

Aus der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt
Klinikum der Ludwig - Maximilians - Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Optische Kohärenztomographie zur Charakterisierung
der koronaren Atherosklerose

- experimentelle Evaluation einer neuen Methode *ex vivo* -

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

vorgelegt von
Susanne Rieber
aus Weiden i.d.Opf.

2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Volker Klauss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ellen Hoffmann
Priv. Doz. Dr. Michael Weis

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Oliver Meissner

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2008

1.	Einleitung	5
1.1.	Bedeutung und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit	5
1.2.	Methoden der koronaren Bildgebung	8
1.2.1.	Koronarangiographie	8
1.2.2.	Kardiale Computertomographie	9
1.2.3.	Magnetresonanztomographie	10
1.2.4.	Thermographie	11
1.2.5.	Spektroskopie	12
1.2.6.	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	12
1.2.7.	Optische Kohärenztomographie (OCT)	14
1.3.	Zielsetzung der Dissertationsarbeit	16
2.	Material und Methoden	17
2.1.	Präparate	17
2.2.	Versuchsaufbau	17
2.3.	Verwendete Geräte	18
2.3.1.	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	18
2.3.2.	Optische Kohärenztomographie (OCT)	19
2.4.	Histologie	22
2.5.	Auswertung	22
2.5.1.	Qualitative Parameter	23
2.5.2.	Quantitative Parameter	27
2.5.3.	Statistische Analyse	27
3.	Ergebnisse	29
3.1.	Qualitative Analyse	29
3.1.1.	Diagnostische Genauigkeit der OCT	30
3.1.2.	Diagnostische Genauigkeit des IVUS	30
3.1.3.	Vergleich IVUS mit OCT	31
3.1.4.	Inter- und Intraobserver Übereinstimmung	31
3.2.	Quantitative Analyse	32
4.	Diskussion	35
4.1.	Qualitativer Vergleich	35
4.2.	Quantitativer Vergleich	38
4.3.	Vorteile der Methode	39
4.4.	Limitationen der Methode	40

5.	Zusammenfassung und Ausblick	42
6.	Abkürzungsverzeichnis	45
7.	Abbildungsverzeichnis	46
8.	Literaturverzeichnis	47
9.	Danksagung	61
10.	Curriculum vitae	62

1. Einleitung

1.1. Bedeutung und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit

Die klinische als auch wirtschaftliche Relevanz der Atherosklerose ist nach wie vor unverändert hoch. So war im Jahr 2004 jeder zweite Sterbefall in der Bundesrepublik Deutschland durch eine kardiovaskuläre Erkrankung bedingt(29). Statistiken der American Heart Association aus demselben Jahr zu folge wird in den USA alle 26 Sekunden ein Amerikaner von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen und jede Minute verstirbt eine Person an den Folgen eines solchen. Was für das Jahr 2006 zu geschätzten direkten und indirekten Kosten von \$142.5 Billion allein in den USA führt(1;23). Diese Zahlen sind vor allem vor dem ungünstigen demographischen Hintergrund einer alternden Bevölkerung sehr eindrucksvoll und erklären die Bedeutung der Erforschung der Ursachen und Pathomechanismen der Atherosklerose.

Die WHO definiert Atherosklerose als variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima mit herdförmiger Ansammlung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien(119).

Die Atherosklerose ist eine progrediente Erkrankung und ihre Äthiologie ausserordentlich komplex. Als pathogenetische Grundlage der Atherogenese wird derzeit allgemein die sogenannte „response to injury“-Theorie favorisiert(63;98).

Die Ursache scheint dabei in einer Dysfunktion des Endothels und der glatten Muskulatur der Gefäßwand zu liegen, gefolgt von einer reaktiv überschüssenden entzündlich-fibroproliferativen Reaktion(99). Hierfür zeichnen eine Vielzahl von Risikofaktoren verantwortlich.

Als anerkannt für die Entstehung der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen gelten dabei vor allem Rauchen, arterieller Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, familiäre Disposition, Übergewicht und Bewegungsmangel sowie Stresseinflüsse(5;42;66).

Neuere Erkenntnisse sprechen für weitere Risikofaktoren, die zu einer Progression der Atherosklerose zu führen scheinen. Erhöhte Blutspiegel der Aminosäure Homocystein(27), werden ebenso diskutiert wie eine chronische Besiedelung der Gefäßwand durch infektiöse Mikroorganismen wie Chlamydia pneumoniae oder Herpesviren(99).

Als typische Prädilektionsstellen für atherosklerotische Läsionen im Gefäßsystem erweisen sich Gefäßverzweigungen und grosse Gefäßbiegungen. Verantwortlich hierfür scheinen die aufgrund der Änderung der laminären Blutströmung auftretenden Scherkräfte zu sein, welche auf die Gefäßwand einwirken(62;97) und die Permeabilität der Endothelschicht für atherogene Makromoleküle wie das „low density lipoprotein“ (LDL) erhöhen(40).

Abb.1 gibt einen kurzen Überblick über das komplexe Zusammenspiel im Bereich atherosklerotischer Prädilektionsstellen.

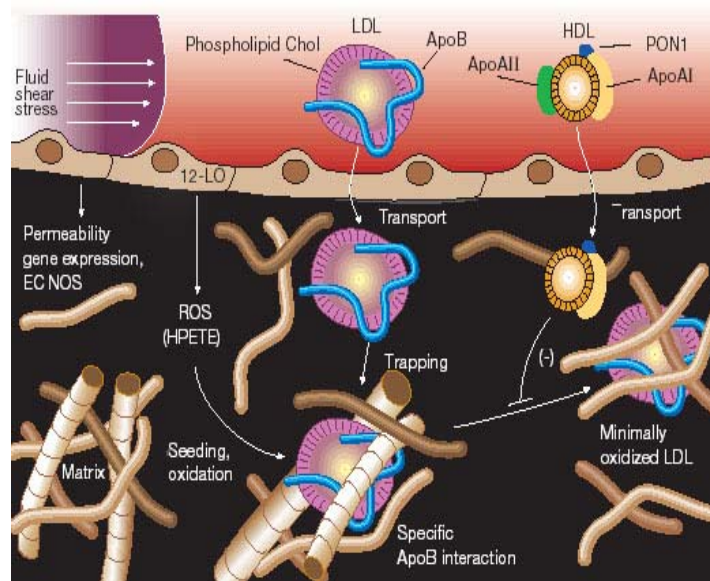


Abb. 1: Initiierung einer atherosklerotischen Läsion:

Prädilektionsstellen werden zum einen durch Scherkräfte und Störungen der laminaren Blutströmung bestimmt, welche ihrerseits eine erhöhte Permeabilität für atherogene Makromoleküle wie LDL und ApoB bewirken. LDL wird dabei durch Kontakt mit Matrixkomponenten wie „reactive oxygen species“ (ROS) oxidiert. HDL und das antioxidative Protein Serum Paraoxonase 1 (PON1) wiederum wirken inibierend auf die Oxidation von LDL.

aus Lusis et.al. Nature 2000; 407

Hierbei scheint die Verletzung des Endothels über eine inflammatorische Reaktion und die Stimulation von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer proliferativen Antwort der glatten Muskelzellen der Gefäßwand zu führen. Was über einen längeren Zeitraum zu einer Verdickung der Aterienwand führt, welche jedoch über eine graduelle Dilatation der Gefäßwand, bis zu einen gewissen Punkt, ohne Einschränkungen des Lumens, kompensiert werden kann. Dieses 1987 erstmals von Glagov beschriebene Phänomen ist in der Literatur auch als Glagov-Effekt bzw. „positives remodeling“ bekannt(41). Im weiteren Verlauf der Atherosklerose aktiviert die anhaltende inflammatorische Reaktion weitere Makrophagen und Lymphozyten aus den Blut, welche wiederum hydrolytische Enzyme, Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren freisetzen, was weiteren Schaden induziert. All dies führt zu Umstrukturierungen und Vergrößerung der atherosklerotischen Läsion, bis hin zu einer sogenannten „advanced complicated lesion“, einem von einer fibrösen Kappe überzogenen Kern aus Lipid und nekrotischem Gewebe. Ab einem bestimmten Punkt kann die Arterie die Progression der atherosklerotischen Läsion durch Dilatation nicht länger kompensieren und es kommt zu einer Obstruktion des Lumens mit nachfolgender Flussbehinderung(99).

Besonders bedeutsam ist die Atherosklerose an den Kranzgefäßen des Herzens, da dieses besonders stoffwechselaktive Organ eine Minderversorgung nur in sehr engen Grenzen toleriert.

Klinisch kann hierbei zwischen zwei Ausprägungsformen der koronaren Atherosklerose unterschieden werden. Der so genannten „stabilen Angina pectoris“ zum einen und den unter dem Überbegriff des „akuten koronaren Syndroms“ zusammengefassten Ausprägungsformen zum andern. Hierzu zählen die instabile Angina pectoris, der nicht transmurale („non ST-elevation myocardial infarction [NSTEMI]“) und der transmurale Myokardinfarkt („ST-elevation myocardial infarction [STEMI]“).

Kennzeichnend für die stabile Angina pectoris sind die unter Belastung auftretenden typischen Beschwerden, die klinisch häufig als Gefühl der Brustenge (Angina pectoris) beschrieben werden und aus einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot des Myokards resultieren. Gesunde Koronargefäße sind normalerweise in der Lage unter Belastung ihre Durchblutung um den Faktor 4-6 zu steigern, um sich dem erhöhten Bedarf anzupassen(116). Atherosklerotisch veränderten Gefäßen ist es jedoch nicht mehr möglich ihre Durchblutung in erforderlichen Umfang zu erhöhen, so dass es distal der Stenose zu einer Minderperfusion kommt.

Die Stenose selbst zeigt bei der stabilen Angina pectoris in der Regel einen hohen Gehalt an fibrösem Gewebe und glatten Muskelzellen und zeichnet sich durch eine langsame Progression aus.

Die akuten Ausprägungsformen der koronaren Herzerkrankung, welche mit einer direkten vitalen Bedrohung des Patienten einhergehen können, werden unter dem Oberbegriff „Akutes Koronarsyndrom“ (=ACS) zusammengefasst und unterscheiden sich bezüglich ihrer Ätiologie deutlich von der stabilen Angina pectoris. Ursächlich liegt dabei meist nicht die langsame Progression der Atherosklerose mit Obstruktion des Lumens zu Grunde, sondern vielmehr eine akute Plaqueruptur (Abb.2) mit Freilegung thrombogener Substanzen, allen voran „tissue factor“, welche dann den vorübergehenden oder permanenten Verschluss eines Herzkranzgefäß initiieren können(73).

Hierbei scheint für das Risiko des Auftretens eines akuten Koronarsyndroms die Plaquezusammensetzung („Vulnerabilität“) bedeutender zu sein als der Grad der luminalen Stenose selbst(3;64).

Aus den Erkenntnissen histopathologischer Untersuchungen der letzten Jahre hat sich hieraus das Modell des vulnerablen Plaques entwickelt. Damit wird definitionsgemäß ein Plaque

bezeichnet, der eine hohe Rupturgefahr in sich birgt und folglich gehäuft zu klinisch relevanten Symptomen führt. In pathologischen Untersuchungen konnten bei ruptierten Plaques drei charakteristische histologische Hauptkriterien identifiziert werden. So gelten 1) ein hoher Lipidgehalt, 2) aktivierte Makrophagen im Zentrum und 3) eine nur dünne fibröse Kappe ($<65\mu\text{m}$) als prognostisch ungünstig(31;117).

Die Ruptur des Plaques findet dabei meist am Ort der größten mechanischen Beanspruchung, im Bereich der exzentrischen Schulterregion der Kappe statt(65).

Abb.2: Akute Plaqueruptur:



Der dargestellte Gefäßlängsschnitt zeigt einen vulnerablen Plaque mit dem für ihn typischen lipidreichen, teils nekrotischen Kern, welcher lediglich von einer dünnen fibrösen Kappe ($<65\mu\text{m}$) bedeckt ist. Die Ruptur des Plaques tritt dabei typischerweise am Ort der höchsten mechanischen Belastung im Bereich der Schulterregionen des Plaques auf. Über die Freisetzung des stark thrombogenen Plaqueinhalts kommt es zu einer Aktivierung und Akkumulation von Thrombozyten und in der Folge zu einem teilweisen oder vollständigen Gefäßverschluss.

1.2. Methoden der koronaren Bildgebung

1.2.1. Koronarangiographie

Seit ihren Anfängen in den fünfziger Jahren hat sich die Koronarangiographie als Referenzmethode zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit etabliert. Nach der Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel erlaubt sie dem Untersucher einen 2-dimensionalen Überblick über das koronare Gefäßsystem. Da sie aber nur einen Längsschnitt durch die Koronarien in Form der Konturen der mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße liefert, kann lediglich eine Veränderung des Lumendurchmessers in der entsprechenden Ebene registriert werden. Je nach Projektion kann besonders bei exzentrischer Lage die Stenose folglich als größere oder kleinere Lumenverengung imponieren. Die Beurteilung des Stenosegrades eines entsprechenden Abschnittes erfolgt durch Vergleich des Lumendiameters mit dem angrenzender Gefäßabschnitte. Sind diese Gefäßabschnitte ebenfalls pathologisch verändert, beeinflusst dies die Beurteilung. Die Angiographie unterschätzt daher vor allem in gering oder diffus veränderten Gefäßen und bei exentrischen Läsionen das Ausmaß der

Atherosklerose(4;47;51). Desweiteren entzieht sich ein Teil der beginnenden atherosklerotischen Prozesse durch eine kompensatorische Vasodilatation (Glagov-Effekt) der angiographischen Beurteilung(41;116). Die Hauptlimitation der Angiographie ist deshalb, dass sie lediglich Aussagen über das Gefäßlumen erlaubt, aber keine direkten Aussagen über Veränderungen innerhalb des Gefäßes ermöglicht. Prognostisch bedeutsam ist dabei die Tatsache, dass der Grad der luminalen Stenose nicht linear mit dem Risiko eines akuten Koronarsyndroms korreliert, sondern dass diese Ereignisse oft auch auf den Boden der Ruptur einer angiographisch nur geringgradigen Veränderung entstehen(3;31). Desweiteren kann es durch die Abbildung 3-dimensionaler Strukturen wie den Koronararterien in eine 2-dimensionale Ebene zu Überlagerungen und Verkürzungen der abgebildeten Strukturen kommen. Für eine optimale interventionelle Versorgung ist zudem die angiographische Bestimmung der Gefäßdiameter unabdingbar(75;114).

Ein weiterer wesentlicher Nachteil der Koronarangiographie ist sicherlich ihre Invasivität und die damit verbundenen potentiellen Risiken(25;26). Zudem besteht durch die Anwendung ionisierender Strahlen bei der Koronarangiographie eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung sowohl für den Patienten als auch den Untersucher(19;59;125).

