kontinuierliche Spülung mit einer Flussrate von 1ml/s. (n=13)

Gleichzeitig mit Beginn der Spülung wurde der automatisierte lineare Rückzug mit maximaler Rückzugsgeschwindigkeit von 1mm/s über 30mm und gleichzeitiger Datenaquirierung gestartet. Die Bilder wurden mit einer Bildwiederholrate von 15 Bildern / Sekunde aufgenommen und anschließend im DICOM-Format gespeichert.

Abschließend erfolgte eine angiografische Kontrolle zur Darstellung der untersuchten Gefäßsegmente, um eventuelle Komplikationen zu erkennen.

4.4.4 Auswertung

Die patientenbezogenen Daten wurden in einem Schema festgehalten und ausgewertet.

Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- In die Studie eingeschlossene Patienten
- Durchschnittliches Alter der Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Einstufung des Krankheitsstadium nach Fontaine-Ratschow
- Dauer der symptomatischen pAVK

Die prozeduralen Daten der Gesamtuntersuchungen, sowie der OCT- und IVUS-Untersuchungen wurden ebenso in einem Schema festgehalten und ausgewertet. Hierbei wurden folgende Gesichtspunkte berücksichtigt:

- Komplette durchgeführte Untersuchungen
- Erfolgreich untersuchte Gefäßregionen
- Gesamtuntersuchungsdauer
- Untersuchungsdauer der jeweiligen Modalität
- Dauer der Durchleuchtung
- applizierte Strahlendosis
- Anzahl von Bilder-Serien
- Wiederholung pro Untersuchung
- Benötigte Katheter pro Untersuchung
- infundierte Menge an Kochsalzlösung

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden auf zwei verschiedene Arten ausgewertet.

Die Bestimmung der technischen Erfolgsquote wurde durch Consensus-Reading

festgelegt. Berücksichtigt wurde hierbei jeweils für OCT und IVUS der mittlere Gefäßdurchmesser der jeweils untersuchten Gefäßregion und darauf bezogen die Rate des technischen Versagens.

Der Vergleich zwischen den OCT- und IVUS-Aufnahmen wurde von drei unabhängigen und klinisch erfahrenen Fachärzten für Radiologie vorgenommen. Die OCT- und IVUS-Sequenzen wurden verblindet und in OCT-IVUS-Sets wiederholt präsentiert. Der Vergleich wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

- Bildqualität
- Unterscheidbarkeit der Gefäßwandschichten
- Frequenz von Artefakten
- Definierbarkeit von Plaques.

Für die Beurteilung wurden Noten von 1 bis 6 vergeben, wobei 1 der besten Bewertung und 6 der schlechtesten Bewertung der Darstellung entspricht.

4.4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Vergleiche zwischen OCT- und IVUS-Bildgebung wurde mit dem Programm SPSS 14 vorgenommen. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichung bestimmt.

5 Ergebnisse

Die OCT-Bilder welche auf der Grundlage des ersten Untersuchungsprotokolls, ohne proximale Ballonokklusion, angefertigt wurden, waren mit einer technischen Ausfallrate von 100% behaftet und erzeugten keine verwertbaren Daten, weswegen diese keine Berücksichtigung in den Ergebnissen finden. Die OCT-Bildgebung auf Grundlage des zweiten Untersuchungsprotokolls wurde mit proximaler Ballonokklusion durchgeführt. Bild a) der Abbildung 3 zeigt eine OCT-Bildgebung ohne proximale Ballonokklusion. Bild b) zeigt die OCT-Bildgebung mit proximaler Ballonokklusion.

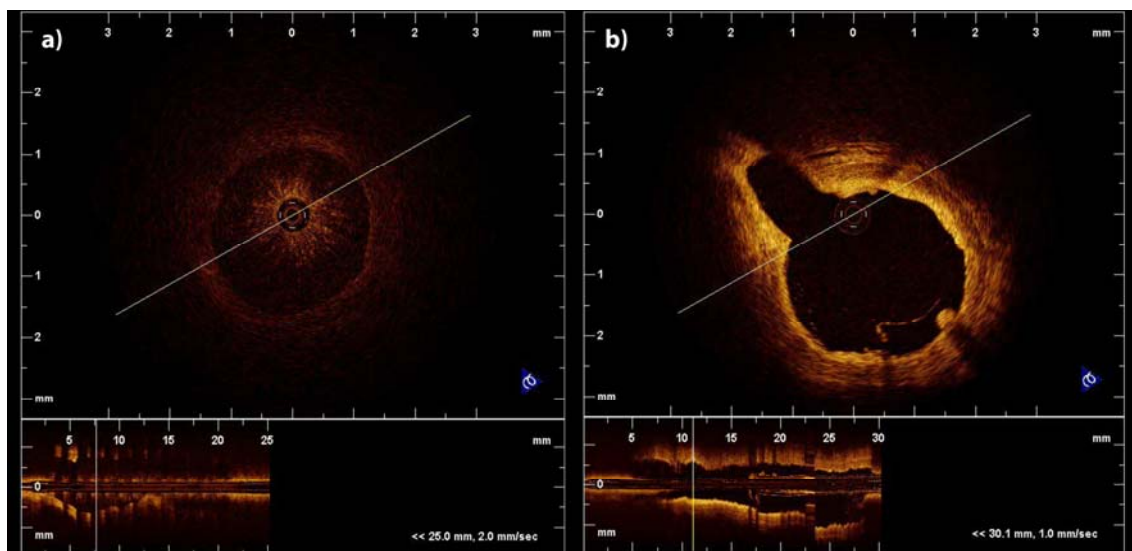


Abbildung 3: Vergleich OCT Bildgebung mit und ohne proximale Ballonokklusion

Verwertbare Bilder des zweiten Untersuchungsprotokolls, welches an insgesamt 13 Patienten durchgeführt wurde, lieferten nur die Untersuchungen an Gefäßdurchmessern kleiner 4mm, was der infrapoplitealen arteriellen Strombahn entspricht.

Tabelle 1 zeigt hierbei relevante Daten bezüglich der untersuchten Patienten.

In die Studie eingeschlossene Patienten	16 / 13
Mittleres Alter (Jahren)	66,1 (50 - 75)
Männliches Geschlecht (%)	87,5%
Stadium der pAVK nach Fontaine (%)	
IIa	11,1%
IIb	44,4%
III	0%
IV	44,4%
Dauer der symptomatischen pAVK (Monaten)	9,83 (0 – 18)

Tabelle 1: Patienten bezogene Daten

Nachfolgende Tabelle 2 enthält Daten welche sich auf die Untersuchungsprozeduren der IVUS- und OCT-Untersuchungen beziehen.

