

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Untersuchung von Perfusionsparametern zur peri-
interventionellen angiographischen Stenose-
Graduierung bei peripherer arterieller
Verschlusskrankheit**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ghibes, Patrick

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Syha

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 21.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	V
2	Tabellenverzeichnis	VI
3	Abkürzungsverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Hämodynamik von Stenosen	3
1.1.1	Laminare und turbulente Strömungen	3
1.1.2	Strömungssimulationen an Stenosemodellen	5
1.1.3	Die kritische Stenose	8
1.1.4	Kontrastmittel	10
1.2	Die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	12
1.2.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	12
1.2.2	Atherosklerose als Hauptursache der pAVK	13
1.2.3	Diagnostik der pAVK	14
1.2.4	Therapie der pAVK	15
1.3	Endovaskuläre Therapie der pAVK	17
1.3.1	Technische Voraussetzungen	17
1.3.2	Standardvorgehen bei einer interventionellen Angiographie	18
1.3.3	Beurteilung des Therapieergebnisses	21
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Versuchsaufbau	23
2.2	Patientenkollektiv	28
2.3	Imaging protocol und Datenakquisition	29
2.3.1	Messungen mit dem Versuchsaufbau	29
2.3.2	Patientenmessungen	30
2.4	Messparameter	32
2.4.1	Messparameter AUC	32
2.4.2	Messparameter FWHM	34
2.4.3	Messparameter TTP	34
2.5	Visualisierung des Kontrastmittelverlaufs	35
2.6	Statistik	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Messungen mit dem Versuchsaufbau	38
3.1.1	Ergebnisse AUC	38
3.1.2	Ergebnisse FWHM	42
3.1.3	Ergebnisse TTP	44
3.2	Patientenmessungen	48
3.2.1	Ergebnisse AUC	48
3.2.2	Ergebnisse FWHM	50
3.2.3	Ergebnisse TTP	52

3.2.4	Einzelarstellung der Messwerte in ROI IV	53
3.2.5	Einfluss der ROI- Positionierung auf die Messparameter	55
4	Diskussion	57
4.1	Messungen mit dem Versuchsaufbau	57
4.1.1	Messparameter AUC	59
4.1.2	Messparameter FWHM	62
4.1.3	Messparameter TTP	63
4.1.4	Limitationen	64
4.1.5	Konsequenzen für die Praxis	65
4.2	Patientenmessungen	66
4.2.1	Messparameter AUC	67
4.2.2	Messparameter FWHM	69
4.2.3	Messparameter TTP	70
4.2.4	Einfluss der ROI- Positionierung auf die Messparameter	71
4.2.5	Limitationen	72
4.2.6	Konsequenzen für die Praxis	73
5	Zusammenfassung	75
6	Anhang	77
6.1	Messungen mit dem Versuchsaufbau	77
6.1.1	0% Stenose	77
6.1.2	40% Stenose	77
6.1.3	60% Stenose	78
6.1.4	80% Stenose	78
6.1.5	Auswertung mittels iFlow	79
6.1.6	Kontrastmittelverlauf	80
6.1.7	Einfluss der ROI- Größe auf die TDC	82
6.2	Patientenmessungen	83
6.2.1	Kontrastmittelverlauf in vivo präinterventionell	89
6.2.2	Kontrastmittelverlauf in vivo postinterventionell	90
6.2.3	Einfluss der ROI- Platzierung	91
7	Literaturverzeichnis	92
8	Erklärungen zum Eigenanteil	101
9	Veröffentlichungen	102
10	Danksagung	103

1 Abbildungsverzeichnis

1	Versuchsaufbau	23
2	Durchflusssensor	25
3	Magnetventil	25
4	Messaufbau	26
5	Stenosemodell	28
6	Positionierung ROI's in vivo	32
7	Messparameter	33
8	Boxplot Full width at half maximum (FWHM) Versuchsaufbau	44
9	Boxplot Time-to-peak (TTP) Versuchsaufbau	46
10	Boxplot TTP Versuchsaufbau	48
11	Boxplot Area under the Curve (AUC) Patienten	50
12	Boxplot FWHM Patienten	52
13	Boxplot Time-to-peak Patienten	53
14	Einfluss ROI- Positionierung	56
15	Messung 0% Stenose	77
16	Messung 40% Stenose	77
17	Messung 60% Stenose	78
18	Messung 80% Stenose	78
19	Messung 80% Stenose iFlow	79
20	Messung 0% Stenose iFlow	79
21	Kontrastmittelverlauf durch die 80% Stenose	80
22	Kontrastmittelverlauf durch die 0% Stenose	81
23	TDC's verschiedener ROI- Größen	82
24	Patient 1 prae	83
25	Patient 1 mid	83
26	Patient 1 post	84
27	Patient 2 prae	84
28	Patient 2 mid	85
29	Patient 2 post	85
30	Patient 9 prae	86
31	Patient 9 post	86
32	Patient 10 prae	87
33	Patient 10 mid	87
34	Patient 10 post	88
35	Kontrastmittelverlauf in vivo präinterventionell	89
36	Kontrastmittelverlauf in vivo postinterventionell	90
37	Einfluss ROI- Platzierung	91

2 Tabellenverzeichnis

1	Reynolds-Zahlen für die verwendeten Stenosegrade mit Wasser und Blut	4
2	Einteilung der Stenosegrade	9
3	Einteilung der periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)- Stadien nach Rutherford und Fontaine	15
4	Leitlinienorientierte Therapieempfehlung bei der pAVK	16
5	Ergebnisse der Anova Analyse für AUC in ROI II-IV mit ImageJ	40
6	Ergebnisse der Anova Analyse für AUC in ROI II-IV mit iFlow	41
7	Einfluss der ROI- Größe auf AUC Versuchsaufbau	42
8	Ergebnisse der Anova Analyse für FWHM in ROI I-IV mit ImageJ	43
9	Ergebnisse der Anova Analyse für TTP mit ImageJ	45
10	Ergebnisse der Anova Analyse für TTP mit iFlow	47
11	Ergebnisse AUC Patienten	49
12	AUC- Werte bei mehrfacher Angioplastie	50
13	Ergebnisse FWHM Patienten	51
14	Ergebnisse TTP Patienten	53
15	Einzelauflistung Änderungen Messparameter	54
16	Einfluss der ROI- Positionierung auf die Messparameter	56

3 Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index
AFS	Arteria femoralis superficialis
ANOVA	One way analysis of variance
AP	Arteria poplitea
AUC	Area under the Curve
BMI	Body- Mass- Index
CT	Computertomographie
D	Gefäßdurchmesser
DEB	Drug eluting balloon
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FOV	Field of View
FWHM	Full width at half maximum
mean	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PVC	Polyvinylchlorid
R_e	Reynolds- Zahl
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
TDC	Time-density curve
TTP	Time-to-peak
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Der Grundstein der Bildgebenden Verfahren in der Medizin und folglich auch der Interventionellen Radiologie wurde 1895 mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Röntgen gelegt. Seine Entdeckung löste eine Welle an weiteren Innovationen und Anwendungsgebieten in der Medizin aus. [European Society of Radiology, 2013] Das erste Angiogramm mittels Röntgenstrahlung wurde bereits 1896 durch Haschek und Lindenthal an einem amputierten Bein-stumpf durchgeführt, jedoch waren am lebenden Menschen Angiographien lange Zeit aufgrund des Fehlens eines geeigneten Kontrastmittels nicht durchführbar. [Goldyn, 2014][S.1] Der Durchbruch der Interventionellen Radiologie begann mit der Beschreibung eines komplikationsarmen Gefäßzuganges durch Sven Ivar Seldinger, der bis heute angewandt wird und Antrieb für den technischen Fortschritt der folgenden Jahre war. [Baum and Baum, 2014] Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), wie sie auch in dieser Arbeit angewandt und untersucht wird, wurde erstmals von Dotter und Judkins 1964 durchgeführt und publiziert. In den folgenden Jahrzehnten verbesserte sich die Technik maßgeblich. Bessere Bildqualität, dünnere Katheter und die Entwicklung von Stents erschlossen immer mehr Einsatzgebiete, sodass die Interventionelle Radiologie heutzutage bei vielen Krankheitsbildern Standard in der Behandlung geworden ist und sich bei vielen Krankheitsbildern als Alternative zu deutlich invasiveren chirurgischen Verfahren entwickelt hat. Entsprechend zählt die Interventionelle Radiologie durch die zahlreichen neuen und zukünftigen technischen Entwicklungen zu einem Fachbereich mit stetig wachsender Bedeutung. [Murphy and Soares, 2005]

Ein Haupteinsatzgebiet der Interventionellen Radiologie ist die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Bedingt durch den demographischen Wandel und die veränderten Lebensbedingungen mit Zunahme der Hauptrisikofaktoren wie Tabakkonsum, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie in den Industrieländern steigt die Inzidenz dieser Erkrankung weiter an. Zum anderen nimmt durch den medizinischen Fortschritt und die steigende Lebenserwartung auch die Zahl der Patienten weiter zu. [Behrendt et al.] [Malyar et al., 2013] Patienten mit schwerwiegenden Vorerkrankungen sind durch geringere perioperative Morbidität und Mortalität hierbei prädestiniert für interventionelle Verfahren, insbesondere bei langjährigen Behandlungen durch die Möglichkeit mehrfacher Interventionen. [Rossi and Iezzi, 2014] [Katsanos et al., 2014]

Mehr als 50 Jahre nach der Durchführung der ersten PTA werden heutige Ein-

griffe mittels deutlich modernerer Angiographieanlagen durchgeführt, jedoch hat sich das Grundprinzip der Bilderzeugung und Bildverarbeitung lange Zeit nicht grundlegend verändert. Der untersuchende Arzt fertigte Bildserien mittels Fluoroskopie oder Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) an und bewertete den Erfolg seiner Therapie anhand einer visuellen Einschätzung des Kontrastmittel-durchflusses. Die Verwendung der Bilddaten zur weiteren Auswertung und Beurteilung des Therapieerfolges anhand berechneter Perfusionsparameter erfolgte trotz der Einführung digitaler Bildverarbeitungstechniken ab dem Jahre 1980 lange nicht.

Erstmals beschrieben wurde der Einsatz der vorhandenen Bilddaten zur farbkodierten Darstellung des Blutflusses in neuroradiologischen Fragestellungen im Jahre 2010. [Strother et al., 2010] Der Einsatz dieser neuen Technologie bei der Behandlung der pAVK begann mit der Markteinführung entsprechender Softwarelösungen unter dem Stichwort „Perfusion angiography“ im Jahre 2015. [Jens et al., 2015] [Reekers et al., 2016] Ziel dieses neuen Verfahrens ist es, neben der subjektiven, rein visuellen Einschätzung der Perfusion dem behandelnden Arzt objektive Perfusionsparameter und unterstützende farbkodierte Flussdarstellungen an die Hand zu geben, damit dieser nach erfolgter Intervention den Therapieerfolg einschätzen und entscheiden kann, ob beispielsweise die Implantation eines Stents notwendig ist. Durch die Erhebung von Perfusionsparametern könnten somit die Ergebnisse solcher Interventionen verbessert sowie die Prognose der Patienten genauer abgeschätzt werden. Verschiedene Studien untersuchten in den folgenden Jahren unterschiedliche Perfusionsparameter auf ihre Eignung zur Einschätzung des Therapieerfolges. Einige Parameter erschienen dabei besonders geeignet zu sein, eine Veränderung der Perfusion zuverlässig anzeigen zu können. [Kostrzewa et al., 2017] [Lou et al., 2016] [Kim et al., 2017] Ein entscheidender Nachteil dieser relativ jungen Methode ist die fehlende Standardisierung. Die Verwendung verschiedener Analyseprogramme, eine uneinheitliche Definierung der Perfusionsparameter sowie die unterschiedliche Positionierung der gemessenen Regions of interest (ROI's), welche zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit führen.

Eine Möglichkeit zur genaueren Einschätzung, inwiefern die neue Technologie zur Detektion und Beurteilung von Perfusionsänderungen geeignet ist, wäre die Untersuchung der verschiedenen Perfusionsparameter unter genau definierten Bedingungen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher verschiedene Parameter sowohl mittels Versuchsaufbau als auch in vivo erhoben und auf ihre Eignung hin untersucht.

Aufgabe dieser Dissertation ist es daher, in einem ersten Schritt mittels Messungen an einem Versuchsaufbau verschiedene Perfusionsparameter zu erheben und zu evaluieren, inwieweit die Wahl der Analysesoftware, die Art der Auswertung und die Positionierung der ROI's Einfluss auf die Ergebnisse haben können. In einem zweiten Schritt sollen die gewonnenen Erkenntnisse anhand von Patientenbeispielen verifiziert und die Tauglichkeit der verschiedenen Perfusionsparameter in vivo untersucht werden.

1.1 Hämodynamik von Stenosen

1.1.1 Laminare und turbulente Strömungen

Als vereinfachtes Grundmodell für das Strömungsverhalten einer Stenose soll ein Rohr dienen, das je nach Stenosegrad eine entsprechende Einengung der Querschnittsfläche aufweist. Grundsätzlich unterscheidet man in der Strömungslehre zwischen laminaren und turbulenten Strömungen. Laminare Strömungen zeichnen sich dadurch aus, dass die Strömungen konstant entlang parallel angeordneten Flusslinien laufen. Bei turbulenten Strömungen hingegen dominieren schnell wechselnde Verwirbelungen. [Harten, 2012][S. 95f]. In einem Rohr sollte immer eine laminare Strömung angestrebt werden, da laminare Strömungen im Rohr die geringsten Reibungsverluste haben. Turbulente Strömungen weisen durch ihre gegen die Wand gerichteten Geschwindigkeitsvektoren deutlich höhere Reibungsverluste auf. [Harten, 2012][S. 99].

Eine laminare Strömung kann mithilfe des Gesetzes von Hagen- Poiseuille beschrieben werden, welches den Zusammenhang zwischen Stromstärke (I), Radius des Rohres (r) und Druckdifferenz Δp angibt:

$$I = \frac{\pi * r^4}{8 * \eta} * \frac{\Delta p}{\Delta l} \quad (1)$$

Für Stenosen ergibt sich aus dieser elementaren Gleichung, dass bei einer Einengung des Querschnittes (Verminderung des Radius r) eine Erhöhung des Druckes erfolgen muss, um den Durchfluss (Stromstärke I) zu erhalten. Ob eine laminare oder turbulente Strömung in einem symmetrischen Rohr vorliegt, lässt sich mit Hilfe der Reynolds-Zahl (R_e) abschätzen, die sich aus der Dichte (ρ), der Flussgeschwindigkeit (v), dem Rohrdurchmesser d und der Viskosität (η) berechnen lässt.

$$R_e = \frac{\rho * v * d}{\eta} \quad (2)$$

Reynolds- Zahlen > 2200 zeigen an, dass die Strömung mit hoher Wahrscheinlichkeit turbulent wird. Reynolds-Zahlen < 2200 deuten hingegen auf laminare Strömungen hin. [Harten, 2012][S. 100] Da Blut eine relativ hohe Viskosität aufweist und die Strömungsgeschwindigkeiten meistens niedrig sind, überwiegt im Blutkreislauf, ausgenommen im Aortenbogen, eine laminare Strömung. [Gekle et al., 2010][S. 201] Im Versuchsaufbau sollen verschiedene Schlauchstücke mit unterschiedlichen Stenosegraden hinsichtlich des Strömungsverhaltens gemessen werden. Daher ist es relevant zu wissen, welche Strömungen (laminar/ turbulent) im Bereich der Stenose vorkommen können bzw. werden. Um eine Einschätzung bezüglich der Strömungen erhalten zu können, kann die Reynolds-Zahl (siehe Gleichung 2) zu Hilfe genommen werden. Die in Tabelle (1) dargestellten Reynolds-Zahlen beziehen sich auf die im Flussphantom verwendeten Stenosemodelle und den maximal eingestellten Fluss von 25cm/s . Für die Berechnung wird zum einen die Viskosität für Wasser bei 15°C Temperatur genommen, wie es auch im Flussphantom verwendet wird, zum anderen die Viskosität von Blut, um physiologische Bedingungen zu simulieren. Eine direkte Aussage über die vorherrschende Strömung ist mit diesen Werten nicht möglich, da Stenosen nicht mehr dem Modell eines glattwandigen Rohres entsprechen, zum anderen ist die Strömungsgeschwindigkeit v nicht konstant und die berechneten Werte der Reynolds-Zahl umfassen nur den Zeitpunkt des maximalen Flusses.

Tabelle 1: Reynolds-Zahlen für die verwendeten Stenosegrade mit Wasser und Blut

Durchmesser (mm)	R_e Wasser	R_e Blut
10	2794	795
6	4661	1326
4	6992	1989
2	13985	3978

Das Schlauchstück mit 10mm Innendurchmesser weist als Referenz keine Stenose auf, hat aber mit Wasser als Medium eine Reynolds- Zahl (R_e) über 2200, mit Blut entsprechend eine geringere. Dennoch kann man davon ausgehen, dass eine laminare Strömung herrscht, da das Schlauchstück eine glatte Innenwand ohne Einengungen hat und die Spitzengeschwindigkeit nur kurzzeitig erreicht wird. Erst bei R_e - Werten über 4000 muss man von einem turbulenten Fluss ausgehen

[Mittal et al., 2001]. Bei den Schlauchstücken mit Lumeneinengungen ist jedoch ein anderes Verhalten zu erwarten. Die R_e liegt bei Wasser deutlich über 2200, bei Blut als Medium nur beim Schlauchstück mit 2mm Innendurchmesser darüber. Bei pulsatilen Strömungen in Stenosen ist jedoch zu beachten, dass die Grenze, ab wann eine Strömung von laminar zu turbulent wechselt, bei deutlich niedrigeren R_e - Werten angesiedelt ist (im Vergleich zu einer R_e von 2200 für Strömungen in einem glatten Rohr). Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass bei Stenosen mit pulsatilem Fluss bei deutlich geringeren R_e - Werten turbulente Strömungen auftreten [Samuelsson et al., 2015] [Mittal et al., 2001].

Samuelsson et al. untersuchten beispielsweise den Einfluss exzentrisch gelegener Stenosen auf die R_e - Zahl. Ihre Simulationen ergaben für eine symmetrisch platzierte 50% Stenose einen kritischen Wert für R_e von 713, ab dem die Strömung instabil werden kann. In einer zweiten Simulation wurde die Stenose leicht exzentrisch platziert (0,27% des Röhrendurchmessers). Hierfür änderte sich der kritische Wert für R_e von 713 auf 350. Ab $R_e > 525$ wurden für exzentrische Stenosen ein deutlich turbulentes Flussverhalten nachgewiesen. [Samuelsson et al., 2015] Andere Simulationen weisen schon bei niedrigeren R_e - Werten darauf hin, dass bei einer leicht exzentrisch gelegenen Stenose die Strömung deutlich anfälliger für Turbulenzen wird. [Varghese et al., 2007] Gleichzeitig versagen in diesem Grenzbereich oft die Simulationen auf Grund fehlender Genauigkeit, so dass dies oft nur experimentell beobachtet werden kann. [Griffith et al., 2013] Entsprechend dieser Ergebnisse ist bei allen verwendeten Stenosemodellen des Versuchsaufbaus über den Großteil des pulsatilen Flussprofils eine turbulente Strömung zu erwarten.

Um die Verteilung des Kontrastmittels in der Strömung vorhersagen zu können, ist es ebenso interessant zu wissen, wie die Strömung konfiguriert ist, insbesondere wie die Flusslinien verlaufen. Gibt es zum Beispiel Bereiche stark turbulenter Anteile, Jet- Strömungen oder Totwasserbereiche? Diese Fragen können im Detail nur durch Simulationen entsprechender Stenosemodelle geklärt werden.

1.1.2 Strömungssimulationen an Stenosemodellen

Seit der Verfügbarkeit geeigneter Softwarelösungen zur Strömungssimulation in den 1980er Jahren haben sich Arbeitsgruppen mit der Simulation von Strömungen in Stenosen beschäftigt. [Khalifa and Giddens, 1978] Mit dem technischen Fortschritt haben sich die Simulationsmöglichkeiten stetig verbessert, dennoch bleiben methodenbedingt Unterschiede zwischen den einzelnen Simulationsmo-

dellen und Abweichungen zur Realität. Viele Arbeiten kombinieren die Simulationen daher mit in vitro oder in vivo Messungen, um die Genauigkeit der Simulationen zu erhöhen [Kung et al., 2011].

Um die späteren Ergebnisse entsprechend der im Versuchsaufbau definierten Messpunkte einschätzen zu können, ist eine Einzelbetrachtung des Strömungsverhaltens bezogen auf die jeweiligen Bereiche vor der Stenose, in der Stenose und nach der Stenose sinnvoll.

Strömungsverhalten vor der Stenose

Die Strömung im Bereich weit vor der Stenose weist mit hoher Korrelation zwischen Simulation und praktischer Messung ein paraboloides Strömungsprofil auf. Dies bedeutet, dass die höchste Strömungsgeschwindigkeit im Zentrum der Querschnittsfläche am größten ist und zum Rand hin theoretisch bis auf Null abfällt. Im Randbereich finden sich jedoch meistens Areale mit geringer Durchströmung. Bei physiologischer Durchströmung sind in der Phase nach dem Geschwindigkeitsmaximum sogar kurzzeitig rückwärts gerichtete Strömungen möglich. Kung et al. [2011] Im Bereich unmittelbar vor der Stenose muss sich die Strömung auf Grund der folgenden Stenose einengen. Die Strömungslinien verdichten sich stark, es kommt jedoch nur zu geringen Strömungsablösungen oder Verwirbelungen. Im Falle von exzentrisch gelegenen Stenosen werden die Bereiche unmittelbar vor der Stenose mit Strömungsverwirbelungen zwar größer, sind jedoch im Vergleich zu den Effekten nach der Stenose deutlich geringer. [Griffith et al., 2013] Varghese et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Strömungsablösungen über den ganzen pulsatilen Zyklus bestehen. Zum Zeitpunkt der geringsten Strömung entsteht zudem durch den Druckgradienten ein Rückfluss. [Varghese et al., 2007] Im vorliegenden Versuchsaufbau wird sich zeigen, ob die schwach durchströmten Randbereiche und die rückwärts gerichteten Strömungsanteile zu einer Akkumulation oder zu einem verlangsamten Abströmen von Kontrastmitteln führen werden.

Strömungsverhalten in der Stenose

Im Bereich der Stenose wird der Fluss durch eine große Querschnittsfläche schlagartig auf eine deutlich kleinere Querschnittsfläche verengt. Entsprechend der Kontinuitätsgleichung (Gl. 1) erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit im verengten Querschnitt deutlich. Das Geschwindigkeitsprofil der Strömung ist normalerweise paraboloid. Durch die Einengung wird das Strömungsprofil gleichmäßiger, das heißt, in den Randbereichen liegt eine ähnliche Geschwindigkeit wie im Zentrum des Querschnitts vor, da die Trägheitskräfte des Fluids im Vergleich

zu den Reibungskräften an der Wand größer sind. Dieses Geschwindigkeitsprofil wird auch als Kolbenprofil oder "plug-shaped-profile" bezeichnet. [Schäberle, 2015][S. 38] [Varghese et al., 2007] Entsprechend der Simulationen sollte der Bereich der Stenose im Versuchsaufbau mit einer homogenen Strömung über die komplette Querschnittsfläche durchströmt werden.

Strömungsverhalten hinter der Stenose

Die Strömung im Bereich hinter der Stenose weist im Vergleich zur normalen paraboloiden Strömung die größten Veränderungen auf. Charakteristisch ist poststenotisch die Ablösung der Strömung von der Gefäßwand und die Ausbildung eines sogenannten Stenosejets, im Prinzip eine Fortführung der komprimierten Strömung, welche durch die Stenose hervorgerufen wird. [Schäberle, 2015][S. 38] Die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen beschreiben alle diese Phänomene. Die Stärke sowie Ausbreitung des Stenosejets, ebenso die Randbereiche mit Strömungsablösungen unterscheiden sich jedoch auf Grund der unterschiedlichen Stenosemodelle. Varghese et al. untersuchten pulsatile Strömungen bei symmetrischen und asymmetrischen Stenosemodellen. Bei symmetrischen Stenosemodellen bildet sich unmittelbar in der Beschleunigungsphase eine Jetströmung mit umschließender rotierender Verwirbelungszone aus, die dem Jet bis weit hinter die Stenose vorausseilt (Abstand ≥ 12 facher Gefäßdurchmesser (D)) [Varghese et al., 2007] [Mittal et al., 2001]. Insbesondere in der Zyklusphase mit abnehmender Strömung wird der Jet bis weit nach der Stenose auf Grund abnehmender Interaktion mit der Grenzschicht getragen [Mittal et al., 2001]. Gleichzeitig bildet sich am Gefäßrand ein zweites Wirbelfeld aus, das tendenziell den Jet umgebend in Richtung Stenose zurückzeigt. [Kung et al., 2011] [Varghese et al., 2007] Unmittelbar hinter der Stenose finden sich auf einer Länge, die ungefähr der Stenose entspricht, keine nennenswerten wandnahen Strömungen. [Böhme et al., 2001]

Im Falle der asymmetrischen Stenose verkürzt sich der Bereich des Jetstromes auf die Hälfte, im Bereich von $D=12$ liegt bereits wieder größtenteils eine laminaire Strömung vor. Dies liegt daran, dass bei symmetrischen Stenosen die Jetströmung in der Mitte des Gefäßquerschnittes liegt, wohingegen sie im asymmetrischen Fall in Korrelation mit dem Grad der Asymmetrie abgelenkt wird und deutlich früher auf die Gefäßwand trifft. [Griffith et al., 2013] In diesem Bereich (4-6 D nach der Stenose) bilden sich dann durch Zusammenbruch des Jets starke turbulente Strömungsfelder aus, aus denen heraus sich die Strömung dahinter wieder normalisieren kann. [Varghese et al., 2007] Andere Messungen zeigten zudem, dass der Jet sich mit zunehmendem Abstand zur Stenose bezüglich sei-

ner Zeitdauer immer mehr verschmälert und früher zusammenbricht. [Lieber and Giddens, 1990]

Eine weitere wichtige Eigenschaft der poststenotischen Strömungen sind die bereits angedeuteten Rezirkulationszonen, die sich im Bereich der Wirbelfelder um den Jetstrom herum ausbilden. Im Gegensatz zu konstanten Strömungen finden sich bei pulsatilen Strömungen keine dauerhaften Rezirkulationszonen. [Varghese et al., 2007] Bei asymmetrischen Stenosen sind diese Rezirkulationszonen im Vergleich zu symmetrischen Stenosen jedoch deutlich größer, die rückwärtige Strömung kann hierbei Geschwindigkeiten von bis zu der halben normalen prästenotischen Strömungsgeschwindigkeit erreichen. Die Rezirkulationströmungen entstehen während der Beschleunigungsphase und sind bei exzentrisch gelegenen Stenosen im Bereich zwischen 2-3 D nach der Stenose am größten. [Varghese et al., 2007] Durch die Asymmetrie finden sich diese größtenteils auf der gegenüberliegenden Gefäßwandseite. [Mittal et al., 2001] Für die verwendeten Stenosemodelle und Gefäßstenosen in vivo stellt sich die Frage, inwieweit der Stenosejet und die rückfließende Strömung das Signal hinter der Stenose verändern können.

1.1.3 Die kritische Stenose

Bei der Untersuchung von Stenosen stellt sich immer die Frage, ob eine Stenose hämodynamisch relevant ist, da dies eine hämodynamisch relevante Minderperfusion und somit eine Indikation zur Therapie zur Folge haben könnte. Um diese Frage beantworten zu können, werden Stenosen bezüglich ihrer einengenden Eigenschaft eingeteilt. Zu beachten ist hierbei, dass es hierfür zwei verschiedene Möglichkeiten gibt (vgl. Tabelle (2)), die Stenosen einzuteilen. Zum einen wird der Stenosegrad bezüglich des prozentualen Anteils im Verhältnis zur ursprünglichen Gefäßquerschnittsfläche eingeteilt, zum anderen im prozentualen Verhältnis zum ursprünglichen Gefäßdurchmesser. Für den verwendeten Versuchsaufbau wird der Stenosegrad in Bezug auf den Gefäßdurchmesser verwendet.

Tabelle 2: Vergleich zwischen der Einteilung des Stenosegrades nach Reduktion der Querschnittsfläche und des Gefäßdurchmessers [Schäberle, 2015] [S.45]

Reduktion der Querschnittsfläche [%]	Reduktion des Gefäßdurchmessers [%]
> 50	> 30
> 75	> 50
> 85	> 60
> 95	> 80

Im menschlichen Gefäßsystem beeinflussen die Hämodynamik nicht nur die Stenose an sich, sondern auch zahlreiche Kompensationsmechanismen, über die der menschliche Körper verfügt, wie zum Beispiel eine Änderung des Perfusionsdruckes oder die Ausbildung von Kollateralgefäßen.[Schäberle, 2015][S.45] Bei Betrachtung der Kontinuitätsgleichung (Gleichung 1) müsste der Perfusionsdruck um das 16-fache zunehmen, wenn sich der Gefäßdurchmesser halbiert. In vivo beeinflusst eine Änderung des Gefäßdurchmessers den Perfusionsdruck bei Weitem nicht in diesem Umfang. Eine Gefäßstenose stellt zwar eine Widerstandserhöhung dar, gleichzeitig ist der Widerstand im betroffenen Gefäßabschnitt im Vergleich zum Gesamtwiderstand verhältnismäßig gering, der Perfusionsdruck muss dementsprechend nur geringfügig erhöht werden. [Klabunde, 2001] Der Gefäßwiderstand der Arteria renalis hat laut Untersuchungen nur einen Anteil von < 1% am Gesamtwiderstand der Niere [Klabunde, 2001]. Untersuchungen an Tiermodellen konnten zeigen, dass eine relevante Perfusionsminderung erst ab einer Reduktion der Querschnittsfläche von etwa 80% eintritt [Berguer and Hwang, 1974]. Die Perfusionskurve bleibt trotz zunehmendem Stenosegrad durch Kompensationsmechanismen zunächst annähernd konstant, bevor im Bereich von etwa 80% die Kurve beinahe senkrecht abfällt [Flanigan et al., 1977].

Die Quantifizierung von Stenosen in der klinischen Routine erfolgt meist mit Hilfe zwei verschiedener Arten. Zum einen kann über bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie, Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder Computertomographie der Durchmesser bestimmt werden, zum anderen kann mittels Ultraschall der Quotient der Strömungsgeschwindigkeit vor und in der Stenose bestimmt werden. [Vogl et al., 2010] [S.53] Bei beiden Verfahren sind jedoch Einschränkungen hinsichtlich der Genauigkeit zu beachten, da zwischen dem ermittelten Stenosegrad und dem tatsächlichen Stenosegrad Differenzen auftreten können. Exzentrisch gelegene Stenosen weisen in vivo eine kleinere Querschnittsflächenreduktion auf, als die angiographisch ermittelte Durchmesserreduktion erwarten lässt. [Schäberle, 2015][S. 45] Kollaterale Gefäße, die die Ste-

nose umgehen, können zum Beispiel die intrastenotische Spitzengeschwindigkeit erniedrigen und den ermittelten Stenosegrad verfälschen. [Schäberle, 2015][S.45]

1.1.4 Kontrastmittel

Zur Darstellung der Perfusion mittels DSA oder Fluoroskopie im Versuchsaufbau sowie in vivo müssen Kontrastmittel verwendet werden. Ein perfundiertes Gefäß hat einen annähernd konstanten Röntgenabsorptionskoeffizienten und im Vergleich zum umliegenden Gewebe ungefähr dieselbe Röntgendichte. Demnach würde ein perfundiertes Gefäß einen kaum sichtbaren Kontrast ergeben. [Vogl et al., 2010][S.24] Um Gefäße darstellen zu können, müssen diese einen Röntgenabsorptionskoeffizienten haben, der sich deutlich vom dem des umliegenden Gewebes unterscheidet. Der Röntgenabsorptionskoeffizient μ ist dabei definiert als:

$$\mu = \frac{\rho * Z^4}{A * E^3} \quad (3)$$

ρ ist hierbei die Dichte, Z die Ordnungszahl des Elements, A die atomare Masse und E die Energie des Röntgenstrahls. Aus dieser Gleichung ist ersichtlich, dass die Stärke der Röntgenabsorption maßgeblich von der Ordnungszahl Z abhängt. Daher können zur Darstellung von Gefäßen zum einen Kontrastmittel mit einer hohen Ordnungszahl verwendet werden, die einen hohen Absorptionskoeffizienten haben, wie zum Beispiel Iod. Zum anderen können auch Kontrastmittel mit einem niedrigeren Absorptionskoeffizienten wie zum Beispiel Kohlenstoffdioxid verwendet werden. [Lusic and Grinstaff, 2012] Routinemäßig werden bei Angiographien iodhaltige Kontrastmittel eingesetzt, deren Eigenschaften im Folgenden näher beleuchtet werden sollen.

Iodhaltige Kontrastmittel enthalten kleine Moleküle, an die kovalent Iodatome gebunden sind. Zu unterscheiden sind hierbei wasser- und fettlösliche sowie ionische und nichtionische Kontrastmittel. Fettlösliche Kontrastmittel werden nur noch für Lymphdarstellungen verwendet. Ionische Kontrastmittel haben im Vergleich zu nichtionischen deutlich mehr Nebenwirkungen, so dass diese Verbindungen in modernen Kontrastmitteln nicht mehr enthalten sind. In der Angiographie werden daher überwiegend nichtionische wasserlösliche Kontrastmittel verwendet. [Vogl et al., 2010][S.56] Heutige Kontrastmittel wurden über Jahrzehnte in Hinblick auf ihre Eigenschaften und potentiellen Nebenwirkungen stetig weiterentwickelt. Diese weisen eine hohe Wasserlöslichkeit und eine geringe Bindungstendenz zu biologischen Strukturen auf, so dass diese für den Einsatz zur Darstellung von Gefäßen verwendet werden können. [Lusic and Grinstaff, 2012] Bei der Angio-

graphie wird wie bereits beschrieben in einem gewissen Abstand vor dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt bzw. Stenose das Kontrastmittel in einem Bolus über einen Gefäßzugang injiziert. Für die folgenden Messungen stellt sich daher die Frage, wie sich das Kontrastmittel im Gefäß bezüglich der Verteilung und Durchmischung im untersuchten Gefäßabschnitt verhält.