1.2.2. Kardiale Computertomographie

Die Computertomographie hat die Bildgebung in den letzten Jahren in vielen Gebieten der Medizin revolutioniert. Doch erst die neuen ultraschnellen Spiral/ oder Mehrschicht-CTs konnten kardiale und atembedingte Bewegungsartefakte auf ein Minimum reduzieren und erlauben somit Aussagen über den Grad der koronaren Kalklast(102). Zusätzlich wird das CT mittlerweile auch zur nichtinvasiven Koronarangiographie eingesetzt. Das CT besitzt dabei das einzigartige Potential koronare Kalziumdepots nicht nur zu entdecken, sondern auch zu quantifizieren. Kalzium weist hierbei Gewebsdichten um 130 Hounsfield Einheiten auf(83). Die Höhe des koronaren Kalzium korreliert dabei gut mit der Gesamtplaquelast(13), dem Vorhandensein hochgradiger Stenosen(69), dem positiven remodeling(14) und mit steigendem Risiko für kardiale Ereignisse und Sterblichkeit(90).

Es sind jedoch einige Limitationen zu beachten. Kalziumplaques sind sowohl bei Patienten mit stabiler als auch instabiler Angina pectoris vorhanden. Das CT ist dabei nicht in der Lage zu unterscheiden, welche Patienten ein akutes Koronarsyndrom entwickeln werden und welche lediglich das Bild einer stabilen Angina(101). Desweiteren zeigten sich in Studien über die Verlässlichkeit von Kalzium scores eine signifikante Interobserver-Variabilität und

Probleme bei der Reproduzierbarkeit(90). Schließlich ist auch die CT-Angiographie, wie die Koronarangiographie, nicht in der Lage Läsionen in ausreichend hoher Detailauflösung zu präsentieren, um Aussagen über high-risk Plaques zu erlauben.

Der klare Vorteil der Computertomographie ist jedoch sicher, dass es sich dabei um eine nichtinvasive Methode handelt, welche es erlaubt, in weniger als 15 Minuten eine diagnostische Aussage zu erhalten, und das bei nur einem Drittel der Kosten eines nuklearen Stresstests(118). Es darf jedoch nicht ausser Acht gelassen werden, dass die Strahlenbelastung bei der kardialen Computertomographie mit ca. 10-13 mSv dreimal höher ist als bei einer herkömmlichen diagnostischen Herzkatheteruntersuchung (ca. 3-4 mSV). Zudem können mit Stent versorgte Gefäßabschnitte sowie ausgeprägte Verkalkungen der Koronararterien nur eingeschränkt beurteilt werden(2).

1.2.3. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt aufgrund der fehlenden Invasivität, Vermeidung von Röntgenstrahlung sowie des hohen Gewebekontrastes eine vielversprechende Methode zur Charakterisierung atherosklerotischer Plaques dar. Mehrere Studien zeigten, dass sich zumindest in den großen Arterien wie den Karotiden und der Aorta charakteristische Plaquekomponenten wie Fett, Kollagen und Kalk aufgrund unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung, Wassergehalt und Diffusion mit hoher Sensivität und Spezifität unterscheiden lassen(32;33;44;115). Trotz der eingeschränkten Fähigkeit der MRT in der Darstellung kleiner Gefäße erbrachten auch Untersuchungen an den Koronararterien beachtliche Ergebnisse, vor allem bei Patienten mit Läsionen im Hauptstamm oder mit ausgeprägter koronarer 3-Gefäßerkrankung(32;56).

Doch die langen Untersuchungszeiten, die dadurch bedingten Bewegungsartefakte, sowie die bei höchster Auflösung auf nur wenige Zentimeter begrenzte Zielregion schränken die Anwendbarkeit derzeit noch deutlich ein. Weitere Limitationen bei der Evaluierung koronarer Plaques durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie sind neben den kardial und respiratorisch bedingten Bewegungsartefakten, der nichtlineare Verlauf und die geringe Größe und Lokalisation der Koronargefäße(121). Desweiteren verursachen, wie auch in der Computertomographie, intravaskulär implantierte Stents Probleme in Form von Bildartefakten, die die Beurteilung ganzer Gefäßregionen unmöglich machen kann.

Durch intensive Forschungen auf diesen Gebieten konnten jedoch in letzter Zeit deutliche Verbesserungen erreicht werden. Der Einsatz neuer Navigatortechniken kann Bewegungsartefakte auf ein Minimum reduzieren, Weiterentwicklungen im Bereich externer Coils und der Bilderfassung ermöglichen dünnere Schichten bei verbesserter Bildqualität, halbautomatische Bildverarbeitungstechniken erlauben eine bessere Quantifizierung der Gefäßwand, Fläche, Volumen und Gesamtplaquelast(9;17). Neuere Studien mit intravaskulären MR Spulen (IVMRI) versprechen eine deutlich verbesserte räumliche Auflösung von 160 µm im Vergleich zu 300 µm beim Standard-MRT(20).

Weitere Ansatzpunkte zur Verbesserung der koronaren Einsatzmöglichkeiten sind die Verwendung neuartiger Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis die eine längere intravasale Verweildauer aufweisen und so zu einer besseren Kontrastierung führen(35;58;100;124).

Zum momentanen Zeitpunkt kann aufgrund dieser Limitationen die Anwendung der kardialen Magnetresonanztomographie zur morphologischen Beurteilung der koronaren Herzerkrankung noch nicht außerhalb klinischer Studien empfohlen werden.

1.2.4. Thermographie

Zusätzlich zu den bereits weiter oben beschriebenen strukturellen Veränderungen ist die pathophysiologische Charakteristik des vulnerablen Plaques auch durch biologische Prozesse gekennzeichnet.

Ein solcher Prozess ist die Zunahme der inflammatorischen Reaktion, die über die lokale Einwanderungen von Makrophagen und Lymphozyten und die Anwesenheit von Matrix-Metalloproteasen (MMP) die Plaquefragilität erhöht(31). Diese entzündliche Aktivität verursacht einen lokalen Anstieg der Temperatur im Plaque, die mit Hilfe eines kathetergestützten Temperatursensors erkannt werden kann(16;113). Ex vivo Untersuchungen an Karotiden konnten zeigen, dass die Temperaturheterogenität in den Plaques direkt proportional zum Grad der histologisch nachgewiesenen Inflammation ist(16). Die von Stefanadis et al. durchgeführten Temperaturmessungen in Patienten mit stabiler Angina, instabiler Angina und akutem Myokardinfarkt zeigten eine deutliche Temperaturheterogenität in den Plaques im Vergleich zu den unauffälligen Kontrollgefäßen(112). Im IVUS identifizierte Bereiche positiven Remodelings wiesen ebenfalls eine erhöhte Temperaturheterogenität auf(68).

Dennoch scheint die eigenständige Rolle der Thermographie in der koronaren Diagnostik auf Grund fehlender struktureller Aussagen begrenzt. Zudem benötigen alle momentan auf dem

Markt erhältlichen Kathetermodelle den direkten Kontakt mit der Aterienwand, wodurch sich das Risiko von Gefäßverletzungen und daraus resultierenden Komplikationen deutlich erhöht(67).

1.2.5. Spektroskopie

Ein anderer Ansatz zur Beurteilung komplexer atherosklerotischer Läsionen, ist der Einsatz der Spektroskopie, welche über die Analyse des Energiegehalts der Wellenlängen von Infrarotem Licht oder Laser Rückschlüsse auf die Gefäßwandbeschaffenheit erlaubt(8;11;74). Die vielversprechensten Methoden dabei sind die „Raman-Spectroscopy“ (RS) und die „Near-Infrared Spectroscopy“ (NIRS). Das Raman-Spektrum eines bestimmten Moleküls ist einzigartig, was Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Plaques aus dem Muster des reflektierten Lichtes erlaubt(67). Durch die Kombination der von einander unabhängigen Spektren der verschiedenen chemischen Komponenten eines atherosklerotischen Plaques konnte durch die RS ein diagnostischer Algorithmus mit einer Spezifität von 94% zur Klassifizierung koronarer Plaques validiert werden(15).

Im Gegensatz zur Raman-Spectroscopy wird bei der Near-Infrared Spectroscopy durch die Verwendung infraroten Lichts zwar eine bessere Gewebepenetration als bei der RS (2 mm vs.0.3 mm) erreicht, aber im Vergleich zu dieser werden auch Einbußen bei der Identifizierung individueller Plaquekomponenten gemacht(67).

Wie bei der Thermographie ist der alleinige Einsatz der RS bzw. NIRS durch die bei allen spektroskopischen Methoden fehlenden strukturellen Informationen jedoch begrenzt.

1.2.6. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der intravaskuläre Ultraschall hat seit den grundlegenden Arbeiten von Bom et al.(6) Anfang der 70er Jahre mittlerweile seinen festen Platz in der interventionellen Kardiologie und gilt allgemein als Goldstandard der intravasalen Bildgebung.

Er erlaubt suffiziente Aussagen auch von in der Angiographie schwer zu interpretierenden Regionen, wie diffus erkrankten Koronarsegmenten und exzentrischen Läsionen des linken Hauptstamms, der Ostien oder der Bifurkation der Koronararterien(83;93). Hierfür werden vom IVUS über eine kleine an der Spitze des Katheters gelegenen Ultraschalleinheit Frequenzen im Hochfrequenzbereich (20-50 MHz) ausgesandt und über die Messung der

Zeitverzögerung sowie der Amplitude der reflektierten Schallwellen ein Abbild der Gefäßwand erzeugt. Aufgrund seiner geringen inter- und intraobserver Variabilität(94;96) hat sich der IVUS mittlerweile als Referenzstandard für die Bestimmung von Gefäßdimensionen in vielen Studien etabliert(60;71;104).

Der IVUS ermöglicht im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie eine deutlich bessere Einschätzung der Stenosenlänge und der Wanddimensionen, und erlaubt dem Untersucher eine möglichst optimale Ballon- bzw. Stentauswahl, was in mehreren Studien(22;24;104-106) zu deutlich besseren postinterventionellen Ergebnissen führte. Zudem ist der IVUS in der Lage Aussagen über den Wandaufbau und die Zusammensetzung von Plaques zu machen(38). Anhand akustischer Eigenschaften gelingt es zwar mit dem IVUS einzelne Komponenten atherosklerotischer Plaques zu differenzieren(61;71), doch erlaubt die Auflösung des IVUS keine weiterführenden Aussagen über die Dicke der fibrösen Kappe oder den Grad der Inflammation, nach gängiger Meinung wichtige Charakteristika zur Identifikation vulnerabler Plaques.

Desweiteren sind einige generelle Limitationen des IVUS anzumerken. So basiert die Interpretation des normalen B-Mode-Graustufen-IVUS auf dem visuellen Eindruck des Untersuchers. Nachdem die Echogenität und Struktur verschiedener Gewebe im IVUS oft sehr ähnlich sind, ist die sichere Unterscheidung z.B. eines lipidreichen Plaques von einem Thrombus durch IVUS sehr schwierig. Dies erklärt auch die generell sehr geringe Sensivität für lipidreiche Plaques. Zudem ist der IVUS-Katether mit einer Dicke von rund 1 mm nicht in der Lage hochgradige Stenosen zu passieren(83;84).

Dennoch hat sich der IVUS während des letzten Jahrzehnts als hilfreiches Instrument der interventionellen Kardiologie bei der Planung und Durchführung komplexer Interventionen als auch besonders in der Verlaufskontrolle nach Stentimplantationen etabliert(39;57;78;91). In den letzten Jahren sind zudem weitere Techniken entwickelt worden um, das Potential des IVUS für die Entdeckung vulnerabler Plaques zu erhöhen. IVUS Elastographie kombiniert hierbei die Ultraschallbildgebung mit der Radiofrequenzanalyse, um Regionen gesteigerten Stresses, als einem Indikator für die Plaquevulnerabilität zu erkennen(23). Ein anderer Ansatz versucht über die Nutzung der Zusatzinformation aus dem unkomprimierten IVUS Rohdatensatz eine „virtuelle Histologie“ (VH) zu kreieren. Die Rohdaten werden hierfür anhand eines komplexen automatisierten Entscheidungsbaums basierend auf einem Referenzdatensatz einer bestimmten Gewebequalität zugeordnet(79;81;82). Erste Untersuchungen hierzu zeigen viel versprechende Ergebnisse(80).

1.2.7. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein auf Infrarotlicht basierendes Bildgebungsverfahren, welches eine hohe, der Histologie vergleichbare Auflösung biologischer Gewebestrukturen ermöglicht. Das Prinzip der optischen Kohärenztomographie ist ähnlich dem des Ultraschalls. Doch im Gegensatz zu diesem bedient sie sich nicht der Schallwellen sondern des Lichts als Trägermedium, was ihr gegenüber dem intravaskulären Ultraschall einen bedeutenden Vorteil bei der Auflösung verschafft.

Die Wurzeln der OCT reichen zurück in die „Optical Coherence Domain Reflectometry“ (OCDR), einer eindimensionalen optischen Bildgebungstechnik(36), welche ursprünglich zum Auffinden von Schadstellen in fiberoptischen Kabeln und Netzwerkkomponenten entwickelt wurde(123). Doch das Potential für medizinische Einsatzgebiete wurde schnell erkannt. So entstand in Weiterentwicklung der Technik der OCDR in den frühen neunziger Jahren am Massachusetts Institute of Technology die optische Kohärenztomographie(49). Als neuartige Bildgebungsmodalität ermöglicht sie hochauflösende, histologienahe Querschnittsbilder in einer Auflösung, wie sie mit anderen Methoden bisher nicht erreicht wurde. Durch kontinuierliche technische Fortschritte erreicht die optische Kohärenztomographie in nahezu transparenten Geweben, wie Untersuchungen an Froschembryonen und den menschlichen Auge zeigen, mittlerweile zudem Eindringtiefen bis zu 2 cm(7;45;72). Wohl auch ein Grund, warum sich die optische Kohärenztomographie als erstes in der Augenheilkunde etablieren konnte, wo sie sich vor allem für die Aufdeckung epiretinaler Prozesse und Makulopathologien als hilfreich erweist(48).

Aufgrund der vermehrten Brechung ist die Eindringtiefe der OCT in stärker streuenden Geweben wie z.B. Gefäßen jedoch auf etwa 2 mm beschränkt(12).

Da vor allem Blutbestandteile die OCT-Untersuchung stark behindern, wurde speziell für die Untersuchungen an den Koronarien ein intravasales OCT-Modell mit integriertem Okklusions- und Spülsystem entwickelt. Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung wird der OCT-Katheter dabei über einen Führungsdraht in die Koronararterien vorgebracht. Nach Okklusion des Gefäßes durch die Insufflation des integrierten Ballons werden durch eine kontinuierliche Spülung mit 0,9% NaCl über den Spülkatheter Blutbestandteile, welche das OCT Signal stören, aus dem Untersuchungsgebiet beseitigt und somit eine möglichst suffiziente Bildgebung der koronaren Gefäßwand ermöglicht.

Die optische Kohärenztomographie ist dabei möglicherweise in der Lage, die verschiedenen Plaquecharakteristika mit höherer Sensivität und Spezifität zu erkennen, als dies durch

andere Bildgebungsmodalitäten bisher möglich war. Aufgrund des deutlich geringeren Durchmessers von 0,4 mm im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (1 mm), kann der OCT-Katheter zudem hochgradige Stenosen passieren oder bis in sehr periphere Gefäßabschnitte vordringen.