	OCT	IVUS
Durchgeführte Untersuchungen	13	13
Erfolgreich untersuchte Gefäßregionen	97	130
Gesamtuntersuchungsdauer (min)	139,5	
Modalitätsuntersuchungsdauer (min)	39,3	34,4
Durchleuchtungsdauer (min)	40,4	23,7
Mittlere applizierte Röntgenstrahlung	314	65,1
Mittlere Anzahl von Serien	10,17	10
Wiederholungen/Untersuchung	1,2	1
Benutzte Katheter/Untersuchung	1	1
Mittleres injiziertes Volumen an Kochsalz (ml)	305	-

Tabelle 2: Prozedurale Daten der IVUS- und OCT-Untersuchungen

In Tabelle 3 werden Ergebnisse der untersuchten Gefäßregionen distal der Arteria poplitea dargestellt. Alle proximal liegenden Gefäße waren aufgrund des großen Gefäßdurchmessers technisch nicht zu untersuchen. Grund für die Limitationen ist der maximale Durchmesser von 4 mm des Okklusionsballons, wodurch in größeren Gefäßen keine ausreichende Blutleere hergestellt werden konnte. Diese Daten wurden durch Consensus-Reading ermittelt.

Gefäßsegment	OCT		IVUS	
	Mittlerer Durchmesser (mm)	Technische Ausfallrate (%)	Mittlerer Durchmesser (mm)	Technische Ausfallrate (%)
Art. poplitea	4,53	100	4,56	0
Truncus tibiofibularis	4,1	54	4,1	0
Art. Tibialis / fibularis Prox. / dist.	2,85	5,53	2,85	0

Tabelle 3: Technischer Erfolgsrate OCT versus IVUS in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers

Die Bilder a) b) c) der Abbildung 4 zeigen den Vergleich von repräsentativen OCT-Bildern mit den korrespondierenden IVUS-Bildern aus verschiedenen Gefäßregionen.

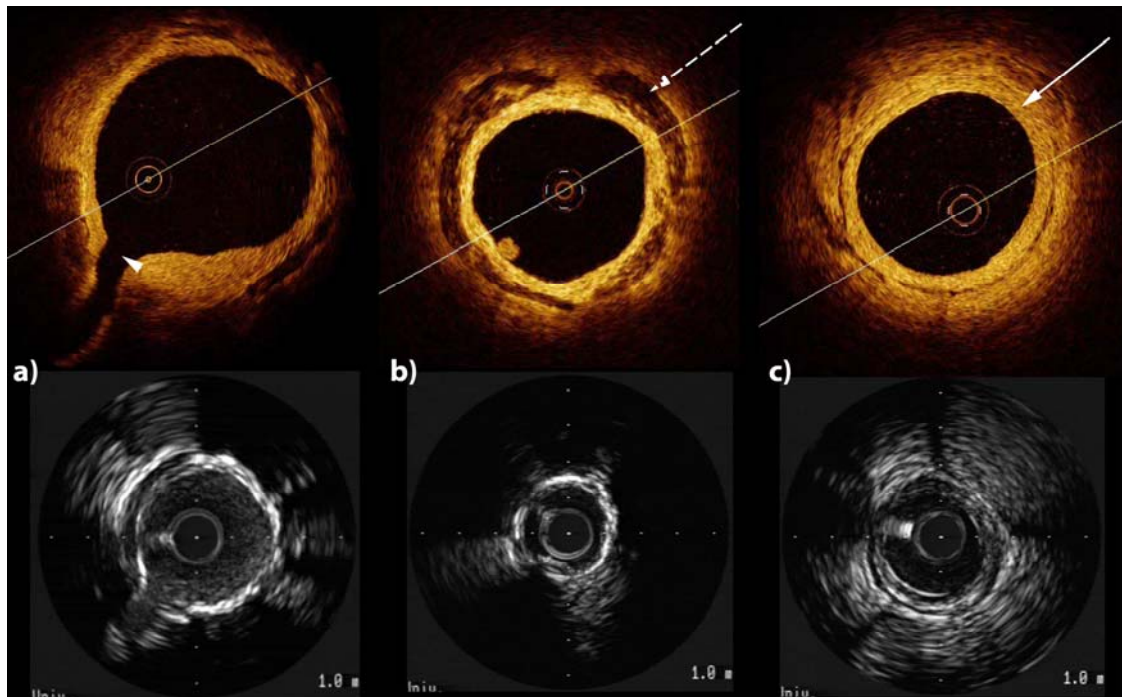


Abbildung 4: Vergleich von OCT-Bildern mit korrespondierenden IVUS-Bildern

Die OCT- und IVUS-Sequenzen wurden verblindet und in OCT-IVUS-Sets wiederholt drei Fachärzten für Radiologie präsentiert. Der Vergleich wurde nach den in Tabelle 4 aufgeführten Gesichtspunkten vorgenommen. Die Beurteilung wurde durch Noten von 1 bis 6, wobei 1 der besten Bewertung und 6 der schlechtesten Bewertung entspricht, vorgenommen. Anschließend wurde die Signifikanz ermittelt.

Gefäßsegment	Bildqualität	Gefäßwand-schichten	Artefakt-frequenz	Definition von Plaques
Art. poplitea	$\emptyset \leftrightarrow 3,76$ < 0,001	$\emptyset \leftrightarrow 4,27$ < 0,001	$\emptyset \leftrightarrow 1,27$ < 0,001	$\emptyset \leftrightarrow 3,83$ < 0,001
Truncus tibioperonealis	3,9 \leftrightarrow 3,5 < 0,01	2,7 \leftrightarrow 3,6 < 0,01	4,6 \leftrightarrow 1,5 < 0,01	4,1 \leftrightarrow 3,3 < 0,01
Art. Tibialis / peronealis prox. / dist.	1,93 \leftrightarrow 2,82 < 0,001	1,52 \leftrightarrow 2,85 < 0,001	1,72 \leftrightarrow 1,17 < 0,001	1,63 \leftrightarrow 2,92 < 0,001

Tabelle 4: Qualitätsvergleich OCT versus IVUS je Bild

6 Diskussion

Die OCT wird seit vielen Jahren in der Ophthalmologie verwendet und besitzt dort einen wichtigen Stellenwert in der Bildgebung des vorderen Augenabschnitts, der Makula und des N. opticus.[23] Mit der Weiterentwicklung der Technik sind nun auch intravaskuläre, kathetergestützte Systeme verfügbar. Hierdurch wird intravaskuläre transmurale Gefäßwandbildgebung möglich, ähnlich des IVUS, aber mit einer weitaus größeren Auflösung bis in den mikroskopischen Bereich. Das in der vorliegenden Arbeit eingesetzte System der Firma Light Lab Imaging hat eine axiale Auflösung von 2 – 30 μm und eine laterale Auflösung von 5 – 30 μm . Problematisch bei der intravaskulären Anwendung dieses Systems ist die Absorption von Licht mit der verwendeten Wellenlänge durch Hämoglobin, was zu Bildauslöschungen führt. Weiterhin ist die geringe Eindringtiefe von 2 mm der OCT bei der Darstellung von größeren Gefäßdurchmessern hinderlich.