Lieber et al. untersuchten das Mischungsverhalten von Kontrastmitteln in einem Versuchsaufbau, der dem Setup einer Angiographie annähernd entsprach [Lieber et al., 2009]. Die Durchmischung des Kontrastmittels wird in drei Schritten beschrieben: Im ersten Schritt entsteht hinter der Katheterspitze durch das ausströmende Kontrastmittel eine Jetströmung, die sich im Blutstrom über eine gewisse Distanz fortsetzt und eine nennenswerte Durchmischung verhindert. Im zweiten Schritt wird die Jetströmung instabil, Rezirkulationsströmungen entstehen und eine Durchmischung mit dem mitströmenden Blut findet durch den Zusammenbruch des Jets statt. Im dritten Schritt hat sich das Kontrastmittel komplett mit dem Blut durchmischt und es liegt eine homogene Lösung vor. [Lieber et al., 2009] Die Länge der Durchmischungszone wird von mehreren Faktoren bestimmt, die zusammen die komplexe Strömung hinter dem Katheter beeinflussen. Hierzu zählen vor allem die Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Blutstrom und Kontrastmittelstrom und die Re des Kontrastmittelstroms. Ein zu hoher Kontrastmittelstrom im Verhältnis zum Blutstrom kann zu ausgeprägten Refluxströmungen führen, die per se eine Durchmischung nicht verhindern, in manchen Fällen die Durchmischungszone trotzdem verlängern können. Ein Kontrastmittelstrom mit niedriger Re -Zahl kann zu einer unzureichenden Durchmischung führen und die Durchmischungszone ebenfalls verlängern. [Lieber et al., 2009]

Zusammenfassend konnten die Versuche von Lieber et al. aber zeigen, dass unter Bedingungen, vergleichbar mit normalen Angiographieprozeduren, ein annähernd vollständiges Durchmischen des Kontrastmittels nach etwa einem Abstand von $10D$ zur Katheterspitze zu erwarten ist [Lieber et al., 2009]. Entsprechende Abstände sollten bei der Konzeptionierung und Ausführung des Versuchsaufbaus berücksichtigt und die Durchmischung des Kontrastmittels kontrolliert werden. Des Weiteren wurde die Stabilität einer Kontrastmittelmischung untersucht, um die Frage beantworten zu können, ob sich Kontrastmittel und das im Gefäß strömende Fluid wieder entmischen können. Über den Zeitraum von einer Stunde blieben statische Kontrastmittellösungen bei der Durchleuchtung konstant, so dass eine nennenswerte Entmischung ausgeschlossen werden kann. [Lieber et al., 2009]

Eine weiterführende Arbeit zu diesem Thema von Hao und Lieber untersuchte darüberhinaus das Verhalten der Wandgrenzschicht in Bezug auf die Kontrastmitteldurchmischung. Die Annahme, dass ab einem Abstand von etwa 10D hinter der Katheterspitze eine vollständige Durchmischung des Kontrastmittels zu erwarten ist, wird zwar bestätigt, dennoch wurden bezüglich der Grenzschicht in Wandnähe Abweichungen festgestellt. [Hao and Lieber, 2012] In einem Bereich zwischen 6-10 D hinter der Katheterspitze findet sich in der Grenzschicht bedingt durch die turbulente Durchmischung eine ähnlich hohe Kontrastmittelkonzentration wie im restlichen Gefäß. Im darauffolgenden Gefäßabschnitt reorganisiert sich der Strom wieder und die Kontrastmittelkonzentration in der Grenzschicht nimmt deutlich ab [Hao and Lieber, 2012]. Die Angleichung der Konzentrationsunterschiede erfolgt hier durch Diffusion, die deutlich langsamer ist als die turbulente Durchmischung davor [Hao and Lieber, 2012]. Dies kann dazu führen, dass der Gefäßdurchmesser durch die kontrastarme Wandschicht unterschätzt wird. Der Fehler kann hierbei bis zu 10% des eigentlichen Radius betragen. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Durchleuchtung mittels Röntgenstrahlen ein dreidimensionales Gefäß zweidimensional abgebildet wird, so dass die Röntgenstrahlabschwächung im Randbereich zusätzlich durch die Geometrie verringert wird [Hao and Lieber, 2012]. Entsprechende Phänomene müssen daher bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

1.2 Die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

1.2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Der Begriff pAVK beschreibt eine Erkrankung der arteriellen Gefäße der unteren Extremitäten, die sich durch eine unzureichende Durchblutung auf Grund von Stenosen oder Okklusionen auszeichnet. Die Krankheit wird in rund 95% der Fälle durch Atherosklerose bedingt, in den übrigen 5% durch Entzündungen, Tumore, Traumata o. Ä. Da Atherosklerose immer das gesamte Gefäßsystem betrifft, ist die pAVK neben Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt nur eine Manifestationsart der eigentlichen Grunderkrankung [Lawall et al.][S.18]. Daher handelt es sich bei den Patienten oft um multimorbide Patienten, die bei Auftreten der pAVK oft noch Begleiterkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz haben [Lawall et al.][S.21ff]. Zudem weisen diese Patienten ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen auf. Statistisch betrachtet ist

die pAVK eine Erkrankung des Alters. In der Gesamtbevölkerung sind nur etwa 3% betroffen, in der Altersgruppe ≥ 70 hingegen bis zu 20% der Personen. Haben diese Personen zudem ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil, ist von diesen ungefähr jeder zweite von der pAVK betroffen. Die Prävalenz lässt sich bei der pAVK nur schwer schätzen, da die meisten Patienten meist symptomlos sind und keine ausgeprägte Claudicatio- Symptomatik oder Weichteilnekrosen entwickeln [Malyar et al., 2013]. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK wird beispielsweise in der amerikanischen Leitlinie ein Alter > 65 Jahre angeführt. Darüberhinaus zählen weitere allgemeine Risikofaktoren, die die Entstehung der Atherosklerose fördern, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie sowie Nikotinkonsum oder eine positive Familienanamnese dazu. [Gerhard-Herman et al., 2016][S.13]

1.2.2 Atherosklerose als Hauptursache der pAVK

Atherosklerose spielt bei der Pathogenese der pAVK eine wesentliche Rolle. Schätzungen zufolge ist bei rund 95% der Patienten Atherosklerose in der symptomatischen Form der pAVK die direkte Ursache für ihre Erkrankung [Lawall et al.][S. 18]. Nach Definition der World Health Organization (WHO) handelt es sich bei der Atherosklerose um „eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [Grundmann et al., 2010][S.306]. Das Auftreten der Atherosklerose wird durch bestimmte Risikofaktoren begünstigt, die im Kapitel (1.2.1) beschrieben wurden. Bezüglich der Entstehung der pAVK ist vor allem das morphologische Auftreten der Atherosklerose wichtig. Atherosklerotische Läsionen werden entsprechend der Klassifikation nach Stary in sechs verschiedene Typen eingeteilt: Typ I-III sind in erster Linie intrazelluläre Ablagerungen und treten klinisch nicht in Erscheinung. Typ IV sind lipidreiche extrazelluläre Ablagerungen, Typ V werden als Plaques bezeichnet. Diese Plaques haben eine fibröse Kappe und wölben sich in das Gefäß vor, können dementsprechend die Hämodynamik beeinflussen. Aus diesen Plaques können sich komplizierte atherosklerotische Läsionen (Typ VI) entwickeln, die eine hohe klinische Relevanz besitzen, da die Oberflächen solcher Läsionen mit großflächigen Verkalkungen auch zu Rupturen und Ulzerationen neigen, bei denen thrombogenes Material freigelegt werden kann bzw. sich Plaques ablösen können. [Böcker et al., 2012][S. 402ff] Im Bereich der iliakalen und femoralen Gefäße entstehen oft geschwürartige Veränderungen der Gefäßwand, die sekundär

von der Thrombosierung und Stenosierung bis hin zum Verschluss des Gefäßes führen und als pAVK klinisch apparent werden. [Grundmann et al., 2010] [S.310] Bei der Pathogenese der Atherosklerose spielt die Hämodynamik im betroffenen Gefäß eine wichtige Rolle. Eine normale Durchblutung bewirkt eine physiologische Belastung der Gefäßwand durch einwirkende Scherkräfte. Diese mechanische Belastung stößt über Mechanorezeptoren biochemische Signalkaskaden an und ist essentiell für die normale vaskuläre Funktion. [Cunningham and Gotlieb, 2004] Die normale physiologische Wandscherspannung ist durch den laminaren Fluss annähernd konstant und wirkt antiinflammatorisch, antiproliferativ und antithrombotisch. Sie verhindert somit die Entstehung und Progression von Atherosklerose. [Cunningham and Gotlieb, 2004] Eine erhöhte oder erniedrigte Wandscherspannung kann hingegen das Auftreten von Atherosklerose begünstigen. [Mittal et al., 2001] Im Bereich von Stenosen verändert sich die Belastung der Gefäßwand durch die veränderte Hämodynamik stark. Der Bereich hinter der Stenose ist gekennzeichnet durch eine sehr niedrige Scherspannung, die zudem durch den pulsatilen Fluss starke oszillierende Anteile hat. Hämodynamisch betrachtet handelt es sich hier um die Bereiche mit Strömungsablösung, turbulenten Verwirbelungen und Rezirkulationsströmungen. [Gibson et al., 1993] Die Oszillationen treten dabei erst ab einem Abstand von etwa $D = 3$ auf und erreichen ihr Maximum zwischen $5 - 6D$. [Lieber and Giddens, 1990] Untersuchungen haben gezeigt, dass insbesondere eine niedrige oszillierende Scherspannung poststenotisch das Wachstum von atherosklerotischen Gefäßwandplaques beschleunigt [Thim et al., 2012]. Ein entsprechender Zusammenhang ist daher bei der Therapie und Nachsorge bei Patienten mit vorgeschädigten Gefäßen zu beachten, da es bei atherosklerotisch stenosierten Gefäßen durch eine Stenose an sich zum Fortschreiten der Krankheit im betroffenen Gefäß kommen kann. [Gibson et al., 1993] Zudem kann es auch bei eingebrachten Stents zu Restenosierungen oder bei Venenbypassen zu Intimaverdickungen durch die veränderte Wandscherspannung kommen [Cunningham and Gotlieb, 2004].

1.2.3 Diagnostik der pAVK

Die Diagnostik der pAVK erfolgt nach einem in der in Deutschland gültigen S3-Leitlinie festgelegten Algorithmus, der sich nach dem Beschwerdebild der Erkrankung richtet [Lawall et al.][S. 45]. Zur Klassifikation der Beschwerden gibt es zwei verschiedene Einteilungen nach Rutherford und Fontaine (siehe Tabelle (3)), die die Schwere der Symptomatik jeweils in Klassen einteilen. Im klinischen Alltag wird meistens jedoch nur die Einteilung nach Fontaine verwendet. [Katsa-

nos et al., 2014]

Tabelle 3: Einteilung der pAVK- Stadien nach Rutherford und Fontaine

Rutherford	Fontaine	Definition
0	I	asymptomatisch
1	IIa	leichte Claudicatio intermittens
2	IIb	mittelschwere Claudicatio intermittens
3	IIb	schwere Claudicatio intermittens
4	III	Ruheschmerz
5	IV	kleinflächige Weichteilnekrosen
6	VI	großflächige Weichteilnekrosen

Neben der Anamnese der Patientenbeschwerden ist die körperliche Untersuchung in der Diagnostik der pAVK von großer Bedeutung. Hierzu gehören insbesondere die Inspektion der Haut und eine Erhebung des Pulsstatus. Bei Verdacht auf eine pAVK wird mit großem Konsens als Basisdiagnostik die Erhebung des Knöchel-Arm-Index (ABI) empfohlen, der als das Blutdruckverhältnis zwischen der unteren und der oberen Extremität definiert ist. Ein Verhältnis $< 0,9$ ist nach Leitlinie ausreichend, um eine pAVK diagnostizieren zu können. [Lawall et al.][S. 45] Bei unklaren Ergebnissen des ABI sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Bei der Diagnose einer pAVK wird zusätzlich zum ABI eine bildgebende Diagnostik empfohlen. Als erste Maßnahme ist eine Duplexsonographie der Gefäße der unteren Extremitäten vorgesehen. Ergibt diese keinen aussagekräftigen Befund, sind weitere bildgebende Verfahren wie eine Angiographie mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig. [Lawall et al.][S.45] Ist die Indikation auf Grund der klinischen Beschwerden für eine invasive Intervention gegeben, kann auch als erster Schritt eine Angiographie mittels CT oder MRT erfolgen, da Studien bezüglich der Interventionsplanung bei diesen Verfahren hinsichtlich der Gefäßdarstellung und Interventionsplanung einen Vorteil sehen. [Gerhard-Herman et al., 2016][S.20]

1.2.4 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK besteht aus verschiedenen Ansätzen, die je nach Schweregrad der Erkrankung in Betracht gezogen werden sollten (Tabelle 4). Alle Patienten sollten unabhängig vom Beschwerdegrad eine Veränderung ihrer Risikofaktoren anstreben. Hierzu zählt beispielweise die medikamentöse Einstellung

eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie oder einer arteriellen Hypertonie. Gleichzeitig sollte auch eine Anpassung des Lebensstils erfolgen, etwa durch eine Nikotinkarenz oder vermehrte körperliche Bewegung. [Lawall et al.][S.50] Patienten mit Claudicatio- Symptomatik sollten darüberhinaus auch eine physikalische Therapie, zum Beispiel ein Gehtraining erhalten, um die Durchblutung der unteren Extremität durch Ausbildung von Kollateralgefäßen zu fördern. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die medikamentöse Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu senken. Im Fontaine-Stadium II kann zusätzlich versucht werden, mit Cilostazol die Durchblutung zu verbessern. [Gerhard-Herman et al., 2016][S. 21ff]

Sollten diese Maßnahmen die Progression der pAVK nicht verlangsamen bzw. die klinischen Beschwerden nicht verbessern, kann die Indikation zu einer interventionellen oder chirurgischen Therapie gegeben sein. Hierfür geben die Leitlinien teilweise nur sehr schwache Empfehlungen, da die Studienlage sehr uneindeutig ist. Der Grund liegt darin, dass nur etwa 10 – 15% der pAVK- Patienten eine Progression bis zum Fontaine- Stadium IV erreichen. Für Patienten im Stadium IV spricht die Leitlinie eine eindeutige Therapieempfehlung für eine Intervention aus. Bei hämodynamisch stark relevanten Stenosen im aortofemoralem Bereich existiert ebenfalls eine eindeutige Indikation, während bei hämodynamisch relevanten Stenosen im femoropoplitealen Übergang der Empfehlungsgrad niedriger ist. [Gerhard-Herman et al., 2016][S.27] Patienten im Stadium IIb und III mit starken Einschränkungen durch die Claudicatio- Symptomatik im Alltag kann eine Intervention empfohlen werden, wenn damit eine Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Patienten des Stadiums IIa werden in der Regel konservativ behandelt. Die Intervention kann abhängig von der Gefäßläsion chirurgisch oder endovaskulär erfolgen. [Katsanos et al., 2014] In dieser Arbeit sollen insbesondere die endovaskuläre Therapieoption und ihre Problematiken näher erläutert werden.

Tabelle 4: Therapieempfehlungen nach Leitlinie bei pAVK [Gerhard-Herman et al., 2016] [Lawall et al.]

Fontaine- Stadium	I	II	III	IV
Anpassung Risikofaktoren	+	+	+	+
Thrombozytenaggregationshemmer		+	+	+
physikalische Therapie	+	+		
endovaskuläre Therapie		(+)	+	+
chirurgische Therapie		(+)	+	+

1.3 Endovaskuläre Therapie der pAVK

Unter einer endovaskulären Therapie der pAVK versteht man die Darstellung der Gefäßsituation mittels invasiver Angiographie mit der Option einer nachfolgenden kathetergestützten Angioplastie oder eines Stenting des verschlossenen bzw. verengten Gefäßes. Hierfür werden verschiedene Ballons und Stents mit und ohne Beschichtung verwendet. Die endovaskuläre Therapie ist eine wichtige Option für einen Großteil der oft multimorbiden Patienten mit einer pAVK im Fontaine-Stadium II-IV, da diese im Vergleich zur offenen chirurgischen Methode ein niedrigeres Mortalitäts- und Komplikationsrisiko aufweist. [Bradbury et al., 2010] Die Entscheidung für eine endovaskuläre Therapie sollte immer multidisziplinär im Hinblick auf die Lebenserwartung, die Gefäßanatomie und die Beschwerden des Patienten getroffen werden. Zudem müssen mögliche Kontraindikationen wie eine Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergien bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. [Katsanos et al., 2014]

Zur Beurteilung der Gefäßanatomie und der Gefäßengstelle kann auf die sogenannte Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)-Klassifikation zurückgegriffen werden. Diese Klassifikation beschreibt im Gegensatz zur Fontaine- oder Rutherford-Klassifikation nicht die Beschwerden, sondern die Morphologie der Gefäßengstelle. Hierbei werden insbesondere die Stenosenlänge, die Anzahl der Läsionen sowie komplette Gefäßverschlüsse berücksichtigt und entsprechend klassifiziert. Zusätzlich wird in der überarbeiteten Klassifikation noch zwischen Läsionen der iliakalen und femoralen Gefäße unterschieden. Früher wurde anhand dieser Klassifikation eine Empfehlung für eine primäre endovaskuläre oder chirurgische Therapie gegeben. [Hardman et al., 2014] Die TASC-Klassifikation ist noch Bestandteil der aktuellen Leitlinien, im Vergleich zu früher hat sie aber nicht mehr den klinischen Stellenwert und wird standardmäßig nur noch selten eingesetzt. Bei Patienten mit einer kritischen Ischämie und einer Lebenserwartung < 2 Jahren ist unabhängig von der anatomischen Klassifikation eine endovaskuläre Therapie vorzuziehen. [Katsanos et al., 2014]

1.3.1 Technische Voraussetzungen

Angiographieanlage

Zur Durchführung einer Angiographie ist eine umfangreiche technische Ausstattung notwendig. Eine moderne DSA-Anlage mit einem großen Field of View (FOV), einer hohen Auflösung (empfohlen mind. 1024 x 1024), hoher Bildrate und einem frei beweglichem C- oder U-Bogen gilt als Standard. Für komplizierte Ein-

griffe sollten zusätzliche Monitore und Möglichkeiten zur Aufzeichnung und Auswertung der Bildserien vorhanden sein. Die Anlage sollte in einem ausreichend groß dimensionierten Raum stehen, der darüberhinaus Platz für Beatmungsgeräte oder Kontrastmittelpumpen bietet. [Cowling, 2007][S.14f]

Verbrauchsmaterialien

Für die Durchführung einer Angiographie sind eine Vielzahl verschiedener Verbrauchsmaterialien notwendig. Aufgrund der unterschiedlichen Anatomie der Patienten müssen verschiedene Größen und Längen vorgehalten werden. Dies betrifft insbesondere die Zugangsschleusen, Führungskatheter und Führungsdrähte sowie verschiedene Ballons und Stents. [Rossi and Iezzi, 2014] Für eine Angiographie der femoralen Gefäße sind beispielsweise arterielle Zugangsschleusen mit einer Größe zwischen 4- 8 french notwendig. Die Angiographiekatheter sollten eine Größe von 4- 5 french und einen Innendurchmesser von 0,014-0,035 inch haben, um einen entsprechenden Führungsdraht und entsprechende Angiographie- Devices verwenden zu können. Für die Angioplastie sind Ballons in verschiedenen Längen und Durchmessern vorzuhalten, die auch medikamentenbeschichtet sein können. Ebenso ist eine große Auswahl an Stents mit einem Durchmesser zwischen 4- 10mm und einer Länge von 4- 20cm notwendig, um die meisten Gefäße versorgen zu können. [Katsanos et al., 2014] Für den Einsatz in femoropoplitealen Gefäßen besteht der Konsens, selbstexpandierende Stents aus Nitinol zu verwenden, da diese nach Studienlage die besten Langzeitergebnisse in diesem Bewegungssegment erzielen. Diese Stents können zusätzlich mit Medikamenten beschichtet sein. Für die Versorgung von Aneurysmen oder Gefäßverletzungen sind sogenannte „covered“- Stents vorgesehen. Interventionen sollten nur durchgeführt werden, wenn alle Verbrauchsmaterialien, die auch im Falle von Komplikationen benötigt werden, zur Verfügung stehen. [Cowling, 2007][S.42f]

1.3.2 Standardvorgehen bei einer interventionellen Angiographie

Patientenvorbereitung

Vor dem Beginn der Angiographie müssen verschiedene Laborwerte kontrolliert werden, um mögliche Kontraindikationen ausschließen zu können. Zum einen müssen die Blutgerinnungsparameter überprüft werden. Patienten, die orale Antikoagulantien einnehmen, müssen diese rechtzeitig absetzen und auf Heparin umgestellt werden, da die Interventionen unter Heparinisierung erfolgen. Zur Vermeidung einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose sind die Schilddrüsen-

werte zu erheben. Zum anderen müssen die Nierenwerte in Form von Kreatinin oder der glomerulären Filtrationsrate überprüft werden, um ein kontrastmittelin-duziertes Nierenversagen bei bestehender Niereninsuffizienz zu vermeiden bzw. auf eine CO₂- Angiographie umsteigen zu können. Bei instabilen oder unkooperativen Patienten kann zur Durchführung der Intervention das Hinzuziehen eines Anästhesisten notwendig sein. [Katsanos et al., 2014]

Arterieller Zugang

Die Punktion eines arteriellen Gefäßes muss unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Vor der Punktion kann eine lokale Betäubung der Punktionsstelle erfolgen. Am häufigsten wird die Arteria femoralis anterograd oder retrograd punktiert. Hierbei kann auch die Arterie auf der kontralateralen Seite als Zugangsweg verwendet werden. Die Punktion erfolgt in Seldinger- Technik. Bei fehlenden tastbaren Pulsen kann diese unter Zuhilfenahme eines Ultraschallgerätes oder unter Durchleuchtung erfolgen. Üblicherweise wird bei femoralen Gefäßen eine 4- 5 french Schleuse verwendet, über die später die benötigten Materialien eingeführt werden können. Bei komplizierten Eingriffen wie Thrombektomien oder beim Einsatz von Stent- Grafts muss eine entsprechend größere Schleuse gewählt werden. [Radeleff, 2013][S.11f] Nach erfolgter Intervention muss das punktierte Gefäß wieder verschlossen werden. Dies sollte normalerweise durch manuelle Kompression für eine Dauer von ungefähr 5- 20 min je nach Antikoagulation und gewählter Zugangsgröße erfolgen. [Katsanos et al., 2014] Alternativ kann ein Verschlussystem verwendet werden, das die Punktionsstelle mechanisch verschließt. Dadurch kann die Hämostasezeit deutlich verkürzt und der Patientenkomfort erhöht werden, jedoch zeigen manche Studien ein höheres Risiko für Infektionen oder Thrombembolien. [Noori and Eldrup-Jørgensen, 2018] Der Einsatz eines Verschlussystemes wird in der Praxis vor allem bei antikoagulierten Patienten oder bei Eingriffen, die einen großen Gefäßzugang erfordern, angewandt, da hierbei der sichere Verschluss des Gefäßes die Komplikationsrate für Nachblutungen deutlich senkt. [Schwartz et al., 2010] [Robertson et al., 2016]

Angiographie

Bevor die Gefäßengstelle beseitigt werden kann, muss diese unter Durchleuchtung dargestellt werden. Hierzu werden ein Führungskatheter und ein Sondierungsdraht verwendet. Ziel ist es, mit dem Sondierungsdraht die Engstelle zu passieren, um nachfolgend die Angioplastie durchführen zu können. Dies muss unter Durchleuchtung und Applikation von Kontrastmittel erfolgen, um sowohl die Engstelle als auch den Sondierungsdraht identifizieren und verfolgen zu können.

Die Anfertigung von Bildserien unter Kontrastmittelgabe ist besonders wichtig, um hinter der Engstelle das wahre Lumen vom falschen Lumen unterscheiden zu können, da es in diesem Bereich oft zu Gefäßwanddissektionen kommen kann. [Radeleff, 2013][S.32]

Angioplastie

Nach erfolgter Lokalisation und Passierung der Engstelle mittels Sondierungsdraht kann diese durch eine sogenannte perkutane transluminale Angioplastie (PTA) eröffnet werden. Unter Angioplastie versteht man eine Dilatation des verengten Gefäßabschnittes mittels Ballon. Durch die starken Kräfte, die ein Ballon auf die Gefäßwand überträgt, werden die Intima mit aufliegender Plaquematerial in die Media gedrückt und der Gefäßquerschnitt vergrößert. Durch das eingepresste starre Plaquematerial bleibt der Gefäßquerschnitt erhalten. [Radeleff, 2013][S.33] Die Größe des zu verwendenden Ballons kann entweder über eine quantitative Messung oder per Augenmaß bestimmt werden. Der passende Ballon soll anschließend mittels Manometer auf den vorgegebenen Druck aufgepumpt und bis zu 1 min im Gefäß belassen werden. Anschließend soll eine Kontrolle unter Durchleuchtung erfolgen, um den Reststenosegrad einschätzen zu können. Bei einer Reststenose $> 30\%$ oder einer erfolgten Dissektion der Gefäßwand ist die nachfolgende Implantation eines Stents angeraten. [Katsanos et al., 2014]

Seit einigen Jahren sind zudem medikamentenbeschichtete Ballons (Drug eluting balloon (DEB)) erhältlich. Als Medikamente werden meist Chemotherapeutika verwendet (v.a. Paclitaxel), die lokal die Zellteilung inhibieren und so eine Restenosierung verhindern sollen. Einige Studien konnten einen Vorteil im Vergleich zu unbeschichteten Stents (auch im Langzeitvergleich) zeigen, jedoch enthält die aktuelle Leitlinie noch keine generelle Empfehlung für den Einsatz solcher beschichteter Ballons. [Tepe et al., 2008] In domo wird ein DEB insbesondere bei Stenosen mit einer Länge $> 5\text{cm}$ verwendet, die durch ihre Länge ein verhältnismäßig höheres Risiko für eine Restenosierung haben.

Stent- Implantation

Bei langstreckigen Stenosen, asymmetrisch geformten Plaques oder einem unzureichenden Ergebnis der Angioplastie kann die Indikation für die Implantation eines Stents gegeben sein. Bezüglich der primären Implantation eines Stents ohne vorher erfolgter Angioplastie ist die Studienlage nicht eindeutig. Einige Studien zeigen eine geringere Restenoserate bei primärer Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen Angioplastie mittels Ballon. [Katsanos et al., 2014] Heutiger

Standard ist der überwiegende Einsatz von selbstexpandierenden Stents aus Nitinol, die eine signifikant höhere Offenheitsrate im Langzeitvergleich zu ballonexpandierbaren Metallstents im Bereich der femoro-poplitealen Strombahn zeigen. Der Stent wird über den Führungsdraht an die Stenosestelle vorgeschoben und unter Durchleuchtungskontrolle freigesetzt. Anschließend muss sowohl nach Stentimplantation als auch bei der Angioplastie noch eine Angiographie des Abstromgebietes erfolgen, um eine Embolie oder Thrombose in den distal gelegenen Gefäßabschnitten ausschließen zu können. [Radeleff, 2013][S.162ff] Um die Gefahr von Thrombosierungen postinterventionell zu verhindern, ist die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Mit den heutigen Stent-Generationen und einer umfangreichen Nachsorge können sehr gute Langzeitergebnisse erzielt werden. Nach einem Jahr liegt die Offenheitsrate bei ungefähr 70 – 80%, nach 3 Jahren noch bei 60 – 70% und nach 5 Jahren sind immer noch die Hälfte der behandelten Gefäßabschnitte offen. [Katsanos et al., 2014]

1.3.3 Beurteilung des Therapieergebnisses

Ein grundsätzliches Problem der Angioplastie und der Implantation eines Stents ist die unzureichende Beurteilbarkeit des Therapieergebnisses. Die Angiographie ermöglicht nur eine planare Darstellung der Gefäßanatomie, aber im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden wie Ultraschall oder MRT keine quantitative Messung der Hämodynamik. Daher kann bei Interventionen die Beurteilung des Therapieerfolges nur visuell durch einen erfahrenen Arzt erfolgen. Dieser kann zum einen die Gefäßdurchmesser vor und nach einer Intervention ermitteln und daraus den verbliebenen Stenosegrad berechnen. Diese Methode wird immer noch als Referenzmethode zur Bestimmung des Stenosegrades gesehen, erlaubt jedoch keinen direkten Rückschluss auf die Hämodynamik. [Guo et al., 2015] Ein Ansatz zur Berücksichtigung der Hämodynamik ist die Bewertung des Kontrastmittelverlaufs in Bildserien vor und nach einer Intervention hinsichtlich der Abflussgeschwindigkeit des Kontrastmittels durch die aufgedehnte Engstelle. Quantitative Messungen mittels Ultraschall oder MRT sind im Rahmen der Intervention nur schwer möglich. [Kostrzewa et al., 2017] Intravaskuläre Druckmessungen in Form des Druckgradienten über die Stenose können hinsichtlich des Therapieerfolges einen Anhaltspunkt geben. Studien konnten jedoch keine Evidenz für die Messmethode zeigen. [Cowling, 2007][S.31f] Die Leitlinien definieren den Behandlungserfolg eher nach der Verbesserung der klinischen Werte. Einen Behandlungserfolg hinsichtlich der Hämodynamik wird hierbei als Verbesserung des ABI um $\geq 0,1$ gegenüber dem präinterventionellen Wert angesehen.

Ebenso wird eine deutliche Verbesserung der subjektiven Symptome des Patienten ebenfalls als Behandlungserfolg gewertet. Beides sind aber Messgrößen, die nicht direkt die veränderte Hämodynamik repräsentieren. [Katsanos et al., 2014] Für die Beurteilung des Ergebnisses einer Intervention wäre es deswegen wünschenswert, über Perfusionsparameter zu verfügen, an denen sich die Veränderungen der Hämodynamik schnell ablesen lassen, um beispielsweise flussrelevante Stenosen oder Gefäßdissektionen beurteilen zu können und ggf. Entscheidungen wie eine zusätzliche Stentimplantation aufgrund objektivierbarer Parameter treffen zu können.

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgabe dieser Dissertation ist es, in einem ersten Schritt mittels Messungen an einem Versuchsaufbau, welcher über ein Gefäßphantom mit unterschiedlichen Stenosegraden verfügt, verschiedene Perfusionsparameter zu erheben und zu evaluieren, inwieweit die Wahl der Analysesoftware, die Art der Auswertung und die Positionierung und die Größe der ROI's Einfluss auf die Ergebnisse haben können. In einem zweiten Schritt sollen die gewonnenen Erkenntnisse anhand von Patientenbeispielen verifiziert und die Tauglichkeit der verschiedenen Perfusionsparameter in vivo untersucht werden. Hierbei soll ebenfalls untersucht werden, inwieweit die Positionierung der ROI's Einfluss auf die Ergebnisse hat und wie eine mögliche spätere Anwendung der Perfusionsparameter in der klinischen Routine praktisch aussehen könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Für die Messungen mit verschiedenen Stenosegraden wird ein selbst entwickelter Versuchsaufbau verwendet. Die Grundintention bei der Entwicklung lag auf einem einfach aufgebauten, flexibel anpassbaren und robusten Versuchsaufbau. Daher wird großteils auf Serien- und Normteile zurückgegriffen. Gleichzeitig sollte der Versuchsaufbau auch in der Lage sein, nicht nur eine konstante Strömung zu ermöglichen, sondern gleichzeitig auch physiologische Bedingungen in Form eines pulsatilen Flusses zu simulieren, wie sie im menschlichen Gefäßsystem vorkommen. Die einzelnen Komponenten des Versuchsaufbaus sind schematisch in Abbildung (1) dargestellt und werden im Folgenden beschrieben. Bei allen Messungen mit diesem Flussphantom wird der gleiche Versuchsaufbau mit dem dargestellten schematischen Aufbau verwendet. Zur Simulation der verschiedenen Stenosegrade wird lediglich das als Messschlauch gekennzeichnete Stück ausgetauscht.

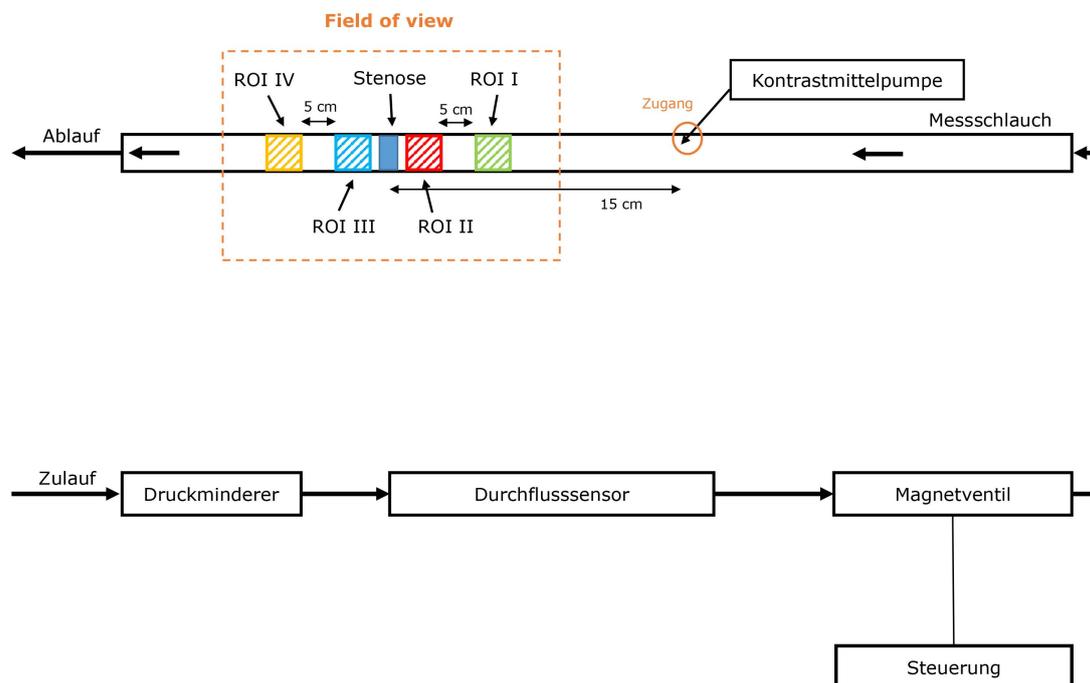


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die Flussrichtung ist durch die dicken schwarzen Pfeile gekennzeichnet.

Wasserversorgung

Die Messungen mit verschiedenen Stenosegraden finden unter Einsatz von iodhaltigem Kontrastmittel statt. Um eine Akkumulation des Kontrastmittels im Messkreislauf zu verhindern, wird der Versuchsaufbau als offenes System konzipiert. Eine weitere wichtige Voraussetzung ist, dass es bei der Simulation eines pulsartigen Flusses nicht zu Druckabfällen im System kommt. Daher wurde die Zulaufstrecke des Versuchsaufbaus über einen handelsüblichen 1/2" Wasserschlauch an einen Wasserhahn angeschlossen. Diese Konfiguration bietet zwei große Vorteile: Zum einen kann auf die Verwendung spezieller teurer Pumpen verzichtet werden, wie sie in Versuchsaufbauten anderer Arbeitsgruppen verwendet wurden. [Markl et al., 2007] Zum anderen bleibt bei der Verwendung der öffentlichen Wasserversorgung der Druckabfall bei Öffnung des Magnetventils größtenteils aus, was bei der Verwendung einer normalen Wasserpumpe der Fall wäre. Das Leitungsnetz (Wasserhahn) liefert je nach Belastungssituation mehrere bar Wasserdruck, welcher für die zu simulierenden Bedingungen zu hoch wäre. Daher befindet sich in der Zulaufstrecke ein handelsüblicher Druckminderer mit einem Absperrventil zur Vorregulation des Wasserflusses. Bei allen Messungen wird der Druck auf 1 bar reduziert. Entsprechend des Wasserzulaufs wird der Abfluss über Schläuche bewerkstelligt, die das Wasser-Kontrastmittelgemisch in den Abfluss leiten.