1.3. Zielsetzung der Dissertationsarbeit

Die exakte Charakterisierung atherosklerotischer Veränderungen hat wesentlich zum Verständnis der koronaren Atherosklerose beigetragen. Sowohl der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) als auch die optische Kohärenztomographie (OCT) sind dabei in der Lage atherosklerotische Läsionen der Koronararterien zu detektieren und bezüglich ihres Aufbaus zu charakterisieren.

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) gilt in der Kardiologie mittlerweile als Goldstandard der intravasalen Diagnostik. Im Vergleich mit histologischen Studien zeigt er jedoch eine deutliche Schwäche bei der Differenzierung lipidreicher und fibröser Plaques.

Die OCT hingegen stellt eine neuartige, auf Licht basierende Technologie der Bildgebung dar, welche eine der Histologie vergleichbare Auflösung der untersuchten Gewebe ermöglicht.

Ziel der Arbeit zu Grunde liegenden Studie war es, in einem direkten Vergleich die Reproduzierbarkeit und diagnostische Genauigkeit von OCT und IVUS zur Identifizierung humaner koronarer Plaquekomponenten *ex-vivo* im Vergleich zum Referenzstandard Histologie zu bewerten, sowie die Genauigkeit der OCT bei quantitativen Messungen in Vergleich mit IVUS zu bestimmen.

2. Material und Methoden

2.1. Präparate

Für die Durchführung der Untersuchung standen 17 humane post-mortale Koronararterien (8 LAD; 6 RCX; 3 RCA) von 8 Spendern (7x männlich, 1x weiblich) zur Verfügung. Die Spender waren alle eines nicht-kardialen Todes verstorben. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 72 ± 11 Jahre. Die entnommenen und nicht eröffneten Herzen wurden bis zur Durchführung der IVUS und OCT Rückzüge bei 9°C gelagert. Der Zeitraum zwischen der Entnahme der Präparate und den Untersuchungen lag unter 12 Stunden post mortem. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt.

2.2. Versuchsaufbau

Die Herzen wurden zunächst mit 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung gespült, um geronnene Blutbestandteile und Thromben zu entfernen. Anschliessend wurde unter Röntgenbildwandlerkontrolle über einen 8 F Katheter ein 0,014 inch-messender koronarer Führungsdraht in das Ostium der rechten bzw. linken Koronararterie eingebracht. Falls das nicht möglich war, erfolgte die direkte Punktion der jeweiligen Koronararterie. Im Anschluss wurde das Gefäß an ein druckregulierbares Infusionssystem angeschlossen und mit einem Druck von 80 mmHg perfundiert. Zur angiographischen Darstellung der Koronargefäße wurde Kontrastmittel (Ultravist 370, Bayer Schering Pharma, Berlin) über den Koronarkatheter eingebracht und eine Koronarangiographie durchgeführt. Über den liegenden Führungsdraht wurden dann erst der IVUS und anschliessend der OCT-Katheter vorgebracht. Das Ziel war es, den IVUS und OCT Katheter so weit distal wie möglich im Gefäß zu plazieren um eine möglichst große Rückzugslänge zu erhalten. Der Rückzug selbst wurde mit Hilfe eines automatischen motorisierten Rückzugssystems mit einer definierten Geschwindigkeit von 1 mm/s durchgeführt. Um direkt übereinstimmende Gefäßsegmente in den verschiedenen Untersuchungstechniken zu identifizieren, bediente man sich zusätzlich anatomischer Landmarken wie Seitenästen und charakteristischen Plaqueformationen. Nach abgeschlossener Bildgebung wurden die Herzen für die histologische Aufarbeitung vorbereitet und definierte Punkte im Gefäßverlauf mittels Nahtmaterial kenntlich gemacht,

um die anschliessende Korrelation mit der Histologie zu erleichtern. Die anschliessende Fixation erfolgte mit 10% Formalinlösung (Fisher Scientific Inc., St. Louis, Missouri, USA).

2.3. Verwendete Geräte

2.3.1. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Das Prinzip des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) liegt in der Visualisierung der Gefäßwand mit Hilfe von Ultraschallwellen. Physikalische Grundlage hierfür bildet die Umwandlung elektrischer Energie in Ultraschallwellen durch sogenannte piezoelektrische Elemente im Ultraschallsender. Die Ultraschallwellen breiten sich im Gefäß aus um schliesslich an den Grenzflächen zweier Gewebetypen je nach Gewebsbeschaffenheit absorbiert, gestreut oder reflektiert zu werden. Der Ultraschallempfänger registriert neben der unterschiedlichen Stärke der reflektierten Wellen auch deren zeitliche Abfolge. Je tiefer die Eindringtiefe der Ultraschallwellen in das Gewebe, desto später erreichen sie wieder den Detektor. Das empfangene Signal wird wiederum in elektrische Impulse umgewandelt (piezoelektrischer Effekt) und von Mikroprozessoren gefiltert und in der Basiseinheit graphisch dargestellt.

Prinzipiell können zwei verschiedene Ultraschallsysteme unterschieden werden. Während mechanische Systeme einen rotierenden singulären Echokristall als Schallwandler verwenden, befinden sich bei den elektronischen Geräten 64 zirkulär angeordnete Piezokristalle an der Katheterspitze, welche über verschiedene aufwendige Algorithmen spezifisch angesteuert werden. Ein als „synthetische Apertur“ bezeichnetes Verfahren ermöglicht über die abstandsabhängige Verwendung von bis zu zehn Einzelkristallen einen 360° tomographischen Bildeindruck der Gefäßzirkumferenz in hoher Auflösung (Abb.3).



Abb. 3: Tomographische Abbildung der koronaren Gefäßwand durch IVUS. Das Bild zeigt einen Querschnitt durch eine Koronararterie. In der Mitte befindet sich der Katheterartefakt. Nach außen folgt nach dem Lumen der halbmondförmig fibrös veränderte Intima-Media-Komplex. Die Media stellt sich im IVUS als echoarmes Band dar, gefolgt von der sie umgebenden echoreichen Adventitia.

In den Untersuchungen kam ein elektronisches intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem der Firma Volcano Therapeutics (In-Vision Gold, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, CA, USA) zum Einsatz. Der Ultraschallkatheter (Abb.4) besaß einen Schaftdurchmesser von 2,9 F (0,97 mm) und eine Ultraschallträgerfrequenz von 20 MHz (Eagle Eye Gold, Volcano Therapeutics; Inc.Rancho Cordova, CA, USA), was eine mittlere laterale Auflösung von 250 μm und eine axiale Auflösung von 150 μm ermöglichte. Die Umwandlung der eintreffenden elektrischen Signale erfolgte unter Verwendung einer 8 Bit 256 Stufen Grauwertskalet bei einer maximalen Bildfolgerate von 30/s. Der standardisierte motorisierte 50 mm lange Rückzug (R-100 research pullback device, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, CA, USA) erfolgte mit einer konstanten Rückzugsgeschwindigkeit von 1.0 mm/s. Die dabei gewonnen Daten wurden im DICOM-Format archiviert und anschliessend mit einer speziellen Auswertungssoftware (Tape Measure, Indec Systems, Mountain View, CA, USA) quantifiziert.

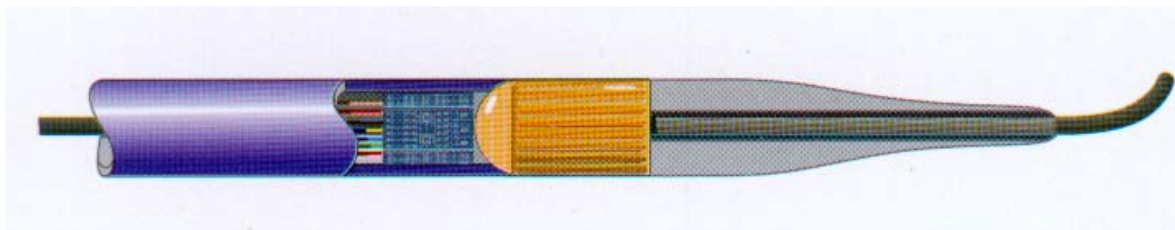


Abb.4: IVUS-Katheter:

Die Abbildung zeigt ein elektronisches Modell („phased array transducer“) mit den 64 zirkulär angeordneten Piezokristallen im Bereich der distalen Katheterspitze und der elektronischen Einheit im Schaftbereich.

2.3.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Im Gegensatz zum Ultraschall wird bei der optischen Kohärenztomographie niederkohärentes Licht als Trägermedium zur Erzeugung eines tomographischen Bildes benutzt, was ihr gegenüber dem intravaskulären Ultraschall einen bedeutenden Vorteil bei der Auflösung verschafft. Mit einer axialen Detailauflösung von 2-30 μm und einer lateralen von 5-30 μm (85), ist die OCT dem IVUS (103) um etwa den Faktor 10 überlegen. So kann die OCT auch Strukturen im Mikrometerbereich abbilden und *in-vivo* eine der Histologie vergleichbare Darstellung der untersuchten Gefäße liefern (Abb.5).

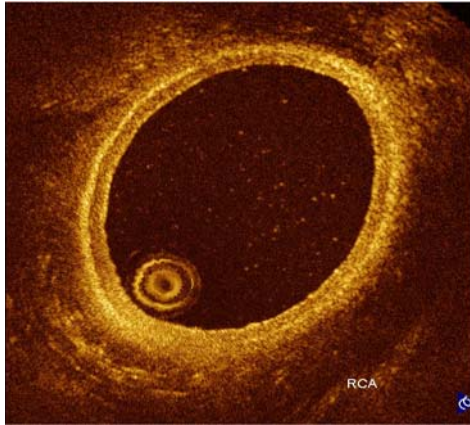


Abb. 5: Tomographische Abbildung der koronaren Gefäßwand durch OCT. Das Bild zeigt einen Querschnitt durch eine Koronararterie. In der Mitte befindet sich das Katheterartefakt. Nach außen folgt nach dem Lumen die Intima, die hier deutlich verdickt ist. Dann folgen als schmales dunkles Band die Media und schließlich die Adventitia.

Während beim Ultraschall die Zeit bis zur Reflektion der Ultraschallwelle elektronisch gemessen werden kann, ist dies bei optischen Techniken, bedingt durch die extrem hohe Geschwindigkeit des Lichtes, nicht möglich. Zur Umgehung dieses Problems bedient sich die optische Kohärenztomographie des Prinzips der Interferometrie. Einer Technik mit der es Albert Abraham Michelson (1852-1931) bereits 1887 gelang, die Geschwindigkeit des Lichts zu messen, wofür ihm 1907 der Nobelpreis für Physik verliehen wurde.

Bei der optischen Kohärenztomographie wird niederkohärentes Licht im Nahinfrarotbereich (1300 nm) von einer Superlumineszenzdiode emittiert und mittels eines Strahlenteilers in zwei Teilstrahlen, dem Probenstrahl und dem Referenzstrahl geteilt. Anschliessend erfolgt die Auslenkung des Probenstrahls auf das zu untersuchende Gewebe, während der Referenzstrahl in eine Referenzstrecke abgelenkt wird. Der Probestrahl wird im zu untersuchenden Gewebe zu einem charakteristischen Anteil reflektiert und anschliessend mit dem Referenzstrahl überlagert. Aus dieser Überlagerung resultiert eine Interferenz, die an einem speziellen Detektor registriert werden kann (Abb.6). Die Länge der Referenzstrecke definiert die jeweilige Tiefe des Probenstrahls im Gewebe. Durch zyklische Veränderung der Referenzstrecke, die technisch durch einen exzentrischen Spiegel gelöst ist, kann ein Tiefenscan des Gewebes durchgeführt werden (vergleichbar dem A-Scan im Ultraschall). Durch zusätzliche Rotation des OCT-Katheters um die eigene Achse wird ein zirkumferentielles Schnittbild des untersuchten Objekts (z.B. Gefäß) erreicht(37;49;52).

Die beste Auflösung wird dabei durch den Einsatz niedrig kohärenter Lichtquellen mit hoher spektraler Breite erreicht(37). Desweiteren ist es vorteilhaft, wenn ein möglichst geringer Anteil der Photonen in der Probe absorbiert wird, um eine möglichst große Eindringtiefe zu erzielen. Mehrere experimentelle Studien konnten zeigen, dass bei einer Wellenlänge von 1300 nm die Absorption des Lichtstrahls an Proteinen, Wasser, Hämoglobin und Fett, in biologischen Geweben auf ein Minimum reduziert werden kann(37;89), was eine größere Eindringtiefe im zu untersuchenden Gewebe ermöglicht.

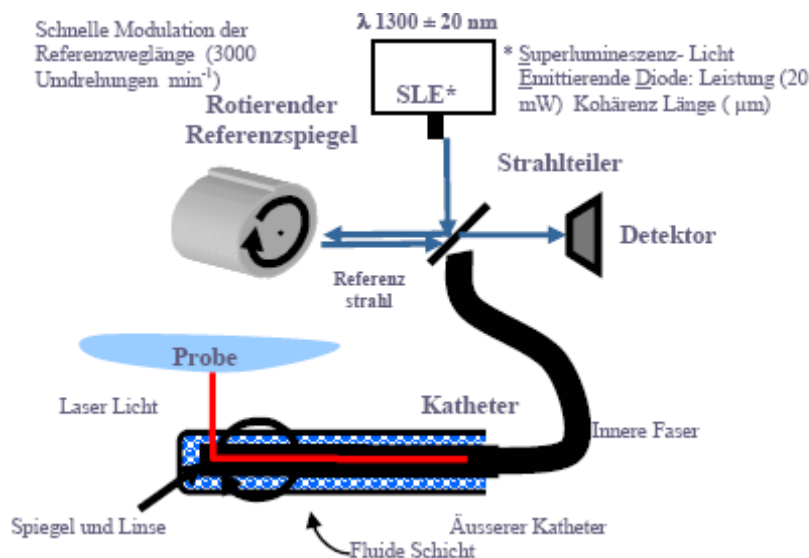


Abb. 6: Prinzip der OCT:

Das von einer SLED emittierte Licht wird über einen Strahlteiler in einen Mess- und einen Referenzstrahl gespalten. Die am Gewebe reflektierten Anteile werden anschließend mit dem Referenzstrahl überlagert und zum Detektor geleitet. Die Länge der Referenzstrecke wird während eines Scans durch einen beweglich gelagerten Spiegel minimal variiert und erlaubt somit die Untersuchung unterschiedlicher Gewebetiefen.

Bei dem in unseren Untersuchungen eingesetzten OCT-Gerät handelt sich um ein intravaskuläres OCT-System der Firma LightLab (LightLab Imaging Inc. Westford, MA, USA) (Abb.7) mit einer Superlumineszenzdiode (SLDE) mit einer zentralen Wellenlänge von 1300 nm und einer spektralen Bandbreite von 50 nm.