Initiale in vitro Studien mit OCT ergaben eine hervorragende Bildqualität mit einer großen Übereinstimmung zu histopathologischen Befunden.[3] Detailstrukturen sind exzellent zu erkennen und die Abgrenzung zwischen verschiedenen Plaque- und Gefäßwandbestandteilen ist signifikant besser als bei bisher verfügbaren Bildgebungsmodalitäten. Gewebestrukturen, welche hinter kalkhaltigen Plaques liegen, können ebenso dargestellt werden, da nicht wie beim Ultraschall verstärkte Reflektionen entstehen, welche dahinterliegende Strukturen unsichtbar machen.[12, 50] Im Vergleich zum IVUS bietet die OCT eine höhere Auflösung und schärfere Abgrenzung zwischen verschiedenen Gewebearten und auch die Möglichkeit

Lipidpools zu erkennen.[2, 51, 52] In weiteren Studien wurde die Möglichkeit evaluiert mittels OCT aktivierte Makrophagen darzustellen, welche eine wichtige Komponente von vulnerablen Plaques darstellen. Sie bewirken eine Schwächung der Strukturintegrität und begünstigen eine Plaqueruptur.[53, 54, 55] Um objektive Kriterien aufzustellen, welche eine Definition der verschiedenen Plaquearten zulassen, wurde von Yabushita et al eine Studie durchgeführt, welche OCT-Bilder mit histopathologischen Schnitten verglich. Diese Definitionen der verschiedenen Plaquearten wie lipidreich, fibrös oder kalzifiziert bilden die Basis der Interpretation von Plaquekompositionen in klinischen Studien mit OCT-Bildgebung. Im Vergleich zum IVUS, der MRA und der Spektroskopie war die OCT die Bildgebungsmodalität mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung von vulnerablen Plaques, insbesondere bezüglich der Dicke der fibrösen Kappe eines Plaques.[56, 57, 58] Kume et al untersuchten einen weiteren einzigartigen Aspekt der OCT-Bildgebung: Die Dicke der Intima welche von großer Bedeutung für die Pathogenese der Atherosklerose ist, konnte im koronaren Gefäßsystem nur mittels OCT gemessen werden.[59] Bezüglich Sensitivität und Spezifität wurde die OCT mit dem IVUS verglichen und die OCT als Goldstandard in Bezug auf die Unterscheidung von lipidreich, fibrös und fibrös-kalzifizierte Plaques evaluiert. Für tiefere murale Strukturen ist der IVUS vorteilhafter, wegen der geringen Eindringtiefe der OCT.[60]

Erste in vivo Studien wurden an der Aorta von Kaninchen vorgenommen. Kochsalzinjektionen während der Bildgebung erlaubten eine komplette Darstellung der aortalen Gefäßwand mit einer Eindringtiefe von ca. 2 mm ohne Bildausfälle durch die

Absorption der verwendeten Wellenlänge der Lichtquelle von Hämoglobin.[22] Erste in vivo Untersuchungen an humanen Koronararterien wurden von Jang et al im Jahr 2002 publiziert. Die Untersuchungen wurden während einer PTCA durchgeführt und mit dem IVUS verglichen. Diese Studie etablierte die Anwendbarkeit von OCT in vivo um Gefäßwandanteile, vulnerable Plaques und deren Komponenten darzustellen und Plaqueprogressionen im Verlauf zu überblicken und während einer Therapie oder Intervention das Plaqueverhalten zu überwachen [13]. Weitere Daten bezüglich des genauen Aufbaus und der Pathologie von atherosklerotischen Plaques wurden in einigen Studien untersucht. Mittels OCT ist die Darstellung von Leukozyten und Makrophagen in der fibrösen Kappe von Plaques, sowie die Beurteilung von Erosion und Rupturanfälligkeit und des darunter liegenden Lipidpools möglich [14, 15, 57, 61, 62]. Auch Pathologien der Gefäßwand nach Interventionen wie Stentimplantationen sind mit OCT weitaus genauer möglich als mit Modalitäten welche bislang zur Anwendung gekommen sind [63, 64].

Aus den bislang publizierten Studien geht hervor, dass OCT eine geeignete intravaskuläre Bildgebungsmodalität ist, um atherosklerotische Veränderungen im mikroskopischen Bereich zu beurteilen und interventionelle Therapiefolgen unmittelbar intravaskulär zu dokumentieren und zu sichern. Die Gefäßwandbildung ist in histologischer Qualität möglich, wie Korrelationen von OCT-Bildern mit histologischen Schnitten gezeigt haben [3, 4, 22, 56]. Durch die verbesserte Abbildungsqualität gelingt eine bessere Differenzierung der Plaquemorphologie und Plaquequalität, wodurch die Wahl und die Indikationsstellung eines geeigneten Interventionsverfahrens zur Behandlung von atherosklerotischen Läsionen verbessert werden. Des weiteren besitzt

die OCT eine geringere Anfälligkeit gegen Absorptionshindernisse als IVUS, sodass auch in gestenteten Gefäßabschnitten und in stark verkalkten Segmenten Aufnahmen von hoher Qualität gelingen. Somit ist eine Beobachtung von Reaktionen der Gefäßwand periinterventionell -beispielsweise die Entfaltungskontrolle von Stents- möglich, wodurch eine exakt abgestimmte Therapie realisiert werden kann. Bei einem breiten Anwendungsbereich, sowohl in offenen Verhältnissen als auch endoskopisch, benötigt die OCT im Gegensatz zu der CTA oder der MRA keine große Anzahl an Berechnungen für die Bildrekonstruktion [18]. Die OCT kann im intravaskulären Bereich mit verschiedenen spektroskopischen Verfahren kombiniert werden, um mehr Informationen über die Gefäßwand und deren chemische Zusammensetzung innerhalb einer Untersuchung zu erhalten [51].