Durchflusssensor

Zur exakten Einstellung und Reproduzierbarkeit der verschiedenen Messungen ist eine Quantifizierung des Flusses durch den Versuchsaufbau notwendig. Hierzu wird ein Ultraschall-Durchflusssensor (Sick FFU, Sick AG, Waldkirch, Deutschland) verwendet, der laut Prüfzertifikat des Herstellers eine Messgenauigkeit von $\leq 2\%$ und eine Reproduzierbarkeit von $0,5\%$ hat. Bei allen Messungen wird der Fluss bei geöffnetem Magnetventil vorab mittels Absperrventil auf konstante 25ml/s eingestellt, um vergleichbare Bedingungen zu erhalten. Die maximale Flussrate (bei geöffnetem Magnetventil) orientiert sich hierbei an dem maximalen Durchfluss, der zum Beispiel in der Arteria femoralis zu erwarten wäre. [Ehringer et al., 1980] Der Durchflusssensor wird zusammen mit dem Magnetventil als zusammenhängendes Bauteil (siehe Abbildung 2) in den Versuchsaufbau integriert.

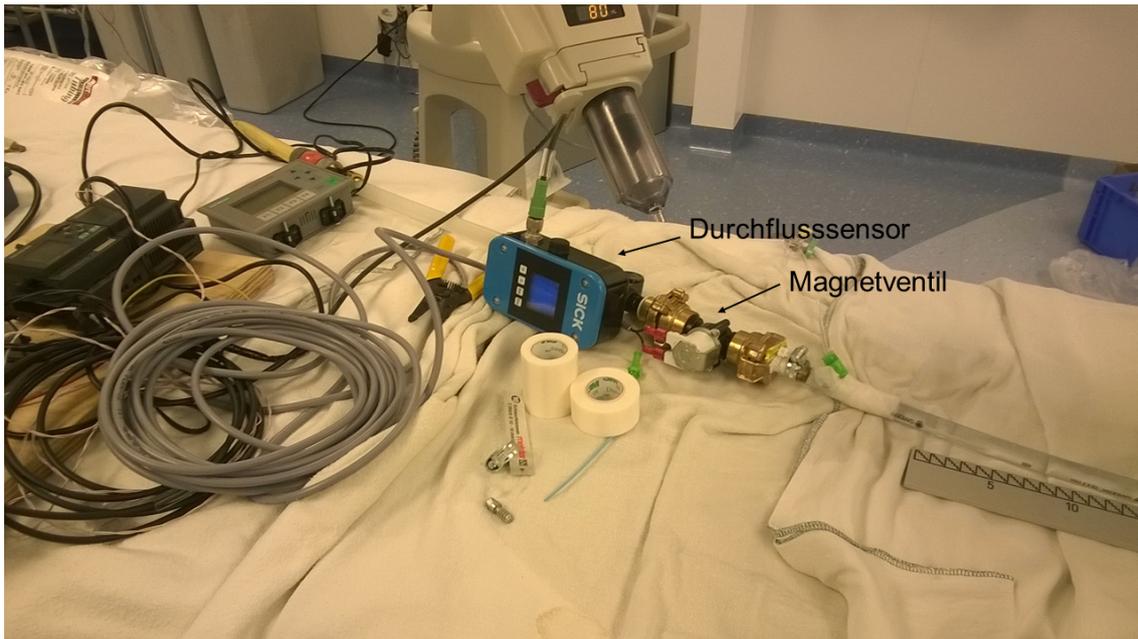


Abbildung 2: Durchflusssensor mit angeschlossenem Magnetventil

Magnetventil

Für die Simulation eines pulsatilen Flusses wird ein handelsübliches Magnetventil R Mini-611 (RPE s.r.l., Carbonate, Italien) verwendet. Das Magnetventil ist im spannungslosen Zustand geschlossen. Bei Anlegen einer 230 Volt Spannung wird das Ventil elektromagnetisch geöffnet. Zur Steuerung des Magnetventils wird eine elektronische Steuerung verwendet, die im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Das Magnetventil ist durch eine Kupplung fest mit dem Durchflusssensor verbunden und wird mit diesem und der Steuerung direkt auf dem Angiographie-tisch außerhalb des Durchleuchtungsbereiches platziert.



Abbildung 3: Magnetventil mit zwei seitlich angebrachten Schlauchkupplungen

Elektronische Steuerung

Zur Steuerung des Magnetventils wird eine Siemens Logo! 7 230RC (Siemens AG, Fürth, Deutschland) verwendet, welche normalerweise in Maschinensteuerungen für industrielle Anwendungen zum Einsatz kommt. Die Siemens Logo! besitzt vier Relaisausgänge und einen eingebauten Pulsgenerator. Für die Programmierung der Relaisausgänge ist eine Software des Herstellers verfügbar, die es ermöglicht, alle Relais unabhängig voneinander zu steuern. Mittels Software wird der Pulsgenerator auf die gewünschten Werte voreingestellt. Dieser erzeugt ein Rechtecksignal und schaltet damit das Relais in einem definierten zeitlichen Intervall zwischen 0 und 1. Bei 0 ist das Relais geöffnet und der Stromkreis des Magnetventils spannungslos. Im Zustand 1 wird der Stromkreis geschlossen und das angeschlossene Magnetventil öffnet sich durch die anliegende Spannung. Die Zeit, in der das Magnetventil geöffnet bzw. geschlossen ist, kann zusätzlich noch direkt mittels Bedienterminal nachjustiert werden. Somit können verschiedene Zykluszeiten und Flussprofile eingestellt werden. Zum Füllen des Systems wird zusätzlich eine Taste des Bedienterminals so implementiert, dass das Magnetventil im Dauerzustand geöffnet ist. Für den Fall einer Leckage des Systems kann das Magnetventil über eine weitere Taste am Bedienterminal geschlossen werden. Die Steuerung und die dazugehörige Verkabelung sind, wie in Abbildung (4) ersichtlich, auf einer Holzplatte montiert und werden ebenfalls direkt auf dem Angiographietisch außerhalb des Strahlenganges platziert.

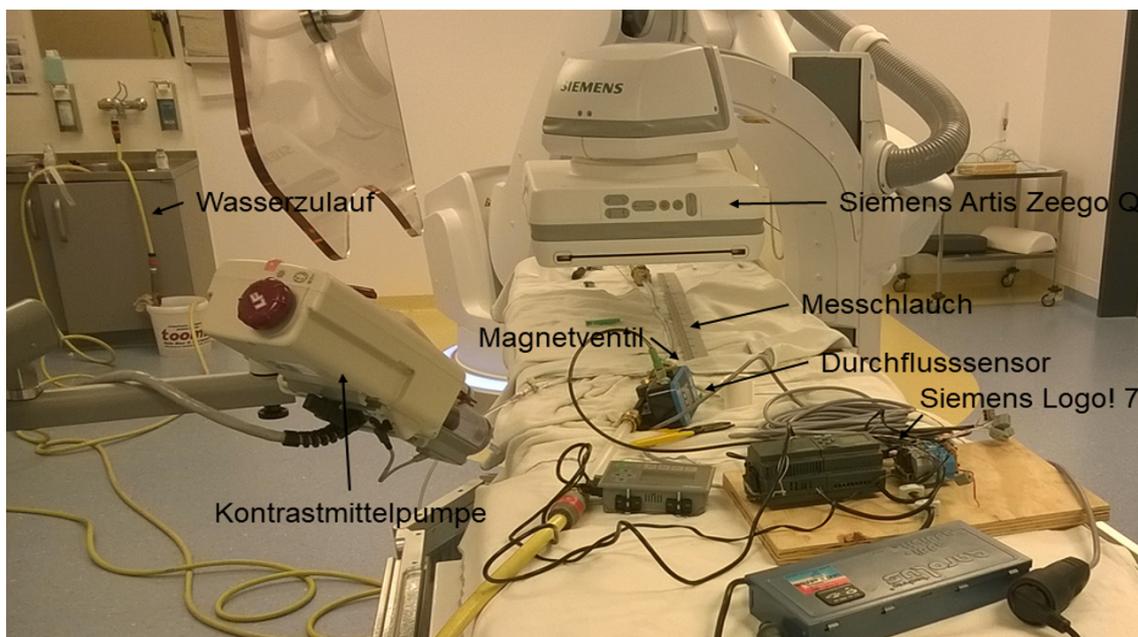


Abbildung 4: Anordnung des Versuchsaufbaus auf dem Angiographietisch

Stenosemodell

Zur Messung verschiedener Stenosegrade werden Schlauchstücke mit unterschiedlichen Lumeneinengungen verwendet. Bei den Schläuchen handelt es sich um PVC-Schläuche mit einem Innendurchmesser von 10mm und einer Länge von ca. 40cm. Der Innendurchmesser orientiert sich hierbei an dem von peripheren Gefäßen wie der Arteria femoralis oder iliaca. Drei der Schlauchstücke sind mit unterschiedlichen Stenosegraden (in Bezug auf die Durchmesserreduktion) versehen (2mm, 4mm und 6mm Innendurchmesser). Dies ergibt somit jeweils eine hochgradige Stenose mit 80% Lumeneinengung, eine mittelgradige Stenose mit 60% Einengung und eine niedriggradige Stenose mit 40% Einengung. Der vierte Messschlauch weist als Referenz keine Lumeneinengung auf. Für die Herstellung der unterschiedlichen Stenosegrade wird die thermoplastische Materialeigenschaft genutzt. Ein Rundmaterial aus Metall mit dem entsprechenden Durchmesser wird im Schlauch platziert. An der vorgesehenen Stenosestelle wird der Schlauch bis zur Verformbarkeit erhitzt. Das erwärmte Metall wird nun mit handelsüblichen Kabelbindern komprimiert, um den vorgegebenen Innendurchmesser definitiv festzulegen. Nach dem Abkühlen bleibt der Kabelbinder an der Stenosestelle, um eine spätere Vergrößerung des Innendurchmessers zu verhindern. Die gesamte Stenoselänge beträgt ca. 25mm, der Bereich mit definiertem Durchmesser ca. 5mm. Herstellungsbedingt kann eine mittige Platzierung der Stenose im Verhältnis zur ursprünglichen Querschnittsfläche nicht garantiert werden, es ist eher von einer unsymmetrischen Positionierung auszugehen. Für die Messung werden die Schlauchstücke in einem hölzernen Rahmen befestigt und mit dem Versuchsaufbau verbunden. Die Kontrastmittelinjektion erfolgt mittels einer klinisch verwendeten Kontrastmittelpumpe (Angiomat Illumena, Liebel-Flarsheim, Cincinnati, OH, USA). Hierfür wird, wie in Abbildung (1) dargestellt, in den Messschlauch vor der Stenose eine 6 French Schleuse (Terumo, Leuven, Belgien) gelegt und mit der Kontrastmittelpumpe konnektiert. Der Abstand zwischen Zugang und Stenose wird so gewählt, dass eine Durchmischung des Wassers mit dem Kontrastmittel erfolgen kann. Untersuchungen mit arteriellem Blut haben gezeigt, dass eine vollständige Durchmischung nach einem Abstand von dem zehnfachen Gefäßdurchmesser erwartet werden kann. [Lieber et al., 2009] Analog dazu wird im vorliegenden Versuchsaufbau ein Abstand zwischen der Spitze des Zugangs und der Stenose von mindestens 15cm gewählt (siehe Abbildung (5)), um eine vollständige Durchmischung des Kontrastmittels zu erreichen.

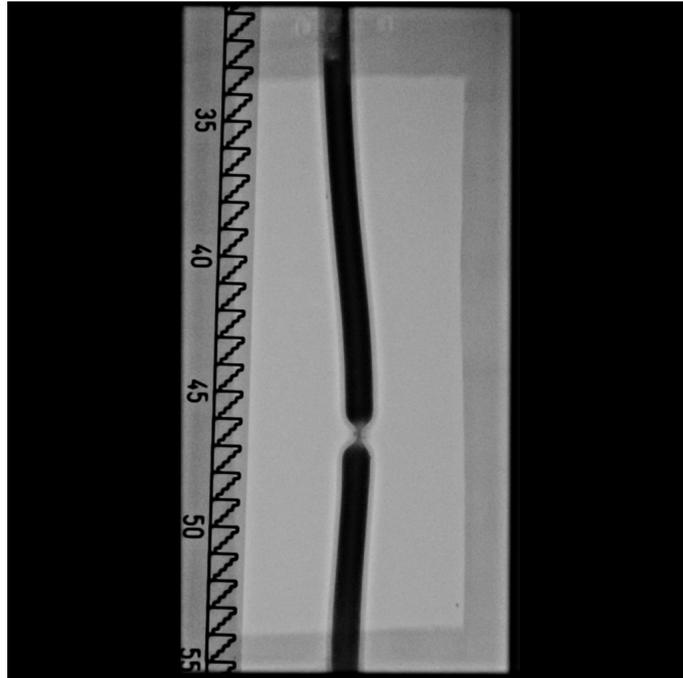


Abbildung 5: Schlauchstück mit Stenose im Bereich des Kabelbinders (Durchleuchtungsbild)

2.2 Patientenkollektiv

Zur klinischen Evaluierung des am Versuchsaufbau angewandten Messverfahrens wurden retrospektiv Datensätze von Patienten ($n = 10$) mit unterschiedlichen Stadien und Ausprägungen der pAVK untersucht. Alle Angiographien fanden in der Abteilung für Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen mittels derselben Angiographieanlage statt (Artis Zeego Q, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Verwendung der retrospektiven Datensätze wurde von der zuständigen Ethik-Kommission unter der Projekt-Nummer 372/2018BO2 genehmigt. Eine Registrierung der Studie fand unter der Nummer DRKS00017813 im Deutschen Register Klinischer Studien statt.

Das Patientenkollektiv umfasst 10 Patienten mit diagnostizierter und symptomatischer pAVK, bei denen eine Indikation zur PTA bestand. Die Patienten waren im Durchschnitt $64,21 \pm 11,67$ Jahre alt und wiesen einen Body-Mass-Index (BMI) von $29,32 \pm 2,16 \text{ kg/m}^2$ auf. Anamnestisch wurde bei der Mehrheit der Patienten ein Diabetes Mellitus erhoben.

Bei acht Patienten wurde eine pAVK im Stadium IIB nach Fontaine erhoben, bei zwei Patienten bestanden schon Weichteilnekrosen, so dass diese dem Stadium

IV zugerechnet wurden. Sechs Patienten hatten einen Verschluss der Arteria femoralis superficialis (AFS), bei vier Patienten war die Arteria poplitea (AP) betroffen. Morphologisch handelte es sich bei fünf Patienten um eine TASC A Läsion, vier Patienten hatten eine TASC B Läsion und ein hatte Patient eine TASC C Läsion.

Die PTA wurde bei neun Patienten mittels DEB durchgeführt, bei sechs Patienten wurde ein Stent implantiert. Alle Interventionen konnten erfolgreich ohne Major-Komplikationen durchgeführt werden. Bei zwei Patienten trat als Minor-Komplikation ein Aneurysma spurium auf, welches durch Kompression zum Stillstand gebracht werden konnte.

2.3 Imaging protocol und Datenakquisition

2.3.1 Messungen mit dem Versuchsaufbau

Parameter Angiographieanlage

Alle Messungen werden mit einer robotergestützten Angiographieanlage (Artis Zeego Q, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), ausgestattet mit einem Flat Panel detector, durchgeführt. [Sie, 2015] Der Kontrastmitteldurchfluss wird mit einer Bildrate von 30/s, einer Röhrenspannung von 56,7kV, einem Röhrenstrom von 13mA und einer Länge von 10s ab Beginn der Injektion aufgezeichnet. Mit einer Bildrate von 30/s wird die geräteseitig größtmögliche Bildrate gewählt, um den Kontrastmittelverlauf so genau wie möglich erfassen zu können. Insgesamt wurden jeweils 20ml Kontrastmittel (Ultravist 370, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) über einen Zeitraum von 1s injiziert. Die Kontrastmittelmengen in der Gefäßphantomstudie ist im Vergleich zur normalen klinischen Routine an diesem Gerät höher, was jedoch dem im Vergleich zu den Patientenuntersuchungen im Durchschnitt größeren Durchmesser und dem veränderten Abfluss geschuldet ist. Jeder der verschiedenen Stenosegrade wird in drei voneinander unabhängigen Durchläufen gemessen, um einen Anhaltspunkt für die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode zu bekommen.

Datenakquisition

Die Datenakquisition und das Post- Processing der Fluoroskopiebilder werden mit zwei verschiedenen Softwares durchgeführt. Zum einen wurde die vom Gerätehersteller vorgesehene Software iFlow (Syngo, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) verwendet, zum anderen die Opensource- Software ImageJ (US National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA). Beide Softwarelösungen

ermöglichen es, ROI's einzuzeichnen und den mittleren Grauwert der Pixel in der definierten ROI zu berechnen. Diese Berechnung kann über die ganzen Bildserien erfolgen, sodass der von der Zeit abhängige mittlere Grauwert als Time-density curve (TDC) dargestellt wird. Im Versuchsaufbau wurde dies jeweils, wie in Abbildung 1 dargestellt, für vier ROI's berechnet. Die ROI's haben die Größe von ungefähr $10\text{mm} \times 10\text{mm}$ und füllen somit den gesamten Schlauchquerschnitt aus. ROI I ist 5cm vor der Stenose platziert, ROI II direkt vor der Stenose, ROI III direkt hinter der Stenose und ROI IV 5cm hinter der Stenose. Die Abstände zwischen den einzelnen ROI's betragen somit ein Vielfaches des Schlauchdurchmessers. Im Schlauchstück ohne Stenose werden die Abstände der einzelnen ROI's zu einem Referenzpunkt entsprechend gleich gewählt. Nach der Festlegung der einzelnen ROI's werden die Durchschnittssignale über die Messdauer mit iFlow und ImageJ erhoben. Bei der Datenakquisition mittels iFlow werden nach Einzeichnen der entsprechenden ROI's die zugehörigen TDC's programmintern ermittelt und nur graphisch auf der Benutzeroberfläche dargestellt. Der zu ermittelnde Messparameter AUC wird automatisch als Relation zu AUC in ROI I angegeben. Eine separate Erhebung des Messparameters AUC entfällt somit. Die Auswertung der TDC's mittels ImageJ liefert hingegen als Ausgabe eine Tabelle mit exakten Signalverläufen in den einzelnen ROI's. Die Speicherung der Signalverläufe erfolgt in Tabellenform mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Um die Abschwächung des Röntgenstrahles durch den Versuchsaufbau und die Inhomogenität des Strahlenfeldes/ Detektors zu beseitigen, werden diese herausgerechnet. Hierzu wird die Datenreihe mittels Korrekturfaktor so angepasst, dass zu Beginn der Messung, an dem sich noch kein Kontrastmittel im Messschlauch befindet, das Signal das Nullniveau erreicht. Diese Anpassung ist wichtig, da bewusst auf die digitale Subtraktion DSA geräteseitig verzichtet wurde, um eine bessere zeitliche Auflösung bei gleichzeitig deutlich niedrigerer Strahlenbelastung zu erhalten. Daher erfolgt die Subtraktion des Störsignals manuell. Die akquirierten TDC's stehen anschließend zur weiteren Verwendung und Erhebung der Messparameter zu Verfügung.

2.3.2 Patientenmessungen

Parameter Angiographieanlage

Die klinischen Angiographien der Patienten wurden alle an derselben Angiographieanlage wie die Messungen mit dem Versuchsaufbau durchgeführt. Bezüglich des Imaging protocols wurde versucht, sich an dem Protokoll der Messungen mit

dem Versuchsaufbau zu orientieren. Die Bildrate betrug ebenfalls 30/s. Bei der Kontrastmittelgabe wurde von der Benutzung einer Kontrastmittelpumpe auf eine manuelle Gabe umgestellt. Dabei wurde darauf geachtet, jeweils die Kontrastmittelmenge und die Geschwindigkeit der Applikation zwischen prae-interventionell und postinterventioneller Aufnahme konstant zu halten, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Auf Grund des Strahlenschutzes wurden die Akquisitionszeiten so kurz wie möglich gehalten.

Datenakquisition

Die Platzierung der ROI's in den Patientenbeispielen erfolgt ebenfalls nach dem gleichen Schema wie bei den Messungen mit dem Versuchsaufbau (siehe Abbildung (6)). Um den kompletten Gefäßdurchmesser besser erfassen zu können, wurden jedoch runde ROI's verwendet. Die definierten Abstände der ROI's können durch die teilweise sehr unterschiedliche Gefäßanatomie nicht immer eingehalten werden, so dass im Einzelfall eine veränderte Positionierung eines ROI's notwendig sein kann. Um störende Einflüsse durch die Gefäßanatomie zu verhindern, wird versucht, wie in Abbildung (6) dargestellt, die ROI's unter Berücksichtigung der vordefinierten Abstände in Bereiche ohne Stenosen oder Gefäßüberlagerungen zu platzieren. Die anschließende Erhebung der TDC's erfolgte nur mittels ImageJ. Der Ablauf des Post-processings erfolgte analog zur Datenverarbeitung der Messungen mit dem Versuchsaufbau.

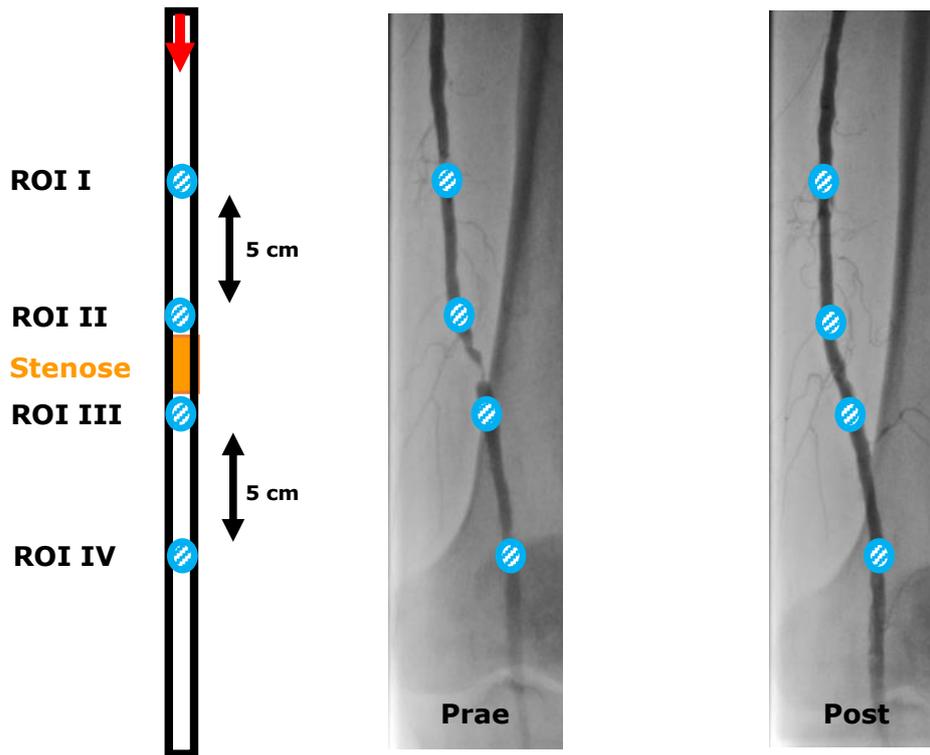


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Positionierung von ROI I- IV

2.4 Messparameter

2.4.1 Messparameter AUC

Messungen mit dem Versuchsaufbau

Nach Erhebung der Signalverläufe (TDC) in den einzelnen ROI's werden zur Analyse die AUC bestimmt. Die AUC ist das Integral der einzelnen Signale in den ROI's über die Zeit, welches für verschiedenen Zeiten erhoben wird. Für die Integration wird das Programm QTI Plot (IONDEV SRL, Bukarest, Rumänien) verwendet. Die Integration erfolgt in Abständen von 2s von 1s bis 7s. Der Startpunkt der Integration ist jeweils der Beginn der Kontrastmittelanflutung (Signalanstieg um mehr als 5% des maximal möglichen Signals). Hierdurch wird verhindert, dass das Rauschen als Signalbeginn in der Auswertung berücksichtigt wird. Um die verschiedenen AUC- Werte anschließend vergleichen zu können, werden die Werte von ROI II- IV in Verhältnis zu ROI I gesetzt.

Die Vorgehensweise bei der Datenanalyse orientiert sich an der Auswertung des Programms iFlow. Dieses Programm ist der herstellereigene Standard bei der Analyse von Angiographiebildern und wird als Vergleich zur bereits vorgestellten

ten Auswertungsmethode verwendet. Die Platzierung der ROI's bei der Analyse mit iFlow erfolgte nach dem gleichen Schema. Eine Modifikation oder Anpassung der Daten mit iFlow fand nicht statt. Sowohl die Auswertung mit ImageJ/ QTI Plot als auch mit iFlow liefern beide Signalkurven und AUC- Werte für verschiedene Zeiten.

Patientenmessungen

Die Ermittlung der AUC's erfolgt bei den Bilddaten der Patienten analog zur Auswertung beim Versuchsaufbau. Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch, dass hier nur eine Integrationszeit verwendet wird. Die Integrationszeit richtet sich hierbei nach der Aufnahmedauer des jeweiligen Patientenfalles. Abhängig vom Stenosegrad und dem Durchflussverhalten des Kontrastmittels kann die Aufnahmedauer unterschiedlich ausfallen. Daher wird bei jedem Patientenfall ermittelt, welche maximale Integrationszeit nach Signalanstieg möglich ist. Entscheidend ist hierbei, dass diese Zeit so lang bzw. kurz gewählt wird, dass die Integrationszeit sowohl im präinterventionellen als auch postinterventionellen Zustand erhoben werden kann, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Integrationszeit richtet sich somit nach der Bildserie mit der kürzeren Aufnahmedauer des jeweiligen Patientenfalles. Bei allen Messungen muss jedoch gewährleistet sein, dass der Kontrastmittel- Peak mit der Integrationszeit ausreichend abgebildet ist.

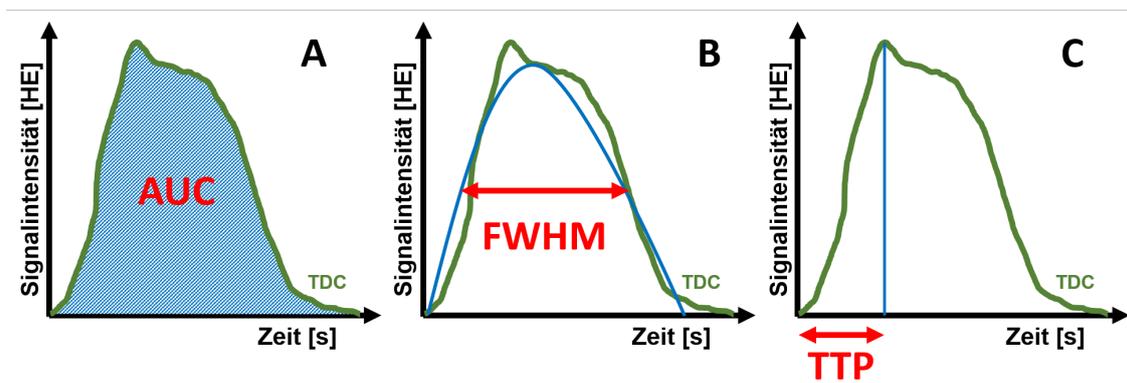


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Messparameter AUC (A), FWHM (B) und des Parameters Time-to-peak (C). Die Berechnung der Messparameter für die Messungen mit dem Versuchsaufbau und den Patientenfällen erfolgte auf Grundlage dieser Darstellung.

2.4.2 Messparameter FWHM

Zur Bestimmung der Breite des Kontrastmittelpeaks der TDC wird der Messparameter Full width at half maximum (FWHM) verwendet. Der Begriff stammt eigentlich aus der Elektrotechnik und beschreibt bei einer sinusförmigen Kurve die Breite der Kurve bei der Hälfte der maximalen Amplitude (siehe Abbildung (7)). Da die TDC's jedoch keinen sinusförmigen Verlauf haben, wird erst ein sogenannter Gauss fit durchgeführt, bei dem versucht wird, die TDC mittels einer Gauss-Kurve am besten zu beschreiben. Als Ergebnis erhält man eine Gauss-Kurve, die eine größtmögliche Übereinstimmung mit der TDC hat und von der nun die FWHM bestimmt werden kann. [Brandt, 2013][S. 115f] Der Parameter FWHM hat in diesem Fall die Dimension einer Zeitdauer mit der Einheit [s]. Die Breite des Kontrastmittelpeaks könnte auch durch Abmessen bestimmt werden, jedoch wäre diese Methode nicht für eine spätere automatische Auswertung geeignet. Die Bestimmung von FWHM eignet sich im Gegensatz dazu für eine standardisierte und automatisierte Datenauswertung, die sich im Rahmen einer Post-processing Software umsetzen lässt.

Da iFlow in der vorliegenden Version die Berechnung von FWHM nicht unterstützt, wird FWHM nur für die mittels ImageJ erhobenen TDC's berechnet. Die Berechnung von FWHM wird mittels des Programmes QTI Plot (IONDEV SRL, Bukarest, Rumänien) durchgeführt, welches den Messparameter FWHM standardmäßig bei einem Gauss fit erhebt. Der ausgegebene Wert wird jeweils zur weiteren statistischen Aufarbeitung entsprechend notiert. Bei den Messungen mit dem Versuchsaufbau werden für alle ROI's bei allen Messungen und Stenosegraden die FWHM erhoben. Analog dazu wird bei jedem Patient ebenfalls in allen ROI's prä- und postinterventionell die FWHM berechnet, um jeweils eine Veränderung in Abhängigkeit des Stenosegrades ermitteln und bewerten zu können. Anschließend findet eine Auswertung mittels U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) statt.

2.4.3 Messparameter TTP

Bei der Applikation des Kontrastmittels sollte die TDC einen schnellen Anstieg mit einer Plateauphase und einem anschließenden Abfall des Signals zeigen. Um den Signalanstieg bezüglich seiner Geschwindigkeit und Dynamik beurteilen zu können, wird der Parameter Time-to-peak (TTP) verwendet (siehe Abbildung (7)). Der Parameter ist hierbei als der Zeitraum definiert, in dem die TDC aus dem Grundrauschen ausgehend bis zu ihrem Maximalwert ansteigt. Durch den

Parameter wird also nicht die Höhe des Peaks erfasst, sondern nur die Geschwindigkeit des Anstiegs. Die TTP wird für die Messungen mit dem Versuchsaufbau sowohl mittels ImageJ als auch iFlow berechnet, bei der Analyse der Patientenfälle erfolgt die Erhebung von TTP nur mittels ImageJ.

Bei der Erhebung von TTP mittels ImageJ wird der Parameter durch manuelle Markierung des Beginns des Anstiegs und des Zeitpunktes, an dem der maximale Signalwert erreicht wird, erfasst und festgehalten. Bei vorhandenen Plateauphasen, die mehrere Peaks haben bzw. bei denen sich erst im Verlauf des Plateaus der Maximalwert einstellt, wird der erste erreichte Maximalwert verwendet. Dadurch soll verhindert werden, dass die Plateauphase mit in die Anstiegsgeschwindigkeit einbezogen wird. Die Bestimmung von TTP wird für alle Messungen mit dem Versuchsaufbau und alle Datensätze der Patienten in jeweils allen der vier ROI's durchgeführt.

Die Auswertung der TTP mittels iFlow erfolgt durch eine automatisierte Funktion des Programmes, welches den Wert ohne manuelle Definition der Datenpunkte erheben kann.

Um einen Einfluss des Stenosegrades bzw. einer Intervention am Patienten auf die TTP beurteilen zu können, werden die Werte anschließend mittels U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) ausgewertet.

2.5 Visualisierung des Kontrastmittelverlaufs

Zur Visualisierung der Strömung im Bereich der Stenose werden zusätzlich einzelne Aufnahmen der Bilderserien verschiedener Stenosegrade mit dem dicom-Bildbearbeitungsprogramm Santesoft Dicom Viewer (Santesoft LTD, Athen, Griechenland) nachbearbeitet. Die normale Fensterung der Bilder erlaubt keinen visuellen Unterschied zwischen den abgebildeten Grauwerten im Stenosebereich. Daher wird bei einzelnen Bildern die Fensterung an die im Stenosebereich vorhandenen Grauwerte angepasst und zudem die Farbskala von der normalen Grauwertskala hin zu einer farbigen Flussskala umgestellt (siehe Abbildung (21)). Bereiche mit höherer Kontrastmittelkonzentration in der Bildebene können von Bereichen mit niedrigerer Konzentration farblich unterschieden werden. Pro Bildserie werden sechs Bilder zu vergleichbaren Zeitpunkten ausgewählt, die den Durchfluss des Kontrastmittels über die Zeit gleichmäßig abdecken sollte.

Insgesamt werden für die Messungen mit dem Versuchsaufbau eine Bildserie mit 80% Stenose und eine mit 0% Stenose ausgewählt. Für die Patientenfälle wird von einem Patienten eine Bildreihe vor der Intervention und eine danach ausge-

wählt, so dass jeweils ein Vergleich zwischen hochgradigen und niedriggradigen Stenosen in vivo und in vitro möglich sein sollte.

2.6 Statistik

Nach Erhebung der verschiedenen Messparameter wird anschließend eine statistische Auswertung vorgenommen. Alle statistischen Berechnungen werden mit dem Programm SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Als grundlegende Auswertung werden zunächst die deskriptiven Parameter berechnet. Diese umfassen zum einen den Mittelwert (mean) der jeweiligen Vergleichsgruppe und die dazugehörige Standardabweichung (SD). Bei den Messungen mit dem Versuchsaufbau werden Gruppen mit identischen Stenosegraden und ROI verglichen. Die Vergleichsgruppen der Patientenfälle bestanden aus identischem Zustand (prä- oder postinterventionell) und derselben ROI. Die nachfolgend beschriebenen Testverfahren werden ebenso wie die deskriptive Statistik jeweils für alle drei Messparameter (AUC, FWHM und TTP) erhoben.

Messungen mit dem Versuchsaufbau

Die berechneten Werte der deskriptiven Statistik bilden ein Lage- und Streuungsmaß und können somit Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen darstellen, jedoch keine Aussage zur Signifikanz zulassen. [Trampisch and Windeler, 2000][Seite 66f] Um signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen feststellen zu können, wird eine One way analysis of variance (ANOVA) durchgeführt. Hierzu wird als weiteres Streuungsmaß der Variationskoeffizient berechnet. Dieser ist definiert als:

$$\text{Variationskoeffizient} = \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}} \quad (4)$$

Er berücksichtigt, dass bei großen Zahlenwerten auch die Streuung zunimmt. Der Koeffizient ist somit unabhängig von Wertebereichen und Maßeinheiten. [Gaus and Muehe, 2014][S. 133] Im weiteren Verfahren werden die Mittelwerte mittels Varianzanalyse verglichen. Das ANOVA-Verfahren untersucht nur eine Einflussgröße. In diesem Fall ist die Einflussgröße der Stenosegrad. Es wird eine Nullhypothese aufgestellt, dass alle Messungen mit unterschiedlichen Stenosegraden (bei gleicher Integrationszeit) den gleichen Mittelwert haben. [Gaus and Muehe, 2014][S. 330f]. Falls die Nullhypothese verworfen wird, kann das ANOVA-Verfahren nicht sagen, zwischen welchen Stenosegraden Unterschiede bestehen.

Daher ist ein post-hoc-Test erforderlich. [Dawson-Saunders and Trapp, 1994][S. 127] Hierfür wird der Tukey-Kramer-Test herangezogen, der paarweise die Mittelwerte miteinander vergleicht und alle möglichen Kombinationen an Mittelwerten berücksichtigt. Es werden jeweils Mittelwertdifferenzen gebildet und diese durch die Standardabweichung dividiert. Als Ergebnis erhält man die sogenannte studentized range. Das Tukey-Kramer-Verfahren ist nun in der Lage zu berechnen, welche studentized ranges signifikant sind. [Gaus and Muche, 2014][S. 420]. Das Signifikanzniveau wird mit einem p-Wert $< 0,05$ gewählt.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen dem Innendurchmesser des Schlauchstückes und der prozentualen Veränderung der Grauwerte wird der nicht-parametrische Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Dieser eignet sich besonders für nicht normalverteilte Messwerte oder Messwerte mit statistischen Ausreißern. Der Korrelationskoeffizient gibt die Stärke der Korrelation in einem normierten Bereich zwischen 0 und 1 bzw. 0 und -1 an.

Patientenmessungen

Bei der statistischen Auswertung der Patientenfälle wird entsprechend dem vorherig beschriebenen Verfahren nach der Erhebung der deskriptiven Daten ebenfalls ein Testverfahren durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zu detektieren. Für diese Analyse wird ein U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der keine Normalverteilung der Werte voraussetzt. Dieser Test untersucht die Nullhypothese, dass sich die Verteilung der Ergebnisse von der Behandlung mit der Verteilung nach der Behandlung bezogen auf die entsprechende ROI nicht unterscheidet. Als Signifikanzlevel wird ebenfalls ein p-Wert $< 0,05$ gewählt. [Hilgers et al., 2007][S. 166f]

3 Ergebnisse

3.1 Messungen mit dem Versuchsaufbau

3.1.1 Ergebnisse AUC

Um einen Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Veränderung der AUC feststellen zu können, wurde AUC für ROI II-IV als relative Abweichung von ROI I für jede Messung mit dem Programm ImageJ erhoben. Der Einfluss der Integrationszeit auf den Messwert AUC wurde untersucht, indem verschieden lange Integrationszeiten in 2s- Abständen, beginnend von 1s bis 7s, untersucht wurden. Ergebnisse der ANOVA- Analyse sind in Tabelle (5) dargestellt. In ROI II konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stenosegraden festgestellt werden, unabhängig von der Länge der Integrationszeit. Es lässt sich aber erkennen, dass mit zunehmender Integrationszeit und mit ansteigendem Stenosegrad die Werte für AUC von positiven Abweichungen hin zu negativen Abweichungen abfallen (19,88% ($\pm 5.61\%$) bei 0% Stenose und $-11,07\%$ ($\pm 2.92\%$) bei 80% Stenose). In ROI III und IV konnten hingegen deutliche Veränderungen zwischen den Stenosegraden für Integrationszeiten von 3s, 5s und 7s gefunden werden. Der Post- hoc- Test für ROI III zeigt signifikante Unterschiede zwischen der Referenzstenose und allen anderen Stenosegraden ($p = 0,0003$ und $p = 0,03$) für die Integrationszeiten 5s und 7s. Bei einer Integrationszeit von 3s konnte auch ein Unterschied zwischen der Referenzstenose (0%) und der 80%- Stenose gezeigt werden ($p = 0,003$). Für ROI IV konnten signifikante Unterschiede zwischen der Referenzstenose und den Stenosegraden 60% und 80% für eine eine Integrationszeit von 3- 7s nachgewiesen werden (p - Wert zwischen 0,0008 – 0,0478). Des Weiteren konnten relevante Änderungen von AUC zwischen den Stenosegraden 40% und 80% festegestellt werden (p - Wert zwischen 0,0202 – 0,0484), jedoch nicht für die 40% und 60% Stenose.

Für die Ergebnisse des Messparameters AUC (berechnet mittels ImageJ) wurden die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Es zeigt sich, dass mit zunehmender Integrationszeit starke Korrelationen zwischen Stenosegrad und Änderung des Messwertes AUC zu finden sind. Signifikante und starke Korrelationen lassen sich für alle untersuchten ROIs nachweisen. Die stärkste Korrelation lässt sich in ROI IV für eine Integrationszeit von 5s und 7s finden ($\rho = -0,928$).

In Tabelle (6) sind die Ergebnisse für den Messparameter AUC (berechnet mittels iFlow) dargestellt. Die Werte für den Messparameter AUC wurden entsprechend

der Auswertung mittels ImageJ ebenfalls für die gleichen Integrationszeiten von 1s bis 7s erhoben. Die Ergebnisse lassen keine klaren Tendenzen oder Zusammenhänge erkennen. Für ROI II lassen sich signifikante Unterschiede für eine Integrationszeit von 5s und 7s feststellen. Die Werte für AUC verringern sich ausgehend von der Referenzstenose von 15% ($\pm 3\%$) auf $-17,67\%$ ($\pm 11,68\%$). In ROI III lassen sich signifikante Unterschiede für eine Integrationszeit von 1s, 5s und 7s nachweisen, jedoch nicht für 3s. Ein entsprechender relativer Abfall des Messparameters AUC kann für eine Integrationszeit von 5s und 7s ($23,33\%$ ($\pm 5,77\%$)) zu $-15,67\%$ ($\pm 9,45\%$) beobachtet werden. Für ROI IV konnten nur signifikante Unterschiede für eine Integrationszeit von 1s nachgewiesen werden, jedoch nicht für längere Integrationszeiten. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman ergab ähnliche Ergebnisse wie die Auswertung mittels ImageJ. Für eine Integrationszeit von 5s und 7s ergaben sich mittlere bis hohe Korrelationskoeffizienten von $\rho = 0,3947$ und $\rho = 0,5877$ zwischen der Auswertung mittels ImageJ und iFlow. Für die Auswertung mittels iFlow an sich ergaben sich keine nachvollziehbaren Korrelationen für eine Integrationszeit von 1s oder 3s. Hohe Korrelationen konnten nur für eine Integrationszeit von 5s oder 7s in ROI II ($\rho = 0,6921$ bzw. $\rho = 0,7692$) und ROI III ($\rho = 0,7163$ bzw. $r_{\text{ho}} = 0,8436$) gefunden werden. Für ROI IV konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.

Tabelle (7) und Abbildung (23) demonstrieren den Einfluss der ROI- Größe auf den Wert von AUC. Grundlage der Berechnungen waren jeweils ein Datensatz ohne Stenose und ein Datensatz mit einer hochgradigen 80% Stenose. Die Größe der ROI wurde ausgehend vom Durchmesser des Schlauches (10mm) in 2 mm- Schritten von $10\text{mm} \times 10\text{mm}$ auf $4\text{mm} \times 4\text{mm}$ reduziert. Die Änderungen von AUC wurden im Verhältnis zur ursprünglichen ROI- Größe $10\text{mm} \times 10\text{mm}$ gesetzt. Die Ergebnisse zeigen zwei verschiedene Tendenzen. Bei der 0% Stenose ergibt sich ein deutlicher Anstieg um bis zu 50% vom Ursprungswert mit abnehmender ROI- Größe unabhängig von der ROI- Positionierung. Die 80% Stenose zeigt in ROI I einen deutlichen Anstieg von AUC um bis zu 27% bei abnehmender ROI- Größe. In ROI II-IV fällt dieser Anstieg deutlich geringer aus bzw. ist in ROI IV vernachlässigbar klein über alle ROI- Größen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Anova Analyse für AUC in ROI II-IV, berechnet mit ImageJ. Verschiedene Integrationszeiten mit der prozentualen Abweichung von der Referenz (ROI I) wurden für ROI II- IV ermittelt. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante p- Werte sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2018]

ROI	Zeit [s]	0% Stenose	40% Stenose	60% Stenose	80% Stenose	p-Wert
II						
	1	-2,87% (±4,85%)	0,35% (±20,6%)	-0,71% (±8,16%)	-9,99% (±6,56%)	0,71
	3	18,67% (±3,2%)	10,81% (±14,4%)	9,68% (±4,69%)	-2,73% (±4,09%)	0,1
	5	21,12% (±5,34%)	11,8% (±17,03%)	10,57% (±11,93%)	-7,87% (±2,93%)	0,06
	7	19,88% (±5,61%)	13,59% (±19,26%)	11,17% (±13,78%)	-11,07% (±2,92%)	0,06
III						
	1	-7,25% (±3,11%)	-12,64% (±20,74%)	-6,06% (±19,66%)	6,13% (±20,83%)	0,62
	3	26,06% (±3,41%)	11,73% (±10,22%)	10,73% (±4,39%)	0,24% (±1,87%)	0,0048*
	5	29,75% (±4,34%)	7,84% (±11,3%)	8,49% (±1,37%)	-9,18% (±1,63%)	0,0004*
	7	28,09% (±5,65%)	5,5% (±12,78%)	7,59% (±0,97%)	-13,79% (±2,2%)	0,0007*
IV						
	1	-13,39% (±9,4%)	-16,16% (±18,65%)	-19,03% (±26,63%)	-31,68% (±11,1%)	0,62
	3	39,38% (±5,63%)	30,32% (±15,58%)	12,51% (±9,96%)	3,52% (±6,37%)	0,0094*
	5	46,78% (±8,27%)	25,94% (±15,81%)	9,89% (±6,81%)	-5,64% (±6,1%)	0,0012*
	7	46,75% (±9,57%)	23,33% (±17,65%)	8,22% (±4,69%)	-10,86% (±6,13%)	0,0011*

Tabelle 6: Ergebnisse der Anova Analyse für AUC in ROI II-IV, berechnet mit iFlow. Verschiedene Integrationszeiten mit der prozentualen Abweichung von der Referenz (ROI I) wurden für ROI II- IV ermittelt. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante p- Werte sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2018]

ROI	Zeit [s]	0% Stenose	40% Stenose	60% Stenose	80% Stenose	p-Wert
II						
	1	-18,67% (±17,67%)	-6% (±9,72%)	-5,33% (±4,51%)	-47% (±44,19%)	0,1264
	3	6,67% (±3,21%)	10,54% (±6,33%)	7,67% (±3,06%)	-10% (±18,529%)	0,1608
	5	12,67% (±2,31%)	6,33% (±2,52%)	10% (±4,36%)	-13% (±12,66%)	0,0061*
	7	15% (±3%)	5% (±1,73%)	9% (±4,36%)	-17,67% (±11,68%)	0,0013*
III						
	1	-28,67% (±30,62%)	-5,33% (±6,11%)	-11% (±11,79%)	-65,67% (±39,5%)	0,0474*
	3	8% (±9,64%)	19,67% (±26,39%)	12% (±4,58%)	3,33% (±17,9%)	0,5835
	5	18,67% (±6,65%)	11% (±8,66%)	12,67% (±4,51%)	-0,67% (±12,1%)	0,02*
	7	23,33% (±5,77%)	5,33% (±8,39%)	10,33% (±4,04%)	-15,67% (±9,45%)	0,0012*
IV						
	1	-73,33% (±19,63%)	-13,67% (±18,9%)	-4% (±11,53%)	-78,33% (±31,47%)	0,0048*
	3	-23,67% (±8,14%)	26,67% (±42,4%)	12,33% (±13,8%)	5,33% (±13,33%)	0,1422
	5	-3,67% (±5,51%)	22,33% (±31,01%)	15% (±15,13%)	1,67% (±11,93%)	0,3526
	7	4,33% (±4,93%)	16% (±28,51%)	13% (±13,45%)	-5,67% (±9,71%)	0,4322

Tabelle 7: Ergebnisse der Berechnung von AUC für verschiedene ROI- Größen, die jeweils für denselben Datensatz an der gleichen Position mittels ImageJ bestimmt werden. Die relative Abweichung zur Referenz 10mm x 10mm ist angegeben. [Ghibes et al., 2018]

Stenosegrad ROI [%]		10 mm AUC/REF	8mm AUC/ REF	6mm AUC/REF	4mm AUC/ REF
80	1	1,00	1,07	1,18	1,27
80	2	1,00	1,04	1,06	1,06
80	3	1,00	1,02	1,05	1,12
80	4	1,00	1,04	1,05	1,01
0	1	1,00	1,12	1,25	1,48
0	2	1,00	1,16	1,34	1,48
0	3	1,00	1,18	1,28	1,36
0	4	1,00	1,18	1,33	1,37

3.1.2 Ergebnisse FWHM

Tabelle (8) und Abbildung (8) präsentieren die Ergebnisse für die statistische Auswertung des Messparameters FWHM, welcher jeweils für alle Stenosegrade und ROI´s mittels ImageJ ermittelt wurde. Die ANOVA- Analyse zeigt für ROI II-IV signifikante Unterschiede zwischen den Stenosegraden an, jedoch nicht für ROI I. Generell lässt sich aber feststellen, dass die Werte für AUC mit steigendem Stenosegrad zu sinken scheinen. In ROI IV weisen die Referenzstenosen einen mittleren Wert für FWHM von $1,347_s(\pm 0,094_s)$ auf, wohingegen die 80% Stenosen einen mittleren Wert von $1,085_s(\pm 0,058_s)$ zeigen. Der Post-hoc-Test zeigte jedoch keine sinnvollen und relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stenosegraden. Einzig in ROI II konnten signifikante Änderungen zwischen der Referenzstenose und allen anderen Stenosegraden gefunden werden ($p = 0,001 - 0,005$). ROI III und IV zeigten nur in einzelnen Untergruppen signifikante Unterschiede, jedoch waren diese nicht zwischen niedrig- und hochgradigen Stenosen zu finden.

Tabelle 8: Ergebnisse der Anova Analyse für FWHM in ROI I-IV, berechnet mit ImageJ. FWHM wurde für alle Messungen und in allen ROI's erhoben. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen Stenosegrad und FWHM für die jeweiligen ROI's sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2018]

ROI	0% Stenose	40% Stenose	60% Stenose	80% Stenose	p- Wert
I	0,919s (±0,092s)	0,905s (±0,137s)	0,875s (±0,114s)	0,854s (±0,018s)	0,860
II	1,163s (±0,809s)	0,865s (±0,086s)	0,803s (±0,086s)	0,856s (±0,022s)	0,001*
III	1,254s (±0,835s)	1,130s (±0,181s)	0,772s (±0,383s)	1,007s (±0,454s)	0,003*
IV	1,347s (±0,094s)	1,193s (±0,199s)	0,819s (±0,026s)	1,085s (±0,058s)	0,003*

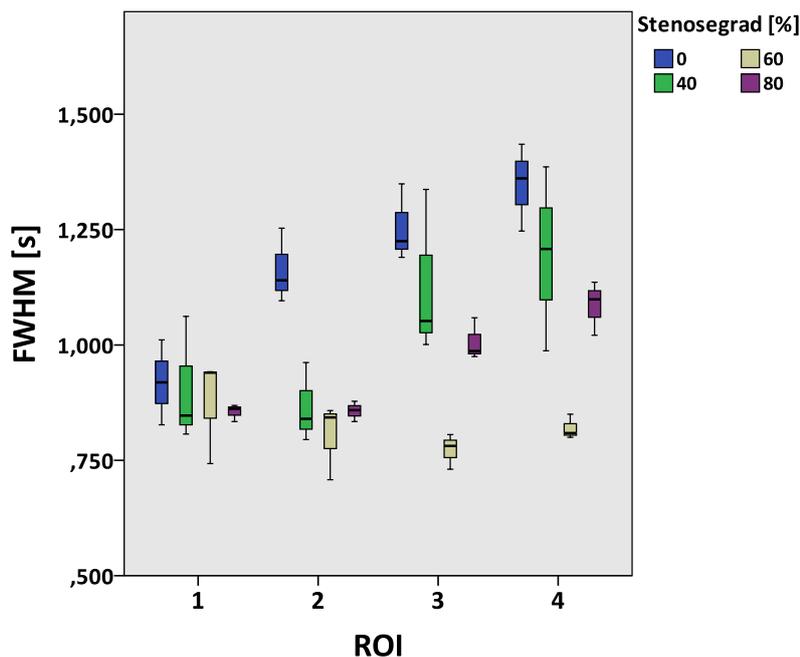


Abbildung 8: Der Boxplot zeigt die Veränderungen von FWHM bei Änderungen des Stenosegrades. Die Berechnung der Werte für FWHM erfolgte mittels ImageJ. [Ghibes et al., 2018]

3.1.3 Ergebnisse TTP

Als dritter Messparameter wurde TTP für alle Stenosegrade und ROI's sowohl mit der Software ImageJ als auch mit iFlow ermittelt. In Tabelle (9) und in Abbildung (9) sind die Ergebnisse für TTP ersichtlich, die mittels ImageJ erhoben wurden. Es konnten in keinem ROI signifikante Unterschiede zwischen den Stenosegraden nachgewiesen werden. Dennoch lässt sich ein Anstieg der TTP mit zunehmendem Stenosegrad in ROI II bis IV beobachten, der statistisch jedoch nicht relevant ist. In ROI IV steigt TTP beispielsweise von $0,69s(\pm 0,42s)$ (Referenzstenose) auf $0,84s(\pm 0,05s)$ (80% Stenose) an, bei einem p-Wert von 0,105.

Tabelle (10) und Abbildung (10) stellen die Ergebnisse des Messparameters TTP für die Auswertung mit der Software iFlow dar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Stenosegraden wurden für ROI II und III nachgewiesen ($p = 0,011$ bzw. $p = 0,010$). Mit zunehmendem Stenosegrad können hierbei niedrigere Werte für TTP beobachtet werden. Die Post-hoc-Analyse ergab keine sinnvollen Zusammenhänge zwischen den Stenosegraden. In ROI II und III konnten signifikante Unterschiede zwischen der Referenzstenose und der 40%

Stenose beobachtet werden, in ROI III zudem zwischen der 40% Stenose und 80% Stenose.

Tabelle 9: Ergebnisse der Anova Analyse für Time to peak in ROI I-IV, berechnet mit ImageJ. TTP wurde für alle Messungen und in allen ROI's erhoben. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen dem Stenosegrad und der TTP für die jeweiligen ROI's sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2018]

ROI	0% Stenose	40% Stenose	60% Steno- se	80% Stenose	p- Wert
I	0,65s (±0,39s)	0,39s (±0,20s)	0,52s (±0,28s)	0,51s (±0,25s)	0,745
II	0,66s (±0,37s)	0,35s (±0,27s)	0,56s (±0,29s)	0,73s (±0,26s)	0,495
III	0,66s (±0,37s)	0,36s (±0,32s)	0,85s (±0,26s)	0,87s (±0,68s)	0,178
IV	0,69s (±0,42s)	0,33s (±0,25s)	0,93s (±0,20s)	0,84s (±0,05s)	0,105

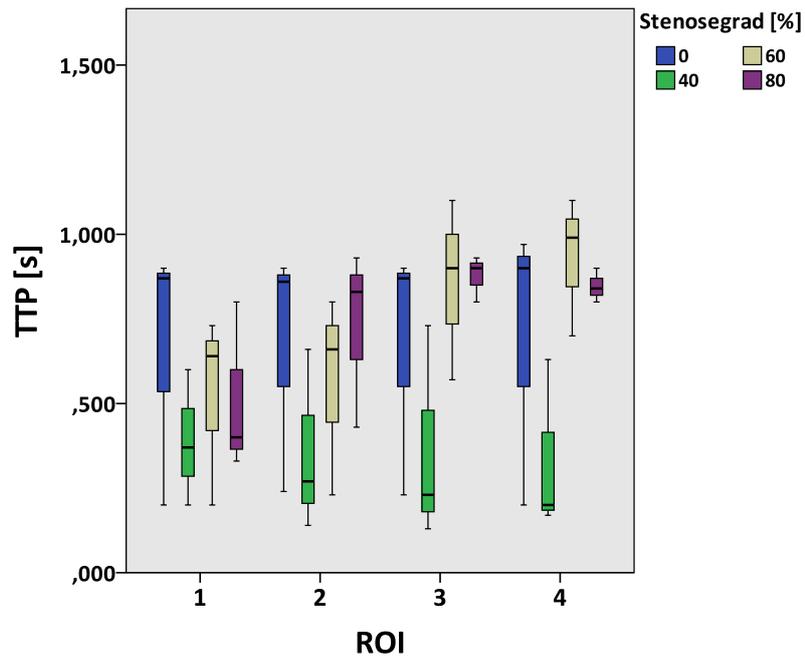


Abbildung 9: Der Boxplot zeigt die Änderungen der TTP bei unterschiedlichen Stenosegraden. Die Werte für TTP wurden mittels ImageJ erhoben. [Ghibes et al., 2018]

Tabelle 10: Ergebnisse der Anova Analyse für TTP in ROI I-IV, berechnet mit iFlow. TTP wurde für alle Messungen und in allen ROI's erhoben. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen dem Stenosegrad und der TTP für die jeweiligen ROI's sind gekennzeichnet.[Ghibes et al., 2018]

ROI	0% Stenose	40% Stenose	60% Stenose	80% Stenose	p- Wert
I	0,95s (±0,20s)	0,71s (±0,08s)	0,75s (±0,08s)	0,79s (±0,19s)	0,308
II	1,30s (±0,14s)	0,69s (±0,27s)	0,92s (±0,07s)	0,89s (±0,04s)	0,011*
III	1,30s (±0,14s)	0,69s (±0,27s)	1,09s (±0,12s)	1,20s (±0,35s)	0,010*
IV	1,58s (±0,19s)	0,99s (±0,55s)	1,27s (±0,27s)	1,29s (±0,07s)	0,263

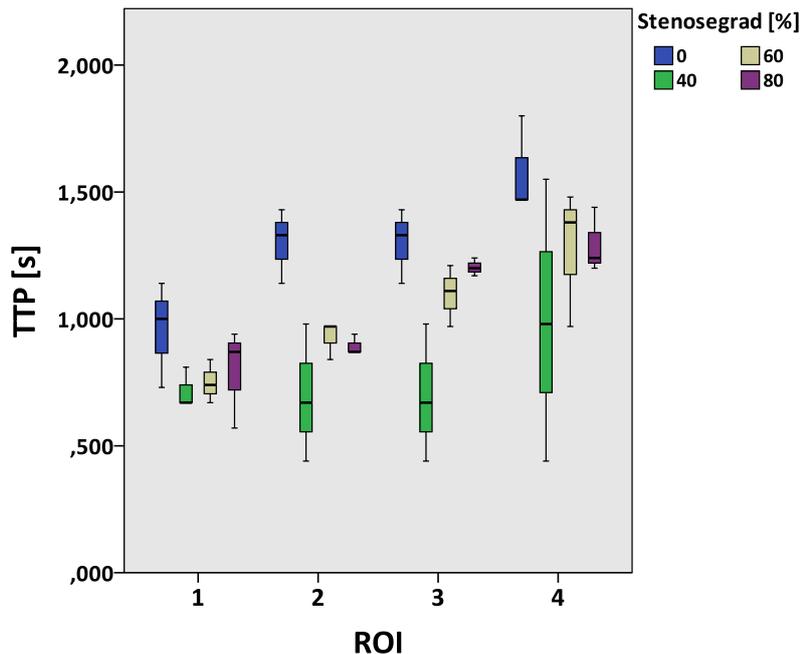


Abbildung 10: Der Boxplot zeigt die Änderungen der TTP bei unterschiedlichen Stenosegraden. Die Werte für TTP wurden mittels iFlow erhoben. [Ghibes et al., 2018]

3.2 Patientenmessungen

3.2.1 Ergebnisse AUC

Die Auswertung der Patientendaten bezüglich des Messparameters AUC erfolgte analog zur Auswertung der Messungen mit dem Versuchsaufbau, jedoch wurden die Messwerte wie auch für die beiden anderen Messparameter (FWHM und TTP) nur mittels des Programmes ImageJ bestimmt. Tabelle (11) und der zugehörige Boxplot (Abbildung 11) zeigen die Ergebnisse des Messparameters AUC für die jeweilige Messung vor und nach der Intervention. In ROI II proximal der Stenose konnten keine statistisch relevanten Änderungen festgestellt werden. ROI III und IV zeigen präinterventionell negative Abweichungen im Verhältnis zu ROI I, postinterventionell hingegen deutliche positive Abweichungen.

Eine statistisch signifikante Veränderung konnte für ROI IV nachgewiesen werden ($-32,16\% \pm 45,72\%$) zu $28,68\% (\pm 53,13\%)$, $p = 0,003$). Bezüglich der Korrelation zwischen der prozentualen Abweichung vor und nach der Intervention konnte eine hohe Korrelation in ROI IV ($\rho = -0,659$, $p = 0,002$) verzeichnet werden, keine signifikanten Korrelationen in ROI III ($\rho = -0,382$, $p = 0,097$) und

ROI II ($\rho = -0,139$, $p = 0,560$).

Bei vier von zehn Patienten erfolgte nach einer Ballon-Angioplastie zusätzlich eine Stent-Implantation, verbunden mit einer weiteren angiographischen Kontrolle. Entsprechende Ergebnisse der Einzelauswertung sind in Abbildung (12) dargestellt. Bei drei von vier Patienten kann ein Anstieg von AUC sowohl nach der Ballon-Angioplastie als auch nach der Stent-Implantation beobachtet werden, jedoch zeigt nur ein Patient (Patient 10) einen deutlichen Anstieg von AUC zwischen den Behandlungsschritten ($-63,52\% / -30,81\% / -8,59\%$). Bei Patient 2 und 6 sind insgesamt auch deutliche Anstiege von AUC festzustellen, zwischen der Ballon-Angioplastie und der Stent-Implantation bewegt sich der Anstieg von AUC jedoch nur im Bereich von wenigen Prozentpunkten.

Tabelle 11: Ergebnisse der statistischen Analyse für die AUC in ROI II-IV, berechnet mit ImageJ. Die AUC wird für ROI I-IV als prozentuale Abweichung zur Referenz (ROI I) angegeben. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante p- Werte sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2020]

ROI	AUC präinterventionell	AUC postinterventionell	p- Wert
2	17,01%(±25,67%)	12,74%(±33,80%)	0,579
3	-7,41%(±55,0%)	24,69%(±43,10%)	0,105
4	-32,16%(±45,72%)	28,68%(±53,13%)	0,003*

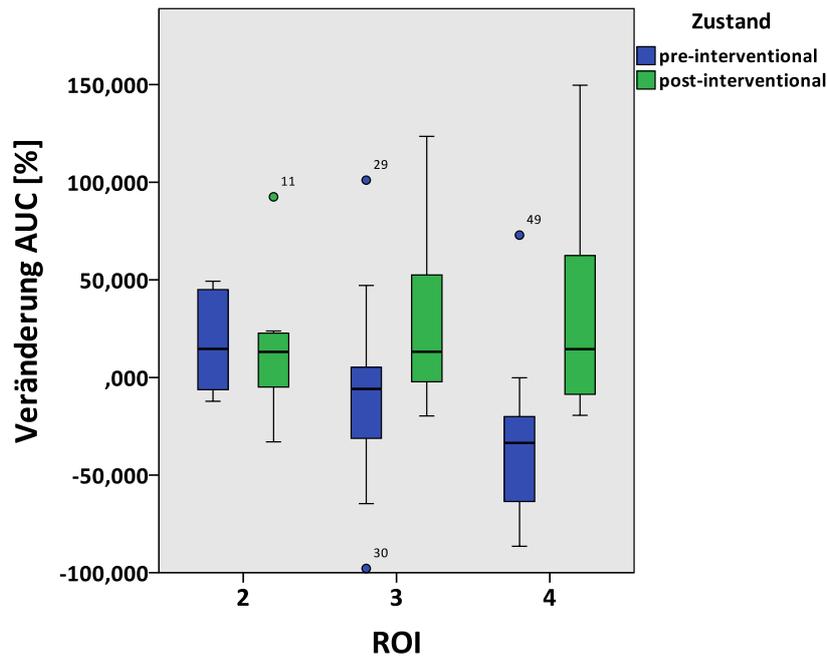


Abbildung 11: Der Boxplot zeigt die prozentualen Änderungen des Messparameters AUC zwischen dem Zustand vor (blau) und nach (grün) der Intervention bezogen auf ROI I als Referenz. [Ghibes et al., 2020]

Tabelle 12: AUC- Werte in ROI IV (im Verhältnis zur jeweiligen ROI I) mehrerer Patienten, bei denen nach erfolgter Ballon- Angioplastie zur Beseitigung von Residualstenosen eine Stent- Implantation stattfand. [Ghibes et al., 2020]

Patient	AUC präinterventionell	AUC nach Ballon Angioplastie	AUC nach Stent- Implantation
1	72, 89%	16, 42%	17, 79%
2	-24, 64%	59, 05%	62, 41%
6	-57, 00%	12, 77%	11, 11%
10	-63, 52%	-30, 81%	-8, 59%

3.2.2 Ergebnisse FWHM

Die Ergebnisse des Messparameters FWHM sind in Tabelle (13) und im Boxplot (Abbildung 12) dargestellt. In allen vier untersuchten ROI's kann eine Verkürzung von FWHM postinterventionell festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann jedoch nur in ROI III und IV festgestellt werden ($2,93s(\pm 1,05s)$ zu $1,87s(\pm 0,81s)$, $p = 0,015$ in ROI IV). In ROI III fallen die deskriptiven Werte

(16,69s($\pm 35,14$ s) zu 1,78s($\pm 0,81$ s) deutlich größer aus, was aber einem Ausreißer geschuldet ist (siehe Abbildung (12)). Eine hohe Korrelation konnte in ROI IV nachgewiesen werden ($\rho = -0,555$, $p = 0,011$), in ROI III eine mittlere Korrelation ($\rho = -0,486$, $p = 0,03$). Abgesehen von einem Ausreißer in ROI III präinterventionell kann insgesamt beobachtet werden, dass FWHM mit zunehmendem Abstand zur Injektionsstelle ansteigt.

Tabelle 13: Ergebnisse der statistischen Analyse für FWHM, berechnet mit ImageJ. Die FWHM werden für die ROI's I- IV berechnet und zwischen dem Zustand prä- und postinterventionell verglichen. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante p- Werte sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2020]

ROI	FWHM präinterventionell	FWHM postinterventionell	p- Wert
1	1,95s($\pm 0,66$ s)	1,53s($\pm 0,75$ s)	0,089
2	2,19s($\pm 0,64$ s)	1,69s($\pm 0,78$ s)	0,105
3	13,69s($\pm 35,14$ s)	1,78s($\pm 0,79$ s)	0,035*
4	2,93s ($\pm 1,05$ s)	1,87s($\pm 0,81$)	0,015*

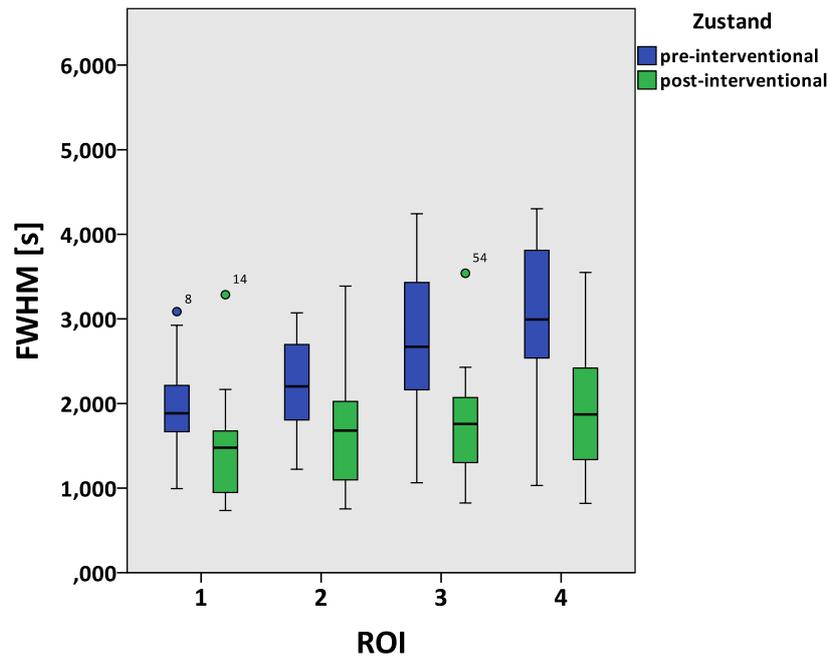


Abbildung 12: Der Boxplot zeigt die Änderungen des Messparameters FWHM zwischen dem Zustand vor (prae) und nach (post) der Intervention für die verschiedenen ROI's. [Ghibes et al., 2020]

3.2.3 Ergebnisse TTP

Tabelle (14) und Abbildung (13) listen die Ergebnisse des Messparameters TTP auf. Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen prä- und postinterventionell konnte nur für ROI IV gefunden werden ($2,43s(\pm 0,88s)$ zu $1,45s(\pm 0,48s)$, $p = 0,009$). ROI IV zeigt zudem eine hohe und signifikante Korrelation ($\rho = -0,590$, $p = 0,006$). Eine mittlere Korrelation konnte in ROI III gefunden werden ($\rho = -0,434$, $p = 0,056$), wohingegen ROI I und II keine Korrelation zeigten. Neben der Verkürzung von TTP durch die Intervention bezogen auf dieselbe ROI zeigen die Ergebnisse zudem, dass die Mittelwerte von TTP zwischen ROI I und IV sowohl prä- als auch postinterventionell mit zunehmendem Abstand zur Injektionsstelle des Kontrastmittels ansteigen.

Tabelle 14: Ergebnisse der statistischen Analyse für TTP, berechnet mit ImageJ. Die TTP wird für die ROI's I- IV berechnet und zwischen dem Zustand prä- und postinterventionell verglichen. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind angegeben. Signifikante p- Werte sind gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2020]

ROI	TTP präinterventionell	TTP postinterventionell	p- Wert
1	1,26(±0,75)	0,82(±0,41)	0,280
2	1,32(±0,77)	1,11(±0,53)	0,631
3	2,07(±0,78)	1,40(±0,58)	0,063
4	2,43(±0,88)	1,45(±0,48)	0,009*

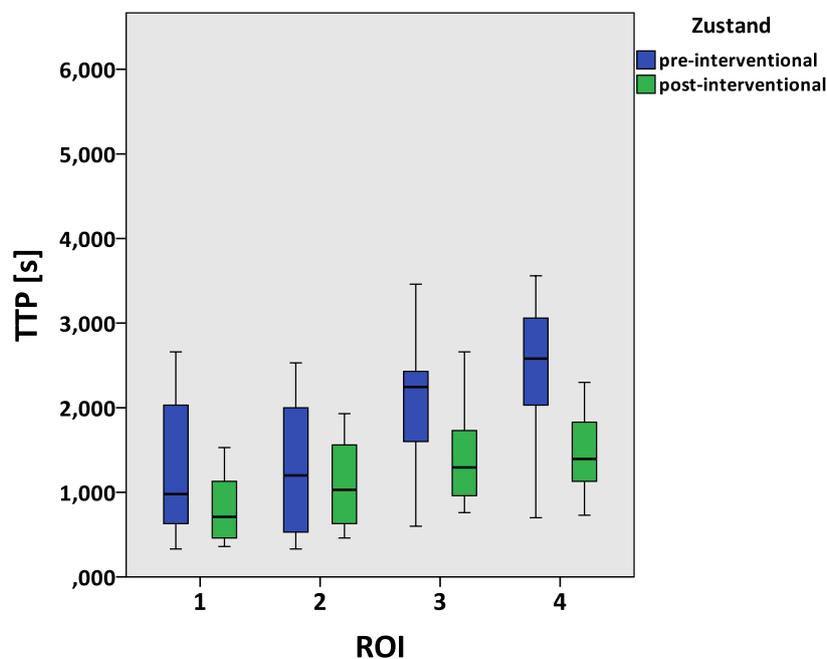


Abbildung 13: Der Boxplot zeigt die Änderungen des Messparameters TTP zwischen dem Zustand vor (blau) und nach (grün) der Intervention für die verschiedenen ROI's. [Ghibes et al., 2020]

3.2.4 Einzeldarstellung der Messwerte in ROI IV

Tabelle (15) stellt die individuellen Veränderungen der verschiedenen Messparameter (AUC, FWHM und TTP) in ROI IV für den Zustand prä- und postinterventionell für jeden untersuchten Patienten ($n = 10$) dar. Diese Daten bilden ebenso

die Grundlage für die bereits aufgeführte statistische Betrachtung der einzelnen Messparameter. Aus dieser Einzeldarstellung ist ersichtlich, dass bei neun von zehn Patienten nach der Intervention bei mindestens einem Messparameter eine deutliche Verbesserung feststellbar ist. Eine Verbesserung wurde hierbei als eine Veränderung des postinterventionellen Wertes gemäß der erwarteten Tendenz gewertet. Beim Messparameter AUC entspricht dies einer prozentualen Verkleinerung der negativen Abweichung hin zu positiven Werten, bei FWHM und TTP jeweils eine Verkürzung der Zeit. Bei einem Patienten hat sich insgesamt nur ein Messparameter verbessert, bei zwei von zehn Patienten haben sich zwei Messparameter und bei sieben Patienten haben sich alle drei Messparameter verbessert. Insgesamt zeigt Tabelle 15, dass bei 70% der Patienten eine Verbesserung aller Messparameter nach der Intervention nachgewiesen werden konnte. Auf die einzelnen Messparameter bezogen ergibt sich bei neun Patienten eine Verbesserung von FWHM und TTP, bei acht Patienten eine Verbesserung von AUC.

Tabelle 15: Einzelauflistung der Änderungen der Messparameter AUC, FWHM und TTP in ROI IV für den Zustand prä- und postinterventionell. Relevante Veränderungen, die dem statistischen Trend entsprechen, sind entsprechend gekennzeichnet. [Ghibes et al., 2020]

Patient	Änderung AUC [%] prä/post	Änderung FWHM [s] prä/post	Änderung TTP [s] prä/post
1	72,89/ 17,96	1,031/ 0,820	0,70/ 0,95
2	-24,64/ 62,41	3,651/ 1,967	2,70/ 1,67
3	-75,65/ 149,70	2,627/ 1,967	2,40/ 1,20
4	-20,00/ -5,91	2,538/ 3,549	2,03/ 1,83
5	-86,45/ 73,25	3,852/ 1,337	3,56/ 1,23
6	-57,00/ 11,11	2,628/ 1,848	2,46/ 1,13
7	-26,31/ -19,31	3,585/ 2,420	3,13/ 1,93
8	-0,12/ -19,38	3,811/ 2,489	3,06/ 2,30
9	-40,78/ 25,11	1,557/ 0,902	1,30/ 0,73
10	-63,25/ -8,59	4,301/ 1,895	3,03/ 1,56

3.2.5 Einfluss der ROI- Positionierung auf die Messparameter

Um den Einfluss der Position eines ROIs auf die Messparameter untersuchen zu können, wurden bei einem Patientenfall exemplarisch distal der Stenose sechs verschiedene ROIs unabhängig von der Gefäßanatomie definiert und die dazugehörigen Messparameter erhoben. Die ROI's erstrecken sich hierbei über den Bereich, in dem normalerweise ROI III und IV liegen würden. Die Größe der ROI's war hierbei wie schon bei den vorherigen Messungen als maximaler Gefäßdurchmesser festgelegt. Position, Nummerierung und Größe der einzelnen ROI's sind in Abbildung 14 ersichtlich. In Tabelle 16 sind die einzelnen Werte für die Messparameter dargestellt. Maximale Abweichungen von bis zu +17% im Vergleich zu ROI I für den Messparameter AUC konnten festgestellt werden. FWHM zeigte die niedrigsten Abweichungen (-10,9%), TTP jedoch in einer ROI eine negative Abweichung von -35,9% im Vergleich zur Referenz. FWHM zeigte einen leichten positiven Trend, je distaler die ROI positioniert wurde. Für die anderen Messparameter konnten diesbezüglich keine relevanten Änderungen nachgewiesen werden.

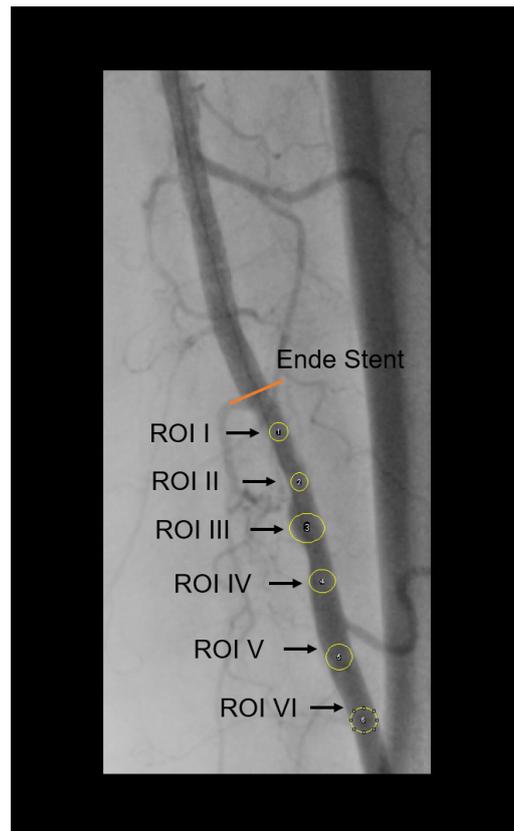


Abbildung 14: Die Abbildung zeigt die Positionierung von ROI's hinter einer Stenose, die mit einem Stent versorgt wurde. Die Nummerierung und Positionierung ist Grundlage für die Berechnung der Messparameter.

Tabelle 16: Einfluss der ROI- Platzierung auf die Messparameter AUC, FWHM und TTP. Die berechneten Werte stellen die Ergebnisse für die in Abbildung 14 eingezeichneten und entsprechend gekennzeichneten ROI's dar.

ROI	AUC	Änderung [%]	FWHM	Änderung [%]	TTP	Änderung [%]
1	2194	0%	1,83	0%	1,67	0%
2	2388	+8%	1,8	-1,6%	1,07	-35,9%
3	2242	+2%	2,03	-10,9%	1,64	-1,79%
4	2554	+16%	1,96	+7,0%	1,64	-1,79%
5	2584	+17%	1,97	+8,0%	1,63	-2,3%
6	2431	+10%	2,0	+9,2%	1,67	0%

4 Diskussion

4.1 Messungen mit dem Versuchsaufbau

Die Möglichkeit zur Beurteilung des Stenosegrades und die damit verbundene quantitative Analyse des spezifischen Flussverhaltens ist eine relativ junge Technologie, zu der erst wenige Studien und anwendungsorientierte Forschungsarbeiten veröffentlicht wurden. Im Bereich der Neuroradiologie fand die farbkodierte DSA erstmalig Anwendung, da hierfür Softwarelösungen angeboten wurden. Strother et al. beschrieb als einer der ersten den Einsatz der farbkodierten DSA zur Beurteilung des Therapieergebnisses. [Strother et al., 2010] Zenteno et al. und Lin et al. untersuchten ebenfalls den Einsatz der farbkodierten DSA zur Bestimmung der zerebralen Zirkulationszeit. [Zenteno et al., 2013] [Lin et al., 2012] Auf Grund der besonderen Fragestellungen in der Neuroradiologie wurde die neue Analysemöglichkeit vor allem zur optischen Darstellung der zerebralen Durchblutung verwendet, jedoch nur vereinzelt zur quantitativen Auswertung der vorhandenen Bilddaten. [Rivera et al., 2017] Die ersten Forschungsarbeiten zur Anwendung bei der Behandlung der pAVK wurden in den Jahren 2015 und 2016 veröffentlicht. Jens et al. und Reekers et al. beschrieben den Einsatz der „Perfusion Angiography“ zur Evaluation der Perfusion nach Interventionen bei kritischen Ischämien der unteren Extremitäten. [Jens et al., 2015] [Reekers et al., 2016] Weitere Studien folgten, die darauf aufbauend zusätzliche Aspekte untersuchten. [Kostrzewa et al., 2017] [Lou et al., 2016] Einzelne Studien beschäftigten sich zudem mit der Quantifizierung des Blutflusses bei transarteriellen Chemoembolisationen der Leber im Rahmen von onkologischen Erkrankungen. [Wang et al., 2016]

Diese Studien wurden jedoch alle in vivo durchgeführt, ohne systematische Untersuchung der eigentlichen Methode an standardisierten Versuchsaufbauten. Zur Kontrolle des Therapieerfolges wurden meist andere unabhängige Methoden herangezogen, insbesondere die Messung des arteriellen Blutflusses mittels Doppler- Ultraschall oder klinische Untersuchungsmethoden wie die Bestimmung des ABI. Das Fehlen von standardisierten Messbedingungen ist hierbei kritisch zu betrachten, da durch andere Untersuchungsmethoden festgestellte Flussveränderungen nicht zweifelsfrei auf eine veränderte bzw. verbesserte Durchblutung an der Gefäßstenose zurückzuführen sind, sondern durch viele weitere Faktoren beeinflusst werden können. Daher war das Ziel der Messungen mittels des eigenentwickelten Messaufbaus, die Veränderungen des Flusses durch verschiedenen

definierte Stenosegrade zu untersuchen, um direkte Rückschlüsse des Einflusses des Stenosegrades auf das Flussverhalten bei einer Intervention ziehen zu können.

Das Ziel einer Intervention bei einem Verschluss peripherer Gefäße ist es, den Gefäßdurchmesser zu erweitern und dadurch die Perfusion zu verbessern. Den Versuchen mit dem Messaufbau liegt die Annahme zugrunde, dass eine Gefäßstenose die Hämodynamik verändert bzw. charakteristische Veränderungen in Abhängigkeit zum Stenosegrad feststellbar sein müssten. Der Nachteil der DSA bzw. Fluoroskopie bei der Erfassung der Hämodynamik liegt darin, dass Strömungen im Gegensatz zum Doppler- Ultraschall oder der Magnetresonanztomographie an sich nicht direkt gemessen werden können, sondern nur unter Verwendung eines Kontrastmittels. Entsprechend kann nur eine zweidimensionale Dichteverteilung des Kontrastmittels in einem dreidimensionalen Gefäß über die Zeit aufgezeichnet werden. Um die zeitliche Verteilung des Kontrastmittels zu erfassen, wurde eine ROI eingezeichnet und die TDC erhoben. Diese Vorgehensweise beruht auf der Annahme, dass Gefäßstenosen Einfluss auf die TDC und damit auch auf die dazugehörigen Messwerte AUC, FWHM und TTP nehmen. Durch Erhebung und Auswertung der TDC's können keine Informationen über die absolute Kontrastmittelkonzentration getroffen werden, ebenso sind auch keine quantitativen Aussagen über die Perfusion ermittelbar und somit auch keine objektiven Perfusionswerte möglich. Dennoch haben die Grauwerte in einem ROI eine lineare Beziehung zur unbekanntenen Konzentration des Kontrastmittels. Daher ist die Erstellung von TDC's eine geeignete Methode zur Feststellung von relativen Veränderungen im Strömungsverhalten im Bereich von Stenosen, ohne jedoch quantitative Aussagen treffen zu können.

Zur genauen Erfassung des Flussverhaltens ist es wichtig, dass das ganze Signal, welches durch das durchströmende Kontrastmittel verursacht wird, in Form der TDC festgehalten wird. Dies hängt entscheidend von der Größe der ROI's ab. Berechnungen der TDC's mit verschiedenen großen ROI's haben ergeben, dass durch eine Verkleinerung der ROI- Größe der Wert von AUC um bis zu 50% ansteigen kann (siehe Tabelle 7 und Abbildung (23)). Der Bereich vor und hinter einer Stenose ist charakterisiert durch verschiedene Phänomene wie Flussseparationen, Jet flows und Recirculation flows. Diese erhöhen unter anderem die Durchmischung des Kontrastmittels mit dem durchströmenden Fluid im Gegensatz zu Gefäßen ohne Stenosen. Diese Unterschiede sind in den Abbildun-

gen (21) und (22) ersichtlich. Gefäßabschnitte ohne Stenosen weisen ein parabolisches Flussprofil auf, sodass Bereiche in Wandnähe eine geringere Flussgeschwindigkeit und eine geringere Kontrastmittelkonzentration haben, während hingegen in der Gefäßmitte eine scheinbare Konzentrierung stattfindet, welche durch den zweidimensionalen Abbildungsmodus noch maßgeblich verstärkt wird. [Varghese et al., 2007] [Mittal et al., 2001] [Lieber and Giddens, 1990] Entsprechend kritisch zu beurteilen ist das Vorgehen in vergleichbaren Arbeiten, in denen eine festgelegte ROI- Größe gewählt wurde. [Kostrzewa et al., 2017] Wenn der Durchmesser der ROI nicht den kompletten Gefäßdurchmesser umfasst, wird zum einen nicht das komplette Signal des Kontrastmitteldurchflusses erfasst, zum anderen ergibt sich durch die frei positionierbaren ROI's eine unzureichende Reproduzierbarkeit und Genauigkeit, weshalb für alle Versuche mit dem Messaufbau und den Untersuchungen der Patientenfälle die Größe des ROI's dem Gefäßdurchmesser entsprach.

4.1.1 Messparameter AUC

Zur Differenzierung unterschiedlicher Stenosegrade mittels Fluoroskopie wurde der Messparameter AUC herangezogen und mittels der Software ImageJ erhoben. Die abgeleiteten TDC's sind in den Abbildungen in Kapitel (6.1) dargestellt. Im Vergleich zu Messungen in vivo sind die Unterschiede hinsichtlich der TDC's deutlich geringer, sodass eine genaue Beurteilung nur unter Zuhilfenahme von berechneten Werten möglich ist. Hierbei zeigen sich deutliche Trends bezüglich des Stenosegrades. Bei high-grade Stenosen finden sich die höchsten Werte für AUC durchgehend in ROI I. In ROI II - IV sind die Werte im Vergleich zu ROI I deutlich niedriger bzw. ist die relative Abweichung negativ. Die größten negativen Abweichungen sind in ROI IV auszumachen. Middle-grade und low-grade Stenosen zeigen ein anderes Verhalten, hier findet eine signifikant niedrigere Signalanreicherung vor der Stenose statt. Entsprechend sind die Werte für AUC in ROI I und II niedriger als hinter der Stenose bzw. steigen mit zunehmendem Abstand zu ROI I an. Die festgestellten und statistisch signifikanten Unterschiede zwischen high-grade und low-grade Stenosen verstärken sich mit zunehmender Integrationszeit.

Die besten Korrelationen zwischen high-grade und low-grade Stenosen konnten bei Integrationszeiten von 5s und 7s in ROI IV gezeigt werden. Der Unterschied zwischen 5s und 7s Integrationszeit ist nur gering, sodass eine längere Integrationszeit nicht zwangsläufig bessere Ergebnisse bedeuten würde, sich jedoch die

Strahlenexposition erhöhen würde. Für die Praxis würde dies bedeuten, dass die Integrationszeit entsprechend der jeweiligen Abflussgeschwindigkeit so angepasst werden sollte, dass im Idealfall der komplette Kontrastmittelpeak in der TDC abgebildet wird. Die entsprechenden Integrations- und Aufnahmezeiten sollten dokumentiert werden, um die Ergebnisse nachvollziehen und vergleichen zu können.

Die Ergebnisse der Analyse des Messparameters AUC lassen sich ebenfalls durch Betrachtung der Kontrastmittelverteilung über einen Flusszyklus erklären. In der Abbildung (18) ist deutlich zu erkennen, dass die Konzentration des Kontrastmittels vor der Stenose (ROI I) langsamer abnimmt als im Bereich hinter der Stenose (ROI III und IV). Wenn die Integrationszeit zu kurz gewählt wird (in diesem Fall kürzer als 3s), würden diese Unterschiede im Wert von AUC nicht abgebildet werden und die Interpretation der Ergebnisse erschweren bzw. die Unterscheidung des Stenosegrades unmöglich machen. Basierend auf den Ergebnissen der *in vitro* Messungen sollte zur Erfassung des Stenosegrades neben einer Referenz- ROI vor der Stenose eine Vergleichs- ROI einige Zentimeter hinter der Stenose mit einer Integrationszeit von 5s und länger untersucht werden.

Die Abbildungen (21) und (22) zeigen die zeitliche Konzentrationsverteilung des Kontrastmittels innerhalb des Messschlauches und helfen, die Unterschiede zwischen den verschiedenen TDC's zu erklären. Proximal der Stenose sind keine deutlichen Unterschiede zwischen dem Schlauch mit der 80%- Stenose und dem Referenzschlauch sichtbar (Abbildung (21b) und (22b)). Diese geringen Unterschiede korrelieren mit den Ergebnissen von Finite- Elemente- Simulationen. Proximal der Stenose wird die Strömung deutlich weniger beeinflusst als distal der Stenose. Dennoch hat die Stenose auf die proximale Strömung Effekte wie beispielsweise Strömungsablösungen oder Rezirkulationsströmungen, die zu einer erhöhten Kontrastmittelkonzentration durch fehlende Durchmischung und einem verzögerten Abtransport führen könnten. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass die ursprünglichen Werte von AUC in ROI I bei high-grade Stenosen deutlich höher sind als beim Referenzschlauch. [Griffith et al., 2013]

Distal der Stenose fallen zwei Effekte bei der Betrachtung der Abbildungen (21) und (22) auf. Die Verteilung des Kontrastmittels ist im Bereich von ROI IV in Abbildung (21c) und (21d) deutlich homogener als in Abbildung (22c) und (22d). Zum Ende des Kontrastmittelbolus nimmt das Signal deutlich stärker im Falle

der high-grade Stenose (21f) ab als im Vergleich zur Referenz ohne Stenose (22f). Diese Effekte könnten sich durch die turbulenten Strömungsfelder distal der Stenose, welche beim Zusammenbruch des Jets einige Zentimeter hinter der Stenose entstehen, und zum anderen durch eine ausgeprägte Rezirkulationsströmung zur Stenose hin erklären lassen. [Varghese et al., 2007] [Mittal et al., 2001] [Kung et al., 2011] Beide Effekte führen zu einer deutlich besseren Durchmischung des durch die Stenose strömenden Kontrastmittels mit dem dahinter befindlichen Fluids und reduzieren das Signal des Messparameters AUC distal der Stenose im Vergleich zu ROI I. Die höheren Werte von AUC in ROI IV im Vergleich zu ROI I in der Referenz ohne Stenose lassen sich nicht ohne Weiteres erklären und entsprechende Untersuchungen bzw. Literaturquellen hierzu lassen sich nicht finden. Vermutlich lassen sich die Signalsteigerungen darauf zurückführen, dass eine Durchmischung des Kontrastmittelgemisches distal der Stenose nicht mehr in diesem Umfang wie bei einer Stenose stattfindet und sich ein eher paraboloides Flussprofil ausbildet, welches im Zentrum eine höhere Kontrastmittelkonzentration mit entsprechenden Signalwerten aufweist, so dass über die gesamte Zeit des Durchstroms ein insgesamt höheres Signal verursacht wird.

Die Ergebnisse der Analyse mittels der Software iFlow zeigen ebenfalls Unterschiede zwischen den verschiedenen Stenosegraden, jedoch nicht in dem Maße wie mittels ImageJ. Eine ausreichende Differenzierungsmöglichkeit ergibt sich insbesondere in ROI III bei einer Integrationszeit von 5s bzw. 7s. In den übrigen ROI's können großteils keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden, die eine Differenzierung anhand einer generellen Tendenz ermöglichen könnten. Die Ergebnisse in ROI IV, die mittels ImageJ gezeigt werden konnten und eine relativ sichere Differenzierungsmöglichkeit darstellten, konnten mittels iFlow nicht reproduziert werden. In den Abbildungen (19) und (20) sind die TDC's einer hochgradigen Stenose (80%) und der Referenz ohne Stenose dargestellt. Im Vergleich zu den TDC's, die mittels ImageJ erhoben wurden, zeigen sich deutliche Unterschiede. Die zugrunde liegenden Rohdaten wurden alle mit einer Bildrate von 30/s aufgenommen. Diese Bildrate wurde durch ImageJ in vollem Umfang berücksichtigt, entsprechend wurde jeder Wert bei der Erstellung der TDC berücksichtigt. Die Zeitpunkte, in denen das Magnetventil schaltet, sind deutlich zu erkennen. Hingegen scheinen die TDC's, die mittels iFlow erzeugt wurden, einem unbekanntem Verarbeitungsalgorithmus zu unterliegen, der ähnlich einem Gauß- Fit die Kurvenverläufe glättet. Dies hat zur Folge, dass Unterschiede zwischen den TDC's, die durch die Stenose verursacht werden, durch die Kurvenglättung mini-

miert werden, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar sind. Ob dieser deutliche Unterschied, der durch die Wahl der Auswertungssoftware bei Versuchen mit dem verwendeten Messaufbau entstanden ist, sich auch auf Messungen in vivo übertragen lässt, kann an dieser Stelle aufgrund fehlender Vergleichsdaten nicht beantwortet werden, jedoch zeigt das Fehlen des Messparameters AUC in ähnlichen Arbeiten bzw. der Nachweis nicht signifikanter Unterschiede die Schwierigkeiten, die sich offensichtlich bei der Auswertung von Patientendaten ergeben könnten. [Kostrzewa et al., 2017] [Kim et al., 2017] [Reekers et al., 2016]

4.1.2 Messparameter FWHM

Die statistische Aufarbeitung des Messparameters FWHM ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Stenosegraden. Eine tendenzielle Verschmälerung der FWHM mit steigendem Stenosegrad konnte aber beobachtet werden. Dies steht jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Arbeiten, die diesen Messparameter in vivo untersucht haben. Kostrzewa et al. konnten nachweisen, dass die FWHM postinterventionell deutlich abnimmt und somit als Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolges verwendet werden kann. [Kostrzewa et al., 2017] Die vorliegenden Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu den Ergebnissen in vivo, da sie genau gegenteilige Effekte zeigen. Dieser Effekt ist in Anbetracht der Ergebnisse des Messparameters TTP jedoch nicht ganz abwegig, da FWHM und TTP einen ähnlichen Perfusionsparameter darstellen. [Kostrzewa et al., 2017] Die TDC's werden im Bereich der Boluspassage vermutlich nur unwesentlich durch die Stenose beeinflusst. Unterschiede, die im Messparameter AUC zu tragen kommen, sind insbesondere beim langsamen Abfall der Kontrastmittelkonzentration sichtbar. Dementsprechend ist FWHM im Falle der in vitro Messungen, bei denen weitere physiologische Einflussfaktoren fehlen, nicht sensitiv genug, um mögliche Veränderungen, welche durch die verschiedenen Stenosegrade hervorgerufen werden, erfassen zu können.

Falls die Perfusion durch die Stenose und weitere Regulationsmechanismen deutlich verlangsamt werden würde, wäre es durchaus vorstellbar, dass dies Einfluss auf die FWHM hätte, da der Kontrastmittelbolus durch die langsamere Perfusion mehr verdünnt und in die Länge gezogen werden würde, was zum einen die FWHM verlängern würde, gleichzeitig aber auch die TTP, da die Kontrastmittelkonzentration langsamer ansteigen würde. Die vom Messaufbau simulierte Strömung in der Stenose unterscheidet sich wahrscheinlich zu stark von einer

physiologischen Perfusion und kann somit FWHM und TTP nicht präzise genug simulieren.

4.1.3 Messparameter TTP

Die Werte für den Messparameter TTP, die sowohl mittels der Software ImageJ als auch mit iFlow berechnet wurden, erlauben keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Stenosegraden. Im Falle von iFlow sind einzelne signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen sichtbar, jedoch ohne Tendenz. Hierbei stellt sich wieder die Frage, inwiefern die Position des Peaks durch das Kurvenfitting verändert wird. Bei der Betrachtung der verschiedenen TDC's fällt zudem auf, dass durch das Kurvenfitting nur ein Peak entsteht (ähnlich wie bei einer Gauß-Kurve). Bei der Auswertung mittels ImageJ wird jedoch der Durchfluss des Kontrastmittelbolus als Plateauphase mit mehreren kleinen Peaks abgebildet, sodass sich die Festlegung des eigentlichen Peaks manchmal schwierig gestaltet bzw. je nach subjektiver Einschätzung zu Fehlern und Verzerrungen führen, jedoch gleichzeitig aber auch die genaueren Ergebnisse liefern kann. Die Ergebnisse von TTP, die mittels ImageJ erhoben wurden, zeigen einen leichten Trend zu einer ansteigenden TTP distal der Stenose bei zunehmendem Stenosegrad, der im Gegensatz zu in vivo Messungen, welche in verschiedenen Arbeiten publiziert wurden, nicht signifikant war. [Lou et al., 2016] [Kostrzewa et al., 2017]

In Anbetracht der großen Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Messungen wird deutlich, dass der Messaufbau die physiologischen Gegebenheiten hinsichtlich der TTP nicht simulieren kann. Gleichzeitig zeigt dies aber auch, dass die Änderung des Stenosegrades nicht der alleinige bestimmende Faktor für die Änderung der TDC sein kann. Vielmehr könnte die Änderung der Hämodynamik durch weitere Faktoren wie beispielsweise einer verminderten Durchblutung der Kollateralgefäße, der physiologischen Regelung des Gefäßtonus und damit einer stenoseunabhängigen Perfusionsänderung zu erklären sein. Die TDC's zeigen, dass die Form und der Anstieg der TTP durch die Stenose nur unwesentlich verändert werden. Die Unterschiede, die zwischen den unterschiedlichen Stenosegraden zu finden sind, treten erst mit dem Abfall der Kontrastmittelkonzentration auf, sodass die TTP hiervon nicht berührt wird. Die TTP ist an sich eher ein Parameter für die Geschwindigkeit, mit der der Kontrastmittelbolus die untersuchte Stelle passiert. Durch die Stenose wird die zentrale Flussgeschwindigkeit sogar erhöht, sodass der Kontrastmittelbolus die Stenose scheinbar ohne Verlangsamung durchströmen kann. In der Literatur lassen sich bis jetzt keine theoretischen Arbeiten hierüber finden, die diese Annahme verifizieren könnten. In ver-

gleichbaren Arbeiten in vivo wird der Messparameter TTP teilweise in Korrelation mit klinischen Parametern wie dem ABI betrachtet [Lou et al., 2016], in anderen Fällen wird die Änderung der TTP als direkter Surrogatparameter für eine verbesserte Hämodynamik verwendet [Tan et al., 2018]. Die Frage, warum sich die TTP ändert, wird hingegen nicht beleuchtet.

4.1.4 Limitationen

Die Messungen erfolgten mittels eines Versuchsaufbaus, der standardisierte Bedingungen garantiert, jedoch die physiologischen Verhältnisse nur annähernd simulieren kann. Eine Limitation betrifft die Wahl des Fluids. Für diese Messungen wurde Wasser verwendet, das sich hinsichtlich der Viskosität deutlich von humanem Blut unterscheidet, was sich insbesondere bei der Entstehung von turbulenten Strömungen bemerkbar machen könnte, da Blut durch die höhere Reynold-Zahl weniger zu turbulenten Strömungen neigt. Die verwendeten höhergradigen Stenosen sind jedoch so konzipiert worden, dass sich sowohl bei Wasser als auch bei Blut turbulente Strömungsfelder ausbilden müssten. Bezüglich der Verwendung des Kontrastmittels dürften keine größeren Unterschiede zu erwarten sein, da das Kontrastmittel wasserlöslich ist und dessen Durchmischung hinreichend untersucht wurde. [Lieber et al., 2009] Dieses Vorgehen ist bei Versuchen dieser Art nicht ungewöhnlich, da der Einsatz von Blut in solchen Versuchsaufbauten auf Grund der Blutgerinnung nur unter großem Aufwand zu praktizieren ist. [Jahangiri et al., 2015] [Zhang et al., 2015] Des Weiteren würde es durch eine fehlende Nierenfiltration zur Akkumulation des Kontrastmittels kommen. Bei einem ausreichenden Abstand der Injektionsstelle zum Messbereich dürften bezüglich der Kontrastmitteldurchmischung und -verteilung keine Unterschiede zwischen Wasser und Blut zu erwarten sein.

Eine weitere Limitation dieser Versuche ist die geringe Fallzahl pro Stenosegrad ($n = 3$). Dementsprechend sind keine seriösen Aussagen über Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit oder Übertragbarkeit in vivo machbar. Durch die standardisierten Messbedingungen und die Verwendung derselben Datensätze zur Auswertung ergibt sich die Möglichkeit, zwei verschiedene Softwarelösungen zu vergleichen und deren Einfluss auf die Messparameter und Ergebnisse festzustellen. Durch die gleichbleibenden Messbedingungen sollte die geringe Fallzahl dennoch zum Vergleich der beiden Softwarelösungen ausreichend sein.

Des Weiteren ermöglicht die Verwendung von genormten Schläuchen mit gleich-

bleibendem Innendurchmesser die Untersuchung, ob die ROI- Größe und die ROI- Positionierung Einfluss auf die TDC hat bzw. wie groß die Abweichungen sein können. Die Materialwahl der Schläuche und deren Anordnung im Messbereich stellen eine weitere Limitation der Versuche dar. Im FOV waren die Messschläuche immer streng orthogonal zur AP- Richtung ausgerichtet und wiesen keine nennenswerten Knicke oder Winkel auf. Blutgefäße weisen hingegen einen gewundenen Verlauf ohne gerade Abschnitte auf, insbesondere bei atherosklerotischen Gefäßen ändert sich der Gefäßdurchmesser im Verlauf ständig. Durch den pulsatilen Blutfluss kommt es außerdem zu Gefäßbewegungen und einer Vergrößerung des Innendurchmessers bei jedem Herzschlag.

4.1.5 Konsequenzen für die Praxis

Die Verwendung der „Perfusion Angiography“ zur Erhebung von Parametern, die eine Änderung der Perfusion in stenotischen Gefäßabschnitten darstellen können, hat in den letzten Jahren mit der Einführung herstelleraufspezifischer Analysemöglichkeiten Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Dennoch wird die „Perfusion Angiography“ noch nicht routinemäßig eingesetzt, da zum einen viele (ältere) Angiographieranlagen nicht über die notwendige Softwareversion verfügen, zum anderen durch die geringe Studienlage der Einsatz in den Leitlinien noch nicht empfohlen wird. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass zur peri-interventionellen Beurteilung des Therapieerfolges die Verwendung der „Perfusion Angiography“ geeignet ist. [Kostrzewa et al., 2017] [Lin et al., 2012] [Lou et al., 2016] [Tan et al., 2018] Jedoch nutzen die bisherigen Studien kein einheitliches Untersuchungsprotokoll und verwenden jeweils unterschiedliche Messparameter und Analyseprogramme.

Um den Einfluss verschiedener Analyseprogramme auf die Ergebnisse zu untersuchen, wurden in einem ersten Schritt in vitro Messungen mit definierten Stenosegraden unter standardisierten Bedingungen mittels Versuchsaufbau durchgeführt. Hierbei konnte die Durchführbarkeit der Analyse von TDC's gezeigt werden. Die Wahl der klinischen Analysesoftware kann hierbei deutlichen Einfluss auf die Ergebnisse haben, ebenso die Einstellung der Parameter. Die Genauigkeit des Messparameters AUC hängt von einer hohen Bildrate und einer ausreichend langen Integrationszeit ab. Durch die Größe und Position der ROI's kann der Kurvenverlauf der TDC's deutlich erhöht werden. Zur besseren Reproduzierbarkeit sollten die ROI's den kompletten Gefäßquerschnitt ausfüllen. In vitro konnten signifikante Änderungen in Abhängigkeit zum Stenosegrad nur für den Parameter AUC gezeigt werden, jedoch könnten die Effekte in vivo deutlich größer sein,

sodass auch andere Parameter wie FWHM und TTP als Parameter für eine Beurteilung des Therapieerfolges geeignet sein könnten.

4.2 Patientenmessungen

Bei jedem interventionellen Eingriff werden in der täglichen Routine mittels DSA oder Fluoroskopie mehrere Bildserien erzeugt, die den Durchfluss von Kontrastmittel durch das untersuchte Gebiet darstellen. Die Ergebnisse der Messungen mit dem Versuchsaufbau konnten zeigen, dass aus diesen Bilddaten TDC's erstellt und verschiedene Perfusionsparameter abgeleitet werden können. In der bisherigen klinischen Routine werden diese Daten jedoch noch nicht zur Analyse der Perfusion verwendet, sodass weder der untersuchende Arzt noch der Patient davon profitieren können. Die Abschätzung des Therapieerfolges und der damit verbundenen verbesserten Perfusionssituation postinterventionell basiert meist auf der alleinigen visuellen Abschätzung des Kontrastmitteldurchflusses durch den behandelnden Arzt. Untersuchungen konnten zeigen, dass es hierbei insbesondere zu einer Überschätzung des Stenosegrades kommen kann. [Rajebi et al., 2015] In den letzten Jahren kamen verschiedene gerätespezifische Softwarelösungen auf den Markt, die es erlauben, unterschiedliche Perfusionsparameter zu erheben. Die grundsätzliche Eignung dieser Lösungen zur Beurteilung der Perfusion und Abschätzung des Therapieerfolges wurde bereits in verschiedenen Studien bestätigt. [Tan et al., 2018] [Su et al., 2015] Zugleich zeigt eine aktuelle retrospektive Studie aber, dass bei normalen Interventionen im Bereich der AFS der Einsatz von „Perfusion Angiography“ Stand heute keinen weiteren Benefit hinsichtlich der Beurteilung des Therapieergebnisses bzw. der weiteren Therapieentscheidung bringt. [Augustin et al., 2020] Eine Weiterentwicklung hin zu automatisierten Softwarelösungen könnte insbesondere auch bei speziellen Anwendungen den Einsatz dieser neuer Technologie zukünftig fördern.

Auf Grund des bisher fehlenden breiten Praxiseinsatzes und der fehlenden Empfehlung in Leitlinien bzw. Guidelines gibt es keine standardisierten Vorgehensweisen oder Auswertelgorithmen. In jeder veröffentlichten Publikation wurden teilweise unterschiedliche Perfusionsparameter untersucht, die je nach verwendetem Analyseprogramm nicht einheitlich definiert wurden, sodass diese zwischen den verschiedenen Studien nicht ohne Weiteres verglichen werden können. Das Ziel der Patientenmessungen war es, verschiedene Perfusionsparameter zu erheben, welche die Verbesserung der Hämodynamik durch eine Intervention darstel-

len können, und zum anderen, deren Genauigkeit und Verlässlichkeit durch die Kombination und Berücksichtigung mehrerer Parameter zu untersuchen. Insgesamt wurden analog zu den Versuchen mittels Messaufbau für alle Patientenfälle die Parameter AUC, FWHM und TTP erhoben, da diese bereits in anderen Studien als geeignete Parameter identifiziert wurden. [Kostrzewa et al., 2017] [Kim et al., 2017]

Die Auswertung erfolgte mit der Software ImageJ, da so herstellerabhängige Abweichungen bezogen auf den Auswertungsalgorithmus vermieden werden können und dadurch eine standardisierte und reproduzierbare Analyse der Bilddaten gegeben ist. Die Positionierung der jeweiligen ROI's erfolgte nach dem gleichen Schema wie bei den Versuchen mittels Messaufbau (siehe Abbildung (6)), da auch in vivo signifikante Veränderungen insbesondere hinter der Stenose zu erwarten sind. Die Größe der ROI's entsprach dem Durchmesser des Gefäßes an der jeweiligen Stelle, um die bereits beschriebenen Einflüsse der ROI- Größe auf die Werte der TDC zu vermeiden und die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Entgegen der meisten anderen Studien wurden die Bilddaten anstelle der DSA als Aufnahmemodus mittels Fluoroskopie erhoben, da dieser Aufnahmemodus insbesondere bei modernen Angiographieanlagen eine deutlich geringere Strahlenbelastung bei gleichzeitig besserer zeitlicher Auflösung durch eine höhere Bildrate bietet. [Scherthaner et al., 2015] Weichteil- oder Knochenüberlagerungen verursachten bei keinem der Fälle Probleme bei der Auswertung, die entsprechende Abschwächung der Röntgenstrahlung wurde jeweils im Zuge der Auswertung herausgerechnet. Die gewählte Bildrate von 30/s erlaubt eine deutlich bessere Darstellung des Signalverlaufes als beispielsweise Aufnahmen im DSA-Bildmodus bei einer Bildrate von 3- 4/s. [Kostrzewa et al., 2017] [Kim et al., 2017]. Bei entsprechender Perfusion könnten sich die Werte von FWHM oder TTP in einem Bereich $\leq 1s$ bewegen, sodass der entsprechende Bereich der TDC nur durch wenige Datenpunkte mit geringerer Genauigkeit dargestellt werden würde.

4.2.1 Messparameter AUC

Die graphische Darstellung der Ergebnisse für den Messparameter AUC in Abbildung (11) zeigen deutliche Unterschiede zwischen prä- und postinterventionell, insbesondere in ROI IV. Die entsprechende Auswertung zeigt einen deutlichen Anstieg von AUC in den ROI's distal der Stenose, welcher jedoch nur in ROI IV signifikant ist. Entsprechende Ergebnisse decken sich sowohl mit den Erkennt-

nissen aus den eigenen Versuchen mittels Messaufbau als auch mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie. [Kim et al., 2017] Bemerkenswert ist jedoch, dass in vergleichbaren Studien der Parameter AUC nicht erwähnt wird bzw. dessen Ergebnisse nicht präsentiert werden, obwohl die meisten Softwarelösungen die Erhebung dieses Parameters unterstützen. [Tan et al., 2018] [Lou et al., 2016]

Die Auswertung der ROI's I- IV zeigt, dass die Position bzw. der Abstand der einzelnen ROI's entscheidend dafür ist, ob deutliche Unterschiede hinsichtlich des Messparameters AUC zu erwarten sind. Bei einem zu geringen distalen Abstand der ROI's zur Stenose sind die Unterschiede zu gering. Ist der Abstand jedoch zu groß, können die Ergebnisse durch abzweigende Kollateralgefäße verfälscht werden. Die Annahme, dass die Änderung des Messparameters AUC in ROI IV eine Verbesserung der Perfusion darstellt, ist nur gegeben, wenn im Gefäßabschnitt zwischen Stenose und ROI IV kein wesentlicher Abfluss des Kontrastmittels in abzweigende Gefäße erfolgt. Die niedrigeren Werte von AUC präinterventionell distal der Stenose könnten sich nach Betrachtung der entsprechenden TDC's durch die Kombination von geringer Perfusion durch die Stenose und einer Durchmischung des hochkonzentrierten Kontrastmittelbolus mit signalneutralem Blut im distalen Gefäßabschnitt erklären lassen. Hochgradige Stenosen verursachen Jetströmungen, Strömungsablösungen und turbulente Strömungsfelder, die eine Durchmischung begünstigen. [Varghese et al., 2007] [Mittal et al., 2001] Bei Betrachtung der Strömungsvisualisierung in den Abbildungen (35) und (36) zeigt sich dieser Effekt, welcher auch schon bei den Versuchen mittels Messaufbau auftrat. [Ghibes et al., 2018] Vor der hochgradigen Stenose ist präinterventionell eine deutliche Signalanreicherung im Gefäß erkennbar, welche jedoch nach der Stenose nicht mehr sichtbar ist. Postinterventionell kann die Signalanreicherung, die durch das Kontrastmittel hervorgerufen wird, die ursprüngliche Engstelle passieren und ist somit auch hinter der Stenose messbar. Die deutliche Signalzunahme postinterventionell in ROI III und IV im Vergleich zu ROI I ist hingegen unerwartet, da durch die Beseitigung der Stenose eigentlich ein schnellerer Abfluss des Kontrastmittelbolus zu erwarten wäre. Bei Betrachtung der TDC's lassen sich zwei Effekte finden, die für die Erhöhung der AUC verantwortlich sein könnten. Zum einen sind die maximalen Signalwerte in ROI III und IV in den meisten Fällen höher als in ROI I. Zum anderen verlängert sich auch die Passagezeit des Kontrastmittelpeaks in Bezug auf ROI I unabhängig vom Stenosegrad, welche sich in den Werten für FWHM niederschlägt. Die Erhöhung der maximalen Signalwerte könnte sich auf eine Umverteilung des Kontrastmittels zurückführen

lassen bzw. durch 2D- Überlagerungseffekte zustande kommen. Die verlängerte Passagezeit des Kontrastmittelbolus könnte sich durch die Verringerung der Abflussgeschwindigkeit bedingt durch die Beseitigung der Stenose und Umverteilung der Perfusion erklären lassen.

In Tabelle (12) sind die Ergebnisse für AUC von Patienten dargestellt, die nach Ballon- Angioplastie, welche visuell als unzureichend eingeschätzt wurde, einen Stent erhalten haben. Diese Ergebnisse erlauben keine grundlegenden Aussagen über die Notwendigkeit eines Gefäßstents bzw. den Erfolg einer Angioplastie, dennoch zeigen diese Ergebnisse im Einzelfall, dass sich durch die Implantation eines Stents die Perfusionsparameter nicht unbedingt verbessern müssen. Bei vier von zehn Patienten wurde nach erfolgter Angioplastie ein Stent implantiert, jedoch verbesserte sich nur bei einem von vier der Perfusionsparameter AUC durch den Stent deutlich. Bei den anderen Patienten waren nur geringe Änderungen im einstelligen Prozentbereich zu verzeichnen (siehe auch TDC´s im Anhang). Insbesondere bei der Entscheidung, ob ein Stent implantiert werden soll oder nicht, könnte die Erhebung von Perfusionsparametern sinnvoll sein, da diese Entscheidung Konsequenzen für den Patienten in Hinblick auf einzunehmende Medikamente hat. Nach Konsensempfehlung der Leitlinie ist eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bei Implantation eines Stents zur Verbesserung der Offenheitsrate empfohlen. [Lawall et al.] Objektive Perfusionsparameter könnten somit hilfreich für die Entscheidung zur Implantation eines Stents sein.

4.2.2 Messparameter FWHM

Die Ergebnisse der Auswertung des Perfusionsparameters FWHM zeigen in allen ROI´s eine deutliche Abnahme postinterventionell. Statistisch relevante Unterschiede konnten jedoch nur für ROI III und IV nachgewiesen werden, was in dieser Form auch zu erwarten war, da distal der Stenose die Unterschiede am größten sein sollten. In ROI III wurde praeinterventionell bei einem Patienten eine sehr lange FWHM von 113s gemessen, die deutlich außerhalb des Wertebereichs der übrigen Patienten (ca. 1- 3s) lag. Dieser Wert wurde jedoch in der Statistik mit berücksichtigt, da bei einer sehr schlechten Perfusion ein solcher Wert für FWHM zu erwarten ist. Der Kontrastmittelbolus kann die Stenose bis zum Abbruch der Bildaufzeichnung nicht vollständig passieren, so dass der berechnete Wert für FWHM entsprechend hoch ausfällt. In der Praxis würde man einen solchen Ausreißer daher nicht unbedingt als Messfehler oder Ähnliches betrachten,

sondern eher als klares Indiz für eine eingeschränkte Perfusion und die damit verbundene Indikation zur Behandlung sehen. Der Perfusionsparameter FWHM eignet sich somit als Indikator zur Abschätzung einer verbesserten Hämodynamik postinterventionell, da durch die Beseitigung der Stenose das Kontrastmittel nicht mehr durch die Strömungssituation vor der Stenose zurückgehalten wird, sondern die vorherige Engstelle nun ungehindert passieren kann. Der Kontrastmittelbolus wird somit nicht in die Länge gezogen, sondern bleibt kompakt zusammen. Dies spiegelt sich in der Verkürzung von FWHM wieder. Gleichzeitig kann FWHM auch präinterventionell zur Beurteilung der Hämodynamik ohne weitere Vergleichsmessung verwendet werden, da, wie bereits erwähnt, bei deutlich eingeschränkter Perfusion die Werte für FWHM insbesondere in den distalen ROI's nicht mehr im Verhältnis zur Applikationszeit des Kontrastmittelbolus stehen.

Die Verkürzung von FWHM nach Beseitigung der perfusionslimitierenden Stenosen wurde auch in vergleichbaren Studien untersucht. Kim et al. konnten einen Anstieg von FWHM bei zunehmendem Schweregrad der Erkrankung (pathologische ABI- Werte) und ebenso einen signifikanten Abfall von FWHM nach erfolgter Intervention nachweisen. [Kim et al., 2017] Kostrzewa et al. beschrieben ebenfalls einen signifikanten Abfall von FWHM postinterventionell in einer untersuchten ROI distal der Stenose. Darüberhinaus stellten sie fest, dass es präinterventionell signifikante Unterschiede zwischen den ROI's proximal und distal der Stenose gibt, postinterventionell jedoch nicht. [Kostrzewa et al., 2017] Insgesamt betrachtet kann präinterventionell eine deutlich eingeschränkte Perfusion durch eine Verlängerung von FWHM in den distalen ROI's im Vergleich zu den ROI's vor der Stenose erkannt und eine entsprechende Therapieindikation könnte gestellt werden.

4.2.3 Messparameter TTP

Analog zu den Messparametern AUC und FWHM zeigten sich bei Betrachtung des Boxplots (Abbildung (13)) ebenfalls Veränderungen des Parameters TTP, insbesondere in den distalen ROI's, welche in ROI IV wie auch bei den anderen Messparametern statistisch signifikant ausfallen. Die Verkürzung der TTP ist zu erwarten gewesen, da durch die kontrollierte und forcierte Kontrastmittelapplikation ein kompakter Kontrastmittelbolus im Regelfall entsteht, der bei Beseitigung der Gefäßstenose den untersuchten Bereich nahezu unverändert passieren sollte. Ein steiler Anstieg der Kontrastmittelkonzentration mit entsprechend niedriger TTP sollte zu verzeichnen sein. Eine Verbeiterung des Kontrastmittelbolus durch eine perfusionslimitierende Stenose sollte einen langsameren Anstieg der Kon-

trastmittelkonzentration bewirken, sodass sich neben TTP auch FWHM verlängern würde, da dadurch der Kontrastmittelbolus in die Länge gezogen werden würde. In den meisten vergleichbaren Studien wurde ebenfalls der Messparameter TTP untersucht, was darauf schließen lassen könnte, dass es sich um einen robusten Parameter handelt. Je nach verwendeter Software wurden zusätzlich auch noch ähnliche Parameter wie die wash-in-rate (Steigung des Kontrastmittelbolus) oder Peak-to-peak verwendet, die ähnliche Ergebnisse wie TTP liefern. [Kostrzewa et al., 2017] [Kim et al., 2017] [Lou et al., 2016]

Zu beachten sind die geringen Differenzen zwischen den prä- und postinterventionellen Werten von TTP. Eine genaue Festlegung bzw. Markierung der Peaks ist daher zwingend erforderlich, um eine ausreichende Genauigkeit zu gewährleisten. Durch die Verwendung von ImageJ werden TDC's erstellt, die keinerlei Kurvenbearbeitung erfahren haben. Entsprechend sind alle Signalschwankungen erhalten. Die Plateauphase des Kontrastmittelbolus der TDC kann somit mehrere Peaks aufweisen, die Definition des eigentlichen Peaks kann dadurch erschwert sein. Im Vergleich dazu weisen die meisten mit geräteseitiger Software erstellten TDC's nur einen Peak auf. Dieser muss jedoch nicht genau dem eigentlichen wahren Peak entsprechen, eine Verzerrung der Ergebnisse ist möglich. Zudem wurden die meisten publizierten Versuche, wie bereits erwähnt, mittels DSA und relativ geringer Bildrate durchgeführt, welche TTP ebenfalls stark beeinflussen kann. [Kostrzewa et al., 2017] [Lou et al., 2016] In vergleichbaren Studien lassen sich hinsichtlich der Ergebnisse jedoch keine wesentlichen Differenzen feststellen, sodass anzunehmen ist, dass der eigentliche Effekt so groß ist, dass der Einfluss durch die Analysesoftware im Vergleich dazu nur sehr gering ist oder dass durch den Vergleich von prä- und postinterventionellen Werten der Einfluss durch die Software wieder eliminiert wird. Inwieweit jedoch die Unterschiede zwischen den einzelnen Analysemethoden im Einzelfall bestehen und ob Unterschiede bei geringerem Stenosegrad noch erkannt werden können, müsste durch weitere direkte Vergleiche mit den jeweiligen Softwarelösungen ermittelt werden.

4.2.4 Einfluss der ROI- Positionierung auf die Messparameter

Um den Einfluss der Positionierung der einzelnen ROI's auf den Wert von AUC zu untersuchen, wurden anstatt ROI IV an mehreren Positionen hintereinander (siehe Abbildung (14)) die Messparameter berechnet und die Ergebnisse in der Tabelle (16) dargestellt. Maximale Abweichungen von bis zu +17% für AUC und -35,9% für TTP zeigen, dass eine Verschiebung der ROI's zu Änderungen des Wertes mit möglichen Auswirkungen auf die Bewertung der Behandlungsergebnisse führen

können. Jedoch ist die Größenordnung der Abweichung in Anbetracht der Ergebnisse aus den vorherigen Versuchen mittels Messaufbau nicht überraschend, da hierbei teilweise noch größere Abweichungen zustande kamen. Gleichzeitig muss auch beachtet werden, dass es keine validen Quellen gibt, wo und wie eine ROI am besten positioniert werden sollte, um zuverlässige Daten erhalten zu können. Hierzu verlässliche Aussagen treffen zu können, wird auch schwierig werden, da in vivo die Gefäßanatomie bei jedem Patienten unterschiedlich ist und insbesondere bei Patienten mit pAVK oft langstreckige Gefäßstenosen bzw. weitere geringgradige Stenosen distal der strömungsrelevanten und therapiebedürftigen Hauptstenose zu finden sind, sodass eine strenge Positionierung nach Schema oft nur eingeschränkt möglich ist. In der Literatur werden hierzu großteils keine Angaben gemacht, wie damit bei der Erhebung der Messergebnisse umgegangen wurde. [Ng et al., 2019] [Iwakoshi et al., 2019] [Katsanos et al., 2014] Als Konsequenz sollte festgehalten werden, dass die Positionierung einer ROI exakt bzw. nach definiertem Schema erfolgen sollte, sodass die entsprechenden ROI's prä- und postinterventionell annähernd die gleiche Position haben. Daher sollte die Positionierung so erfolgen, dass abzweigende Gefäße oder Kalibersprünge des Gefäßdurchmessers umgangen werden. Eine entsprechende Dokumentation der ROI- Positionierung zwecks Reproduzierbarkeit wäre bei zukünftigem routinemäßigem Einsatz sinnvoll. Ob somit die zuverlässigsten Ergebnisse erzielt werden können, kann nicht abschließend beurteilt werden, jedoch kann so verhindert werden, dass die ROI's so lange verschoben werden, bis die Ergebnisse die gewünschten Effekte zeigen.

4.2.5 Limitationen

Die wesentliche Limitation ist wie auch bei den vorherigen Messungen mittels Versuchsaufbau die geringe Fallzahl ($n = 10$), welche unter anderem durch die Einschlusskriterien bedingt ist. Dennoch zeigen die Ergebnisse klare und statistisch signifikante Tendenzen, welche sich großteils auch in vergleichbaren publizierten Arbeiten wiederfinden lassen. Die Datenakquisition mittels Fluoroskopie und die Auswertung mittels ImageJ sollten jedoch eine ausreichende Genauigkeit bieten, um Aussagen über die Eignung dieser Methode treffen zu können. Für einen eventuellen zukünftigen Praxiseinsatz wären weitere Studien mit deutlich höheren Fallzahlen notwendig.

Eine weitere Limitation ergibt sich durch die manuelle Festlegung der ROI's, welche somit von dem jeweiligen Untersucher abhängig ist. Die Implementierung von automatisierten Analysevorgängen wie beispielsweise Vessel Tracking, Moti-

on Correction oder eigenständiger Platzierung der ROI's könnte die Genauigkeit und Vergleichbarkeit an dieser Stelle erhöhen.

Ebenso müsste für den Einsatz in der täglichen Routine der Einfluss der verschiedenen Aufnahmeparameter geklärt und standardisiert festgelegt werden. Änderungen der Bildrate, der Kontrastmittelapplikation oder der zeitlichen und räumlichen Auflösung könnten Änderungen der TDC's und somit auch der Perfusionsparameter bewirken. Ionita et al. konnten in einer Übersichtsarbeit für neuroradiologische Fragestellungen zeigen, dass Perfusionsparameter abhängig von den Bedingungen der Kontrastmittelapplikation sind und eine Erhebung vor allem im Rahmen einer Intervention zur Einschätzung des Therapieergebnisses sinnvoll ist. [Ionita et al., 2014]

Hinsichtlich des Patientenkollektivs ergibt sich eine weitere Einschränkung durch die mehrheitliche Einstufung der Patienten in Fontaine Stadium 2b. Mehr interventionelle Eingriffe bei Fontaine Grad 3 und 4 Patienten könnten nochmals zu deutlich ausgeprägteren Ergebnissen führen. Jedoch konnten andere Studien keine Korrelation zwischen dem ABI und dem Maße der Verbesserung der Perfusionsparameter nachweisen. Dies wurde dadurch erklärt, dass ABI und die Perfusionsparameter zum einen mit unterschiedlichen Verfahren und an verschiedenen Orten erhoben werden, zum anderen auch unterschiedliche physikalische Größen darstellen. [Kim et al., 2017] [Kostrzewa et al., 2017] Dennoch bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Frage klären zu können, ob die untersuchte Methode auch bei Patienten mit Fontaine Grad 3 oder 4 mit ausreichender Zuverlässigkeit eingesetzt werden kann.

4.2.6 Konsequenzen für die Praxis

Die Ergebnisse der Patientenmessungen zeigen die Eignung der erhobenen Flussparameter zur periinterventionellen Beurteilung des Therapieerfolges und unterstreichen somit die Ergebnisse anderer publizierter Studien. AUC, FWHM und TTP zeigen alle jeweils signifikante Unterschiede zwischen den prä- und postinterventionellen Messungen in ROI's distal der Stenose und erfassen somit die Änderung der Hämodynamik durch interventionelle Beseitigung der Stenose. Zur genauen Erfassung der hämodynamischen Veränderungen sollten die ROI's den kompletten Gefäßquerschnitt ausfüllen, zudem sollten sie nach einem einheitlichen Schema positioniert werden. Insbesondere ein ROI distal der Stenose mit ausreichendem Abstand ist entscheidend für die spätere Analyse. Gefäßbereiche mit starken Kaliberschwankungen oder Gefäßabzweigungen sollten hierbei jedoch vermieden werden.

In Tabelle (15) sind die einzelnen Ergebnisse in ROI IV dargestellt. Hierbei ist ersichtlich, dass nicht in allen Fällen die drei untersuchten Perfusionsparameter deutliche Verbesserungen durch die Intervention zeigen. Für den Einsatz in der Praxis ergeben sich hieraus zwei Fragestellungen. Zum einen stellt sich die Frage, ab wann von einer Verbesserung des Perfusionsparameters gesprochen werden kann. Bei Studien werden Gruppen untersucht und signifikante Änderungen werden mittels statistischer Größen bestimmt, beim einzelnen Patienten muss jedoch definiert werden, ab wann die Änderung des Perfusionsparameters als ausreichend zur Beurteilung des Therapieergebnisses betrachtet werden kann. In der vorliegenden Tabelle (15) wurden alle Parameter, die sich dem erwarteten Trend verbessert haben, entsprechend gekennzeichnet (Schrift hervorgehoben). Für den täglichen Einsatz müssten in Abhängigkeit von der verwendeten Software Grenzwerte oder Richtlinien entwickelt werden, ab wann eine Verbesserung der Perfusionsparameter als solche angesehen werden kann. Des Weiteren zeigt die Einzeldarstellung auch, dass nicht bei jedem Patienten alle drei Perfusionsparameter deutliche Verbesserungen aufweisen. In der täglichen Routine würde dies bedeuten, dass bei der Erhebung eines einzigen Perfusionsparameters dieser eventuell keine deutliche Verbesserung zeigen könnte, obwohl sich die Durchblutung dennoch verbessert haben könnte. Kritisch formuliert bildet ein einziger Parameter nicht unbedingt die wahre Perfusionssituation ab und kann versagen. Die Erhebung mehrerer Parameter kann diese Problematik verbessern, da die erhobenen Daten zeigen, dass sich bei jedem Patienten mindestens ein Parameter verbessert hat, bei 70% der Patienten sogar alle drei. Eine Aussage darüber, welcher Parameter sich durch die geringste Versagensquote am ehesten eignet, kann auf Grund der geringen Unterschiede bedingt durch die Anzahl der Patienten nicht getroffen werden.

5 Zusammenfassung

Der Einsatz der so genannten „Perfusion Angiography“ in der täglichen Praxis ist bedingt durch die erst seit wenigen Jahren verfügbaren Analyseprogramme noch sehr beschränkt und wird größtenteils nur im Rahmen von Studien eingesetzt. Dennoch ist damit zu rechnen, dass sich die Technologie in naher Zukunft durchsetzen wird, da die notwendigen Bilddaten im Rahmen der eigentlichen Untersuchung erhoben werden und somit der zusätzliche Benefit ohne Mehraufwand an Kosten oder Strahlenbelastung verfügbar ist.

Die Messungen mittels Versuchsaufbau konnten die Resultate, die vergleichbare Studien in vivo erzielt hatten, nur teilweise darstellen. [Lou et al., 2016] [Kostrze-wa et al., 2017] [Kim et al., 2017] [Reekers et al., 2016] Vermutlich bedingt durch die unzureichende Simulation der physiologischen Hämodynamik konnten nur für den Perfusionsparameter AUC signifikante Unterschiede zwischen einer hochgradigen Stenose und der Referenz nachgewiesen werden, bei den Perfusionsparametern FWHM und TTP waren diese nur minimal. Hochgradige Stenosen verringern den Wert von AUC distal der Stenose im Vergleich zum Wert der jeweiligen Referenz- ROI, bei ungehindertem Durchfluss erhöht sich dieser im Vergleich zur Referenz. Durch die standardisierten Messbedingungen konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass die Größe einer ROI maßgeblich Einfluss auf die TDC und die Perfusionsparameter hat. Daher wurde bei allen Messungen die ROI- Größe immer so gewählt, dass die ROI den gesamten Gefäßquerschnitt ausfüllte. Neben der ROI- Größe kann auch die Wahl des Auswertungsprogrammes Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Software der vorhandenen Arbeitskonsole führt eine automatische Kurvenglättung durch und veränderte dadurch die Perfusionsparameter, sodass im Falle von AUC keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar waren.

Ein routinemäßiger Einsatz erfordert daher die Definierung notwendiger Standards hinsichtlich Bildauswertung und Platzierung der ROI's, um vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Analyse der vorhandenen Patientenfälle ergab deutlich ausgeprägtere Effekte im Vergleich zu den Messungen am Versuchsaufbau. Zur genauen Erfassung der Perfusionsänderungen wurden die ROI's streng nach einem vorherig definierten Schema positioniert und an den dortigen Gefäßquerschnitt angepasst. Für alle drei Perfusionsparameter konnten signifikante Änderungen in ROI IV dis-

tal der Stenose festgestellt werden, die anderen ROI's zeigten keine ausreichenden Unterschiede, wie auch schon bei den Messungen mittels Versuchsaufbau. Für AUC ergab sich postinterventionell nach Beseitigung der Stenose eine Erhöhung des Wertes, für FWHM und TTP konnte jeweils eine deutliche Verkürzung nachgewiesen werden. Damit konnten die Resultate, die andere Studien mit den entsprechenden Perfusionsparametern erzielt haben, reproduziert werden.

Durch die Bildakquisition mittels Fluoroskopie konnte eine hohe zeitliche Auflösung erreicht werden, um auch geringe Unterschiede ausreichend abbilden zu können. Durch Betrachtung der Einzelergebnisse jedes Patienten konnte gezeigt werden, dass bei jedem Patienten mindestens ein Perfusionsparameter eine Verbesserung aufwies, nicht immer jedoch alle drei. Somit kann es im Vergleich zu den anderen Studien sinnvoll sein, mehrere unterschiedliche Parameter zu erheben, um bei unklaren TDC dennoch eine Beurteilung des Therapieerfolges vornehmen zu können. Dies könnte in manchen Situationen bei der Entscheidung helfen, ob ein Stent implantiert werden muss, da die retrospektive Auswertung von Bilddaten nach erfolgter Angioplastie und anschließender Stent- Implantation auf Grund einer bildmorphologisch vermuteten Reststenose gezeigt hat, dass sich die Perfusion durch einen Stent nicht unbedingt signifikant verbessern muss.

Die Implementierung der „Perfusion Angiography“ könnte in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Therapie von Patienten mit pAVK leisten, um einerseits behandlungsbedürftige Stenosen sicher erkennen, gleichzeitig aber auch eine mögliche Übertherapie im Einzelfall verhindern zu können. Hierzu sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einer Standardisierung hinsichtlich Messprotokoll und Auswertungssoftware notwendig.

6 Anhang

6.1 Messungen mit dem Versuchsaufbau

6.1.1 0% Stenose

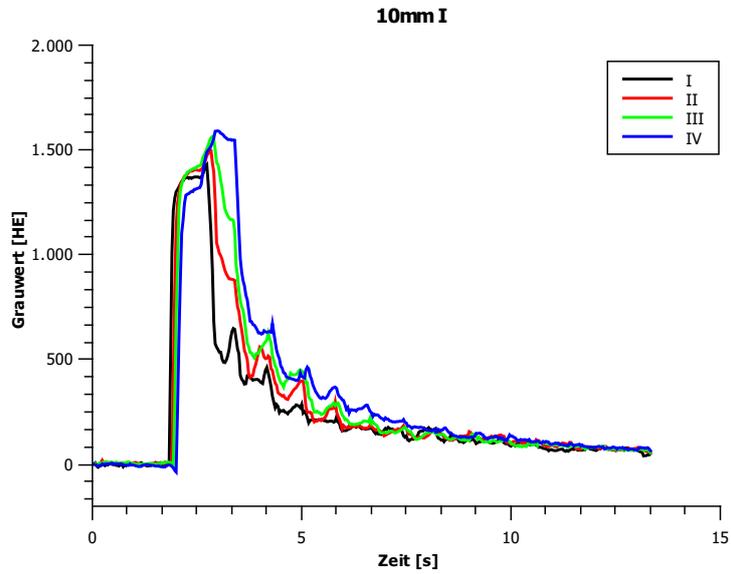


Abbildung 15: TDC ROI I-IV 0% Stenose Messung 1 [Ghibes et al., 2018]

6.1.2 40% Stenose

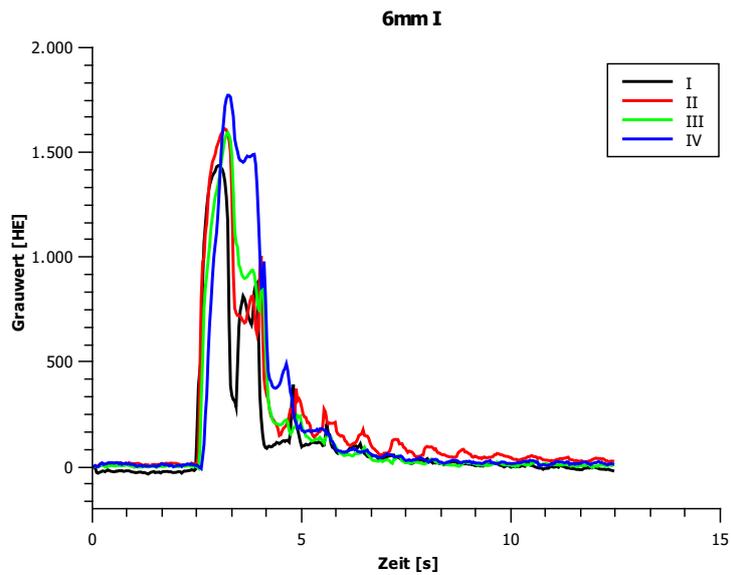


Abbildung 16: TDC ROI I-IV 40% Stenose Messung 1 [Ghibes et al., 2018]

6.1.3 60% Stenose

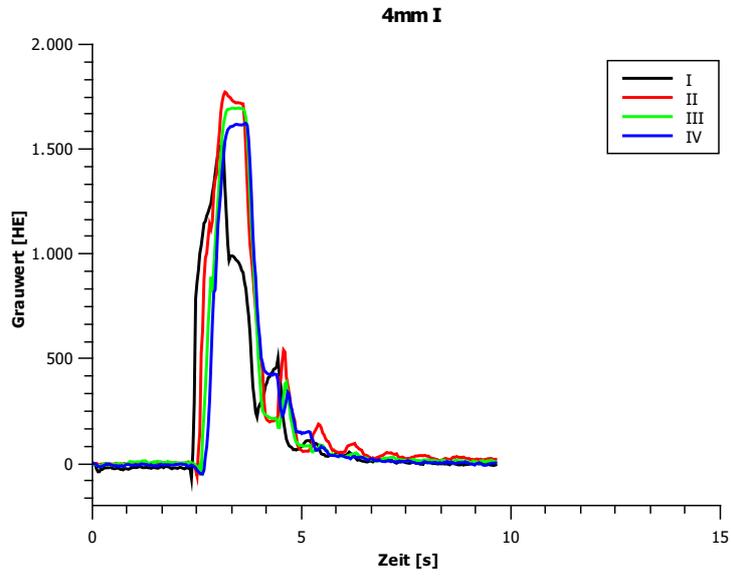


Abbildung 17: TDC ROI I-IV 60% Stenose Messung 1 [Ghibes et al., 2018]

6.1.4 80% Stenose

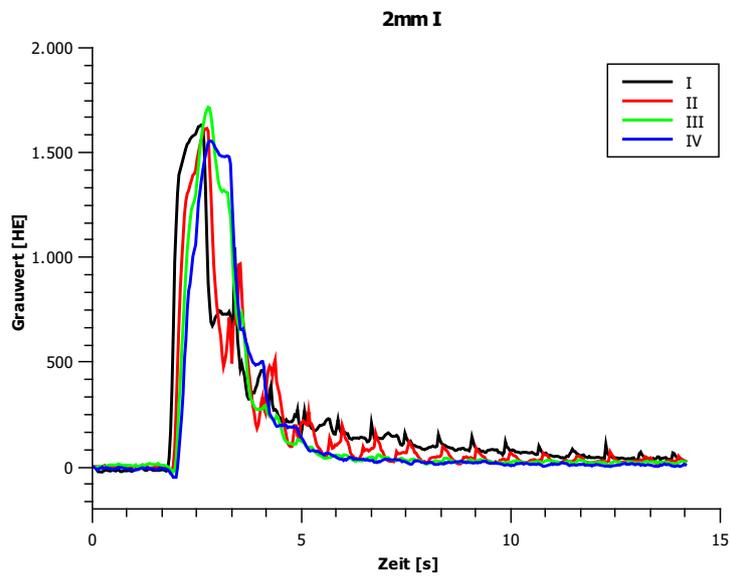


Abbildung 18: TDC ROI I-IV 80% Stenose Messung 1 [Ghibes et al., 2018]

6.1.5 Auswertung mittels iFlow

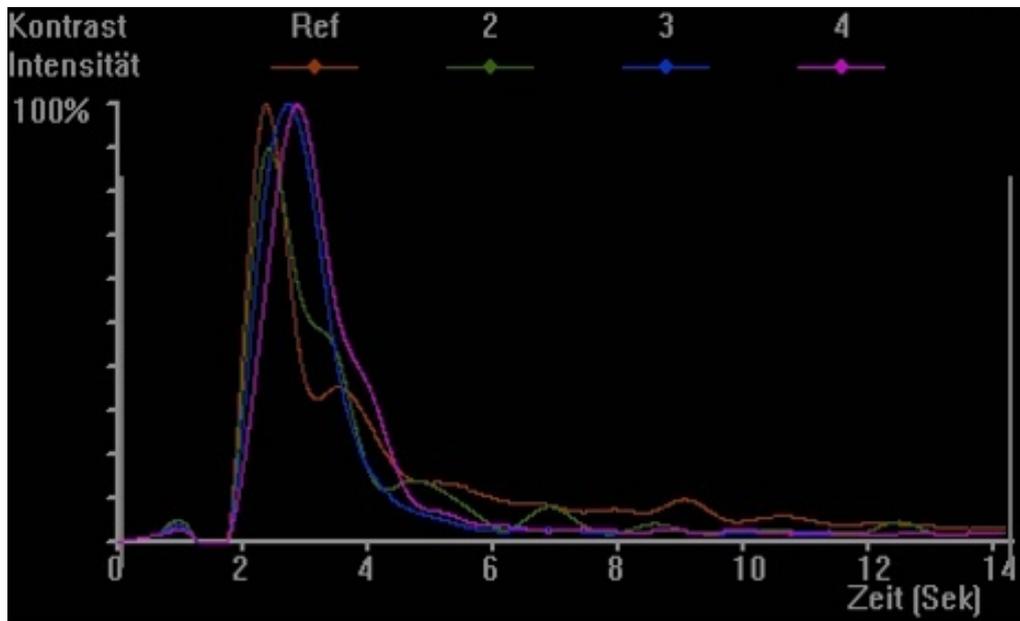


Abbildung 19: TDC ROI I-IV 80% Stenose bei Visualisierung mittels iFlow [Ghibes et al., 2018]

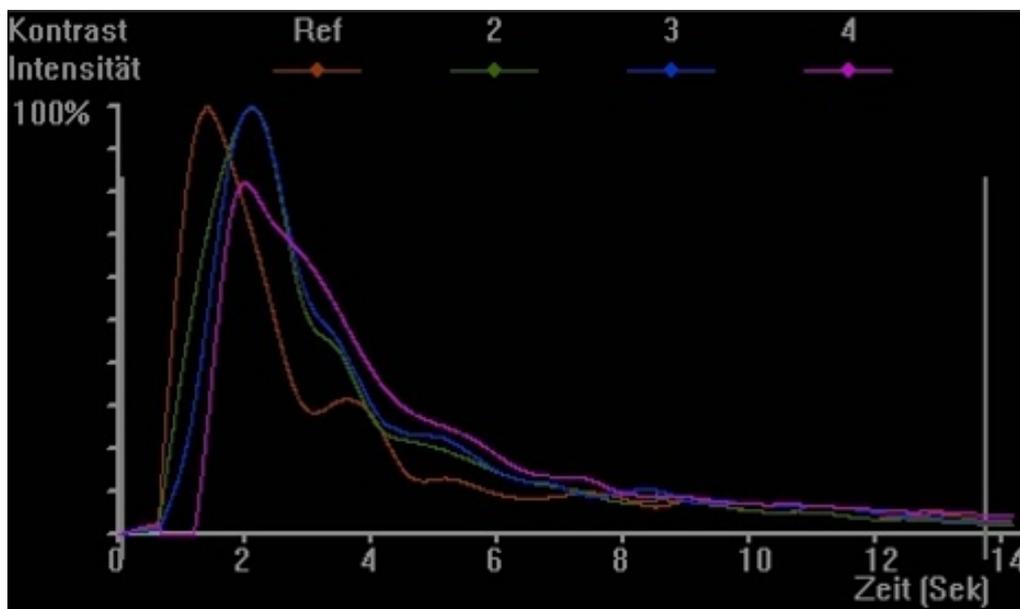


Abbildung 20: TDC ROI I-IV 0% Stenose bei Visualisierung mittels iFlow [Ghibes et al., 2018]

6.1.6 Kontrastmittelverlauf

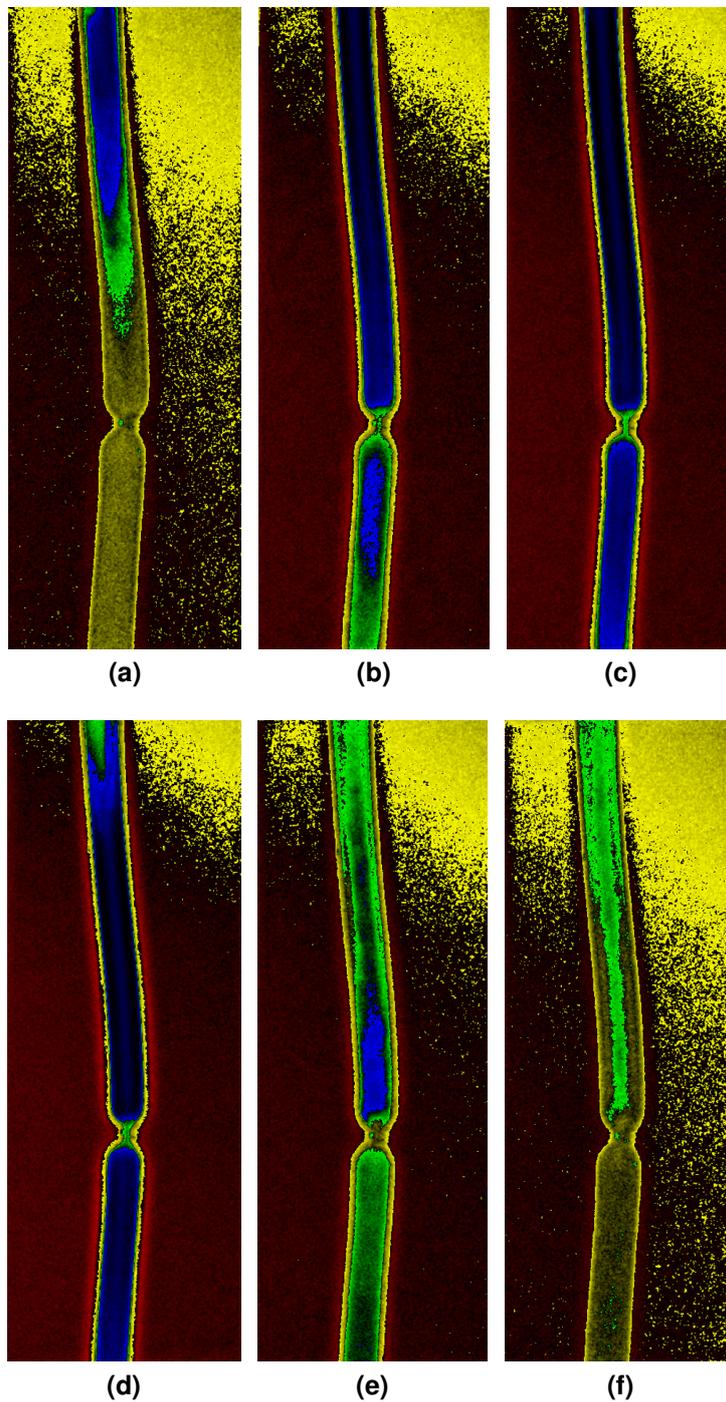


Abbildung 21: Beispielhafte Visualisierung der Signalabschwächung in der 80% Stenose (grün- schwaches Kontrastmittelsignal; blau - maximales Kontrastmittelsignal) zu verschiedenen Zeitpunkten während des Durchflusses des Kontrastmittelbolus. [Ghibes et al., 2018]

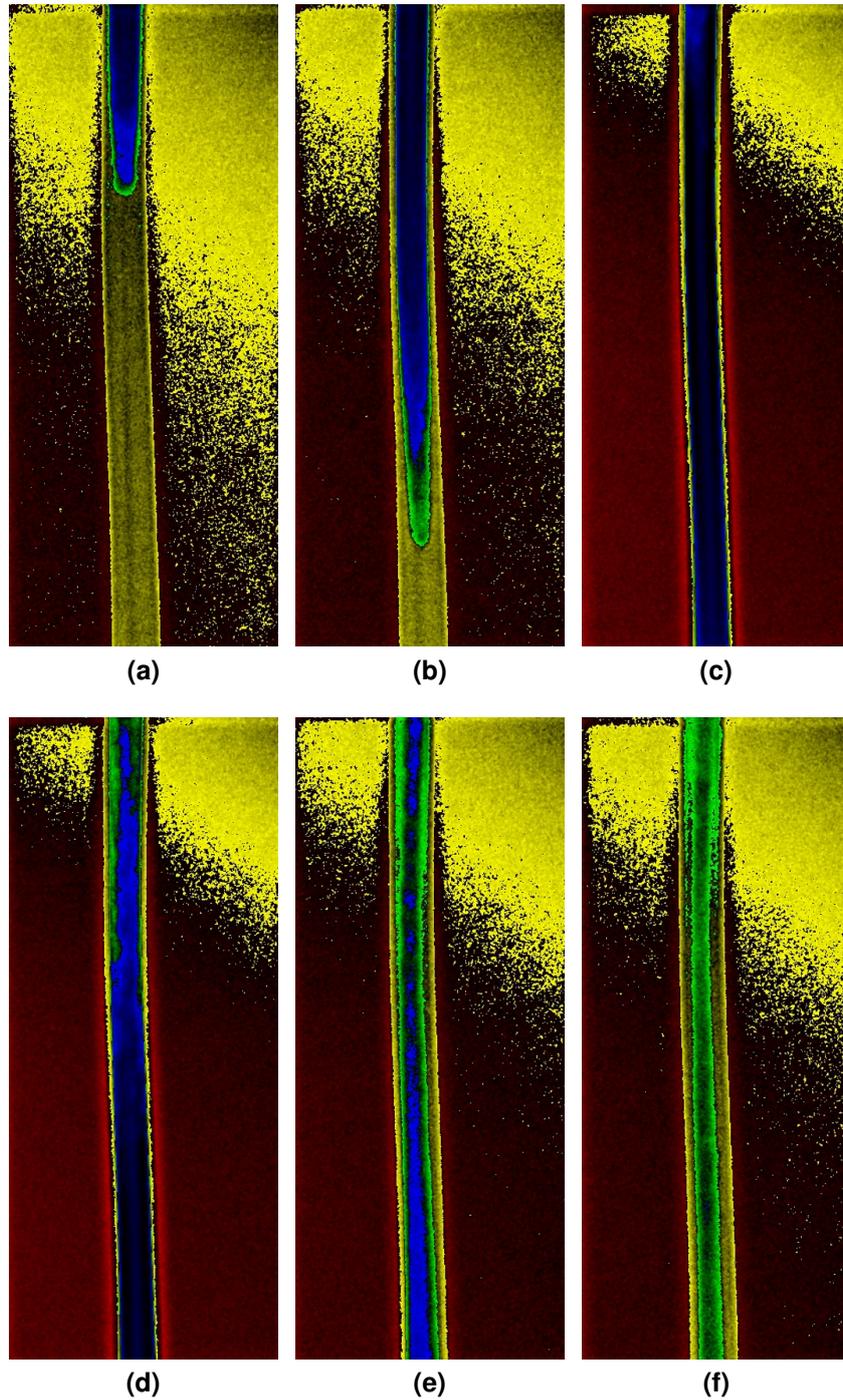


Abbildung 22: Beispielhafte Visualisierung der Signalabschwächung in der 0% Stenose (grün- schwaches Kontrastmittelsignal; blau - maximales Kontrastmittelsignal) zu verschiedenen Zeitpunkten während des Durchflusses des Kontrastmittelbolus. [Ghibes et al., 2018]

6.1.7 Einfluss der ROI- Größe auf die TDC

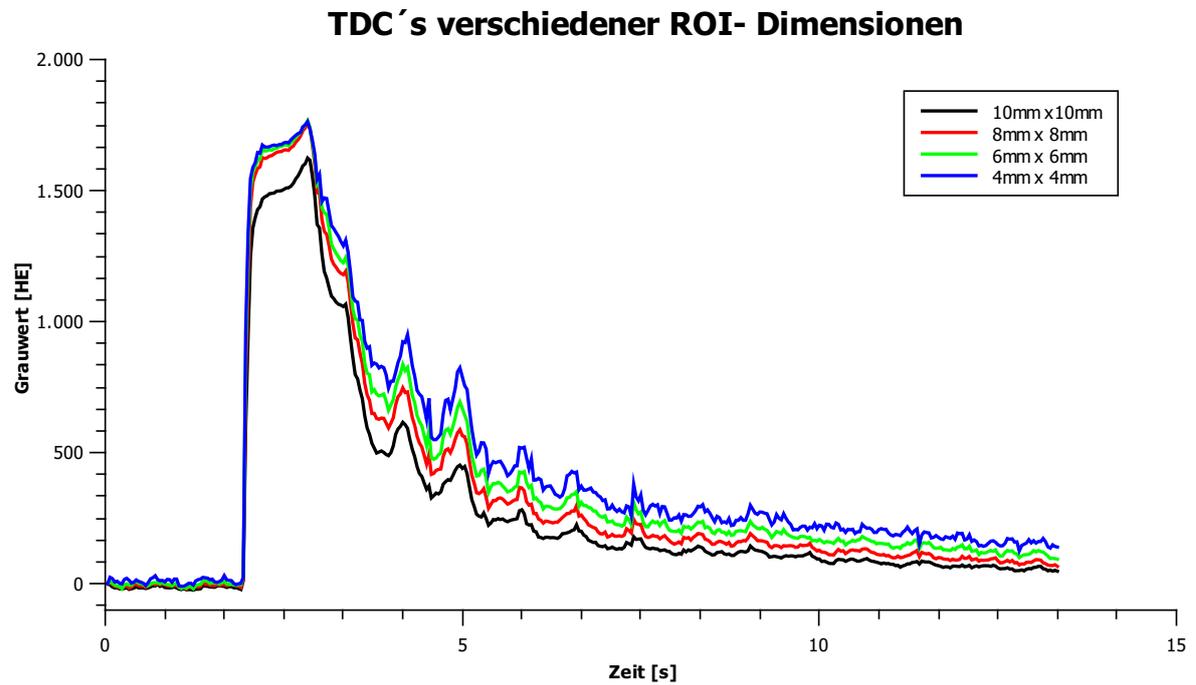


Abbildung 23: TDC´s verschiedener ROI- Größen. Alle TDC´s wurden distal der Stenose an der gleichen Position für denselben Datensatz erhoben. [Ghibes et al., 2018]

6.2 Patientenmessungen

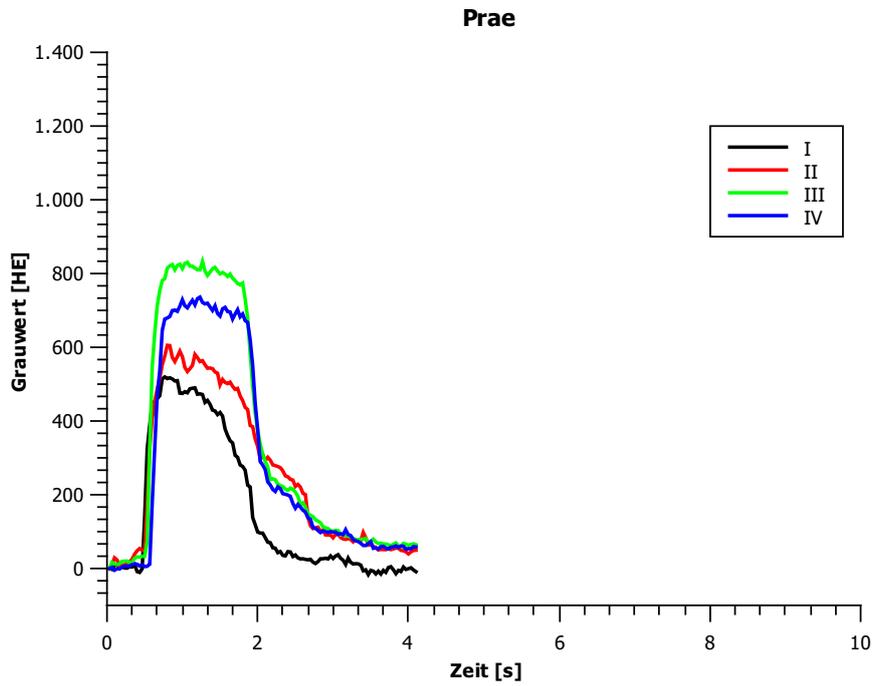


Abbildung 24: TDC's ROI I-IV Patient 1 vor der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

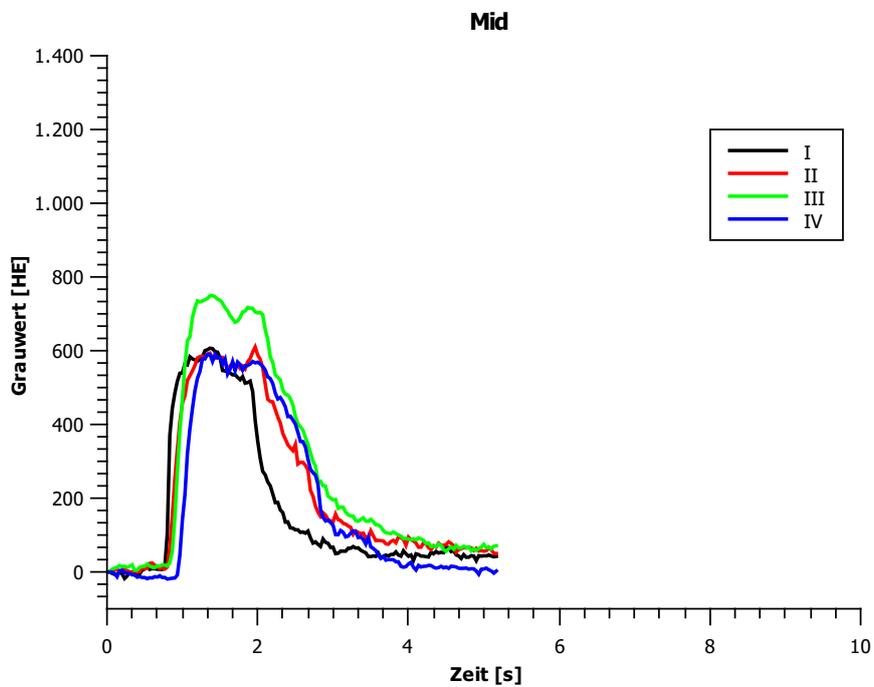


Abbildung 25: TDC's ROI I-IV Patient 1 nach der ersten Ballon- Angioplastie. [Ghibes et al., 2020]

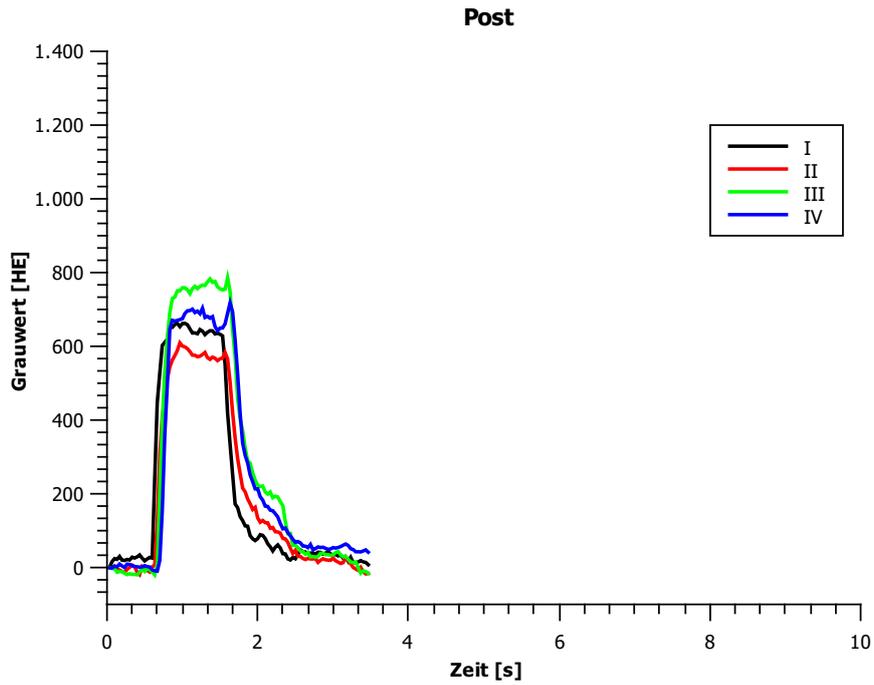


Abbildung 26: TDC's ROI I-IV Patient 1 nach der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

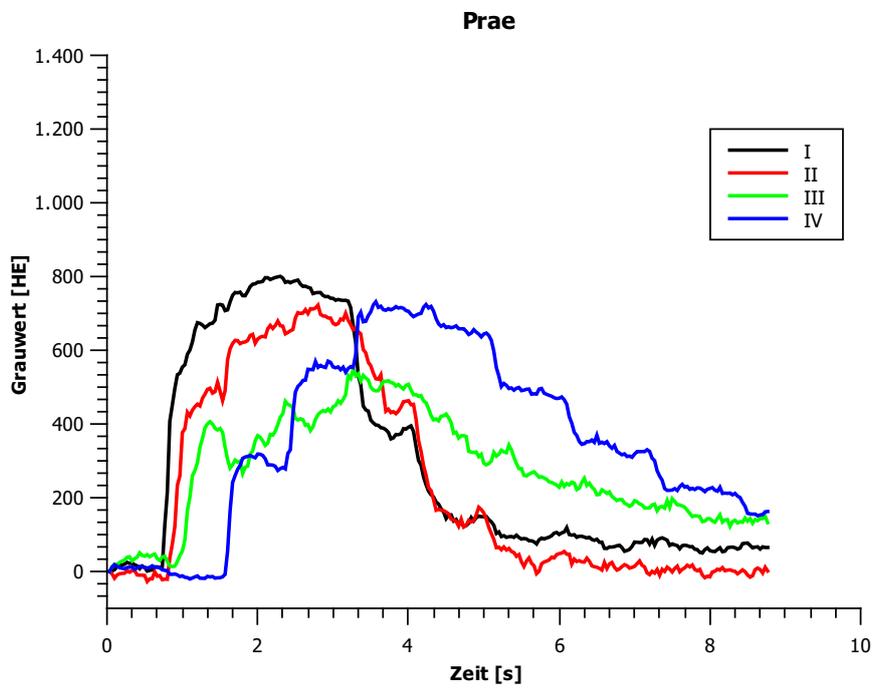


Abbildung 27: TDC's ROI I-IV Patient 2 vor der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

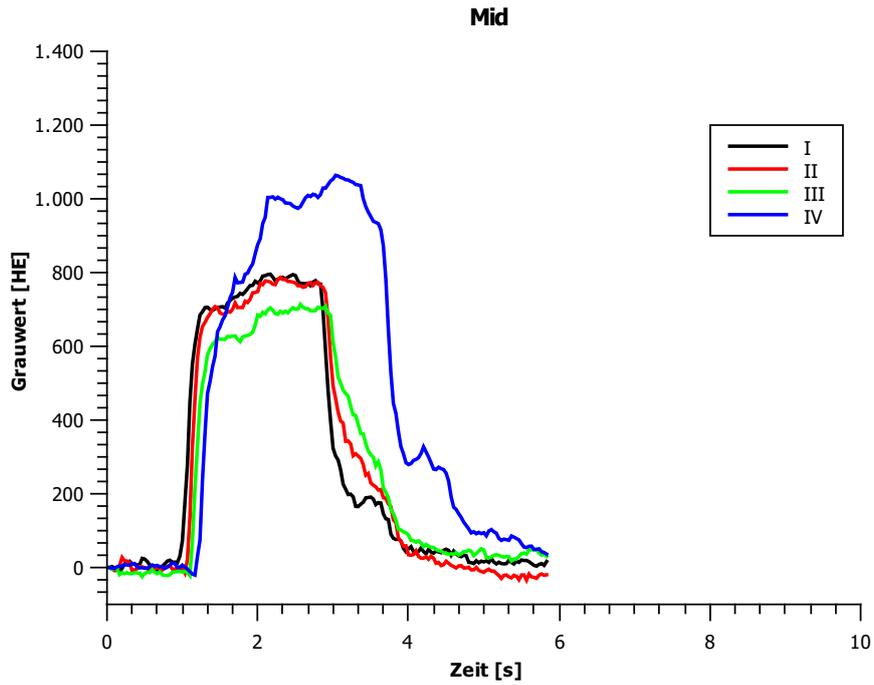


Abbildung 28: TDC's ROI I-IV Patient 2 nach der Ballon- Angioplastie. [Ghibes et al., 2020]

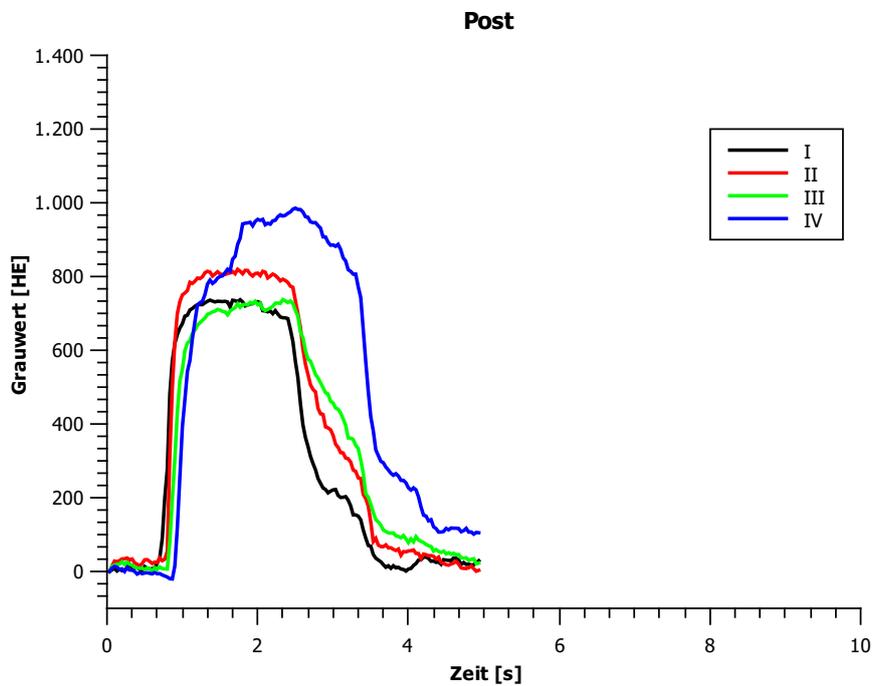


Abbildung 29: TDC's ROI I-IV Patient 2 nach der Stent- Implantation. [Ghibes et al., 2020]

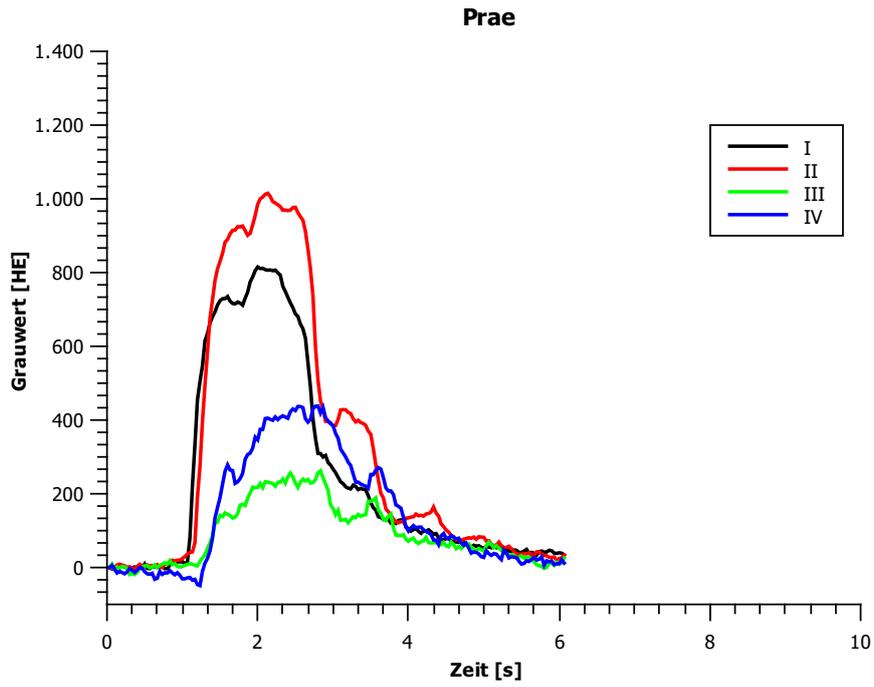


Abbildung 30: TDC´s ROI I-IV Patient 9 vor der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

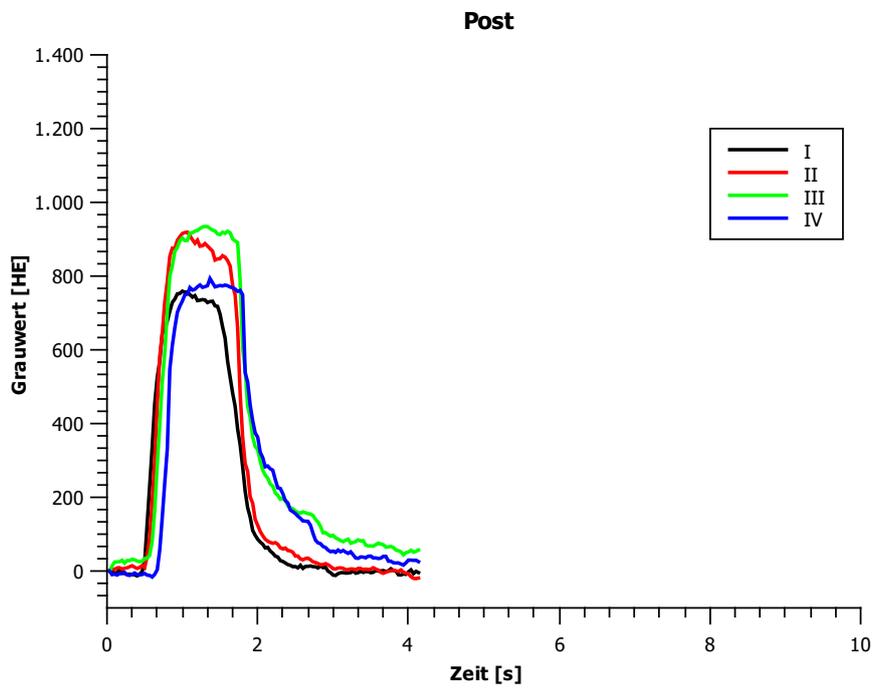


Abbildung 31: TDC´s ROI I-IV Patient 9 nach der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

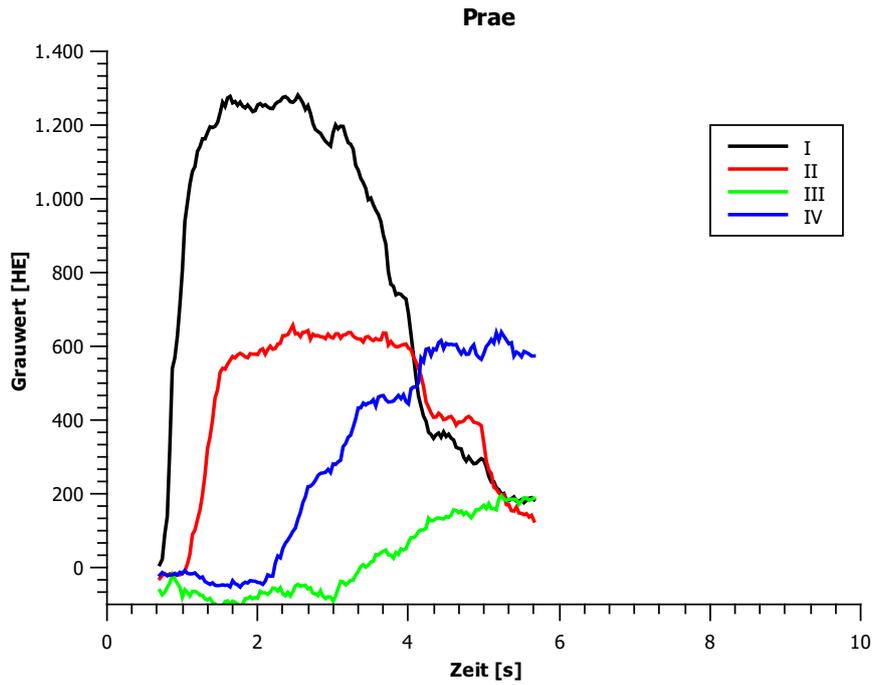


Abbildung 32: TDC´s ROI I-IV Patient 10 vor der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

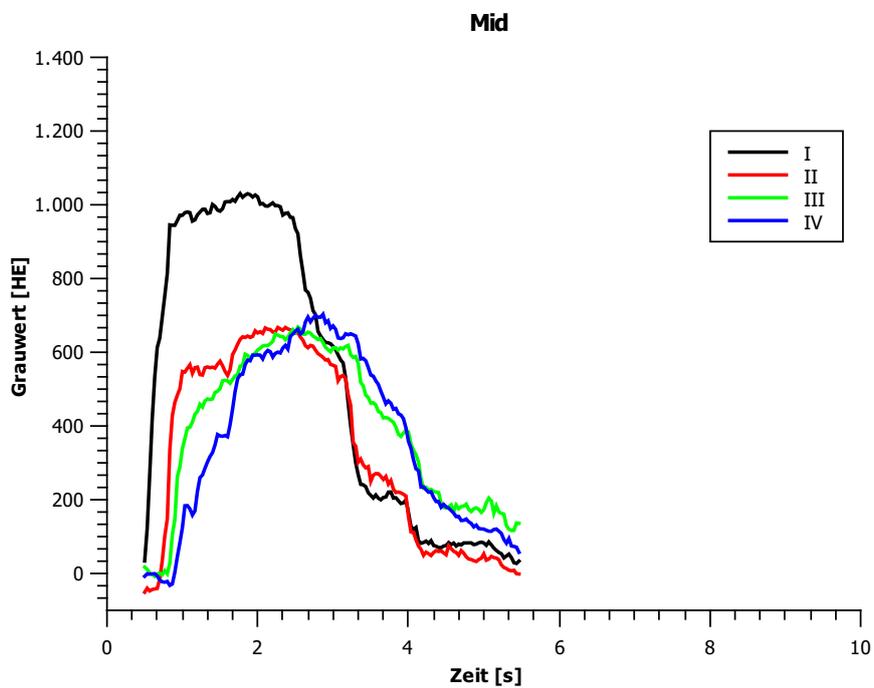


Abbildung 33: TDC´s ROI I-IV Patient 10 nach der ersten Ballon- Angioplastie. [Ghibes et al., 2020]

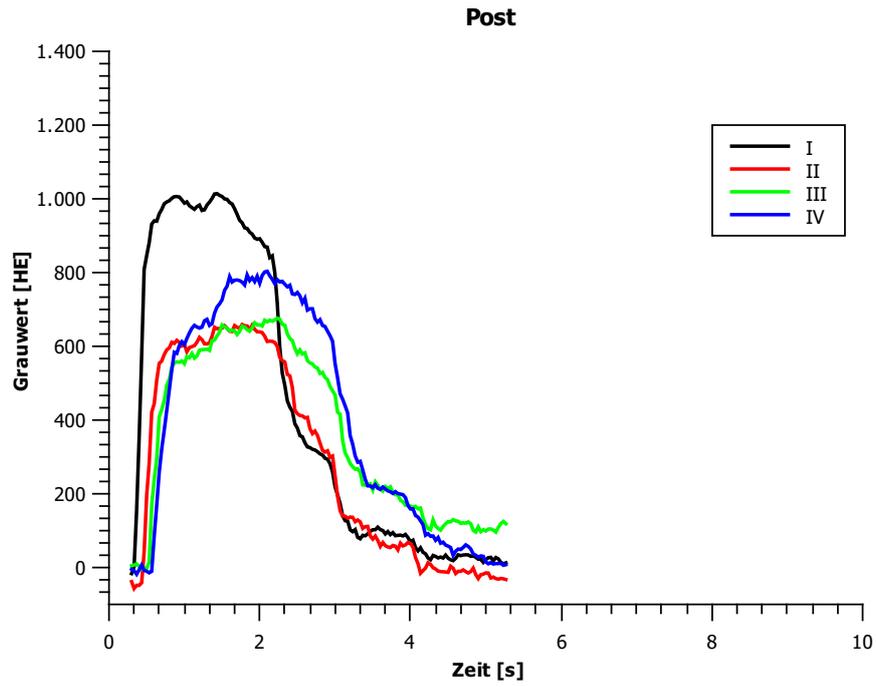


Abbildung 34: TDC's ROI I-IV Patient 10 nach der Intervention. [Ghibes et al., 2020]

6.2.1 Kontrastmittelverlauf in vivo präinterventionell

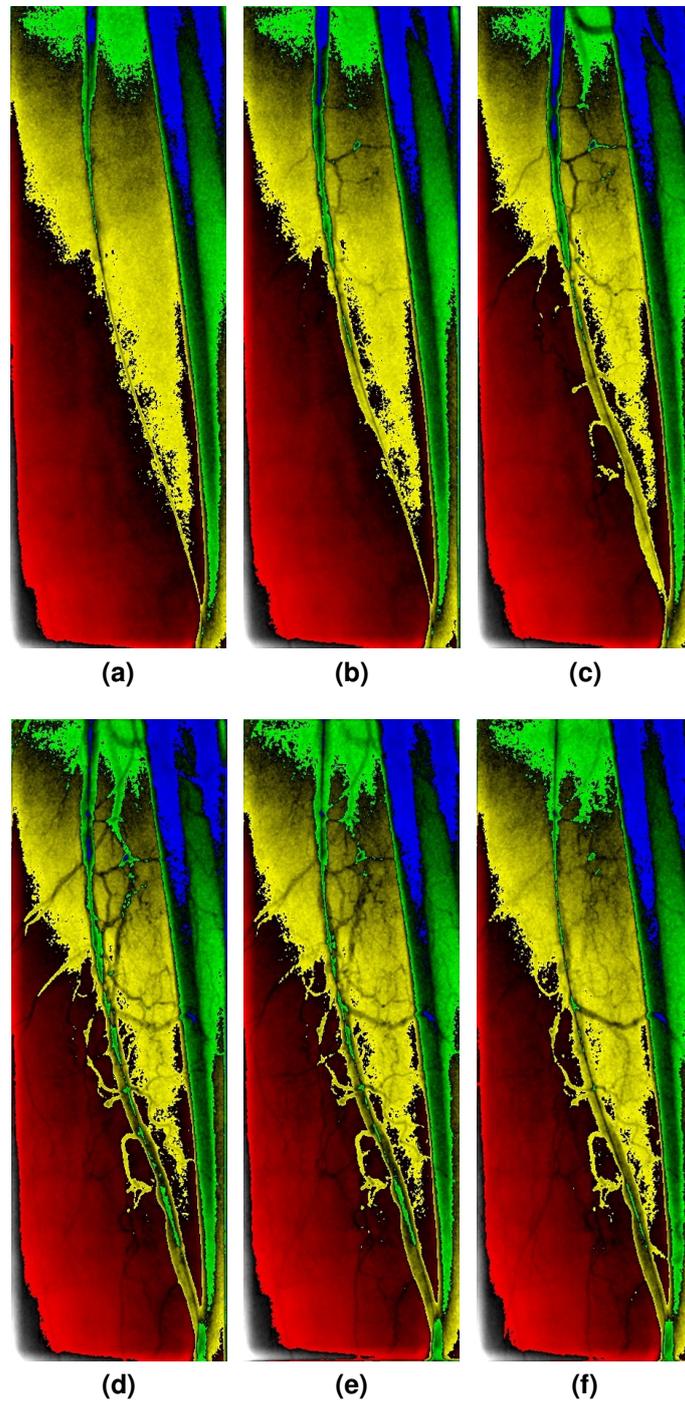


Abbildung 35: Visualisierung der Intensitätsverteilung des Kontrastmittelbolus (grün- schwaches Kontrastmittelsignal; blau - maximales Kontrastmittelsignal) in einem Patientenbeispiel vor der Intervention zu verschiedenen Zeitpunkten

6.2.2 Kontrastmittelverlauf in vivo postinterventionell

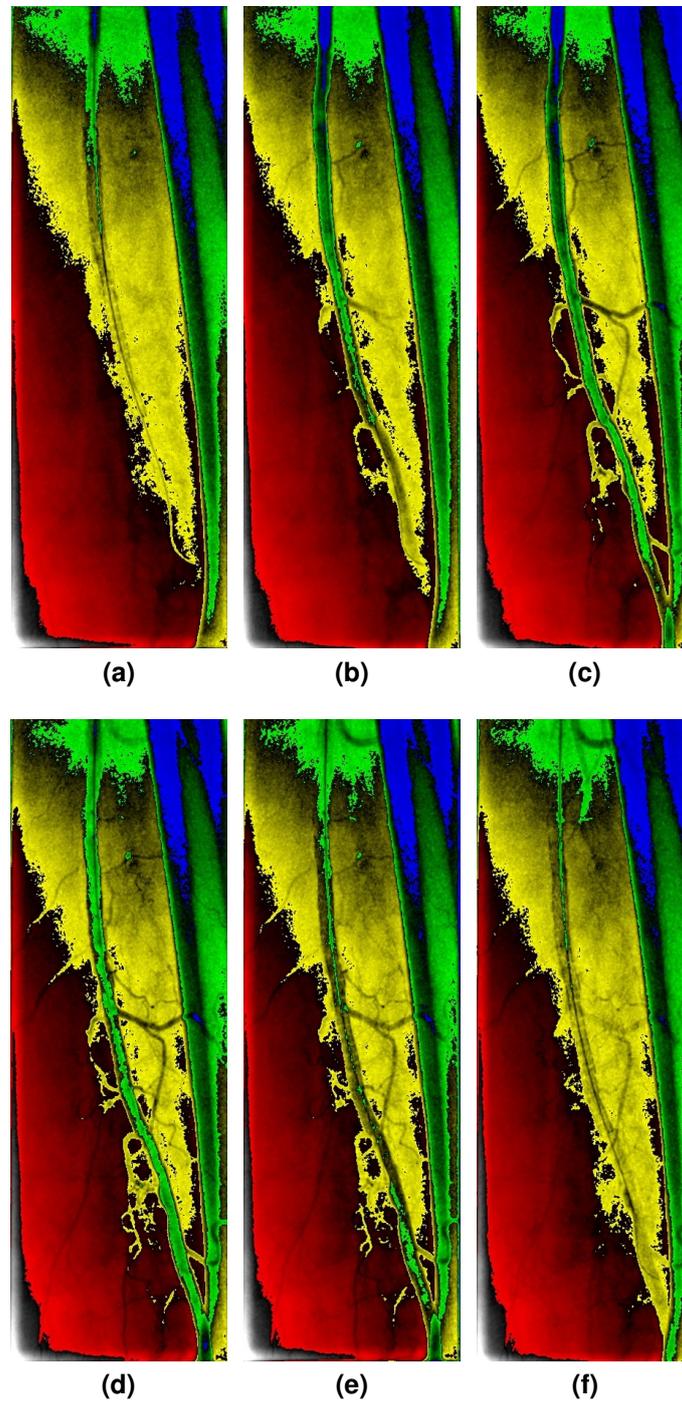


Abbildung 36: Visualisierung der Intensitätsverteilung des Kontrastmittelbolus (grün- schwaches Kontrastmittelsignal; blau - maximales Kontrastmittelsignal) in einem Patientenbeispiel nach der Intervention (Stent- Implantation) zu verschiedenen Zeitpunkten

6.2.3 Einfluss der ROI- Platzierung

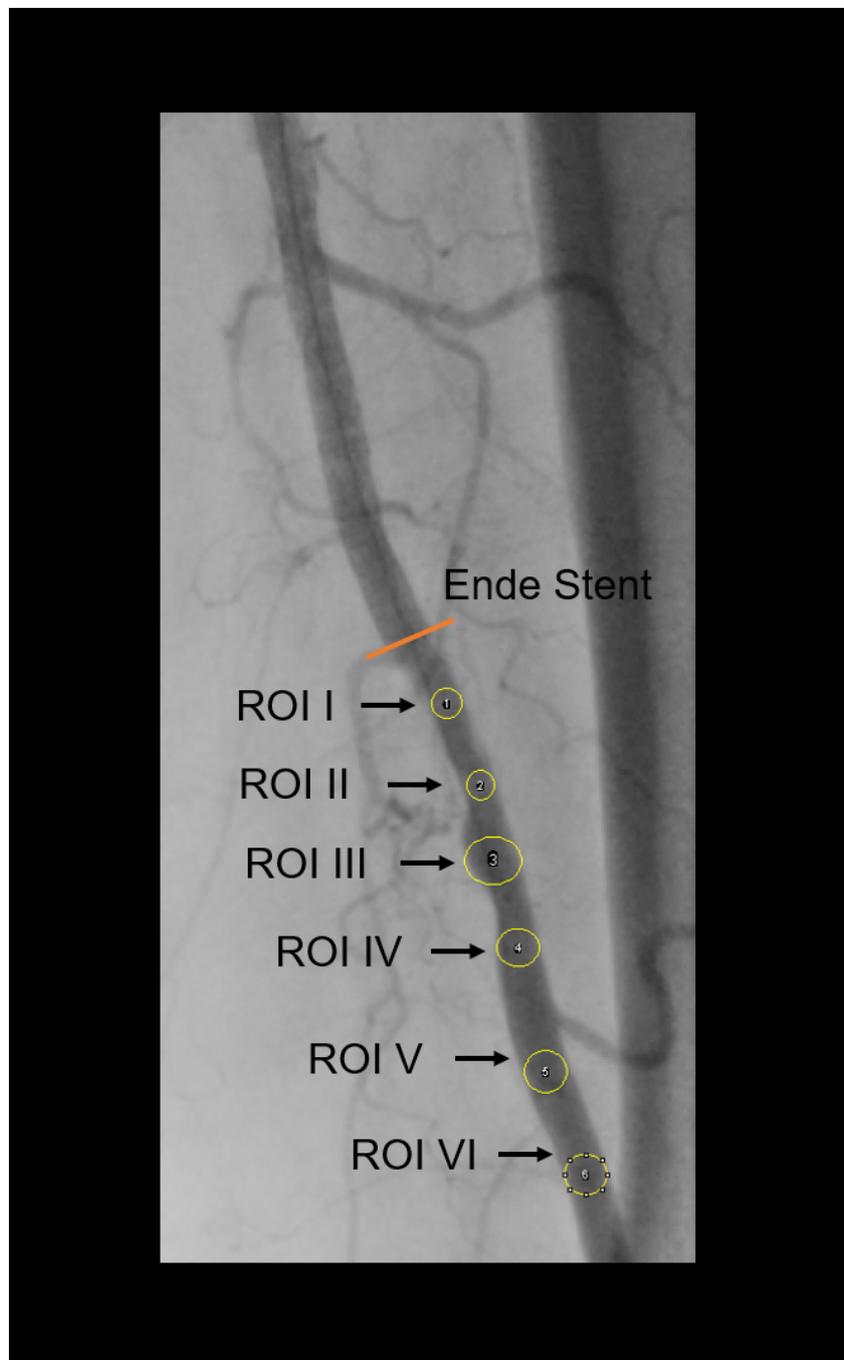


Abbildung 37: ROI- Platzierung hinter der Stenose an unterschiedlichen Positionen im Gefäß. [Ghibes et al., 2020]

7 Literaturverzeichnis

Anne Marie Augustin, Irina Thein, Nicole Rickert, Thorsten Klink, Thorsten Alexander Bley, and Ralph Kickuth. Evaluation of superficial femoral artery-lesions after percutaneous transluminal angioplasty: color-coded summation images vs. monochromatic digital subtraction angiography. *BMC Medical Imaging*, 20(1), jun 2020. doi: 10.1186/s12880-020-00468-1.

Richard A. Baum and Stanley Baum. Interventional radiology: A half century of innovation. *Radiology*, 273(2 Suppl):S75–91, 2014. doi: 10.1148/radiol.14140534.

Christian-Alexander Behrendt, Moritz S. Bischoff, Thea Schwaneberg, Rainer Hohnhold, Holger Diener, Eike S. Debus, and Henrik C. Rieß. Population based analysis of gender disparities in 23,715 percutaneous endovascular revascularisations in the metropolitan area of hamburg. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. ISSN 1078-5884. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.10.021.

R. Berguer and N. H. Hwang. Critical arterial stenosis: a theoretical and experimental solution. *Annals of surgery*, 180(1):39–50, 1974. ISSN 0003-4932.

Werner Böcker, Helmut Denk, Philipp U. Heitz, Gerald Höfler, Hans Kreipe, and Holger Moch, editors. *Pathologie*. Elsevier Urban & Fischer, München, 5., vollständig überarbeitete auflage edition, 2012. ISBN 978-3437423857.

Gert Böhme, Oliver Pust, and Olaf Wünsch. Modellhafte untersuchung der pulsierenden strömung in pathologischen blutgefäßen. *Forschungsmagazin der Universität der Bundeswehr Hamburg*, (11):2–10, 2001. URL https://www.hsu-hh.de/download-1.5.1.php?brick_id=E9hg1Mr3YvSp5X9z.

Andrew W. Bradbury, Donald J. Adam, Jocelyn Bell, John F. Forbes, F. Gerry R. Fowkes, Ian Gillespie, Charles Vaughan Ruckley, and Gillian M. Raab. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *Journal of Vascular Surgery*, 51(5):5S–17S, may 2010. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.073.

Siegmond Brandt. *Datenanalyse für Naturwissenschaftler und Ingenieure: Mit statistischen Methoden und Java-Programmen*. Lehrbuch. Springer Spektrum, Berlin, 5. aufl. edition, 2013. ISBN 978-3-642-37663-4.

Mark G. Cowling, editor. *Vascular Interventional Radiology: Angioplasty, Stenting, Thrombolysis and Thrombectomy*. Medical Radiology, Diagnostic Imaging. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007. ISBN 978-3-540-22259-0.

Kristopher S. Cunningham and Avrum I. Gotlieb. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*, 85(1):9–23, 2004. ISSN 0023-6837.

Beth Dawson-Saunders and Robert G. Trapp. *Basic and Clinical Biostatistics (Lange Medical Books)*. Appleton & Lange, 1994. ISBN 0-8385-0542-2.

H. Ehringer, R. Schmoliner, M. Hirschl, M. Anliker, and V. Scheiber. Quantitative messung von flupulskurven der arteria femoralis mit einem 13kanaligen gepulsten doppler-ultraschallgert: Reproduzierbarkeit, normalwerte und befunde bei patienten mit stenose der arteria iliaca. *Ultraschall in Med*, 1(02):165–170, 1980. ISSN 0172-4614. doi: 10.1055/s-2007-1010150.

European Society of Radiology, editor. *The Story of radiology: International day of radiology*, volume 2013. Wien, 2013.

D P Flanigan, J P Tullis, V L Streeter, W M Whitehouse, W J Fry, and J C Stanley. Multiple subcritical arterial stenoses: effect on poststenotic pressure and flow. *Annals of surgery*, 186:663–668, November 1977. ISSN 0003-4932.

Wilhelm Gaus and Rainer Muche. *Medizinische Statistik*. Schattauer GmbH, 2014. ISBN 978-3-7945-2931-5.

Michael Gekle, Erhard Wischmeyer, Stefan Gründer, Marlen Petersen, Albrecht Schwab, Fritz Markwardt, Nikolaj Klöcker, Rosemarie Baumann, and Hugo Marti. *Taschenlehrbuch Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG, 2010. ISBN 978-3-13-144981-8.

Marie D. Gerhard-Herman, Heather L. Gornik, Coletta Barrett, Neal R. Barshes, Matthew A. Corriere, Douglas E. Drachman, Lee A. Fleisher, Francis Gerry R. Fowkes, Naomi M. Hamburg, Scott Kinlay, Robert Lookstein, Sanjay Misra, Leila Mureebe, Jeffrey W. Olin, Rajan A.G. Patel, Judith G. Regensteiner, Andres Schanzer, Mehdi H. Shishehbor, Kerry J. Stewart, Diane Treat-Jacobson, and M. Eileen Walsh. 2016 aha/acc guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary. *Circulation*, 2016. ISSN 0009-7322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.

- Patrick Ghibes, Sasan Partovi, Gerd Grözinger, Petros Martirosian, Fritz Schick, Konstantin Nikolaou, Dominik Ketelsen, Roland Syha, and Ulrich Grosse. Reliability and accuracy of peri-interventional stenosis grading in peripheral artery disease using color-coded quantitative fluoroscopy: A phantom study comparing a clinical and scientific postprocessing software. *BioMed research international*, 2018:11, 2018. ISSN 2314-6141. doi: 10.1155/2018/6180138.
- Patrick Ghibes, Gerald Hefferman, Konstantin Nikolaou, Roland Syha, Christoph Artzner, Ulrich Grosse, Rüdiger Hoffmann, and Gerd Grözinger. Quantitative evaluation of peripheral arterial blood flow using peri-interventional fluoroscopic parameters: An in vivo study evaluating feasibility and clinical utility. *BioMed Research International*, 2020:1–8, 01 2020. doi: 10.1155/2020/9526790.
- C Michael Gibson, Lázaro Díaz, Krishna Kandarpa, Frank M Sacks, Richard C Pasternak, Tamas Sandor, Charles Feldman, and Peter H Stone. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 13(2):310–315, 1993.
- Gerd L. Goldyn. *Praxishandbuch Angiographie: Spektrum der Diagnostik und Interventionen*. Springer, Berlin, 2. aufl. 2008. kartonierte sonderausgabe 2014 edition, 2014. ISBN 978-3-662-44890-8. doi: 10.1007/978-3-662-44891-5.
- Martin D. Griffith, Thomas Leweke, Mark C. Thompson, and Kerry Hourigan. Effect of small asymmetries on axisymmetric stenotic flow. *Journal of Fluid Mechanics*, 721, 2013. doi: 10.1017/jfm.2013.109.
- Ekkehard Grundmann, Albert Roessner, Rainer M. Bohle, Frank Dombrowski, Wolfgang Feiden, Ludger Fink, Hans-Peter Fischer, Eva Geißinger, Ruth Knüchel-Clarke, Hans Kreipe, Dörthe Jechorek, Florian Länger, Katharina Lindemann-Docter, Alexander Marx, Justus G. Müller, Hans-Konrad Müller-Hermelink, Ulrich Pfeifer, Thomas Rüdiger, and Wolfgang Saeger, editors. *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. Elsevier Urban & Fischer, München, 11., vollständig überarbeitete und erweiterte auflage, [nachdr.] edition, 2010. ISBN 9783437415418.
- Wei Guo, Xin Liu, Zhifan Gao, Sandeep Pirbhulal, Wenhua Huang, Wan-Hua Lin, Heye Zhang, Ning Tan, and Yuan-Ting Zhang. Quantification of three-dimensional computed tomography angiography for evaluating coronary luminal stenosis using digital subtraction angiography as the standard of reference. *Biomedical engineering online*, 14:50, 2015. ISSN 1475-925X. doi: 10.1186/s12938-015-0048-y.

- Qing Hao and Baruch B. Lieber. Dispersive transport of angiographic contrast during antegrade arterial injection. *Cardiovascular engineering and technology*, 3(2):171–178, 2012. ISSN 1869-408X. doi: 10.1007/s13239-012-0090-x.
- Rulon L. Hardman, Omid Jazaeri, J. Yi, M. Smith, and Rajan Gupta. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(4):378–388, 2014. ISSN 1098-8963. doi: 10.1055/s-0034-1393976.
- Ulrich Harten. *Physik: Eine Einführung für Ingenieure und Naturwissenschaftler (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*. Springer, 2012. ISBN 978-3-642-19978-3.
- Ralf-Dieter Hilgers, Peter Bauer, and Viktor Scheiber. *Einführung in die Medizinische Statistik*. Statistik und ihre Anwendungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, zweite, verbesserte und überarbeitete auflage edition, 2007. ISBN 978-3-540-33943-4. doi: 10.1007/978-3-540-33944-1.
- Ciprian N. Ionita, Victor L. Garcia, Daniel R. Bednarek, Kenneth V. Snyder, Adnan H. Siddiqui, Elad I. Levy, and Stephen Rudin. Effect of injection technique on temporal parametric imaging derived from digital subtraction angiography in patient specific phantoms. In Robert C. Molthen and John B. Weaver, editors, *Medical Imaging 2014: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*. SPIE, mar 2014. doi: 10.1117/12.2041347.
- Shinichi Iwakoshi, Kengo Konishi, Takeshi Inoue, Amelia Claire Watkins, Shigeo Ichihashi, and Kimihiko Kichikawa. Complex combination of femoropopliteal occlusive disease and arteriovenous fistula treated using color-coded digital subtraction angiography. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*, 5(3):264–268, sep 2019. doi: 10.1016/j.jvscit.2019.03.002.
- Mehdi Jahangiri, Mohsen Saghafian, and Mahmood Reza Sadeghi. Numerical Study of Turbulent Pulsatile Blood Flow through Stenosed Artery Using Fluid-Solid Interaction. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2015: 515613, 2015. ISSN 1748-670X. doi: 10.1155/2015/515613.
- Sjoerd Jens, Henk A. Marquering, Mark J. W. Koelemay, and Jim A. Reekers. Perfusion angiography of the foot in patients with critical limb ischemia: Description of the technique. *Cardiovascular and interventional radiology*, 38(1):201–205, 2015. ISSN 0174-1551. doi: 10.1007/s00270-014-1036-5.

- Konstantinos Katsanos, Gunnar Tepe, Dimitris Tsetis, and Fabrizio Fanelli. Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting. *Cardiovascular and interventional radiology*, 37(3):592–603, 2014. ISSN 0174-1551. doi: 10.1007/s00270-014-0876-3.
- A.M.A. Khalifa and D. P. Giddens. Analysis of disorder in pulsatile flows with application to poststenotic blood velocity measurement in dogs. *Journal of Biomechanics*, 11(3):129–141, 1978. ISSN 0021-9290. doi: 10.1016/0021-9290(78)90005-2.
- Ann H. Kim, Andrew J. Shevitz, Katherine L. Morrow, Daniel E. Kendrick, Karem Harth, Henry Baele, and Vikram S. Kashyap. Characterizing tissue perfusion after lower extremity intervention using two-dimensional color-coded digital subtraction angiography. *Journal of vascular surgery*, 66(5):1464–1472, 2017. ISSN 0741-5214. doi: 10.1016/j.jvs.2017.03.424.
- Richard E. Klabunde. Hemodynamics of arterial vascular disease. <http://www.ohio.edu/people/witmerl/Downloads/GSRPAC-Hemo102301.pdf>, 2001. URL <http://www.ohio.edu/people/witmerl/Downloads/GSRPAC-Hemo102301.pdf>.
- Michael Kostrzewa, Kerim Kara, Lothar Pilz, Hannelore Mueller-Muertz, Nils Rathmann, Stefan O. Schoenberg, and Steffen J. Diehl. Treatment evaluation of flow-limiting stenoses of the superficial femoral and popliteal artery by parametric color-coding analysis of digital subtraction angiography series. *Cardiovascular and interventional radiology*, 40(8):1147–1154, 2017. ISSN 0174-1551. doi: 10.1007/s00270-017-1670-9.
- Ethan O. Kung, Andrea S. Les, C. Alberto Figueroa, Francisco Medina, Karina Arcaute, Ryan B. Wicker, Michael V. McConnell, and Charles A. Taylor. In vitro validation of finite element analysis of blood flow in deformable models. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(7):1947–1960, Jul 2011. ISSN 1573-9686. doi: 10.1007/s10439-011-0284-7.
- H. Lawall, P. Huppert, and G. Rümenapf. S3-leitlinie zur diagnostik, therapie und nachsorge der peripheren arteriellen verschlusskrankheit. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf, Stand: 15.09.2017. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.

- B B Lieber and D P Giddens. Post-stenotic core flow behavior in pulsatile flow and its effects on wall shear stress. *Journal of biomechanics*, 23:597–605, 1990. ISSN 0021-9290.
- Baruch B. Lieber, Chander Sadasivan, Qing Hao, Jaehoon Seong, and Liliana Cesar. The mixability of angiographic contrast with arterial blood. *Medical physics*, 36(11):5064–5078, 2009. ISSN 0094-2405. doi: 10.1118/1.3243079.
- C. J. Lin, S. C. Hung, W. Y. Guo, F. C. Chang, C. B. Luo, J. Beilner, M. Kowarschik, W. F. Chu, and C. Y. Chang. Monitoring peri-therapeutic cerebral circulation time: a feasibility study using color-coded quantitative DSA in patients with steno-occlusive arterial disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 33(9):1685–1690, 2012. ISSN 0195-6108. doi: 10.3174/ajnr.A3049.
- Wen-Sheng Lou, Hao-Bo Su, Kai-Yi Huang, Xu He, Liang Chen, Guo-Ping Chen, Wan-Yin Shi, Jing-Feng Han, and Jian-Ping Gu. Evaluation of distal hemodynamic changes of lower extremity after endovascular treatment: Correlation between measurements of color-coded quantitative digital subtraction angiography and ankle-brachial index. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 27(6):852–858, 2016. ISSN 1051-0443. doi: 10.1016/j.jvir.2016.02.011.
- Hrvoje Lusic and Mark W. Grinstaff. X-ray computed tomography contrast agents. *Chemical reviews*, 113(3):10.1021/cr200358s, 2012. ISSN 1520-6890. doi: 10.1021/cr200358s.
- Nasser Malyar, Torsten Fürstenberg, Jürgen Wellmann, Matthias Meyborg, Florian Lüders, Katrin Gebauer, Holger Bunzemeier, Norbert Roeder, and Holger Reinecke. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *European Heart Journal*, 34(34):2706–2714, 2013. doi: 10.1093/eurheartj/eh288.
- Michael Markl, Christoph Benk, Dominik Klausmann, Aurelien F. Stalder, Alex Frydrychowicz, Jurgen Hennig, and Friedhelm Beyersdorf. Three-dimensional magnetic resonance flow analysis in a ventricular assist device. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 134(6):1471–1476, 2007. ISSN 0022-5223. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.024.
- R Mittal, S P Simmons, and H S Udaykumar. Application of large-eddy simulation to the study of pulsatile flow in a modeled arterial stenosis. *Journal of biomechanical engineering*, 123:325–332, August 2001. ISSN 0148-0731.

- Timothy P. Murphy and Gregory M. Soares. The evolution of interventional radiology. *Seminars in Interventional Radiology*, 22(1):6–9, 2005. ISSN 1098-8963. doi: 10.1055/s-2005-869570.
- Jun J. Ng, Evangelos Papadimas, and Rajesh B. Dharmaraj. Assessment of flow after lower extremity endovascular revascularisation: A feasibility study using time attenuation curve analysis of digital subtraction angiography. *EJVES Short Reports*, 45:1–6, 2019. doi: 10.1016/j.ejvssr.2019.07.005.
- Vincent J. Noori and Jens Eldrup-Jørgensen. A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites. *Journal of Vascular Surgery*, 68(3):887–899, sep 2018. doi: 10.1016/j.jvs.2018.05.019.
- Boris A. Radeleff. *Angiofibel: Interventionelle angiographische Diagnostik und Therapie*. Springer, Wien, 2013. ISBN 978-3-642-33229-6. doi: 10.1007/978-3-642-33230-2.
- Mohammad Reza Rajebi, Matthew J. Benenati, Melanie B. Scherthaner, Gail Walker, Ripal T. Gandhi, Constantino S. Pena, and Barry T. Katzen. Reliability and accuracy of simple visual estimation in assessment of peripheral arterial stenosis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 26(6):890–896, 2015. ISSN 1051-0443. doi: 10.1016/j.jvir.2015.02.018.
- Jim A. Reekers, Mark J. W. Koelemay, Henk A. Marquering, and Ed T. van Bavel. Functional imaging of the foot with perfusion angiography in critical limb ischemia. *Cardiovascular and interventional radiology*, 39(2):183–189, 2016. ISSN 0174-1551. doi: 10.1007/s00270-015-1253-6.
- Rodrigo Rivera, Juan G. Sordo, Daniel Echeverria, Lautaro Badilla, Camila Pinto, and Catalina Merino-Osorio. Quantitative evaluation of arteriovenous malformation hemodynamic changes after endovascular treatment using parametric color coding: A case series study. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 23(6):650–655, 2017. ISSN 1591-0199. doi: 10.1177/1591019917721867.
- Lindsay Robertson, Alina Andras, Frances Colgan, and Ralph Jackson. Vascular closure devices for femoral arterial puncture site haemostasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, mar 2016. doi: 10.1002/14651858.cd009541.pub2.
- Michele Rossi and Roberto Iezzi. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe guidelines on endovascular treatment in aortoiliac arterial

- disease. *Cardiovascular and interventional radiology*, 37(1):13–25, 2014. ISSN 0174-1551. doi: 10.1007/s00270-013-0741-9.
- J. Samuelsson, O. Tammisola, and M. P. Juniper. Breaking axi-symmetry in stenotic flow lowers the critical transition reynolds number. *Physics of Fluids*, 27(10):104103, 2015. ISSN 1070-6631. doi: 10.1063/1.4934530.
- Wilhelm Schäberle. *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik*. Springer-Verlag GmbH, 2015. ISBN 366247431X.
- Ruediger E. Schernthaner, Rafael Duran, Julius Chapiro, Zhijun Wang, Jean-François H. Geschwind, and MingDe Lin. A new angiographic imaging platform reduces radiation exposure for patients with liver cancer treated with transarterial chemoembolization. *European radiology*, 25(11):3255–3262, 2015. ISSN 0938-7994. doi: 10.1007/s00330-015-3717-0.
- Bryan G. Schwartz, Steven Burstein, Christina Economides, Robert A. Kloner, David M. Shavelle, and Guy S. Mayeda. Review of vascular closure devices. *The Journal of invasive cardiology*, 22(12):599–607, 2010. ISSN 1042-3931.
- Brochure Artis Zeego*. Siemens Healthcare GmbH, a91ax-01422-02c1-7600 edition, 2015.
- C. M. Strother, F. Bender, Y. Deuerling-Zheng, K. Royalty, K. A. Pulfer, J. Baumgart, M. Zellerhoff, B. Aagaard-Kienitz, D. B. Niemann, and M. L. Lindstrom. Parametric color coding of digital subtraction angiography. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 31(5):919–924, 2010. ISSN 0195-6108. doi: 10.3174/ajnr.A2020.
- Haobo Su, Wensheng Lou, and Jianping Gu. Clinical values of hemodynamics assessment by parametric color coding of digital subtraction angiography before and after endovascular therapy for critical limb ischaemia. *Zhonghua yi xue za zhi*, 95(37):3036–3040, 2015. ISSN 0376-2491.
- Ru Yu Tan, Tze Tec Chong, Fu Chieh Tsai, Suh Chien Pang, Kian Guan Lee, Apoorva Gogna, Alicia Huiying Ong, and Chieh Suai Tan. A pilot study on adjunctive use of parametric colour-coded digital subtraction angiography in endovascular interventions of haemodialysis access. *BMC medical imaging*, 18(1):28, 2018. ISSN 1471-2342. doi: 10.1186/s12880-018-0270-8.
- Gunnar Tepe, Thomas Zeller, Thomas Albrecht, Stephan Heller, Uwe Schwarzwald, Jean-Paul Beregi, Claus D. Claussen, Anja Oldenburg, Bruno Scheller,

- and Ulrich Speck. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *The New England journal of medicine*, 358(7):689–699, 2008. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMoa0706356.
- Troels Thim, Mette Kallestrup Hagensen, Arne Hørlyck, Won Yong Kim, Anders K. Niemann, Samuel Alberg Thrysoe, Ludovic Drouet, William P. Paaske, Hans Erik Bøtker, and Erling Falk. Wall shear stress and local plaque development in stenosed carotid arteries of hypercholesterolemic minipigs. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 3(2):76–83, 2012. ISSN 0976-2833. doi: 10.4103/0975-3583.95358.
- Hans-Joachim Trampisch and Jürgen Windeler. *Medizinische Statistik*. Springer, 2000. ISBN 3540668241.
- Sonu S. Varghese, Steven H. Frankel, and Paul F. Fischer. Direct numerical simulation of stenotic flows. part 2. pulsatile flow. *Journal of Fluid Mechanics*, 582: 281–318, 2007. doi: 10.1017/S0022112007005836.
- Thomas J. Vogl, Wolfgang Reith, and Ernst J. Rummeny. *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag GmbH, 2010. ISBN 3540876677.
- Ji Wang, Jie-Jun Cheng, Kai-Yi Huang, Zhi-Guo Zhuang, Xue-Bin Zhang, Jia-Chang Chi, Xiao-Lan Hua, and Jian-Rong Xu. Quantitative assessment of angiographic perfusion reduction using color-coded digital subtraction angiography during transarterial chemoembolization. *Abdominal Radiology*, 41(3): 545–552, jan 2016. doi: 10.1007/s00261-015-0622-6.
- Marco Zenteno, Luis Rafael Moscote- Salazar, and Angel Lee. Roles and rules of Syngo iFLOW in neuroendovascular procedures. *Romanian Neurosurgery*, (4):305–308, 2013.
- Q. Zhang, R. Xu, Q. Sun, H. Zhang, J. Mao, T. Shan, W. Pan, Y. Deuerling-Zheng, M. Kowarschik, and J. Beilner. Exploring the Value of Using Color-Coded Quantitative DSA Evaluation on Bilateral Common Carotid Arteries in Predicting the Reliability of Intra-Ascending Aorta Flat Detector CT-CBV Maps. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(5):960–966, 2015. ISSN 0195-6108. doi: 10.3174/ajnr.A4238.

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Roland Syha durchgeführt. Die Studie hat Herr Prof. Dr. Roland Syha konzipiert, die genaue Durchführung und die Zielsetzung erfolgte nach gemeinsamer Absprache. Die Betreuung der Arbeit erfolgte im Verlauf durch Herrn Prof. Dr. Roland Syha und Herrn Prof. Dr. Gerd Grözinger. Beide halfen auch bei der Korrektur des Manuskripts. Der Versuchsaufbau für die Messungen im ersten Teil wurde durch mich erstellt, die anschließenden Messungen mit diesem wurden durch Herrn Prof. Roland Syha und mir durchgeführt. Die Patientendaten wurden durch das Team der Angiographie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der klinischen Routine erstellt und mir zur Verfügung gestellt. Die Verwendung dieser Daten wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Die Auswertung der Bilddaten sowohl der Messungen mittels Versuchsaufbau als auch der Patientendaten erfolgte durch mich in Rücksprache und unter Mithilfe von Herrn Prof. Dr. Roland Syha. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch mich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Roland Syha. Alle Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit wurden von mir erstellt.

Das Manuskript der Publikation ("Reliability and accuracy of peri-interventional stenosis grading in peripheral artery disease using color-coded quantitative fluoroscopy: A phantom study comparing a clinical and scientific post-processing software") wurde durch mich erstellt und durch Herrn Prof. Dr. Roland Syha korrigiert. Die weitere sprachliche Überarbeitung und Einreichung des Manuskripts erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Ulrich Grosse sowie Herrn Sasan Partovi.

Das Manuskript der Publikation ("Quantitative evaluation of peripheral arterial blood flow using peri-interventional fluoroscopy: a retrospective in vivo study evaluating feasibility and clinical utility ") wurde durch mich erstellt und durch Herrn Prof. Dr. Gerd Grözinger und Gerry Heffermann überarbeitet und korrigiert. Die Einreichung des Manuskripts erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Gerd Grözinger.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits veröffentlicht:

Publikationen:

Patrick Ghibes, Sasan Partovi, Gerd Grözinger, Petros Martirosian, Fritz Schick, Konstantin Nikolaou, Dominik Ketelsen, Roland Syha, and Ulrich Grosse. Reliability and accuracy of peri-interventional stenosis grading in peripheral artery disease using color-coded quantitative fluoroscopy: A phantom study comparing a clinical and scientific postprocessing software. *BioMed research international*, 2018:11, 2018.

Patrick Ghibes, Gerald Hefferman, Konstantin Nikolaou, Roland Syha, Christoph Artzner, Ulrich Grosse, Rüdiger Hoffmann, and Gerd Grözinger. Quantitative evaluation of peripheral arterial blood flow using peri-interventional fluoroscopic parameters: An in vivo study evaluating feasibility and clinical utility. *BioMed Research International*, 2020 : 1–8, 012020.

Poster:

Cirse 2016:

Ghibes P. et al. (2016). Color-coded fluoroscopy in determination of peri-interventional stenosis grading in peripheral artery disease in an angiographic suite: An in vitro phantom study of feasibility and reproducibility

10 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Roland Syha für die jahrelange hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit. Die ständige Bereitschaft zur Unterstützung sowie die ausgezeichnete Anleitung zur Erstellung der Publikationen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Gerd Grözinger bedanken, der mir als ständiger Ansprechpartner bei Problemen und Fragen vor Ort zur Verfügung stand. Für die Mithilfe bei der Erstellung und Korrektur der Publikationen möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Grosse sowie Gerald Hefferman Danke sagen.

Bezüglich nicht-medizinischer Fragestellungen gilt mein Dank Herrn Dr. Petros Martirosian für die konstruktiven Gespräche und Diskussionen.

Für die Mithilfe und freundliche Unterstützung bei den experimentellen Versuchen möchte ich mich bei Frau Regina Pfau und dem gesamten Team der Interventionellen Radiologie in Tübingen bedanken.

Meiner Familie gilt ein ganz besonderer Dank, denn ohne ihre Hilfe wäre meine Promotion und mein Studium nicht möglich gewesen. Vergelt's Gott!