Für die OCT-Untersuchungen wurde nach Abschluss der IVUS-Untersuchungen und nach Entfernen des IVUS-Katheters der zuvor kalibrierte 0,19 inch-messende OCT Katheter bis zur distalen Markierung in das Gefäß vorgeschoben. Um eine möglichst identische Katheterlage zu gewährleisten dienten Gefäßabgänge und charakteristische Plaqueformation zur Orientierung. Zudem diente das vom OCT-Katheter emittierte Licht zur diaphanoskopischen Kontrolle der korrekten Katheterlage im Gefäß. Nach erfolgreicher Positionierung des Katheters wurde ein automatischer 50 mm langer Rückzug mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm/sec, bei einer Bildrate von 5 Hz bis zur proximalen Markierung durchgeführt. Die so akquirierten Bilder wurden digital gespeichert und archiviert und anschliessend offline ausgewertet.



Abb.7: OCT-System der Firma LightLab Imaging. Die Abbildung zeigt das OCT-System der Firma LightLab Imaging, welches in unseren Untersuchungen zum Einsatz kam. Das Gerät besitzt seit April 2005 auch die CE-Zertifizierung für die Untersuchung von Koronararterien *in vivo*.

2.4. Histologie

Nach Abschluss der Untersuchungen erfolgte die histopathologische Aufarbeitung der Herzen durch den Pathologen. Hierfür wurden die Herzen zunächst für ≥ 24 h in Formalin (10%) fixiert. Anschliessend wurden die Koronararterien sorgfältig vom Myokard abgetrennt und von der distalen Markierung ausgehend in 5 mm messende Segmente unterteilt. Jedes Segment wurde nummeriert und vor der weiteren Verarbeitung, zur Entfernung substantieller Verkalkungen, einer Dekalzifizierung (Standard EDTA-4 Na, 20% Zitronensäure Lsg.) für 10 h unterzogen. Nach der anschließenden standardisierten Paraffin Einbettung wurden die Blöcke mit Hilfe eines Mikrotoms in Abständen von jeweils 1mm in 4 μ m dicke Scheiben geschnitten und mit Hematoxylin und Eosin (H&E) bzw. jedes zweite Präparat mit Elastica-van Gieson gefärbt. Diese Färbungen erlauben eine routinemäßige Unterscheidung fibrösen, lipidreichen und kalkhaltigen Gewebes.

Abschließend wurden die histologischen Einzelschnitte digitalisiert, um eine Korrelation mit den digitalen Bildern der OCT- und IVUS-Untersuchungen zu erleichtern.

2.5. Auswertung

Die Rohdaten der IVUS- und OCT-Untersuchungen lagen zunächst in Form von Filmsequenzen der 50 mm langen Rückzüge vor. Um eine Korrelation zwischen den IVUS-, OCT- und Histologie-Datensätzen zu ermöglichen, bedurfte es der Umwandlung der IVUS- und OCT-Filmsequenzen in Einzelbilder. Die IVUS-Sequenzen konnten hierzu direkt in eine

dedizierte Auswertungssoftware (Tape Measure, Indec Systems, Mountain View, CA, USA) eingelesen, in Einzelbilder zerlegt und archiviert werden, während die OCT-Sequenzen zunächst in „TIF“ (engl. Tagged Image File)-Format umgewandelt werden mussten, bevor auch sie in das Auswertungsprogramm (Tape Measure, Indec Systems, Mountain View, CA, USA) eingelesen werden konnten. Bei einer Gesamtlänge des automatischen Rückzuges von 50 mm und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm/s sowohl im OCT als auch im IVUS, wurde bei den OCT-Sequenzen, bestehend aus 270 Einzelbildern, jedes 27 ± 5 Einzelbild, und bei den IVUS-Sequenzen (500 Einzelbilder) jedes 50 ± 10 Einzelbild zum Zwecke der späteren Korrelation archiviert. Um eine exakte Übereinstimmung der Datensätze mit den histologischen Schnitten zu gewährleisten, orientierten wir uns zusätzlich an markanten Gefäßabgängen und Plaqueformationen.

Diese Korrelationen, bestehend aus den korrespondierenden Histologie-, OCT- und IVUS-Bildern bildeten die Basis für die anschließend durchgeführten qualitativen und quantitativen Analysen.

2.5.1. Qualitative Parameter

Für die qualitative Auswertung wurden die digital gespeicherten korrespondierenden Querschnittsbilder zunächst jeweils in vier gleich grosse Quadranten unterteilt und anschließend die Bildqualität in jedem Quadranten beurteilt. Hierzu wurde die Bildqualität in zwei Kategorien eingeteilt: beurteilbar oder nicht-beurteilbar. In die Endanalyse gingen nur in allen drei Modalitäten (IVUS, OCT, Histologie) eindeutig beurteilbare Quadranten ein.

Anschließend wurde die jeweils vorherrschende Gewebskomponente (normal, fibrotisch, lipidreich oder kalzifiziert) in jedem Quadranten definiert (vgl. Abb. 10). Die Klassifikation der Hauptgewebekomponenten in den Quadranten erfolgte dabei nach Standardkriterien (Abb.9).

Die Charakterisierung der Plaquetypen im IVUS orientierte sich dabei an der vom American College of Cardiology(70) etablierten Einteilung. Definitionsgemäss erscheint die normale, atherosklerotisch unveränderte Gefäßwand im IVUS einschichtig. Demgegenüber sind kalzifizierte Plaques durch helle, die Penetration des Ultraschalls behindernde Echos (sog. „acoustic shadowing“) charakterisiert. Lipidreiche (sog. „soft-“) Plaques zeigen einen verdickten Intima-Media Komplex und werden als echoarme Regionen im IVUS Bild sichtbar. Fibröse Plaques wiederum zeichnen sich neben einer Verdickung des Intima-Media

Komplexes durch eine intermediäre Echogenizität zwischen lipidreichen und kalzifizierten Plaques aus.

Die OCT-Beurteilung erfolgte entsprechend den bereits von Yabushita et al. publizierten Definitionen(122). Die normale Gefäßwand stellt sich dabei regelhaft dreischichtig, ohne Zeichen intimaler Verdickung dar. Kalkhaltige Plaques zeigen sich im OCT als scharf begrenzte signal-arme Regionen intimaler Verdickung, während fibröse Plaques ein homogenes, unscharf begrenztes und stark reflektierendes (signalreiches) Korrelat im Bereich der Intimaverdickung zeigen. Histologisch als lipidreich identifizierte Plaques erscheinen im OCT als Bereiche signalarmer Intensität mit diffusen Grenzen.

Zur histologischen Beurteilung wurde ein modifiziertes Einteilungssystem atherosklerotischer Läsionen entsprechend dem „Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis“ angewandt (Abb.8) (110;111). Die normale Gefäßwand wurde dabei als regelhaft dreischichtig, ohne Zeichen intimaler Verdickung definiert. Ebenfalls wurden sehr frühe atherosklerotische Läsionen (entsprechend plaque type I-III(111)) als normal definiert, da diese frühen Veränderungen bis zu einem gewissen Grad als reversibel angesehen werden(110) und aufgrund der Grenzen des Auflösungsvermögen des IVUS und der OCT nicht ohne ex vivo Histologie erkannt werden können. Ein Plaque galt als kalkhaltig, wenn Kalziumdepots im Gewebe, entsprechend plaque type VII(111) nachgewiesen werden konnten. Fibröse Plaques wurden definiert als Akkumulation vorwiegend fibrösen Gewebes entsprechend plaque type VIII(111), während lipidreiche Plaques als Akkumulation vorwiegend lipidhaltigen Gewebes entsprechend plaque type IV(111) definiert wurden.

Abb. 8: Stary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques

I	Initiälläsion	Isolierte Schaumzellen in Makrophagen; Veränderungen nur mikroskopisch nachweisbar
II IIa IIb	„fatty streaks“ progredient nicht progredient	Intrazelluläre Lipidablagerungen; mit bloßem Auge sichtbar
III	Präatherom	Veränderungen vom Typ IIa, zusätzlich multiple extrazelluläre Lipidablagerungen, extra und intrazellulärer Kalk; Mikroskopisch Gewebeschäden und Intimadesorganisation sichtbar
IV	Atherom	Veränderungen vom Typ IIa, zudem konfluierende extrazelluläre Lipidmassen (Lipidkern und ausgeprägte intimale Zerstörung)
V	Fibroatherom	Veränderungen vom Typ IV mit Entwicklung einer Kollagenschicht und Vermehrung der glatten Muskelzellen oberhalb des Lipidkerns
VI VIa VIb VIc	komplizierte Läsion Oberflächendefekt Hämatom/Hämorrhagie Thrombus	Veränderungen vom Typ IV oder V + Fissur oder Erosion und /oder Hämatom und/ oder Thrombus
VII	kalzifizierte Läsion	Jede vorrangig aus Kalzium bestehende fortgeschrittene Läsion; deutliche strukturelle Deformität
VIII	fibrotische Läsion	Jede vorrangig aus Kollagen bestehende fortgeschrittene Läsion, Lipid kann fehlen

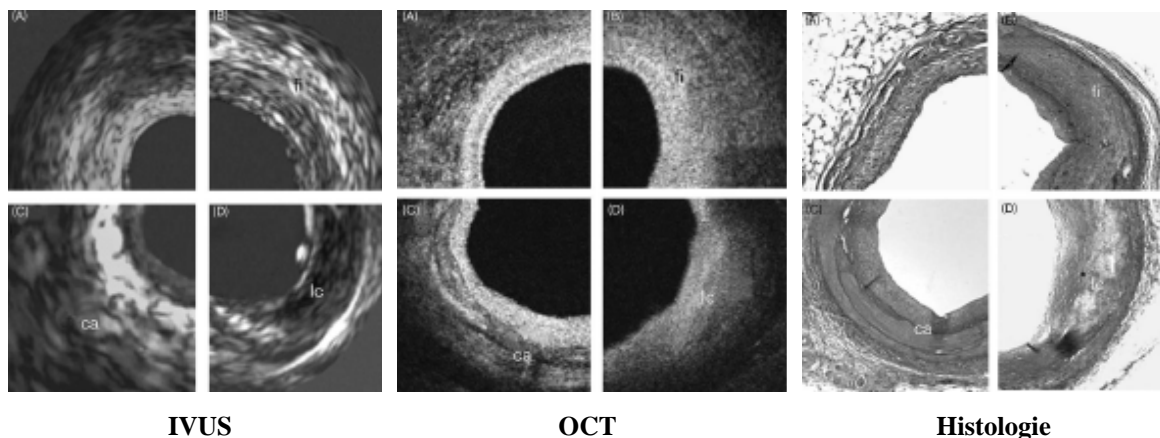
Die Stadien I und II sind reversible Veränderungen, die keinerlei koronare Verkalkung aufweisen. Das Stadium III (Präatherom) ist durch das Auftreten erster Kalkgranula charakterisiert. Im weiteren Verlauf der atherosklerotischen Erkrankung treten Atherome (Stadium IV) und Fibroathrome (Stadium V) auf. Da in den Stadien IV und V gehäuft Rupturen auftreten, werden sie unter den Begriff des „vulnerablen Plaques“ zusammengefasst. Die Plaqueruptur ist mit dem Stadium VI erfasst, während Stadium VII prädominant verkalkte Läsionen und Stadium VIII prädominierende Veränderungen fibrösen Gewebes beschreibt.

Abb. 9: Plaquetcharakterisitika in den verschiedenen Modalitäten

	IVUS	OCT	Histologie
Gewebeart			
Normal	Einschichtig, echoreiches Schallmuster ohne Schallauslöschung	Dreischichtig, ohne Zeichen intimaler Verdickung	Dreischichtig, ohne Zeichen intimaler Verdickung
Kalkhaltig	Stark echoreiche Region mit dorsaler Schallauslöschung	Scharf begrenzte signalarme Region	Plaquetyp VII nach Sarty
Lipidreich	Echoarme Region	Unscharf begrenzte signalarme Region	Plaquetyp IV nach Sarty
Fibrös	Intermediäre Echogenität zwischen kalkhaltig und lipidreich	Unscharf begrenzte signalreiche Region	Plaquetyp VIII nach Sarty

Die OCT-, IVUS- und histopathologische Bewertung erfolgte durch zwei erfahrene und von einander unabhängige Untersucher, verblindet gegenüber den Ergebnissen der anderen Methoden. Für den Fall der Unstimmigkeit erfolgte eine Konsensus-Sitzung für die jeweilige Methode. Eine Inter-Methoden als auch eine Inter- und Intraobserver Analyse mit der Histologie als Goldstandard wurden ebenfalls durchgeführt.

Abb. 10: Darstellung der verschiedenen Gewebekomponenten durch IVUS, OCT und Histologie

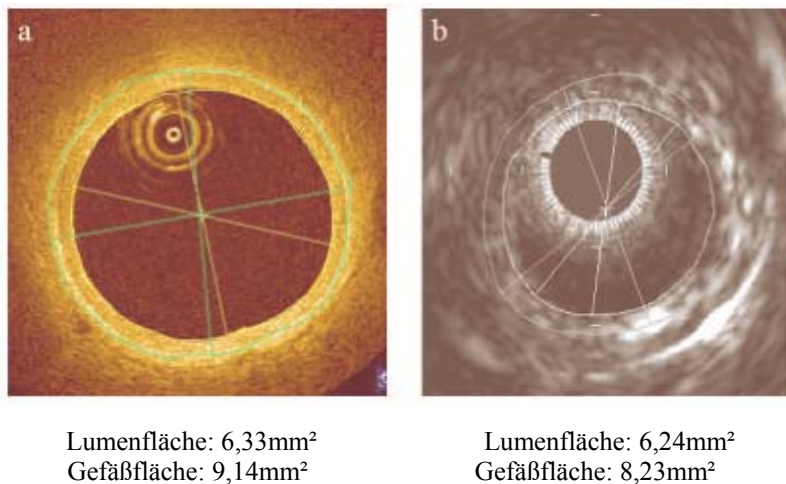


Quadrant (A) zeigt jeweils eine normale Gefäßwand einer Koronararterie, (B) einen überwiegend fibrösen Plaque, (C) einen kalkifizierten Plaque, (D) einen lipidreichen Plaque
 Intima Grenze (i), Media (m), Adventitia (a), fibröses Gewebe (fi), Lipiddepots (lc) und Kalkansammlungen (ca) sind gekennzeichnet.

2.5.2. Quantitative Parameter

Für die quantitative Analyse wurden aus den korrespondierenden IVUS- und OCT-Datensätzen die Lumenfläche (LA), Gefäßfläche (VA) und Plaquesfläche ($PA=VA - LA$) ermittelt, sowie der maximale (Pd_{max}) und minimale Plaquesdurchmesser (Pd_{min}) bestimmt. Die Lumenfläche (LA) wurde dabei definiert als die von der Intima umgebene Fläche, sichtbar als erste Echogenität (IVUS) oder Struktur hoher Signalintensität (OCT) jenseits des Lumens. Die Abgrenzung der Gefäßfläche (VA) erfolgte entsprechend durch die Membrana elastica externa, welche im IVUS-Bild als dünne echogene Linie bzw. als signalreiche Bande im OCT zu identifizieren war (vgl. Abb.11).