Limitierend ist die relativ geringe Eindringtiefe von 2 mm der OCT, sodass tiefer liegende Strukturen nicht erfasst werden können. Da aber bei der Atherosklerose die Strukturen von pathologischer Bedeutung, oberflächlich an der Gefäßinnenwand zu finden sind, ist dies ohne Relevanz. Ein Nachteil ist der Bildausfall durch die Absorption der verwendeten Wellenlänge des Lichts von Hämoglobin. Dies erfordert für die intravaskuläre Bildgebung in vivo eine Blutleere. Diese Blutleere konnte in Studien mit oder ohne proximale Ballonokklusion und mittels Kochsalzinjektionen im zu untersuchenden Gefäß hergestellt werden um verwertbare Bilder zu erzeugen.

Bislang wurden nur Studien für die in vivo Anwendung von intravaskulärer OCT an Koronararterien publiziert. Jedoch kommen atherosklerotische Veränderungen nicht nur in den koronaren Arterien vor, sondern auch in peripheren Arterien, als Ausdruck der

pAVK. Durch eine transmurale Gefäßwandbildung, welche im Rahmen von einer DSA in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden würde, könnten pathologische Strukturen genauer beurteilt werden und einer gezielteren, exakt abgestimmten Therapieform zugeführt werden. Weiterhin sind Kurz- und Langzeitverläufe von Targetläsionen genau zu beobachten. Intrainerventionelle Kontrollen der Gefäßwand nach beispielsweise Dilatation oder Cuttingballon-Therapie, oder die Entfaltungskontrolle von eingebrachten Stents werden möglich. Im mittelfristigen und langfristigen Verlauf können Restenosen oder In-Stent-Stenosen beurteilt werden und deren Gewebeart und Zusammensetzung bestimmt werden [6]. Ebenso kann das Plaqueverhalten, dessen Größe und Komposition im Vergleich zum Ausgangsplaque weiter beobachtet werden. Der Effekt auf Gefäßwand und Plaque von medikamentenbeschichteten Stents und anderen Therapeutika kann kurz- und langfristig auch in Bezug auf die Bestandteile des Gewebes evaluiert werden [7, 8].

Die transmurale Gefäßwandbildung in peripheren arteriellen Gefäßen hat nicht den gleichen Stellenwert wie die in den Koronararterien, da bei Komplikationen der Atherosklerose oder einer Therapie keine lebenswichtigen Organe betroffen sind. Weiterhin gibt es bislang keine Publikation, welche die Plaquekomposition und die Ergebnisse einer Intervention in Abhängigkeit der Plaquekomposition beurteilt. Als wissenschaftlicher Ansatz jedoch ist die transmurale Gefäßwandbildung mittels OCT in peripheren Arterien eine geeignete Modalität um die biomechanischen Vorgänge in Restenosen und Plaqueverhalten zu beurteilen und somit Ansatzmöglichkeiten für Therapeutika wie beispielsweise Cryoablation oder Cutting-Ballon-Angioplastie zu evaluieren und somit optimal adaptierte Therapiestrategien zu

wählen.[3] Neue Verfahren, welche noch nicht im klinischen Alltag etabliert sind oder noch entwickelt werden, könnten besser und erstmals im Verlauf in vivo in histologischer Qualität bewertet werden. Diese Sachverhalte wurden bislang nur an humanen Leichenteilen evaluiert. Die Studie zeigte, dass die OCT grundsätzlich in humanen peripheren Arterien anwendbar ist und im Vergleich zum IVUS eine exzellente Bildqualität mit fast histologischem Auflösungsvermögen liefert. Weitere Ergebnisse waren, dass durch den histologischen Vergleich der Präparate nachgewiesen wurde, dass die Plaquekomposition eruierbar ist. Es wurde demonstriert, dass die objektiven Kriterien zur Bestimmung von Gewebearten an Koronararterien sich mit einer großen Genauigkeit auch auf die peripheren Arterien übertragen lassen [3]. Es ist davon auszugehen, dass bei einer in vivo Anwendung der OCT keine anderen Ergebnisse zu finden sind, da die Ergebnisse aus dieser ex vivo Studie mit denen aus in vivo Studien an Koronararterien weitgehend übereinstimmen [3, 61].

Für die Anwendung der intravaskulären OCT in peripheren Arterien in vivo existieren bislang keine standardisierten Untersuchungsprotokolle und keine Publikationen.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es ein geeignetes Untersuchungsprotokoll zu entwickeln, welches die Bildgebung peripherer Arterien mittels OCT ermöglicht, sowie die darstellbaren Gefäßregionen und Gefäßdurchmesser zu definieren. Weiterhin sollen Limitationen sowie Nachteile und Vorteile der Anwendung dieser Technik im peripheren arteriellen Bereich bewertet werden. Zusätzlich soll im Rahmen dieser Pilotstudie der Vergleich zur etablierten intravaskulären transmuralen Bildgebung, dem IVUS vorgenommen werden.

Es kamen zwei unterschiedliche Untersuchungsprotolle zum Einsatz. Im ersten Untersuchungsprotokoll sollte die Blutleere ohne proximale Ballonokklusion mittels kontinuierlicher Spülung mit Kochsalz mit höherer Flussrate hergestellt werden. Im zweiten zur Anwendung gekommenen Untersuchungsprotokoll wurde die Blutleere mittels proximaler Ballonokklusion und niedrigerer Flussrate der Spülung mit Kochsalzlösung hergestellt.

Bei der Durchführung des Protokolls ohne proximale Ballonokklusion konnten unabhängig vom Gefäßdurchmesser keine verwertbaren Bilder akquiriert werden. Die Versuche führten in 100 Prozent zu einem Bildausfall, weswegen die Untersuchungen an insgesamt drei Patienten jeweils frühzeitig abgebrochen wurden. Bei den Untersuchungen an 13 Patienten nach dem zweiten Untersuchungsprotokoll mit proximaler Ballonokklusion, konnte mit zeitgleicher Infusion von Kochsalz eine ausreichende Blutleere für die Bildgebung nur in kleinen unverzweigten arteriellen Gefäßen mit einem Durchmesser von kleiner 4 mm hergestellt werden.

In den Untersuchungen war das technische Versagen vom Gefäßdurchmesser, dem Grad der Kollateralisierung und dem reversen Blutfluss der untersuchten Gefäßsegmente abhängig und reicht von 5,53 % bei einem Gefäßdurchmesser von 2,85 mm bis zu 54 % bei Gefäßdurchmessern über 4,1 mm. Bei einem Gefäßdurchmesser von 4,53 mm und größer lag die Rate des technischen Versagens bei 100 %. Das verfügbare Ballonokklusionssystem hat einen maximalen Durchmesser von 4 mm, was die sinnvolle Anwendbarkeit in Gefäßabschnitten mit Durchmessern von größer 4 mm nicht ermöglicht. Größere Ballonokklusions-Systeme waren zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. Anwendbar war die OCT in der vorliegenden Studie ausschließlich in der

infrapoplitealen Strombahn. Im Rahmen der Durchführung der Untersuchungen dieser Studie wurde in einem Fall eine Komplikation beobachtet. Durch das Barotrauma der proximalen Ballonokklusion wurde ein Gefäßwandspasmus an dem betroffenen Gefäßsegment ausgelöst. Dieser Gefäßwandspasmus war im Verlauf der Untersuchung komplett rückläufig und wurde danach nicht weiter verfolgt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Bildgebung mit OCT eine exzellente Bildqualität der Gefäßwand liefert, wenn in einem geeigneten Gefäßdurchmesser untersucht wird.

Die Häufigkeit von Artefakten ist stark von der Qualität der Blutleere abhängig.

Beim Vergleich der OCT-Bildgebung mit der IVUS-Bildgebung ist die Bildqualität der OCT in kleineren Gefäßdurchmessern, unter 2,85 mm Durchmesser, höchstsignifikant besser als die Bildqualität des IVUS. Bei der Darstellung von Gefäßdurchmessern größer 4,1 mm liegt die Rate des technischen Versagens über 54 %, bei Durchmessern von 4,5 mm bei 100 %. Bei der Bildgebung mittels IVUS lag die Rate des technischen Versagens in den gesamten Untersuchungen bei 0 %. Die Darstellung der Gefäßwand mit IVUS ist in allen untersuchten Gefäßdurchmessern möglich gewesen. Weiterhin ist gegenüber dem IVUS die Darstellung und Unterscheidbarkeit der Gefäßwandschichten in Gefäßsegmenten mit einem Durchmesser von kleiner 4,1 mm in der OCT signifikant besser. Plaques können besser von anderen Strukturen der Gefäßwand abgegrenzt werden und in ihrer Zusammensetzung qualifiziert werden. Höchstsignifikant ist die Definierbarkeit von Plaques in kleinen Gefäßdurchmesser von unter 2,85 mm im Vergleich zum IVUS. Die Häufigkeit von Artefakten ist in allen untersuchten Gefäßregionen beim IVUS signifikant niedriger als bei der Bildgebung mit OCT.

Nachteilig in der Bildgebung mittels OCT war in unseren Untersuchungen die erforderliche Blutleere, welche mittels proximaler Ballonokklusion und gleichzeitiger Kochsalzinjektion nur in Gefäßregionen mit einem Durchmesser von kleiner 4 mm erfolgreich hergestellt werden konnte. Trotz der Verwendung eines Niederdruckballons besteht die Gefahr der Gefäßwandverletzung durch ein Barotrauma. Um artefaktfreie Aufnahmen zu erhalten, müssen trotz der Ballonokklusion beträchtliche Infusionsvolumina von Kochsalz eingesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden im Mittel 305 ml Kochsalz pro untersuchtem Patienten appliziert. Diese Menge könnte bei rascher Infusion bei herzinsuffizienten Patienten kreislaurelevant sein. Reverser Blutfluss, welcher aufgrund der proximalen Okklusion aus Kollateralen in das zu untersuchende Gefäßsegment strömt, beeinträchtigt die Bildqualität nachteilig. Aufgrund der technischen Gegebenheiten des Gerätes sind nur kurze Gefäßabschnitte untersuchbar. Die darstellbaren Gefäßdurchmesser sind in humanen arteriellen Gefäßen des Unterschenkels zu finden, typischerweise sind aber die pathologischen Veränderungen hier meist langstreckig. Die auf den Patienten abgegebene Strahlendosis im Rahmen einer Intervention hat sich durch die zusätzlichen transmuralen Gefäßwanddarstellungen mit IVUS und OCT erhöht. Während der IVUS-Untersuchung wurden im Mittel 65,1 cGy/cm² ionisierende Strahlung appliziert, während der OCT-Untersuchung waren es 314,5 cGy/cm². Grund für die zusätzliche Applikation von ionisierender Strahlung ist die technisch schwierigere Positionierung und Navigation der OCT-Sonde. Die OCT-Sonde ist im Vergleich zur IVUS-Sonde wesentlich feiner und wird zudem ohne Drahtführung eingebracht, weshalb mehr Zeit notwendig ist um sie in das Zielgefäß zu navigieren. Zusätzlich muss bei jeder Positionsänderung auch

der Okklusionskatheter neu positioniert werden. Jegliche Katheter- und Sondenbewegung muss zur Kontrolle unter Durchleuchtung geschehen. Es ist auch in Zukunft nicht zu erwarten, dass diese Untersuchungen ohne zusätzliche Strahlenapplikation durchzuführen sind. Eine gute Compliance seitens des Patienten ist erforderlich, da durch die zusätzlichen IVUS- und OCT-Untersuchung die Gesamtuntersuchungsdauer verlängert wird.

7 Zusammenfassung

Intravaskuläre Bildgebung mit transmuraler Darstellung der Gefäßwand kann für das bessere Verständnis der pAVK, die genaue Beurteilung des Krankheitsstadiums, die detaillierte Differenzierung und Klassifizierung von atherosklerotischen Plaques und davon abhängig zur Interventionsplanung ein wichtiges Diagnostikum darstellen. Es könnten Gefäßwandstrukturen und pathologische Veränderungen im Rahmen der Krankheit genau beurteilt werden um daraus therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Zusätzlich können neue Therapieverfahren in ihrer Effektivität und ihren Auswirkungen auf die Gefäßwand exakt evaluiert werden. Bislang hat sich keines der verfügbaren intravaskulären Bildgebungssysteme in der peripheren endovaskulären Diagnostik und Therapie durchsetzen können, nicht zuletzt aufgrund technischer Restriktionen der verfügbaren Systeme.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein neu verfügbarer OCT-Scanner, der bereits erfolgreich an den Koronararterien eingesetzt wird, hinsichtlich seiner Eignung zur intravaskulären Bildgebung in den Extremitätenarterien evaluiert und ein geeignetes Untersuchungsprotokoll generiert. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem System nur mit Hilfe einer proximalen Ballonokklusion und begleitender Spülung mit Kochsalzlösung zur Herstellung einer Blutleere eine OCT-Bildgebung überhaupt möglich ist. Ein Niederdruck-Ballonokklusionssystem war nur bis zu einem Durchmesser von 4 mm verfügbar. Die maximale Eindringtiefe des OCT-Systems war technisch bedingt auf 2 mm limitiert. Somit konnten nur Gefäße mit einem Durchmesser kleiner 4 mm dargestellt werden. Darüber hinaus gelang die vollkommen artefaktfreie Darstellung nur bei Gefäßdurchmessern kleiner 3 mm, wie sie