Abb.11: Exemplarische Darstellung der quantitativen Auswertung des OCT (a) und IVUS(b) Datensatzes



Die quantitativen Messungen wurden von zwei erfahrenen, von einander unabhängigen Untersuchern durchgeführt, wobei die Mittelwerte beider Messungen als Konsensus für weitere Analysen dienten. Intermethoden Übereinstimmung zwischen OCT und IVUS, als auch Inter- und Intraobserver Übereinstimmung wurden für jeden analysierten Parameter erhoben.

2.6. Statistische Analyse

Die entsprechende statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der kommerziell erhältlichen SPSS Software (Version 12.5 SPSS, Chicago, Illinois, USA). Sämtliche stetige Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt, nominale Daten entsprechend in Form von Proportionen. Die Inter- und Intraobserverübereinstimmung wurde geprüft und die Übereinstimmung in Form des kappa-Wertes (κ) angegeben. Eine

Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse erfolgte für IVUS und OCT, wobei die Histologie als Referenzstandard diente. Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wurden Punktschätzer und Konfidenzintervalle benutzt. In der quantitativen Analyse wurde nach Überprüfung einer Korrelationen der Bland-Altman Test für den Inter-Methodenvergleich der quantitativen Messungen angewandt. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 0,05$ als signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

Insgesamt konnten 468 Segmente aus 17 humanen Koronararterien (8 LAD; 6 RCX; 3 RCA) von 8 Patienten (durchschnittliches Alter 72+/-11 Jahre, 7 Männer, 1 Frau, alle eines nicht-kardialen Todes verstorben) in allen drei Modalitäten (IVUS, OCT, Histologie) untersucht werden.

3.1. Qualitative Analyse

Für den qualitativen Vergleich standen 323/468 in allen drei Modalitäten (IVUS; OCT; Histologie) korrelierende Segmente zur Verfügung. Einhundertfünfundvierzig Quadranten (31%) wurden aufgrund suboptimaler Bildqualität nicht in die finale Analyse aufgenommen (aufnahmebedingte Artefakte [n=102], exzentrische Lage des IVUS-Katheters oder durch Luftblasen bedingte Echo-Artefakte [n=23]; exzentrische Lage des OCT-Katheters oder inkomplette Bildgebung des ganzen Gefäßquerschnittes durch das OCT [n=20]).

Als Goldstandard für die qualitative Analyse diente die Histologie. Histologisch galten 141/323 Quadranten (44%) als normal, 97/323 (30%) als überwiegend fibrös, 39/323 (12%) als überwiegend lipidhaltig und 46/323 (14%) als überwiegend kalkhaltig. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die erhaltenen Ergebnisse.

Tab.1: Diagnostische Genauigkeit von IVUS und OCT für die Detektion und Charakterisierung koronar-atherosklerotischer Plaques- im Vergleich mit der Histologie

	Positive N/Histologie	Sensivität	Negative N/Histologie	Spezifität
OCT Konsensus				
Normal	128/141	91 (85-95)*	161/182	88 (83-92)*
Fibrös	62/97	64 (54-73)	198/226	88 (83-91)*
Lipidreich	30/39	77 (62-87)*	268/284	94 (91-97)
Kalzifiziert	31/46	67 (53-79)	270/277	97 (95-99)
IVUS Konsensus				
Normal	78/141	55 (47-63)	144/182	79 (73-84)
Fibrös	61/97	63 (53-72)	134/226	59 (53-66)
Lipidreich	4/39	10 (4-24)	274/284	96 (94-98)
Kalzifiziert	35/46	76 (62-66)	272/277	98 (96-99)

OCT, optische Kohärenztomographie; IVUS, intravaskulärer Ultraschall

Die 95% Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben.

* Die Werte für OCT und IVUS unterscheiden sich bezüglich ihrer Punktschätzer und Konfidenzintervalle.

3.1.1. Diagnostische Genauigkeit der OCT

Durch die OCT wurden 128/141 (91%) Quadranten korrekt als normal und 161/182 (89%) Quadranten als pathologisch klassifiziert. Die Genauigkeit für die Unterscheidung normaler von erkrankten Quadranten betrug 289/323 (89%). Die OCT wertete dabei fälschlicherweise 13 in der Histologie als normal definierte Quadranten als erkrankt. Von diesen wurden 9/13 Quadranten (69%) durch die OCT als fibrös und 4/13 als lipidhaltig eingestuft. Von den 21 durch die OCT fälschlicherweise als normal klassifizierten Quadranten, erwiesen sich 20/21 (95%) in der Histologie als fibrös und 1/21 (5%) als lipidhaltig. Die Übereinstimmung beim vorherrschenden Plaquetyp in erkrankten Gefäßquadranten war mit 123/182 (68%) relativ niedrig. Fibröse (n=35) und kalkhaltige (n=34) Läsionen wurden dabei am häufigsten falsch klassifiziert. Die OCT erreichte in unseren Untersuchungen eine höhere Sensivität für das Erkennen normaler Koronararterien und lipidhaltiger Plaques als für fibröse und kalkhaltige Plaques, wobei sich jedoch eine höhere Spezifität bei kalkhaltigen und lipidreichen Plaques im Vergleich zu normalen Quadranten und fibrösen Plaques zeigte. Die diagnostische Genauigkeit für normale Quadranten war exzellent (289/323 [89%]), für fibröse Quadranten lag sie mit 260/323 bei 80%. Die Gesamtübereinstimmung für OCT und Histologie war gut, mit einem κ -Wert von 0.67 ($p < 0,001$).

3.1.2. Diagnostische Genauigkeit des IVUS

Durch den IVUS konnten lediglich 78/141 (55%) Quadranten korrekt als normal und 144/182 (79%) als erkrankt identifiziert werden. Die Genauigkeit für die Unterscheidung normaler von erkrankten Quadranten betrug 222/323 (69%). Die Mehrzahl der 63 in der Histologie als normal gewerteten und durch den IVUS falsch klassifizierten Quadranten, wurden im IVUS als fibrös (55/63 [87%]) und 8/63 (13%) als lipidhaltig gewertet. Der korrekte Plaquetyp in den 182 erkrankten Segmenten wurde dabei in 100/182 (55%) der Fälle erkannt. Fehlerhafte Klassifikationen ergaben sich in ähnlicher Weise bei fibrösen (n=36) und lipidhaltigen (n=35) Plaques. Der größte Anteil der fälschlicherweise nicht als fibrös erkannten Läsionen (30/36 [83%]) wurde dabei als normal und der Anteil der nicht erkannten lipidhaltigen Läsionen (26/35 [74%]) als fibrös fehlklassifiziert. Die besten Ergebnisse zeigte der IVUS im Erkennen kalkhaltiger und fibröser Plaques. Die höchste diagnostische Genauigkeit erreichte er bei kalkhaltigen Plaques (272/323 [95%]), jedoch mit lediglich geringer Sensivität für das

Erkennen lipidhaltiger Plaques (Tab. 2-4), was zu einer mäßigen Gesamtübereinstimmung für IVUS und Histologie ($\kappa=0,34$; $p<0,001$) führt.

3.1.3. Vergleich IVUS mit OCT

Der Vergleich von IVUS und OCT zeigte eine Überstimmung in der Klassifikation in 159/323 (49%) Segmenten. Hierbei fand sich eine nur mäßige Korrelation ($\kappa=0,26$; $p<0,001$). Die Übereinstimmung zwischen den beiden Modalitäten (IVUS, OCT) mit der Histologie war dabei stark vom jeweiligen Gewebetyp abhängig. So zeigte sich im OCT/IVUS bei normalen Segmenten eine gute Übereinstimmung von 90%/94%. Die Übereinstimmung bei fibrösen (81%/90%); lipidhaltigen (87%/92%) und kalkhaltigen (96%/85%) Segmenten war deutlich geringer.

Dabei wurden 83 (72%) der 116 durch den IVUS als normal klassifizierten Segmenten, im OCT korrespondierend als normal gewertet. 26/116 (22%) Segmente wurden im OCT als fibrös und 7/116 (6%) als lipidhaltig gewertet.

Wenn man nur solche Fälle als positiv wertet, in denen IVUS und OCT übereinstimmende Informationen erzielen, steigt die Spezifität auf 96% für normale Segmente, 95% für fibröse und auf 100% für lipidhaltige und kalkhaltige Segmente an.

3.1.4. Inter- und Intraobserver Übereinstimmung

Die Intraobserver-Übereinstimmung bei der Plaqueklassifikation in den 323 analysierten Segmenten war für beide Modalitäten (OCT/IVUS) exzellent (OCT: $\kappa=0,90$; $p<0,001$; IVUS: $\kappa=0,87$; $p<0,001$). Entsprechend, wurde eine ähnlich exzellente Interobserver Übereinstimmung erzielt (OCT: $\kappa=0,82$; $p<0,001$; IVUS: $\kappa=0,86$; $p<0,001$). Zusätzlich ergab sich eine ausgezeichnete Interobserver Übereinstimmung für die Histologie ($\kappa=0,85$; $p<0,001$).

Tab. 2: OCT Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen

	OCT Auswerter 2				
	Normal	Fibrös	Lipidreich	Kalzifiziert	Total
OCT Auswerter 1					
Normal	137	11	3	0	151
Fibrös	6	73	4	2	85
Lipidreich	3	10	36	0	49
Kalzifiziert	0	1	0	37	38
Total	146	95	43	39	323

Tab. 3: IVUS Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen

	IVUS Auswerter 2				
	Normal	Fibrös	Lipidreich	Kalzifiziert	Total
IVUS Auswerter 1					
Normal	112	4	0	0	116
Fibrös	13	136	2	3	154
Lipidreich	0	5	9	1	15
Kalzifiziert	0	1	0	37	38
Total	125	146	11	41	323

Tab. 4: Histologie Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen

	Histologie Auswerter 2				
	Normal	Fibrös	Lipidreich	Kalzifiziert	Total
Histologie Auswerter 1					
Normal	136	14	1	0	151
Fibrös	1	86	8	4	99
Lipidreich	0	0	34	0	34
Kalzifiziert	0	3	2	34	39
Total	137	103	45	38	323

3.2. Quantitative Analyse

Für den quantitativen Vergleich von OCT und IVUS standen 741 korrespondierende Schnittbilder von Koronararterien zur Verfügung. Die Lumenfläche konnte hierbei in allen

Fällen bestimmt werden. Die Gefäßfläche jedoch war im OCT in 739 (100%), im IVUS nur in 639 Fällen (86%) abgrenzbar. Einen Überblick über die Daten gibt Tabelle 5. Im OCT und IVUS zeigte sich eine gute Korrelation bezüglich der Lumen- und Gefäßflächenmessungen (Abb.12-15). Auch die Plauefläche und die minimale Plaue Dicke korrelierten in beiden Methoden gut, während bei der maximalen Plaue Dicke nur eine mässig gute Korrelation erzielt werden konnte. Die Interobserver Übereinstimmung für IVUS und OCT sowohl bezüglich Lumen-, Gefäß- und Plauefläche als auch bezüglich minimaler und maximaler Plaue Dicke war hoch ($r = 0,92-1,0$). In der durchgeführten Bland-Altman Analyse zeigte sich eine geringe, jedoch signifikante Unterschätzung der Lumenfläche von $0,3 \text{ mm}^2$ (5%) (Abb.13) und der Gefäßfläche von $1,5 \text{ mm}^2$ (9,5%) (Abb. 15) durch das OCT. Die Präzision betrug dabei entsprechend $1,5 \text{ mm}^2$ und $3,3 \text{ mm}^2$. Die Plauefläche wies ebenfalls eine Unterschätzung von $1,2 \text{ mm}^2$ durch das OCT mit einer Genauigkeit von $2,7 \text{ mm}^2$ auf. Ebenso kam es zu einer Unterschätzung des maximalen Plaue Durchmessers um $0,21 \text{ mm}$ (21%) sowie des minimalen Plaue Durchmessers um $0,04 \text{ mm}$ (8%). Die Genauigkeit diesbezüglich lag beim maximalen Plaue Durchmesser bei $0,6 \text{ mm}$ und beim minimalen Plaue Durchmesser bei $0,23 \text{ mm}$

Tab. 5: Quantitativer Vergleich der OCT und IVUS Parameter:

	Lumenfläche	Gefäßfläche	Plauefläche	PDmax	PDmin
IVUS					
Mittelwert	$7,8 \pm 3,1 \text{ mm}^2$	$18,4 \pm 4,8 \text{ mm}^2$	$9,9 \pm 3,5 \text{ mm}^2$	$1,0 \pm 0,3 \text{ mm}$	$0,6 \pm 0,2 \text{ mm}$
Intraobserver-Übereinstimmung	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,96$	$r = 0,99$
Interobserver-Übereinstimmung	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,92$	$r = 0,96$
OCT					
Mittelwert	$7,5 \pm 3,2 \text{ mm}^2^*$	$16,9 \pm 4,9 \text{ mm}^2^*$	$8,7 \pm 3,4 \text{ mm}^2^*$	$0,8 \pm 0,3 \text{ mm}^*$	$0,5 \pm 0,2 \text{ mm}^*$
Intraobserver-Übereinstimmung	$r = 1,0$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$
Interobserver-Übereinstimmung	$r = 1,0$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$	$r = 0,99$
Intermethoden-Übereinstimmung	$r = 0,97$	$r = 0,94$	$r = 0,92$	$r = 0,52$	$r = 0,86$
Mean Bias	$0,3 \text{ mm}^2$	$1,5 \text{ mm}^2$	$1,2 \text{ mm}^2$	$0,21 \text{ mm}$	$0,04 \text{ mm}$
Präzision	$1,5 \text{ mm}^2$	$3,3 \text{ mm}^2$	$2,7 \text{ mm}^2$	$0,6 \text{ mm}$	$0,23 \text{ mm}$

PDmax = maximaler Plaue Durchmesser; PDmin = minimaler Plaue Durchmesser, r = Korrelationskoeffizient.

Korrelationen gelten als signifikant wenn nicht anderweitig angezeigt.

* Vergleiche zwischen IVUS und den entsprechenden OCT Mittelwerten zeigen im verbundenen t-Test statistische Unterschiede ($p < 0,001$).

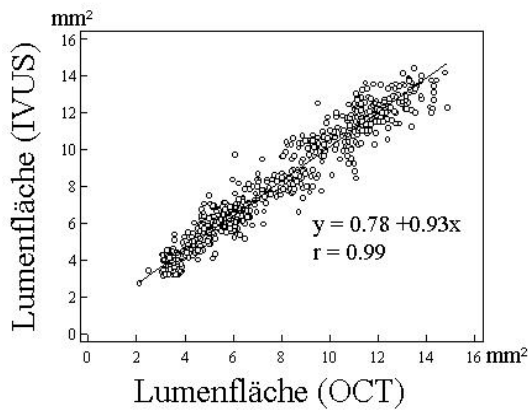


Abb. 12: Korrelation der Messwerte für die Lumenfläche gemessen mittels IVUS und OCT.