typischerweise an den infrapoplitealen arteriellen Gefäßen distal des Truncus tibiofibularis vorgefunden werden. In diesen Bereichen, in denen die OCT-Bildgebung technisch möglich war, zeigte sie im Vergleich mit dem IVUS als Goldstandard der intravaskulären Bildgebung eine signifikant bessere Bildqualität, eine bessere Darstellbarkeit und Differenzierbarkeit der Gefäßwandschichten und Plaquedefinierbarkeit. Die Artefaktfrequenz war jedoch beim IVUS signifikant geringer. Die mit OCT erzeugten Aufnahmen sind von beinahe histologischer Qualität und würden theoretisch auch in der Gefäßperipherie die Gefäßwandbildung signifikant verbessern und in stark verkalkten oder mit einem Stent versorgten Gefäßsegmenten ermöglichen. Da die betroffenen peripheren Gefäßsegmente deutlich länger sind als die in den Koronarien und zudem multiple Kollateralgefäße vorhanden sind, kann es jederzeit auch in geeigneten Gefäßregionen durch reversen Blutfluss trotz proximaler Ballonokklusion zu Bildausfällen kommen. Dies limitiert die Anwendbarkeit des Systems stark.

Der Einsatz der OCT in den peripheren Gefäßen im Rahmen der Diagnostik und Therapie der pAVK ist aufgrund der erreichbaren Bildqualität insbesondere unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten äußerst interessant. Aufgrund der Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit muss die OCT in der bislang verfügbaren Form grundsätzlich überdacht und überarbeitet werden, um die herausgearbeiteten Limitationen zu beseitigen. Nach Studienabschluss konnten Karnabatidis et al mit einem technisch weiterentwickelten System auch größere Gefäßentitäten wie z.B. die femoro-popliteale Strombahn darstellen [65].

8 Literaturverzeichnis

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33 Suppl 1:1-75
2. Brezinski M, Tearney GJ, Nj W et al. (1997) Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart* 77:397-403
3. Meissner OA, Rieber J, Babaryka G et al. (2006) Intravascular optical coherence tomography: comparison with histopathology in atherosclerotic peripheral artery specimens. *J Vasc Interv Radiol* 17:343-349
4. Rieber J, Meissner O, Babaryka G et al. (2006) 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* 17:425-430
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. (2006) ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease)

- endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 47:1239-1312
6. Unal G, Gurmeric S, Carlier SG (2009) Stent implant follow-up in intravascular optical coherence tomography images. *Int J Cardiovasc Imaging*
 7. Sawada T, Shite J, Shinke T et al. (2006) Persistent malapposition after implantation of Sirolimus-eluting stent into intramural coronary hematoma. Optical coherence tomography observations. *Circ J* 70:1515-1519
 8. Ishigami K, Uemura S, Morikawa Y et al. (2009) Long-term follow-up of neointimal coverage of Sirolimus-eluting stents: Evaluation with optical coherence tomography. *Circ J* 73:2300-2307
 9. Bostrom A, Ljungman C, Hellberg A (2002) Duplex scanning as the sole preoperative imaging method for infrainguinal arterial surgery.
 10. Treitl M, Ruppert V, Mayer AK et al. (2006) Die chronische kritische Unterschenkelischämie: Prätherapeutische Diagnostik, Methoden der Revaskularisation. *Radiologe* 46:962-972
 11. Treitl M, Strube H, Helmberger T et al. (2008) Arteriell Verschlusskrankheit: Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Radiologe* 48:1022-1031
 12. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE et al. (1996) Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 93:1206-1213
 13. Jang IK, Bouma B, Kang DH et al. (2002) Visualization of coronary

- atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography:
Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 39:604-609
14. Macneill BD, Lowe HC, Takano M et al. (2003) Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1333-1342
 15. Raffel OC, Tearney GJ, DeJoseph Gauthier D et al. (2007) Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 27:1-7
 16. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN (1987) Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Optics Letters* 12:158-160
 17. Swanson EA, Huang D, Hee MR et al. (1992) High-speed optical coherence domain reflectometry. *Optics Letters* 17:151-153
 18. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254:1178-1181
 19. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA et al. (1994) Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 112:1584-1589
 20. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ et al. (1995) Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1:970-972
 21. Fujimoto JG, Bouma B, Tearney GJ et al. (1998) New technology for high-speed and high-resolution optical coherence tomography. *Ann N Y Acad Sci* 838:95-107

22. Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ et al. (1999) High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart* 82:128-133
23. Chen J, Lee L (2007) Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence based review. *Clin Exp Optom* 90:317-335
24. Zagaynova EV, Streltsova OS, Gladkova ND et al. (2002) In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. *J Urol* 167:1492-1496
25. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF et al. (1997) Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol* 157:1915-1919
26. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE et al. (1997) In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276:2037-2039
27. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF et al. (1998) Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography. *Dig Dis Sci* 43:1193-1199
28. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF et al. (1997) Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography. *Am J Gastroenterol* 92:1800-1804
29. Jesser CA, Boppart SA, Pitris C et al. (1999) High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. *Br J Radiol* 72:1170-1176
30. Rais-Bahrami S, Levinson AW, Fried NM et al. (2008) Optical Coherence Tomography of Cavernous Nerves: A Step Toward Real-Time Intraoperative Imaging During Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Urology*
31. Andrews PM, Chen Y, Onozato ML et al. (2008) High-resolution optical

-
- coherence tomography imaging of the living kidney. *Lab Invest* 88:441-449
32. Pitris C, Goodman A, Boppart SA et al. (1999) High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. *Obstet Gynecol* 93:135-139
33. Hsiung PL, Phatak DR, Chen Y et al. (2007) Benign and malignant lesions in the human breast depicted with ultrahigh resolution and three-dimensional optical coherence tomography. *Radiology* 244:865-874
34. Pitris C, Brezinski ME, Bouma BE et al. (1998) High resolution imaging of the upper respiratory tract with optical coherence tomography: a feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1640-1644
35. Pitris C, Jesser C, Boppart SA et al. (2000) Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies. *J Gastroenterol* 35:87-92
36. Masci E, Mangiavillano B, Albarello L et al. (2007) Pilot study on the correlation of optical coherence tomography with histology in celiac disease and normal subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 22:2256-2260
37. Wu CC, Wang YM, Lu LS et al. (2007) Tissue birefringence of hypercholesterolemic rat liver measured with polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 12:064022
38. Korde VR, Bonnema GT, Xu W et al. (2007) Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med* 39:687-695
39. Mogensen M, Morsy HA, Thrane L et al. (2008) Morphology and Epidermal

- Thickness of Normal Skin Imaged by Optical Coherence Tomography.
Dermatology 217:14-20
40. Pitris C, Saunders KT, Fujimoto JG et al. (2001) High-resolution imaging of the middle ear with optical coherence tomography: a feasibility study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127:637-642
41. Otis LL, Everett MJ, Sathyam US et al. (2000) Optical coherence tomography: a new imaging technology for dentistry. J Am Dent Assoc 131:511-514
42. Otis LL, Colston BW, Jr., Everett MJ et al. (2000) Dental optical coherence tomography: a comparison of two in vitro systems. Dentomaxillofac Radiol 29:85-89
43. Rogowska J, Bryant CM, Brezinski ME (2003) Cartilage thickness measurements from optical coherence tomography. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis 20:357-367
44. Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA et al. (1997) Optical biopsy with optical coherence tomography: feasibility for surgical diagnostics. J Surg Res 71:32-40
45. Paul H (2003) Lexikon der Optik.
46. Lauterborn W (1993) Kohärente Optik, Grundlagen für Physiker u. Ingenieure.
47. Goodman J (1995) Statistical optics.
48. Lipson L, Tannhauser (1997) Optik.
49. Demtröder W (2004) Experimentalphysik 2, Elektrizität und Optik.
Springer-Verlag, Berlin
50. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE et al. (1996) Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) w. optical coherence tomography. Am J Card 77:92-93

51. Brezinski M (2002) Characterizing arterial plaque with optical coherence tomography. *Curr Opin Cardiol* 17:648-655
52. Patwari, N.J. W, Boppart SA et al. (2000) Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 85:641-644
53. Davies Mj RP, Woolf N, Et Al (1993) Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role os extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69:377-381
54. Van Der Wal AC, Becker AE, Van Der Loos CM (1994) Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89:36-44
55. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL et al. (2003) Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 107:113-119
56. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL et al. (2002) Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 106:1640-1645
57. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T et al. (2006) Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence thomography. *Am Heart J* 152:755.e751-755.e754
58. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J et al. (2006) Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll*

- Cardiol 48:81-88
59. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T (2005) Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 69:903-907
 60. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T (2006) Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 97:1172-1175
 61. Jang IK, Tearney GJ, Macneill BD et al. (2005) In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 111:1551-1555
 62. Kubo T, Imanishi T, Takarada S et al. (2007) Assessment of culprit lesion. Morphology in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 50:933-939
 63. Grube E, Gerckens U, Buellfeld L et al. (2002) Intracoronary imaging with optical coherence tomography. A new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. *Circulation* 106:2409-2410
 64. Jang IK, Tearney GJ, Bouma B (2001) Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography. Comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 104:2754
 65. Karnabatidis D, Katsanos K, Paraskevopoulos I et al. (2011) Frequency-domain intravascular optical coherence tomography of the femoropopliteal artery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:1172-1181

PUBLIKATION

Eberhardt KM, Treitl M, Boesenecker K, Maxien D, Reiser M, Rieger J. (2013)
Prospective evaluation of optical coherence tomography in lower limb arteries
compared with intravascular ultrasound. *J Vasc Interv Radiol.* 24(10): 1499-508

Patientenadressette

Verantwortlicher Prüferarzt:

Dr. med. Marcus Treitl
Insitut für Klinische Radiologie
Pettenkofenstr. 8a
80336 München
Tel.: +49-(89)-5160-9280
Fax: +49-(89)-5160-9282

Email: marcus.treitl@med.uni-muenchen.de

Ihr Zeichen	Unser Zeichen OCT	Ansprechpartner Dr. med. M. Treitl	Telefon 5160-1 5160-9280	Telefax 5160-9282	E-Mail marcus.treitl@med.uni-muenchen.de
-------------	----------------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------	---

Patienten- / Probandeninformation und -einverständniserklärung

**Sehr geehrte Patientin,
Sehr geehrter Patient!**

Ihr Arzt / Ihre Ärztin bittet Sie um Ihre Teilnahm an einem wissenschaftlichen Forschungsprojekt mit dem Titel „**Intravaskuläre Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Untersuchung der Morphologie atherosklerotischer Veränderungen in peripheren Arterien**“.

Als Universitätsklinikum sind wir eine wissenschaftlich orientierte Einrichtung, welche mit Untersuchungsmethoden behandelt, die dem neuesten Stand der medizinischen Forschung entsprechen und die in klinischen Studien ihre Wirksamkeit bereits bewiesen haben. Dennoch kann es erforderlich sein, auch etablierte Verfahren, z.B. Ballonkatheter zur Behandlung von Erkrankungen der Gefäße an Armen und Beinen, trotz ihres routinemäßigen und bereits zugelassenen Einsatzes mit neuen bildgebenden Verfahren zu kontrollieren, um deren Wirkungsweise besser verstehen zu können und um ggf. deren Weiterentwicklung zu ermöglichen.

Seit April 2005 steht unserem Institut eine neue, hochauflösende Technik, die so genannte **optische Kohärenztomographie (OCT)** zur Verfügung. Diese Methode wird bereits erfolgreich zur Untersuchung der Herzkranzgefäße eingesetzt, wofür sie auch eine amtliche Zulassung besitzt. Dabei wird ein spezieller Katheter von nur 0,4 mm Durchmesser in das zu untersuchende Gefäß eingebracht, der es mit Hilfe von Laser-Licht ermöglicht, die Wandschichten menschlicher Arterien und Venen vor und nach dem Einsatz spezieller Behandlungsmaßnahmen wie Ballonkatheter zu kontrollieren. Dies ist eine grundlegende Neuerung, da die Methode eine Auflösung in bisher ungeahnter Qualität erreicht, beinahe bis auf Zellebene genau darstellen kann, wie die Gefäßwand auf den Einsatz der Behandlungsmaßnahme reagiert hat. Dazu wird der OCT Katheter über den zu Ihrer Untersuchung ohnehin liegenden Katheter eingeführt.