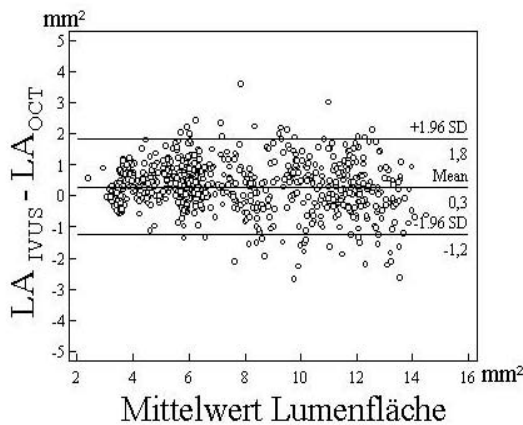


Abb. 13: Korrespondierendes Bland-Altman Streudiagramm. Die Abweichungen der Differenzen aus der Lumenfläche (LA) im OCT und IVUS auf der y- Achse [mm^2], sind gegen die Mittelwerte der Lumenfläche LA_{IVUS} und LA_{OCT} auf der x- Achse [mm^2] aufgetragen.

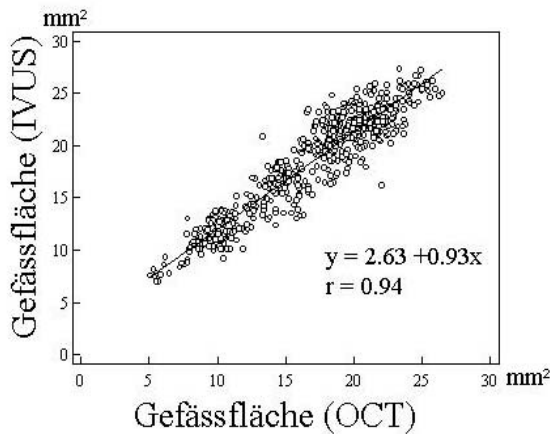


Abb. 14: Korrelation der Messwerte für die Gefäßfläche gemessen mittels IVUS und OCT.

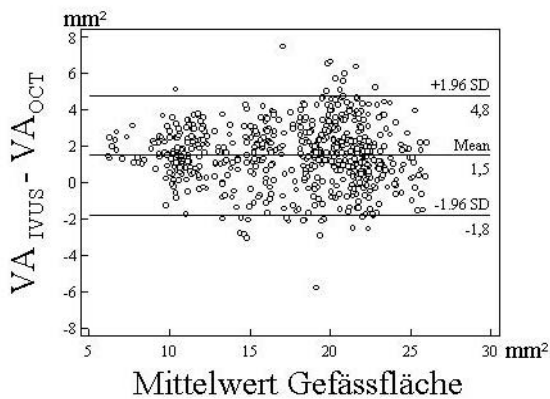


Abb. 15: Korrespondierendes Bland-Altman Streudiagramm. Die Abweichungen der Differenzen aus der Gefäßfläche (VA) im OCT und IVUS auf der y- Achse [mm^2], sind gegen die Mittelwerte der Gefäßfläche VA_{IVUS} und VA_{OCT} auf der x- Achse [mm^2] aufgetragen

4. Diskussion

Die Beurteilung des Wandaufbaus von atherosklerotischen Plaques sowie die genaue Kenntnis der Gefäßdimensionen sind eine Voraussetzung für eine möglichst optimale und individualisierte Therapie von Patienten mit koronarer Herzerkrankung. So konnte in größeren Studien gezeigt werden, dass z.B. das Vorhandensein von ausgeprägter Verkalkung zu einer Komplizierung der interventionellen Therapie führt(109;120). Hier können additive Verfahren wie z.B. die Rotablationsangioplastie oder die Hochdruckdilataion Anwendung finden. Auf der anderen Seite sind bestimmte Plaquestrukturen mit einer erhöhten Inzidenz an unerwünschten kardialen Ereignissen (z.B. akuten koronaren Syndromen) assoziiert. Diese „hoch Risiko-“ Läsionen sind vor allem durch ihren hohen Gehalt an lipidreichen Strukturen und die schmale umgebende fibröse Kappe gekennzeichnet(31;117).

Der bisher als Standardmethode zur intravaskulären Darstellung der Gefäßstrukturen eingesetzte intravaskuläre Ultraschall ist bekanntermaßen aufgrund der unzureichenden Auflösung und der eingeschränkten Möglichkeit der Gewebedifferenzierung oftmals nicht ausreichend. Es sind deshalb neuere Verfahren notwendig, die eine verbesserte Diagnostik erlauben.

Zu diesen neuen Verfahren zählt die sog. optische Kohärenztomographie (OCT), die im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall eine um den Faktor 10 höhere Auflösung aufweist und somit zumindest potentiell auch eine bessere Gewebedifferenzierung ermöglicht. Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es deshalb, in einem direkten Vergleich die optische Kohärenztomographie (OCT) mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) bezüglich seiner Abbildungseigenschaften an humanen *ex-vivo* Präparaten zu untersuchen. Als Referenzstandard für die Gewebedifferenzierung diente die konventionelle Histologie.

4.1. Qualitativer Vergleich

Für den qualitativen Vergleich standen 468 Koronarsegmente zur Verfügung. Um für jede Methode die bestmögliche diagnostische Genauigkeit zu erreichen, wurden nur Segmente mit optimaler Bildqualität in die Endanalyse aufgenommen. Etwa ein Drittel (n=145) aller Segmente wurden aufgrund bestimmter, durch die Durchführung der Untersuchungen bedingter Bild- oder Fixationsartefakte von der finalen Analyse ausgeschlossen. Bei der Bewertung der Ergebnisse muss dies Berücksichtigung finden, weshalb die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Anwendung *in-vivo* übertragbar sind. In den durchgeführten

Untersuchungen konnte für beide Methoden (IVUS, OCT) die Fähigkeit zur Abgrenzung verschiedener Plaquebestandteile nachgewiesen werden. Die Sensitivität und Spezifität für die Gewebedifferenzierung war dabei jedoch stark abhängig von der jeweils zugrunde liegenden Gewebeart.

Die OCT erreichte dabei über alle Plaquetypen gemittelt, sowohl eine bessere Sensitivität als auch Spezifität im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall. Die höchste Sensitivität erreichte die OCT bei der Differenzierung von normalen und pathologisch veränderten Segmenten. Eine Erklärung hierfür mag sicherlich in der Tatsache liegen, dass mittels OCT zwei Parameter zur Charakterisierung benutzt werden konnten. Zum einen die Dicke des Plaques/ der Intima und zum anderen die Signalcharakteristik. Aufgrund der höheren Auflösung war im OCT die Verdickung der Intima, die relativ früh im Verlauf der Entstehung einer atherosklerotischen Läsion auftritt, sicher zu erkennen. Ebenso konnte ein gesundes Gefäß durch die typische Dreischichtung der Gefäßwand im OCT in vielen Fällen von einem pathologisch veränderten abgegrenzt werden. Im IVUS war die typische Dreischichtung der Gefäßwand meist nur bei fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen zu erkennen(34), so dass hier mit dem intravaskulären Ultraschall keine sichere Trennung zwischen gesunden und frühen atherosklerotischen Veränderungen möglich war. Zum zweiten konnte der IVUS die Dicke der Intima aufgrund der schlechteren Auflösung nicht genau bestimmen. Die im IVUS maximal erreichbare Auflösung lag bei den in dieser Studie verwendeten Geräten bei 150-250 µm und somit deutlich über der Intimadicke eines normalen Gefäßes oder einer atherosklerotischen Veränderung im Frühstadium.

Der bei atherosklerotisch veränderten Koronargefäßen zahlenmäßig sicherlich am häufigsten vorkommende Plaquetyp ist der sogenannte fibröse Plaque. Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Er entsteht in aller Regel durch eine Verdickung der Gefäßintima und Media. Die dazwischen liegenden Laminae elasticae internae und externae sind in aller Regel zumindest in den frühen Stadien der Erkrankung noch erhalten. Die Entwicklung einer solchen atherosklerotischen Läsion stellt somit einen fließenden Übergang zwischen dem noch normalen und schon pathologisch veränderten Gefäß dar. Das entscheidende Charakteristikum ist deshalb die Dicke der jeweiligen Schichten. Die Signalcharakteristik im IVUS wie auch im OCT unterscheidet sich dabei nicht wesentlich von der in einem normalen Koronargefäß. Dies erklärt auch die Tatsache, dass in beiden Methoden viele der normalen Gefäßsegmente als fibrös bzw. als nicht fibrös fehlklassifiziert wurden.

Nach fibrotischen Läsionen machten kalzifizierte Läsionen den zweitgrößten Anteil in unseren Untersuchungen aus. Nach derzeit vorherrschender Meinung stellen kalzifizierte Läsionen eine Spätform der atherosklerotischen Läsion dar. Durch umfangreiche Prozesse wird im Verlauf des entzündlichen Geschehens Kalzium in die Läsionen eingebaut. Dies kann von kleinen umschriebenen „Kalk-Inseln“ oder Mikroverkalkungen bis hin zu zirkulär angeordneten Kalkspangen reichen. Da in aller Regel mit dem Erreichen einer Verkalkung die Progression und Vulnerabilität der Läsion zum Stillstand gekommen ist, spricht man auch von sog. stabilen Läsionen. Wie in dieser und auch in anderen Studien gezeigt werden konnte(53;122), ist bei der Erkennung dieses Läsionstyps der intravaskuläre Ultraschall der OCT bezüglich Sensitivität und Spezifität überlegen. Dies liegt vor allem an einem auch aus dem konventionellen transkorporalen Ultraschall bekanntem Schallphänomen, das als „dorsale Schallauslöschung“ bekannt ist. Der Übergang von normalem Gewebe zu den Kalziumkristallen bewirkt einen starken akustischen Impedanzsprung, der die verkalkten Anteile besonders signalreich erscheinen lässt. Auf der anderen Seite kann das Trägersignal diese Grenzfläche nur zu einem geringen Anteil durchdringen, was dazu führt, dass dorsal der Verkalkung gelegene Gefäßabschnitte kaum mehr dargestellt werden können (= dorsale Schallauslöschung). Die OCT ist im Gegensatz zum Ultraschall sehr wohl in der Lage, kleinere Verkalkungsstrukturen zu durchdringen und auch die dorsal gelegenen Gefäßanteile darzustellen. Die Verkalkungsstruktur selber erscheint in der OCT als eher signalarme, scharf umschriebene Struktur, so dass vor allem kleinere Mikroverkalkungen unter Umständen nicht erkannt werden.

Besonderes Augenmerk galt in der vorliegenden Studie der Erkennung von lipidhaltigen Plaques, da diesen bei der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms eine wesentliche Rolle zugeschrieben wird. Bei diesen Plaques scheint der entzündliche Prozess sehr ausgeprägt, was auch mit dem höheren Anteil von Makrophagen im Gewebe korreliert(31;117). Bereits aus vielen frühen Studien zum intravaskulären Ultraschall ist bekannt, dass der Ultraschall aufgrund des geringen Impedanzunterschiedes zwischen fibrösem und lipidreichem Gewebe nur schwer zwischen diesen Gewebetypen differenzieren kann(53). Besonders schwierig ist es, wenn das lipidreiche Gewebe nicht in der Form eines homogenen „lipid pool“ abgegrenzt in der Gefäßwand vorliegt, sondern disseminiert in der Intima und Media vorkommt. So wundert es auch nicht, dass von den 39 histologisch identifizierten lipidreichen Plaques im IVUS nur die vier Plaques identifiziert werden konnten, bei denen ein ausgeprägter „lipid pool“ vorlag. In der OCT ähnelt die Signalcharakteristik der lipidreichen Plaques zu einem gewissen Teil der von Verkalkungen. Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch, dass die

lipidreiche Region nicht so scharf gegenüber dem umgebenden Gewebe abgegrenzt ist wie beim verkalkten Plaque. Mittels dieses Charakteristikums ist eine Unterscheidung zwischen den Plaquekomponenten möglich.

Insgesamt muss natürlich einschränkend festgestellt werden, dass in dieser Studie auf die visuell dominante Plaquekomponente fokussiert wurde. In den Plaques liegt jedoch mit Ausnahme des rein fibrösen Plaques nur selten eine solitäre Gewebekomponente vor. Dies kann die Ergebnisse potentiell beeinflussen. Bei dem Vergleich der Inter-/Intraobservervariabilität konnte jedoch nachgewiesen werden, dass dies als Fehlerquelle eher von untergeordneter Bedeutung ist. Insgesamt zeigte sich sowohl für den IVUS als auch für die OCT eine sehr geringe Inter- / als auch Intraobservervariabilität.

4.2. Quantitativer Vergleich

Neben dem Erkennen charakteristischer Strukturen der Gefäßwand ist die Beurteilung der Gefäßwanddimensionen von unabdingbarer Wichtigkeit zur weiteren Therapie-Stratifizierung und Interventionsplanung bei Patienten mit Koronarsklerose(28). Zu diesem Zweck muss eine neuartige intravaskuläre Bildgebungstechnik wie die OCT in der Lage sein, zuverlässige quantitative Messungen der Lumen-, Gefäß- und Plaque-Dimensionen zu gewährleisten. In den durchgeführten Untersuchungen konnte dies anhand einer engen Korrelation zum IVUS, der in unseren Untersuchungen als Goldstandard diente, nachgewiesen werden. Als Referenzstandard fungierte der IVUS und nicht die Histologie aus verschiedenen Gründen. Zum einen ist der IVUS eine gut etablierte Methode für *in-vivo* Messungen der Gefäßwanddimensionen, die in einer Vielzahl von Studien eingesetzt wird. Desweiteren ergeben sich bei den histologischen Präparaten fixierungsbedingte Schrumpfungartefakte, die zu einer unproportionalen Veränderung der Ergebnisse beim Vergleich der Lumen- und Gefäßdimensionen führen(108). In dieser, wie auch in früheren Studien(54;95) konnte eine hohe Inter- und Intraobserver Übereinstimmung für IVUS und OCT nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Gefäßfläche fiel eine geringe aber signifikante Unterschätzung durch das OCT auf. Diese Unterschätzung gemessener Flächen und Diameter durch die OCT im Vergleich zum IVUS wurde auch in anderen Studien beobachtet(28). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche Schallleitungsgeschwindigkeit von Ultraschall in NaCl im Vergleich zu Blut sein (1408 m/sec vs. 1565 m/sec @298 K), was zu einer Überschätzung der gemessenen Werte durch den IVUS um bis zu 5% in NaCl führen

könnte(76) und somit zur Unterschätzung der Gefäßfläche, Plauefläche und des Plauequdurchmessers durch das OCT beitragen könnte. Zudem führen schwere Verkalkungen im IVUS zu sogenanntem „dorsal shadowing“, was eine klare Abgrenzung der äußeren Gefäßwandgrenzen nicht immer sicher erlaubt. Desweiteren könnten auch die doch recht begrenzte Eindringtiefe (1-2 mm) und Weite (9 mm) der OCT, zur Unterschätzung beitragen.

4.3. Vorteile der Methode

Der größte Vorteil der optischen Kohärenztomographie ist sicherlich ihre extrem hohe Auflösung, mit welcher es ihr gelingt, eine der Histologie nahe Auflösung im Mikrometerbereich zu erreichen(36;50). Weitere Forschungen auf diesen Gebiet in den letzten Jahren berichten durch den Einsatz von gepulsten Lasern wie den Ti-Saphir Laser von gestiegenen Detailauflösungen von bis zu 1.5 μm (18;107).

Povazany et al.(88) gelang mit einer Kombination eines hochauflösenden Ti-Saphir Lasers und einer photonischen Faser zur zusätzlichen spektralen Verbreiterung, die höchste Auflösung von bisher 0,75 μm , was die Darstellung von Zellkernen (Größenordnung 2-3 μm) und sogar subzellulären Strukturen ermöglicht.

Mit der in unserer Studie verwendeten niederkohärenten Lichtquelle (SLDE; 1300 nm) war es uns möglich, eine räumliche Auflösung von bis zu 15-20 μm zu erzielen. Eine Auflösung die es dem OCT theoretisch auch erlaubt, vulnerable Plaques zu detektieren und ggf. eine individualisierte Therapie zu planen. Desweiteren ist die OCT im Gegensatz zum intravaskulären Ultraschall auch in der Lage, dünne Kalkdepots in der Gefäßwand zu durchdringen und so auch Aussagen über die Beschaffenheit der Gefäßwand hinter kalkhaltigen Veränderungen zu treffen. Dem intravaskulären Ultraschall ist es zwar möglich kalkhaltige Plaques mit hoher Präzision zu detektieren, jedoch kann er aufgrund des Phänomens der dorsalen Schallauslösung keinerlei Aussagen über die Wandbeschaffenheit hinter kalkhaltigen Plaques treffen. Zudem ist die OCT auch in der Lage mit Stents versorgte Gefäßabschnitte in hoher Detailauflösung darzustellen. Somit scheint es ihr auch möglich, bereits frühe Stufen intimaler Hyperplasie zu erkennen, was dem IVUS aufgrund von Metallartefakten nur eingeschränkt möglich ist. Dies sind wichtige Informationen, die zukünftig zu einem besseren Verständnis neointimaler Hyperplasie beitragen könnten. Aufgrund des geringen Durchmessers von nur 0,4 mm ist der OCT-Katheter ebenfalls in der Lage auch in weit distal gelegene kleinste Gefäßäste vorzudringen, welche für den IVUS-Katheter aufgrund seines deutlich größeren Durchmessers (1 mm) unzugänglich sind. Hinzu

kommt auch, dass beim OCT keine sogenannten „ring-down“ Artefakte auftreten, welche beim IVUS im Nahfeld des Transducers typisch sind, da beim OCT im Gegensatz zum IVUS Signalquelle und Signaldetektor als zwei unabhängige Elemente vorliegen(86).

4.4. Limitationen der Methode

Bei der Wertung der Ergebnisse dieser Arbeit sind einige Limitationen zu beachten. Zum einen könnte die Verwendung von postautoptischen Präparaten und dem damit einhergehenden postmortal einsetzenden Gewebeerfall zu Strukturveränderungen geführt haben, welche die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnten. Da aber alle Untersuchungen innerhalb eines Zeitraums von maximal 12 Stunden post mortem durchgeführt wurden, scheint der Einfluss eines Gewebeerfalls vernachlässigbar gering zu sein. Dies lassen auch erste klinische Anwendungen der optischen Kohärenztomographie vermuten, in denen die gleichen Plaquecharakteristika *in-vivo* bestätigt wurden(53). Zweitens wurden Hämatoxylin und Eosin (H&E) und Elastica-van Gieson Färbungen zur histologischen Klassifizierung unserer Präparate verwendet. Obwohl diese Färbungen routinemässig zur Plaquecharakterisierung genutzt werden, sind jedoch weitere, kostspieligere Methoden, wie Movat-Pentachrom oder immunhistochemische Färbungen möglich, welche eine verbesserte Unterscheidung der verschiedenen Plaquekomponenten erlauben. Aus Kostengründen sind in unseren Untersuchungen diese Zusatzfärbungen nicht routinemässig durchgeführt worden. Drittens, variieren die OCT, IVUS und histologischen Präparate in der Schnittdicke, welche von 4 µm für histologische Schnitte, 20 µm für OCT bis zu 300 µm für IVUS reicht. Die daraus resultierende größere Überlappungsbreite könnte ebenfalls ein Grund für die geringere Korrelation des IVUS mit der Histologie sein. Zudem darf nicht vergessen werden, dass es sich bei der Atherosklerose um eine progressive Erkrankung handelt, was auch die Entstehung heterogener Plaques ermöglicht. Da unsere Plaquecharakterisierung jedoch jeweils nur auf der einen bei der visuellen Bewertung dominierenden Komponente basierte, könnten einzelne Läsionen falsch kategorisiert worden sein. Die wesentlichste Limitation der OCT jedoch ist durch die Art der auf Licht basierenden Energiequelle und der daraus resultierende geringen Eindringtiefe in das Gewebe sowie ihre Interferenz mit Blut selbst bedingt. Das Infrarotlicht der Superlumineszenzdiode interferiert hierbei mit den Erythrozyten des Blutes, was die Notwendigkeit der Blutleere während der Untersuchung nötig macht. Da wir bei unseren *ex-vivo* Untersuchungen, die Koronarien mit 0,9% NaCl perfundierten, wurden unsere Ergebnisse lediglich durch einige postmortale Thromben,

welche die Sicht einschränken konnten, beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigung der Auswertung fand jedoch in deutlich geringerem Maße statt, als dies für *in-vivo* Anwendungen zu erwarten ist. Zur Lösung dieses Problems wurde eine neue Generation von Kathetern für die *in-vivo* Anwendung entwickelt, bei welchen das OCT-System in einen Niederdruckballon integriert ist und durch Okklusion des Gefäßes sowie eine kontinuierliche Spülung des Untersuchungsgebietes mit 0,9% NaCl über einen ebenfalls integrierten Spülkatheter eine suffiziente Bildgebung ermöglicht wird. Durch die daraus resultierende Ischämie in den abhängigen Versorgungsgebieten sind die Untersuchungszeiten in den Koronararterien jedoch auf maximal 30 Sekunden beschränkt.

Zudem könnte die limitierte Eindringtiefe der OCT für die exakte Messung eines grossen Lipidpools in der Tat ein Problem darstellen. Dennoch sollte eine Eindringtiefe von 1-2 mm in den überwiegenden Fällen ausreichend für die Beurteilung und Identifizierung vulnerabler Plaques sein, da alle für die Plaquestabilität relevanten morphologischen Strukturen in der Regel innerhalb der ersten 500 μm von der luminalen Seite her gesehen lokalisiert sind(21;30;117).

5. Zusammenfassung und Ausblick

Weiterentwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der koronaren Bildgebung haben wesentlich zu einem besseren Verständnis der Entstehung und des Verlaufs der Atherosklerose beigetragen.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) als eine neue hochauflösende Modalität der intravaskulären Bildgebung, die bis jetzt anderweitig nicht erreichte, Histologie-nahe Querschnittsbilder biologischer Gewebe ermöglicht, könnte weitere wichtige Informationen über die Art der Plaquezusammensetzung liefern.

Ziel dieser Arbeit war ein direkter qualitativer Vergleich von OCT und IVUS, dem momentanen Standard der intravaskulären Bildgebung, bezüglich Detektion und Charakterisierung verschiedener Plaquekomponenten an Koronararterien *ex-vivo* mit der Histologie als Goldstandard. Zudem erfolgte eine quantitative Validierung der durch das OCT *ex-vivo* gemessenen Gefäßparameter im Vergleich zum IVUS, um die Verlässlichkeit der Methode für den klinischen Einsatz sicher zu stellen.

Hierfür wurden vergleichende Untersuchungen an insgesamt 17 Koronarien durchgeführt. Für den qualitativen Vergleich standen 323 Quadranten mit ausreichender Bildqualität zur Verfügung. Bei der Mehrzahl der Quadranten handelte es sich dabei um Normalbefunde, gefolgt von fibrotischen und kalkhaltigen Läsionen. Prinzipiell gelang sowohl im IVUS als auch im OCT eine Unterscheidung von atherosklerotisch veränderten von normalen Gefäßen mit hoher Präzision. Insgesamt zeigte sich jedoch in unseren Untersuchungen, dass die diagnostische Genauigkeit beider Methoden stark mit der Art des Plaquetyps variiert. Mit Ausnahme kalkhaltiger Plaques gelang es dabei durch die OCT alle Plaquearten mit höherer Genauigkeit zu identifizieren als durch IVUS.

Analog früherer Studien(10;46;87) zeigte der IVUS auch bei uns deutliche Schwächen in der Differenzierung lipidreicher Plaques, wobei er lediglich eine Sensivität von 10% gegenüber der OCT mit 77% erreichte. Die Intra- und Interobserver Übereinstimmung beider Methoden waren exzellent.

Für die quantitative Analyse standen 741 korrespondierende koronare Querschnittsbilder zur Verfügung. Eine Abgrenzung der Gefäßwand gelang dabei durch die OCT in 100% und war im IVUS lediglich in 86% der Fälle möglich. Insgesamt zeigte sich eine gute Korrelation der Gefäßparameter in beiden Methoden. Jedoch fiel in der Bland-Altman Analyse eine geringe,

jedoch signifikante Unterschätzung durch die OCT auf. Eine Tatsache, welche auch in einer Studie von Diaz-Sandoval et al.(28) auftrat, und möglicherweise auf die unterschiedlichen Schalleitungsgeschwindigkeiten von Ultraschall in NaCl und Blut zurückzuführen ist.

Obwohl die optische Kohärenztomographie (OCT) die technischen Möglichkeiten für eine bessere Charakterisierung koronarer Plaques besitzt und auch in der Lage ist, quantitative Messungen mit hoher Genauigkeit durchzuführen, scheint der Routineeinsatz in der invasiven Kardiologie limitiert. Zum einen ist sie durch die geringe Eindringtiefe von nur 1-2 mm nicht in der Lage, in allen Fällen die gesamte Gefäßwand (Media und Adventitia) ausreichend darzustellen. Zum anderen ist der Einsatz der OCT vor allem durch die Notwendigkeit der Blutleere während der Untersuchung begrenzt. Selbst die neuen *in-vivo* anwendbaren OCT-Katheter mit integrierten Okklusion- und Spülsystem erlauben nur Untersuchungszeiten bis maximal 30 Sekunden. Weiterentwicklungen auf dem Gebiet des so genannten „Frequency Domain Imaging“(77) scheinen jedoch in der Lage die Untersuchungsdauer in Zukunft deutlich zu reduzieren.

Dem gegenüber ist der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) eine gut etablierte intravaskuläre Bildgebungstechnik, welche im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung relativ leicht durchgeführt werden kann. Die bekannte Schwäche des IVUS liegt, wie auch in der vorliegenden Untersuchung, in der eingeschränkten Fähigkeit zwischen lipidhaltigen und fibrösen Plaques zu differenzieren. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet scheinen jedoch über die Nutzung des so genannten „Backscatter“-Signals zu einer verbesserten Gewebecharakterisierung zu führen(79-81). Erste Studien hierzu zeigen vielversprechende Ergebnisse (55).

In Zukunft könnte die OCT, wenn auch nicht für die Routineanwendung, im Bereich der Forschung für die Kardiologie von Interesse sein, vor allem auf dem Gebiet der neuen Stent Generationen. Diese Medikamenten-beschichteten Stents zeigen im Vergleich zu den herkömmlichen reinen Metallstents nur noch ein geringes neointimales Wachstum, das nicht mehr adäquat mit dem IVUS als Goldstandard erfasst zu werden vermag(92). Das hohe Auflösungsvermögen der OCT könnte in künftigen Anwendungen die Möglichkeit bieten, dieses neointimale Gefäßwachstum besser beurteilen zu können(43).

Möglich wäre auch die Integration des OCT-Katheters in ein Stentimplantations-/Ballonsystem. Damit könnte der Ballon /Stent unter Sichtkontrolle implantiert werden. Das

Verursachen von Gefäßtraumata, welche als Risikofaktor für die Entstehung von Restenosen gelten, könnten somit wahrscheinlich deutlich reduziert werden.

Desweiteren bietet die OCT auch interessante Möglichkeiten für zukünftige Anwendungen in kombinierten diagnostischen und therapeutischen Systemen, wie z.B. einer Kombination mit gewebsablativen Techniken wie Atherektomie oder Radiofrequenzablation. Auch die Kombination mit der Thermographie oder Spektrographie könnte weitere wertvolle Informationen sowohl der Anatomie als auch Physiologie der koronaren Atherosklerose liefern.

Letztlich handelt es sich bei allen diesen Techniken jedoch um invasive Eingriffe, die interessante Hilfsmittel bei der Durchführung von interventionellen Therapieformen darstellen. Zur reinen Diagnostik sind jedoch solche Techniken vorzuziehen, die ohne einen invasiven Ansatz auskommen. Hier werden die kardiale Computertomographie und die kardiale Magnetresonanztomographie in Zukunft noch weitere Möglichkeiten eröffnen.

6. Abkürzungsverzeichnis

CT:	Computertomographie
IVUS:	Intravaskulärer Ultraschall
KHE:	koronare Herzerkrankung
LA:	Lumenfläche
LAD:	Ramus interventricularis der linken Herzkranzarterie
LCA:	Linke Herzkranzarterie
MRT:	Magnet Resonanz Tomographie
NIRS:	near-infrared Spectroscopy
OCT:	Optische Kohärenztomographie
PA:	Plauefläche
PDmax:	maximaler Plaue Durchmesser
PDmin:	minimaler Plaue Durchmesser
RCA:	Rechte Koronararterie
RCX:	Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie
RS:	Raman spectroscopy
VA:	Gefäßfläche

7. **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Initiierung einer atherosklerotischen Läsion
- Abb.2: akute Plaqueruptur
- Abb.3: Tomographische Abbildung der koronaren Gefäßwand durch IVUS
- Abb.4: IVUS-Katheter
- Abb.5: Tomographische Abbildung der koronaren Gefäßwand durch OCT
- Abb.6: Prinzip der OCT
- Abb.7: OCT-System der Firma LightLabImaging
- Abb.8: Sary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques
- Abb.9: Plaquecharakteristika in den verschiedenen Modalitäten
- Abb.10: Darstellung der verschiedenen Gewebekomponenten durch IVUS, OCT und Histologie
- Abb.11: Exemplarische Darstellung der quantitativen Auswertung des OCT (a) und IVUS(b) Datensatzes
- Abb.12: Korrelation der Messwerte für die Lumenfläche gemessen mittels IVUS und OCT
- Abb.13: Korrespondierendes Bland-Altman Streudiagramm
- Abb.14: Korrelation der Messwerte für die Gefäßfläche gemessen mittels IVUS und OCT.
- Abb.15: Korrespondierendes Bland-Altman Streudiagramm
-
- Tab.1: Diagnostische Genauigkeit von IVUS und OCT für die Detektion und Charakterisierung koronar-atherosklerotischer Plaques- im Vergleich mit der Histologie
- Tab. 2: OCT Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen
- Tab. 3: IVUS Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen
- Tab. 4: Histologie Interobserver Übereinstimmung für verschiedene Plaquetypen
- Tab. 5: Quantitativer Vergleich der OCT- und IVUS- Parameter

8. Literaturverzeichnis

1. Heart disease and stroke statistics 2005- update. American Heart Association .
2. <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/deutsch/unternehmen/institute/institutfrdiagnostischeradiologie/FrPatienten/ctdesherzens/>
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
4. Arnett RN, Issner JM, Redwood D. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;36:32-7.
5. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1819-24.
6. Bom N, Lancée CT, Van Egmont FC. An ultrasonic intracardiac scanner. *Ultrasonics* 1972;10:72-6.
7. Boppart SA, Brezinski ME, Bouma BE, Tearney GJ, Fujimoto JG. Investigation of developing embryonic morphology using optical coherence tomography. *Dev Biol* 1996;177:54-63.
8. Bosshart F, Utzinger U, Hess OM, Wyser J, Mueller A, Schneider J, Niederer P, Anliker M, Krayenbuehl HP. Fluorescence spectroscopy for identification of atherosclerotic tissue. *Cardiovasc Res* 1992;26:620-5.
9. Botnar RM, Kim WY, Bornert P, Stuber M, Spuentrup E, Manning WJ. 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. *Magn Reson Med* 2001;46:848-54.

10. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph GD, MacNeill BD, Houser SL, Aretz HT, Halpern EF, Jang IK. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *HEART* 2003;89:317-20.
11. Brennan JF, III, Romer TJ, Lees RS, Tercyak AM, Kramer JR, Jr., Feld MS. Determination of human coronary artery composition by Raman spectroscopy. *Circulation* 1997;96:99-105.
12. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 1996;77:92-3.
13. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996;93:898-904.
14. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
15. Buschman HP, Motz JT, Deinum G, Romer TJ, Fitzmaurice M, Kramer JR, van der LA, Brusckhe AV, Feld MS. Diagnosis of human coronary atherosclerosis by morphology-based Raman spectroscopy. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:59-68.
16. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-51.
17. Choudhury RP, Fuster V, Badimon JJ, Fisher EA, Fayad ZA. MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1065-74.
18. Clivaz, X, Marquis-Weible, F, Salathe, R-P. 1.5 μ m resolution optical low coherence reflectometry in biological tissues. *Proc Soc Photo-Opt Instrum Eng* 2083, 19.

19. Coles DR, Smail MA, Negus IS, Wilde P, Oberhoff M, Karsch KR, Baumbach A. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1840-5.
20. Correia LC, Atalar E, Kelemen MD, Ocali O, Hutchins GM, Fleg JL, Gerstenblith G, Zerhouni EA, Lima JA. Intravascular magnetic resonance imaging of aortic atherosclerotic plaque composition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3626-32.
21. Davies MJ. Detecting vulnerable coronary plaques. *Lancet* 1996;347:1422-3.
22. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999;100:1777-83.
23. de Korte CL, van der Steen AF, Cepedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, Schoneveld AH, Serruys PW, Bom N. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 2000;45:1465-75.
24. DeJaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamagu, Voudris V, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, VanEs GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-23.
25. Desai AS, Solomon DH, Stone PH, Avorn J. Economic consequences of routine coronary angiography in low- and intermediate-risk patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;92:363-7.
26. Desai AS, Stone PH. Risk Stratification in Patients with Unstable Angina and Non-ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:3-14.
27. Desumont, C. et al. Complete atherosclerosis regression after human apoE gene transfer in apoE deficient/nude mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 435-442.

28. Diaz-Sandoval LJ, Bouma BE, Tearney GJ, Jang IK. Optical coherence tomography as a tool for percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005.
29. F.A.Z. Herzversagen bleibt die häufigste Todesursache. *F A Z* Nr. 256: 9.
30. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
31. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
32. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002;106:2026-34.
33. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Shinnar M, Chesebro JH, Fuster V. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000;101:2503-9.
34. Fitzgerald PJ, St.Goar FG, Conolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries: Is three layers the norm? *Circulation* 1992;86:154-8.
35. Flacke S, Fischer S, Scott MJ, Fuhrhop RJ, Allen JS, McLean M, Winter P, Sicard GA, Gaffney PJ, Wickline SA, Lanza GM. Novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin: implications for detecting vulnerable plaques. *Circulation* 2001;104:1280-5.
36. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003;21:1361-7.
37. Fujimoto JG, Bouma B, Tearney GJ, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Brezinski ME. New technology for high-speed and high-resolution optical coherence tomography. *Ann N Y Acad Sci* 1998;838:95-107.
38. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, Koch L, Kearney P, Gorge G, Haude M, Meyer J. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994;89:1725-32.

39. Gil RJ, Pawlowski T, Dudek D, Horszczaruk G, Zmudka K, Lesiak M, Witkowski A, Ochala A, Kubica J. Comparison of angiographically guided direct stenting technique with direct stenting and optimal balloon angioplasty guided with intravascular ultrasound. The multicenter, randomized trial results. *Am Heart J* 2007;154:669-75.
40. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
41. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
42. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311-6.
43. Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L, Fitzgerald PJ. Images in cardiovascular medicine. Intracoronary imaging with optical coherence tomography: a new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. *Circulation* 2002;106:2409-10.
44. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:959-64.
45. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
46. Hiro T, Leung CY, Russo RJ, Moussa I, Karimi H, Farvid AR, Tobis JM. Variability in tissue characterization of atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound: a comparison of four intravascular ultrasound systems. *Am J Card Imaging* 1996;10:209-18.
47. Hong MK, Mintz GS, Popma JJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. Limitations of angiography for analyzing coronary atherosclerosis progression or regression. *Ann Intern Med* 1994;121:348-54.

48. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000;77:347-56.
49. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
50. Huang D, Wang J, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry. *Lasers Surg Med* 1991;11:419-25.
51. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA, Jr., Ross AM, Roberts WC. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981;63:1056-64.
52. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1584-9.
53. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604-9.
54. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Low variation and high reproducibility in plaque volume with intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 2004;97:463-9.
55. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Ito Y, Kunishima A, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Morita N, Minatoguchi S, Fujiwara H. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:486-92.
56. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.

-
57. Klauss V, Mudra H, BLASINI R, Regar E, Theisen K. Intravaskulärer Ultraschall: Ausmaß und zeitlicher Verlauf von Intimaproliferation und Stentkompression [abstr]. *Z Kardiol* 1993;82 Suppl. 1:73.
 58. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, Frederik PM, Daemen MJ, van Engelshoven JM. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:2453-8.
 59. Kuon E, Dahm JB, Empen K, Robinson DM, Reuter G, Wucherer M. Identification of less-irradiating tube angulations in invasive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1420-8.
 60. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241-7.
 61. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241-7.
 62. Levesque MJ, Liepsch D, Moravec S, Nerem RM. Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta. *Arteriosclerosis* 1986;6:220-9.
 63. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349-58.
 64. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
 65. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850-8.

-
66. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1871-8.
 67. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1333-42.
 68. Madjid M, Naghavi M, Malik BA, Litovsky S, Willerson JT, Casscells W. Thermal detection of vulnerable plaque. *Am J Cardiol* 2002;90:36L-9L.
 69. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JL. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994;192:619-23.
 70. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
 71. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
 72. Mollet NR, Hoye A, Lemos PA, Cademartiri F, Sianos G, McFadden EP, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005;95:240-3.
 73. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.

74. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation* 2002;105:923-7.
75. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Escaned J, Sabate M, Banuelos C, Angiolillo DJ, Azcona L, Macaya C. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1964-72.
76. Moriuchi M, Tobis JM, Mahon D, Gessert J, Griffith J, McRae M, Moussabeck O, Henry WL. The reproducibility of intravascular ultrasound imaging in vitro. *J Am Soc Echocardiogr* 1990;3:444-50.
77. Motz JT, Yelin D, Vakoc BJ, Bouma BE, Tearney GJ. Spectral- and frequency-encoded fluorescence imaging. *Opt Lett* 2005;30:2760-2.
78. Mudra H, BLASINI R, Regar E, Klauss V, Thiessen V, Blömer H, Theisen K. Long term results after coronary stenting: Improved diagnostic accuracy with intracoronary ultrasound [abstr]. *Eur Heart J* 1992;13:309 (abst)-309 (abst0).
79. Nair A, Calvetti D, Vince DG. Regularized autoregressive analysis of intravascular ultrasound backscatter: improvement in spatial accuracy of tissue maps. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:420-31.
80. Nair A, Klingensmith JD, Vince DG. Real-time plaque characterization and visualization with spectral analysis of intravascular ultrasound data. *Stud Health Technol Inform* 2005;113:300-20.
81. Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, Vince DG. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1319-31.
82. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
83. Nemirovsky D. Imaging of high-risk plaque. *Cardiology* 2003;100:160-75.

-
84. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
 85. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:13-21.
 86. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA, Jesser C, Stamper D, Fujimoto JG, Brezinski ME. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;85:641-4.
 87. Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, van-der-Wal AC, Visser CA. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7 (3 Pt I):230-41.
 88. Povazany, B,et al. *Opt Lett* 27, 1800.
 89. Prince MR, Deutsch TF, Mathews-Roth MM, Margolis R, Parrish JA, Oseroff AR. Preferential light absorption in atheromas in vitro. Implications for laser angioplasty. *J Clin Invest* 1986;78:295-302.
 90. Redberg R. Diagnosing heart disease. *FDA Consum* 2003;37:44.
 91. Regar E, Henneke KH, Siebert U, König A, Strasser M, Theisen K, Mudra H. Langzeiteffekt von IVUS-geführter vs. angiographisch geführter Stentimplantation in unselektioniertem Patientengut [abstr]. *Z Kardiologie* 2000;89 Suppl.5,226.
 92. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4:198-204.
 93. Regar E, Serruys PW. Ten years after introduction of intravascular ultrasound in the catheterization laboratory: tool or toy? *Z Kardiologie* 2002;91 Suppl 3:89-97.
 94. Regar E, Werner F, Klauss V, Henneke KH, Rieber J, Theisen K, Mudra H. Intravascular ultrasound analysis of the longterm stent result using motorized catheter pullback: intra- and interobserver variability [abstr]. *Echocardiography* 1999.

-
95. Regar E, Werner F, Siebert U, Rieber J, Theisen K, Mudra H, Klauss V. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. *Am Heart J* 2000;139:632-7.
 96. Regar E, Werner F, Siebert U, Rieber J, Theisen K, Mudra H, Klauss V. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. *Am Heart J* 2000;139:632-7.
 97. Reidy MA, Bowyer DE. Scanning electron microscopy of arteries. The morphology of aortic endothelium in haemodynamically stressed areas associated with branches. *Atherosclerosis* 1977;26:181-94.
 98. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
 99. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 100. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103:415-22.
 101. Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 2001;104:1682-7.
 102. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol* 2002;90:12L-4L.
 103. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002;88:91-6.
 104. Serruys PW, Desphande NV. Is there MUSIC in IVUS guided stenting? Is this MUSIC going to be a MUST? Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study. *Eur Heart J* 1998;19:1214-23.
 105. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent study

- (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1067-74.
106. Serruys PW, van der Giessen W, Garcia E, Macaya C, Colombo A, Rutsch W, Vrints C, Bonnier H, Mudra H, de Jaegere P. Comparison of the 30 days follow-up results in the WEST II trial (n=165) and the MUSIC trial (n=161). *Eu Heart J* 1997;18:157.
107. Shou, JZ. Pulse evolution in a broad-bandwidth Ti: sapphire laser. *Opt Lett* 19, 1149.
108. Siegel RJ, Swan K, Edwalds G, Fishbein MC. Limitations of postmortem assessment of human coronary artery size and luminal narrowing: differential effects of tissue fixation and processing on vessels with different degrees of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:342-6.
109. Smith S-CJ, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith S-CJ. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001;103:3019-41.
110. Stry HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.
111. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.
112. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99:1965-71.

-
113. Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Tousoulis D, Panagiotakos DB, Vaina S, Pitsavos C, Toutouzas P. Statin treatment is associated with reduced thermal heterogeneity in human atherosclerotic plaques. *Eur Heart J* 2002;23:1664-9.
 114. Togni M, Eber S, Widmer J, Billinger M, Wenaweser P, Cook S, Vogel R, Seiler C, Eberli FR, Maier W, Corti R, Roffi M, Luscher TF, Garachemani A, Hess OM, Wandel S, Meier B, Juni P, Windecker S. Impact of vessel size on outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: a subgroup analysis of the SIRTAX trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1123-31.
 115. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996;94:932-8.
 116. Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, Braunwald E. Role of tachycardia in mediating the coronary hemodynamic response to severe exercise. *J Appl Physiol* 1972;32:380-5.
 117. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
 118. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-92.
 119. WHO. The classification of atherosclerotic lesions. Report of a study group. 143 WHO Tech Rep. Ser., 1-20.
 120. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, Cohen H, Detre K, Williams DO. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;90:216-21.
 121. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Fayad ZA, Rodriguez OJ, Zaman AG, Fallon JT, Badimon JJ. Noninvasive in vivo magnetic resonance imaging of experimental coronary artery lesions in a porcine model. *Circulation* 2000;101:2956-61.

-
122. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-5.
 123. Youngquist RC. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett* 12, 158-160.
 124. Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, Polissar N, Zhang S, Cai J, Hatsukami TS. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:62-7.
 125. Zanzonico P, Rothenberg LN, Strauss HW. Radiation exposure of computed tomography and direct intracoronary angiography: risk has its reward. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1846-9.

9. Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei all den Leuten bedanken ohne dessen Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. Volker Klauss danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen in seiner Abteilung.

Herrn Dr. Oliver Meissner möchte ich für die stete Unterstützung und die engagierte Betreuung dieser Arbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Melanie Oswald für die vielen Stunden der gemeinsamen Auswertung und der daraus erwachsenen Freundschaft.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. Gregor Babaryka für das Anfertigen der histologischen Schnitte, sowie für seine Mithilfe bei der Auswertung danken.

Desweiteren möchte ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Invasive Kardiologie“ und den Schwestern des Herzkatheterlabors für ihr hilfreiches Entgegenkommen und die immer freundliche Atmosphäre bedanken.

Ein extra-Dank geht an Herrn Pölloth vom Schlachthof für die Bereitstellung der Schweineherzen für die Vorstudien.

Vielen Dank auch meinen Schwiegervater für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich aber meinen Mann und meiner Familie für die Unterstützung und Liebe danken, vor allem aber für das Ertragen meiner Launen während der Anfertigung dieser Arbeit.

10. Curriculum vitae

Name: Susanne Rieber, geb. Reim
Geburtsdatum: 07.07.1980
Geburtsort: Weiden i.d. Opf.
Familienstand: verheiratet

Schullaufbahn

1986-1990: Grundschule Schirmitz
1990-1999 Kepler-Gymnasium Weiden
09-12/1999 Marymount College, New York, USA

Studium

04/2000-03/2001: Chemiestudium an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
04/2001-05/2007: Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität
München
03/2003 Physikum
05/2007 Staatsexamen

Praktisches Jahr

Innere Medizin: Medizinische Poliklinik, München
Chirurgie: Concord Hospital, Sydney, Australien
Pädiatrie: Klinikum für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Augsburg

Seit 10/2007 Assistenzärztin an der Medizinische Poliklinik, München