Bei Ihnen ist der Einsatz eines in der Medizin gebräuchlichen Behandlungsverfahrens zur Beseitigung

Anschrift: D-80336 München • Ziemssenstraße 1 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)
Verkehrsverb.: U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16, 17, 18, 27, 31 o. 56 bis Haltestelle Sendlinger Tor
Verkehrsverb.: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz



arterieller oder venöser Gefäßengstellen /-verschlüsse geplant. Wir möchten Sie heute um Ihr Einverständnis bitten, das Ergebnis dieser Behandlung mit dem neuen **OCT-Katheter** zu kontrollieren. *Wir müssen Sie darauf hinweisen, dass dieser Katheter bislang für den Einsatz an den Gefäßen der Arme und Beine noch keine amtliche Zulassung besitzt, da dieser Einsatz bislang noch nicht wissenschaftlich untersucht wurde. Wir sind jedoch aufgrund unseres medizinischen Wissens und unserer Erfahrung sowie aufgrund der Ähnlichkeit dieser Untersuchung zu Untersuchungen an den Herzkranzgefäßen, wofür der Katheter zugelassen ist, der Überzeugung, dass die Anwendung möglich ist, sinnvoll ist und mit keinerlei Risiken für Ihre Gesundheit oder den Erfolg des zugrunde liegenden Eingriffs verbunden ist.*

Durch Ihre Teilnahme werden wir in die Lage versetzt, das Behandlungsergebnis unmittelbar vor Ort im Gefäß in höchster Auflösung zu kontrollieren und ggf. durch weitere Behandlungsmaßnahmen zu verbessern. Darüber hinaus könnten die dabei erhobenen Daten dazu beitragen, die jeweils angewandte Methode zu verbessern / zu verfeinern. Davon würden nicht nur Sie, sondern auch andere Patienten ggf. enorm profitieren.

Die Anwendung des **OCT-Katheters** verlängert den geplanten Eingriff um ca. 10 Minuten. Da bei Ihnen keine narkotisierenden Maßnahmen ergriffen werden, bedeutet diese Verlängerung kein gesundheitliches Risiko für Sie.

Der zusätzliche Einsatz der **OCT** führt zu keiner relevanten Steigerung des Risikos, das sich durch die medizinisch notwendige Behandlung ergibt. Die intravaskuläre Anwendung niedrig-energetischen Laserlichtes im Gefäßsystem des Menschen hat nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand keine schädliche Wirkung auf die Gefäßwand bzw. auf die korpuskulären oder chemischen Blutbestandteile. Dennoch wird die medizinisch notwendige Strahlenexposition um ein diskretes Maß erhöht, wodurch sich ein theoretisches Risiko eines strahlenbedingten Schadens ergeben könnte, welches die Forschungsgruppe aber für vernachlässigbar gering hält.

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung nach dem Arzneimittelgesetz bzw. dem Medizinproduktegesetz, maximale Deckungssumme 500.000 € pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können; ausgenommen sind genetische Schäden. Die Versicherung wurde für Sie bei der <Versicherungsgesellschaft, Adresse, Telefonnummer (in Deutschland)> unter der Policennummer <Policennummer> abgeschlossen. Im Schadensfall müssen Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüfarzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

Durch Ihre Teilnahme / Nichtteilnahme entsteht Ihnen weder medizinisch noch persönlich ein Vor- oder Nachteil. Sie hat keinerlei Einfluss auf die Qualität der bei Ihnen durchzuführenden Behandlungsmaßnahme.

Sollten bei Ihnen durch Einsatz des **OCT-Katheters** irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Einsatz dieses Katheters zu bringen sind, so wenden Sie sich bitte unter Vorlage dieser Einverständniserklärung, die Ihnen Ihre Ärztin / Ihr Arzt in Kopie aushändigt, an den in der Kopfzeile angegebenen Prüfarzt.

Da der Einsatz des **OCT-Katheters** keine Behandlungsmaßnahme an sich sondern nur ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Ergebnisse anderer Behandlungsverfahren darstellt, ergeben sich für seinen Einsatz keine medizinischen Alternativen außer dem Verzicht auf seinen Einsatz.

Der Einsatz des **OCT-Katheters** zur Kontrolle des Behandlungsergebnisses hat keinerlei Einfluss auf Ihre Nachbehandlung. *Sie werden, wie nach Eingriffen dieser Art üblich, nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten im Anschluß an diese Untersuchung einer körperlichen Untersuchung sowie einer Sonographie des behandelten Gefäßsystems zugeführt. Die Notwendigkeit hierzu ergibt sich aber nicht aus der Anwendung des OCT-Katheters sondern durch den grundsätzlichen Eingriff.* Es ergeben sich keine Wechselwirkungen mit jeglichen Medikamenten oder anderen Behandlungsmaßnahmen. Sie müssen nichts weiter beachten.

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, in pseudonymisierte Form gespeichert und ausgewertet werden sollen. Meine Initialien und mein Geburtsdatum werden nicht in den Verschlüsselungscode eingearbeitet. Nur der Prüfarzt und sein Vertreter haben Zugang zum Verschlüsselungscode. Die Verwendung der Angaben über meine Person und meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Ich stimme meiner Teilnahme an der o.g. Studie zu.

Patient(in):

Aufklärender Arzt / Ärztin:

München, den

Datum

München, den

Datum

Unterschrift

Unterschrift

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden meine Daten / Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße nach Maßgabe der Patienteninformation ohne Personenbezug aufgezeichnet und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der Studie dem Studienleiter zur Verfügung gestellt.

Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bin ich damit einverstanden, dass in- und ausländische Überwachungsbehörden Einblick in meine beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten nehmen dürfen, soweit sie für die geplante Studie relevant sind

Der Zugang zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. med. Johannes Rieger

Dr. med. Marcus Treitl

Dr. med. Oliver Meissner

Die Unterlagen werden über einen **Zeitraum von 5 Jahren** in der **EDV des Instituts für Klinische Radiologie, Funktionsbereich Medizinische Poliklinik der Universität München**, Pettenkoferstr. 8a, aufbewahrt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfange sichergestellt.

Den Inhalt der vorliegenden Einwilligungserklärung habe ich verstanden; mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden.

Ich bin mit Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden und willige in die datenschutzrechtlichen Bedingungen der Studie ein.

Patient(in):

München, den

Datum

Name, Vorname (Druckbuchstaben)

Unterschrift

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Marcus Treitl für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes bedanken. Seine professionelle und herzliche Begleitung während dieser Zeit waren mir zudem stets eine große Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für die fachkundige und unermüdliche Unterstützung in technischen Angelegenheiten sei Frau Uschi Kris-Jüttner und Antonie Wolfrum ganz herzlich gedankt.

Herrn Dr. med. Holger Hetterich danke ich für die hilfreichen Tipps bei der Anwendung des OCT-Geräts.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Freundin Frau Dr. med. Kristina Huber für den großen Beistand.

Mein großer Dank geht an meinen Mann Tobias, für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit er mir stets zur Seite steht.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand