

Charakterisierung der Abbaukinetik von resorbierbaren Magnesiumstents der zweiten und dritten Generation mittels optischer Kohärenztomografie

Jonas Alexander Altevogt

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Daniela Pfeiffer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Jöner
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Koppara

Die Dissertation wurde am 21.03.2025 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.08.2025 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
2 Hintergrund	13
2.1 Die koronare Herzkrankheit	13
2.2 Diagnostische Verfahren	14
2.2.1 Koronarangiografie	14
2.2.2 Optische Kohärenztomografie	15
2.3 Therapiemöglichkeiten mittels Stentimplantation	17
2.3.1 Perkutane Koronarintervention	17
2.3.2 Bare Metall Stents	18
2.3.3 Drug-Eluting-Stents	20
2.3.4 Poly-(L-Lactid)-Scaffolds	23
2.3.5 Metallbasierte biodegradierbare Scaffolds	24
3 Material und Methoden	30
3.1 Zielsetzung und Hypothese	30
3.2 Bioresorbierbare Magnesiumstents	31
3.2.1 Magmaris-Stent	31
3.2.2 DREAMS 3G Stent	32
3.3 Geräte	33
3.3.1 OCT-Gerät	33
3.3.1.1 Physikalische Grundlage	33
3.3.1.2 Aufbau	34
3.3.1.3 Durchführung der Untersuchung	35
3.3.1.4 Das OCT-Bild	36
3.4 Tiermodell	37
3.5 Planimetrische Analyse	39
3.6 Auswertung der OCT-Aufnahmen	40
3.7 Attenuation Score	44
3.8 Attenuation Index	45
3.9 Scaffold Remaining Index	45
3.10 Statistik	46
4 Ergebnisse	48
4.1 OCT-Messungen	48
4.2 Streben pro Bild-Verhältnis	49

4.3	Planimetrische Analyse.....	53
4.3.1	Zusammenfassung der planimetrischen Analyse.....	53
4.3.2	Korrelation von planimetrischer Analyse und Streben pro Bild-Verhältnis	54
4.4	Attenuation Score.....	55
4.4.1	Zusammenfassung der Messungen für den Attenuation Score..	55
4.4.2	Vergleich des Attenuation Scores zwischen DREAMS 3G und Magmaris.....	56
4.5	Attenuation Index.....	57
4.5.1	Zusammenfassung des durchschnittlichen Attenuation Index ..	57
4.5.2	Vergleich des Attenuation Index zwischen DREAMS 3G und Magmaris.....	60
4.5.3	Die Korrelation des AI mit der planimetrischen Degradation...	61
4.5.4	Korrelation von Attenuation Score und Attenuation Index	62
4.6	Scaffold Remaining Index	64
4.6.1	Zusammenfassung des Scaffold Remaining Index.....	64
4.6.2	Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris	67
4.6.3	Korrelation von planimetrischer Analyse und SRI.....	68
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
5	Diskussion	70
5.1	Validierung der OCT-abgeleiteten Parameter zur Beurteilung der BRS-Degradation.....	71
5.2	Eigenschaften der einzelnen OCT-Parameter	72
5.3	Folgerungen für klinische Studien mit dem magnesiumbasierten BRS ..	73
5.4	Einschränkungen.....	74
5.5	Ausblick	74
	Anhang	75
	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

ADP:	Adenosindiphosphat
AI:	Attenuation Index (Dämpfungsindex)
AS:	Attenuation Score (Dämpfungswert)
ASS:	Acetylsalicylsäure
BMS:	Bare-Metal-Stent
BRS:	Bioresorbierbarer Stent
CABG:	Coronary artery bypass graft (Koronararterien-Bypass-Transplantat)
DAPT:	Dual antiplatelet therapy (zweifache Thrombozytenaggregationshemmung)
DES:	Drug-Eluting-Stent (Medikament freisetzender Stent)
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine (Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin)
DOC:	Drivemaker with optical controller (Drivemaker mit optischem Controller)
FDA:	Food and Drug Administration (Lebensmittel- und Arzneimittelverwaltung der USA)
FFR:	Fraktionelle Flussreserve
GSI:	Gray scale intensity (Graustufenintensität)
IVUS:	Intravaskulärer Ultraschall
ISR:	In-Stent-Restenose
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LAD:	Left anterior descendig artery (Ramus interventricularis anterior)
LDL:	Low density lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LLL:	Late lumen loss (Lumenverlust im Bereich eines Stents)
LV:	Linker Ventrikel
mTOR:	Mechanistic target of rapamycin (mechanistisches Zielmolekül von Rapamycin)
NSTEMI:	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OCT:	Optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)
PCI:	Percutane coronary intervention (perkutane Koronarintervention)
PLLA:	Poly-(L-Lactide)-acid (Poly-(L-Lactid)-Säure)
POBA:	Perkutane Angioplastie mittels Ballondilatation
PTCA:	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RAA:	Renin-Angiotensin-Aldosteron
RMS:	Resorbierbarer Magnesiumstent
ROI:	Region of interest (Bereich von Interesse)
SD:	Standardabweichung
SRI:	Scaffold Remaining Index (verbleibendes-Gerüst-Index)
STEMI:	ST-Hebungsinfarkt

TIFF:	Tagged image file format (markiertes Bilddateiformat)
TLF:	Target lesion failure (Zielläsionsversagen)
TLR:	Target lesion revascularisation (Revaskularisierung der Zielläsion)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklungsstufen des Magnesium-Scaffolds.....	26
Tabelle 2: Exceltabelle mit Beispieldaten einer OCT-Analyse für 10 ROIs einer OCT-Aufnahme	43
Tabelle 3: Einteilung des Attenuation Scores	44
Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der OCT-Messungen für sichtbare Streben und planimetrische Analyse für jeden Stent	49
Tabelle 5: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 6 Monaten für beide Scaffolds.....	50
Tabelle 6: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 12 Monaten für beide Scaffolds	51
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung gemessener Streben für den Attenuation Score...	55
Tabelle 8: Prozentuale Anteile der einzelnen Stufen.....	55
Tabelle 9: Prozentualer Anteil der gering und fortgeschritten abgebauten Streben nach Attenuation Score.....	56
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index pro Kohorte	57
Tabelle 11: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index für geringer Degradation	58
Tabelle 12: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index für fortgeschrittene Degradation.....	59
Tabelle 13: AS-Verteilung nach 6 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris	64
Tabelle 14: AS-Verteilung nach 12 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris	65
Tabelle 15: Scaffold Remaining Index der untersuchten Stents	66
Tabelle 16: Vergleich der Methoden und der jeweiligen Signifikanz im DREMAS3G und dem Magmaris	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Koronarangiografie mit Subokklusion der LAD und der rechten Koronararterie [67].....	15
Abbildung 2: IVUS (links) und OCT (rechts) einer normalen Koronararterie [69].....	15
Abbildung 3: Implantation eines Stents mittels Ballondilatation [90]	18
Abbildung 4: Schematische Darstellung des DES im Querschnitt und seitlich [111] ...	20
Abbildung 5: Bestandteile des DES und BRS [144]	22
Abbildung 6: Entwicklungsstufen des Magnesium-Scaffolds [158]	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Resorptionsprozesses im medikamentenfreisetzen- den absorbierbaren Magnesiumgerüst [171]	29
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Michelson-Interferometers [187].....	33
Abbildung 9: Schema der untersuchten Tiermodelle	38
Abbildung 10: Schaubild der planimetrischen Analyse	39
Abbildung 11: ROI eines Struts.....	41
Abbildung 12: 8-bit OCT-Aufnahme im Tiermodell direkt nach Intervention mit ROI	41
Abbildung 13: 8-bit OCT-Aufnahme im Tiermodell nach 6 Monaten mit ROI	42
Abbildung 14: Exponentialfunktion einer ROI aus einer OCT-Aufnahme direkt nach Intervention	42
Abbildung 15: Darstellung des Attenuation Score [162]	44
Abbildung 16: Darstellung und Berechnung des Scaffold Remaining Index	46
Abbildung 17: Übersicht über die Anzahl sichtbarer Struts für jede Analyse	48
Abbildung 18: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 6 Monaten für beide Scaffolds	50
Abbildung 19: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 12 Monaten für beide Scaffolds	51
Abbildung 20: Relation des Verhältnisses Streben pro Bild nach 6 und 12 Monaten zum Verhältnis Streben pro Bild nach Implantation für beide Scaffolds	52
Abbildung 21: Ergebnisse der planimetrischen Analyse nach 6 und 12 Monaten.....	53
Abbildung 22: Korrelation des Streben-pro-Bild-Verhältnis zum Follow-up-Zeitpunkt mit der planimetrischen Analyse	54
Abbildung 23: Vergleich des durchschnittlichen AI zwischen DREAMS 3G und Magmaris-Stent.	60
Abbildung 24: Korrelation des mittleren Attenuation Index zum Follow-up-Zeitpunkt mit der planimetrischen Analyse	61
Abbildung 25: Korrelation von AS und AI des DREAMS 3G nach 6 Monaten	62
Abbildung 26: Korrelation von AS und AI des DREAMS 3G nach 12 Monaten	62
Abbildung 27: Korrelation von AS und AI des Magmaris nach 6 Monaten.....	63
Abbildung 28: Korrelation von AS und AI des Magmaris nach 12 Monaten.....	63
Abbildung 29: Kreisdiagramm der AS-Verteilung nach 6 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris	64

Abbildung 30: Kreisdiagramm der AS-Verteilung nach 12 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris	65
Abbildung 31: Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris nach 6 Monaten.....	67
Abbildung 32: Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris nach 12 Monaten.....	67
Abbildung 33: Korrelation des SRI mit der planimetrischen Analyse.....	68
Abbildung 34: Vergleich des Streben/Bild-Verhältnisses und des AI zwischen den untersuchten Stents.....	71

1 Einleitung

In der modernen Behandlung der koronaren Herzerkrankung ist die perkutane Angioplastie mittels Ballondilatation (POBA) und Implantation eines Metallstents der Goldstandard. Als primäre Indikation für diese Art der Behandlung gilt ein akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) oder ein ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) sowie weitere Einschränkungen der koronaren Perfusion. [1, 2]

Begonnen hat die invasive, transluminale Behandlung von koronaren Gefäßverschlüssen in den 1970er-Jahren mit der Etablierung einer Ballonangioplastie, also einer Gefäßaufdehnung mittels Ballonkatheter, durch Andreas Roland Grüntzig, um eine schonende Alternative zur Bypass-Operation zu entwickeln. [3] Aufgrund diverser möglicher Komplikationen wie z. B. Koronarspasmen und -embolien, Dissektionen, Seitenastverschlüssen, Perforationen oder Rupturen sowie Wiederverengungen des Gefäßes, sogenannte Restenosen, nach einer Ballondilatation von durchschnittlich 30 bis 70 % des Gefäßdurchmessers, bestand die Notwendigkeit einer erweiterten Lösung. [4] In den 1980er-Jahren kam es zur Einführung der Stents, die nach Implantation eine metallene Gefäßstütze im Bereich der Gefäßverengung darstellen, die das Lumen offen halten und verhindern sollen, dass sich das aufgeweitete Gefäß durch die elastischen Rückstellkräfte wieder verschließt. [5] Wie die meisten invasiven Therapien birgt jedoch auch die stentbasierte Therapie Limitationen. Aufgrund einer Aktivierung der extrinsischen oder intrinsischen Gerinnungskaskade oder unzureichender medikamentöser Hemmung der Thrombozytenaktivität können im Verlauf Stent-Thrombosen mit entsprechendem Verschluss des Gefäßes entstehen. [6] Analysen von Bildgebungen wie Computertomografien oder Magnetresonanztomografien können erschwert werden und die Flexibilität des Gefäßes kann nachlassen. Auch sind Perforationen oder Koronarrupturen sowie eine Provokation eines Koronarspasmus weiterhin mögliche Limitationen. [7] Darüber hinaus kann es zu einer Verkleinerung des Gefäßlumens im behandelten Bereich durch eine In-Stent-Restenose (ISR) kommen. Diese resultiert zum einen weiter aus den Rückstellkräften der in der Gefäßwand enthaltenen Elastinfasern, zum anderen aus Überdehnungsverletzungen nach der Ballondilatation während der Koronarintervention und dem daraus resultierenden Gefäßumbau und der folglich neointimalen Hyperplasie. Die entstehende Neointima ist definiert durch die Proliferation und Aktivierung von glatten Gefäßmuskelzellen infolge der Verletzung. [8] Waren am Anfang noch Restenoseraten von 25 % nach Stentimplantation

zu beobachten, wurden mit der Zeit diese Stents überarbeitet und erreichten immer bessere Ergebnisse bezüglich der Mortalität, Myokardinfarkten und Stentthrombosen. [9] Durch die Weiterentwicklung der Bare-Metal-Stents (BMS) zu Drug-Eluting-Stents (DES) im Jahre 2002, die zusätzlich zur Funktion der Erweiterung der Gefäße auch antiproliferative Medikamente freisetzen, konnte die Restenoserate auf unter 10 % gesenkt werden. Zu diesen Stoffen gehören antiproliferative Substanzen wie Sirolimus oder Paclitaxel, welche die Bildung von Neointima unterdrücken. [10] Jedoch begünstigen diese die Entstehung von späten Thrombosen auf Grundlage verspäteter Endothelialisierung, auch nach über einem Jahr. [11–15] Weitere Nachteile der permanenten Metallstents sind mögliche allergische Reaktionen auf verwendete Trägerstoffe der Medikamente, eine Beeinträchtigung der Gefäßbeweglichkeit, eine potenzielle Ap- und Malposition des Stents, die anhaltende Irritation des Gefäßes und der Endothelfunktion sowie mangelnde Anpassungsfähigkeit bei Wachstum, Problematiken bei Anwendung moderner Bildgebungsverfahren und möglichen operativen Eingriffen am betroffenen Gefäß. [16–22]

Aufgrund dieser Nachteile waren mit der Zulassung der bioresorbierbaren Stents (BRS) wie einem Everolimus freisetzenden vollständig bioresorbierbaren Polymerstent auf Poly-L-Laktidbasis (PLLA) des Medizinprodukteherstellers Abbott Vascular (Santa Clara, CA, US) viele Hoffnungen auf ein neues Zeitalter der Behandlung koronarer Herzkrankheiten verbunden. Dieser Ansatz versprach, die Gefäße über einen gewissen Zeitraum zu stabilisieren, ohne dass die Stents permanent im Gefäß verbleiben müssen. Somit wären negative Aspekte der herkömmlichen Metallstents beseitigt, da die natürlichen Reparaturmechanismen wie der Aufbau physiologischer biomechanischer Gegebenheiten und potenzielles Wachstum stattfinden könnten. Der Erhalt der physiologischen Funktionalität des Gefäßes wäre nach der Auflösung des Scaffolds erreicht. Die Darstellbarkeit in einer Bildgebung und die Option einer operativen Intervention wären möglich. [23–27] Die ersten Metaanalysen bezüglich des Vergleichs zwischen BRS und DES ergaben keinen Nachteil des erstgenannten Systems im Hinblick auf wiederholte revaskularisierende Interventionen. Man erwartete die Vorteile des bioresorbierbaren Stents mehrere Jahre nach der Index-Koronarintervention, wenn die Abgabe der antiproliferativen Medikamente sowie die Resorption des Stents abgeschlossen sind. Allerdings erkannte man bereits zu diesem Zeitpunkt, dass es stets zu einer erhöhten Stentthromboserate kommt. [28–30] Im Zuge der ABSORB-III-Studie im Jahr 2013 zeigte sich im 3-Jahres-Follow-up ein signifikant höheres Risiko für Verschlüsse durch Stentthrombosen, die auch sehr spät nach der Implantation auftreten konnten und mit einer Zunahme von

Herzinfarkten einhergingen. [31–33] Diese Erkenntnis brachte die kardiologische Gesellschaft zu einem zurückhaltenden Verhalten bezüglich des Einsatzes bioresorbierbarer Scaffolds. Insbesondere die U. S. Food and Drug Administration (FDA) gab einen Warnhinweis heraus. [34, 35]

Parallel zur Entwicklung der BRS aus Poly-L-Laktid entstanden Bemühungen für bioresorbierbare Scaffolds aus Metall. Nachdem zunächst 2001 eine Variante aus Eisen erprobt worden war, beschrieben Heublein et al. bereits im Jahr 2003 die Möglichkeit der Verwendung eines solchen Stents aus Magnesiumlegierung. [27, 36] In der Folge zeigte eine erste Studie namens „PROGRESS-AMS“ erste positive Resultate. Es wurden keine Todesfälle registriert, was die Sicherheit des Scaffolds bestätigt. Allerdings warfen Myokardinfarkte und Stentthrombosen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und weiteren Nutzung auf. [37, 38] Man erkannte, dass diese Problematiken primär durch den Mangel an immunsuppressiven Medikamenten zur Verhinderung von neointimaler Hyperplasie und dem frühen Verlust der radialen Kräfte des Stents entstehen. Aus diesem Grund entwickelte man die zweite und dritte Generation dieses Stentmodells. [39] Das daraus entstandene Scaffold wurde im nächsten Schritt in der Biosolve-I-Studie geprüft. Sie zeigte gute Kurz- und Langzeitergebnisse ohne Herztod und ohne Stentthrombosen. [40, 41] In der Biosolve-II-Studie zeigte der Stent im 3-Jahres-Follow-up eine positive Sicherheit und Leistungsfähigkeit. Somit wurde der hier verwendete BRS der erste klinisch erprobte Magnesium-Scaffold mit circa 95 % Resorption in 12 Monaten. [42] Im Vergleich zu der Polymervariante war die Variante auf Magnesiumbasis „signifikant weniger thrombotisch“. [43] Der drug-eluting-resorbierbare Magnesium-Scaffold der zweiten Generation, DREAMS 2G oder auch Magmaris genannt, erhielt 2016 die CE-Kennzeichnung und zeigte in mehreren Studien niedrige Raten von Zielläsionsversagen und Stentthrombose. Dennoch war der späte Lumenverlust bei DREAMS 2G nicht mit den Ergebnissen früherer PLLA-basierter Stents oder moderner DES vergleichbar. Dies führte zur Entwicklung des magnesiumbasierten Scaffolds der dritten Generation, des DREAMS 3G, das über eine neue Magnesiumlegierung verfügt, die verbesserte mechanische Eigenschaften und dünnere Streben ermöglicht. Ebenso wird ein neues Markerkonzept sowie ein erweitertes Größenportfolio bei unveränderter Resorptionszeit etabliert. [44] In der veröffentlichten 1-Jahres-Studie der ersten In-vivo-Studien am Menschen mit dem DREAMS 3G zeigen sich verbesserte Ergebnisse bezüglich des späten Lumenverlusts bei gleichbleibend hoher klinischer Sicherheit und Effektivität. [45]

Um die Sicherheit von biodegradierbaren Stents zu bewerten, ist es unerlässlich, das Degradationsverhalten in vivo beurteilen zu können. Mehrere Studien zeigten, dass der Abbau in klinischen Studien viel schneller voranschritt, als durch nicht-menschliche Modelle suggeriert wurde. Dies legt nahe, dass sich der Abbau in der menschlichen Koronararterie erheblich von dem in einigen Tiermodellen unterscheiden könnte. [46–48] Darüber hinaus ist bekannt, dass die Endothelialisierungsrate in nichtmenschlichen Tiermodellen schneller erfolgt als bei Menschen. [49] Sowohl die verzögerte Gefäßheilung im Menschen als auch die starke Abweichung des BRS-Degradationsverhaltens zwischen Tiermodell und Mensch beeinträchtigen die Sicherheit und Wirksamkeit des geplanten Profils des BRS. Aus diesen Gründen ist eine zuverlässige Methode erforderlich, um das Abbauverhalten der BRS im Menschen evaluieren zu können. Bislang wurde die planimetrische Analyse, die durch Joner et al. zur Darstellung des Strebenabbaus etabliert wurde, genutzt. [50] Hierfür müssen die gestenteten Gefäße entnommen und weiterverarbeitet werden. Eine solche Analyse ist am lebenden Menschen allerdings nicht durchführbar, was die Notwendigkeit einer In-vivo-Untersuchungsmethode unterstreicht.

Im Zusammenhang mit der verbesserten Weiterentwicklung der magnesiumbasierten, bioresorbierbaren Stents ergibt sich eine zusätzliche Notwendigkeit der Evaluation des Degradationsverhaltens in vivo beim Menschen, um weitere Modifikationen zur Verbesserung dieser Form der BRS zu erzielen.

2 Hintergrund

2.1 Die koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet die Durchblutungsstörung der Herzmuskulatur durch Einengungen oder Verschlüsse einer oder multipler Koronararterien. [51] Die ätiologische Grundlage dieser Verschlüsse ist die Atherosklerose. Dabei handelt es sich um einen entzündlichen Prozess eines Gefäßes auf Basis einer endothelialen Dysfunktion. Es kommt zur intimalen Infiltration von Leukozyten ins Endothel, die Lipide aufnehmen und sogenannte Schaumzellen bilden. [52] Im Zusammenspiel mit Lymphozyten entstehen folglich „fatty streaks“ (Fettstreifen). Im nächsten Schritt proliferieren glatte Muskelzellen und Makrophagen, bilden „intermediate lesions“ (Zwischenläsionen) und formen nach Akkumulation von Lipiden in den Zellen und im Bindegewebe fibröse Plaques. [53] Diese Mechanismen führen zu einer Verengung des Gefäßquerschnitts und somit zu einer Verminderung des Blutflusses und der Versorgung des Myokards mit Sauerstoff.

Mögliche Ursachen für die Entstehung dieser Kaskade sind erhöhte und veränderte Low-Density-Lipoproteine (LDL), freie Radikale (verursacht durch das Rauchen von Zigaretten), Bluthochdruck und Diabetes mellitus, genetische Veränderungen, erhöhte Plasmakonzentration von Homocystein, infektiöse Mikroorganismen wie Herpesviren oder Chlamydia pneumoniae sowie rheumatische Erkrankungen. [54–57]

Leichte Einengungen des Gefäßquerschnitts (Grad I: 25–49 % des Gefäßlumens) verursachen nahezu keinerlei Symptome und selbst Einengungen von Grad II (50–74 % des Gefäßlumens) können unter Ruhebedingungen völlig symptomlos sein. Man spricht in diesen Fällen von einer asymptomatischen KHK, die lediglich diagnostisch nachweisbar ist. Allerdings können bei Belastungen, psychischer wie körperlicher Art, Symptome im Sinne einer Belastungsinsuffizienz auftreten. Bei Grad III (75–99 % des Gefäßlumens) sind Symptome unter Belastung regelhaft und mit zunehmendem Stenosegrad auch schon unter Ruhebedingungen häufig. Kommt es zu Beschwerden, ist die Rede von einer symptomatischen KHK. Diese kann sich als Angina Pectoris, Luftnot, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod äußern. [58–60]

Als Therapie der KHK stehen das Meiden und Reduzieren von Risikofaktoren mittels Lebensstilveränderungen, einer medikamentösen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen, Lipidsenkern, Betarezeptorenblockern, RAA-System-Hemmern oder Nitraten sowie einer interventionellen oder operativen Revaskularisationstherapie zur Verfügung. Die Therapieausweitung auf letztere hängt von der Schwere der Symptomatik, der Prognose und der Morphologie der Herzkranzgefäße ab. Ist die KHK konservativ und medikamentös nicht mehr kontrollierbar, besteht die Indikation zu einer Intervention. Zu den Möglichkeiten der Revaskularisation gehören die perkutane Koronarintervention (PCI) mit oder ohne Stentimplantation, abhängig von der Lage und Form der Stenose, oder die Bypass-Operation (CABG). [61, 62]

2.2 Diagnostische Verfahren

2.2.1 Koronarangiografie

Zur Darstellung der Herzkranzgefäße bei einer KHK gilt die Koronarangiografie als Goldstandard. Durch sie ist es möglich, die Anatomie der Koronargefäße, deren Lage sowie das Ausmaß einer möglichen Einengung des Lumens der dargestellten Arterien zu erkennen. Somit lässt sich der hämodynamische Einfluss von Stenosen suffizient beurteilen und schließlich eine graduelle Einteilung ableiten. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, Aussagen über die Morphologie und den Blutfluss innerhalb der Gefäße zu treffen. Diese Art der Darstellung ist jedoch limitiert in der Fähigkeit, die Gefäßwand sowie das Ausmaß und die Qualität von atherosklerotischen Wandveränderungen festzustellen. Ebenso ist sie nicht geeignet zur Analyse von intrakoronarem Verhalten implantierter Stents. [63] Entscheidend für die Durchführung einer Koronarangiografie ist die Indikationsstellung. Sie wird anhand des Alters, Geschlechts, der Symptomatik des Patienten sowie der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK getroffen. [64–66]

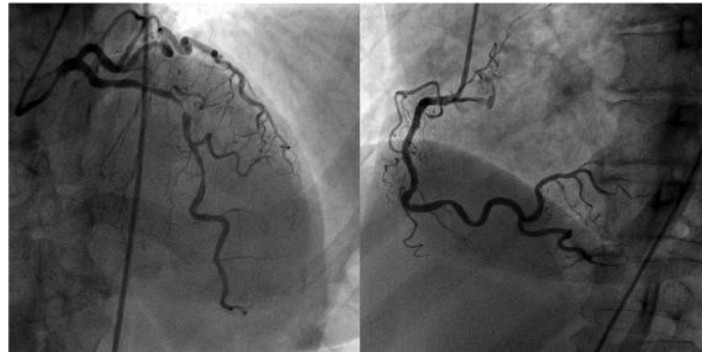


Abbildung 1: Koronarangiografie mit Subokklusion der LAD und der rechten Koronararterie [67]

Hierbei wird unter sterilen Bedingungen ein Katheter samt Führungsdraht über eine der Arteriae femorales oder radiales eingeführt und zu den Koronargefäßen vorgeschoben. Anschließend kann mittels Applikation von Kontrastmittel unter Röntgendurchleuchtung die Gefäßsituation beurteilt werden. [63]

2.2.2 Optische Kohärenztomografie

Zur Charakterisierung und Typisierung von koronaren Plaques oder der Beurteilung von Stententfaltungen benötigt der Untersucher im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung intravaskuläre bildgebende Verfahren wie die optische Kohärenztomografie (OCT). [64, 68]

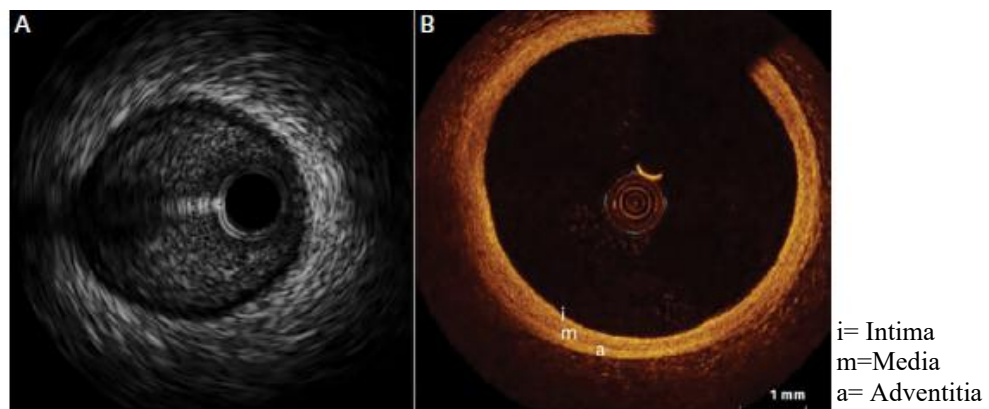


Abbildung 2: IVUS (links) und OCT (rechts) einer normalen Koronararterie [69]

Letztere bietet eine höhere Auflösung bei geringerer Eindringtiefe sowie eine automatisierte Auswertung einer Flächenstenose. Darüber hinaus ermöglicht sie die 3-D-Darstellung von Bifurkationen. [70–72] Zunächst fand die OCT lediglich klinische Anwendung in der Ophthalmologie bei der Untersuchung von Horn- und Netzhaut, Kornea und

Linse. [73] Im Laufe der Zeit wurde das System weiterentwickelt und es ergaben sich Möglichkeiten der Nutzung in diversen medizinischen Bereichen, vor allem in der interventionellen Kardiologie. [74] Mögliche Indikationen für eine OCT-Untersuchung werden zumeist auf Grundlage von Expertenkonsens gestellt, finden allerdings auch Einzug in aktuelle Guidelines. [75, 76] Zur Planung und Durchführung einer PCI bei Hauptstammstenosen und ostialen Stenosen sowie zur Beurteilung des Stentergebnisses einer abgelaufenen PCI bei unklarem, angiografischem Befund sollte eine OCT-Bildgebung erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa). Hierzu liegen Daten aus einer randomisierten Studie vor (Evidenzgrad B). Im Zuge sowohl klassifizierter Stenosen als auch bei Bypassstenosen und zur Evaluation von beispielsweise Unterexpansion, Fraktur oder Malapposition eines Stents als Grund für eine Stentstenose kann eine OCT-Bildgebung zurate gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb). Hierbei handelt es sich um eine Empfehlung des Evidenzgrads C. [76] Zu weiteren Indikationen können unklare Diameterverhältnisse, die Vorbereitung einer Intervention an Gefäßbifurkationen, die Ursachenerhebung eines akuten Koronarsyndroms, die Präinterventionsbeurteilung des Gefäßes vor Implantation von bioresorbierbaren Scaffolds oder die Beurteilung einer Spontandissektion gehören. Auch können Gewebeprotrusion oder Thromben erkannt werden. [70] Ein weiterer Nutzen der intravaskulären Bildgebung mittels OCT ist die Option der Analyse des Degradationsverhaltens von implantierten, biodegradierbaren Scaffolds in vivo. [77–79]

Die Limitationen dieser Bildgebung sind zum einen methodischer Natur in Bezug auf Kantenartefakte und Bildübersättigung. Zum anderen zeigen sich klinischen Probleme. Zu diesen zählen, wegen des Einsatzes von Kontrastmittel, eine Niereninsuffizienz oder eine Flussreduktion mit folglich schlechterer Bildqualität aufgrund von Verlegung kleinerer Gefäße durch den OCT-Katheter. Die geringere Eindringtiefe (durchschnittlich 1,0–2,0 mm) basiert auf der physikalischen Interaktion der verwendeten Lichtstrahlen mit den unterschiedlichen Geweben, wodurch es zu unvollständiger Darstellung kommen kann. Insbesondere bei größeren Gefäßen, in denen es zur dezentralen Lage des OCT-Katheters kommen kann, wird dies deutlich. [70, 80]

2.3 Therapiemöglichkeiten mittels Stentimplantation

2.3.1 Perkutane Koronarintervention

Als einfachste Form der perkutanen Koronarintervention steht die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) zur Verfügung. Erstmals im Jahre 1977 durch Andreas Grüntzig durchgeführt, handelt es sich bei der PTCA um eine Ballonangioplastie, bei der das stenosierte Gefäß durch einen, an einem Katheter befestigten, Ballon aufgedehnt wird. [81] Dabei wird im Anschluss an die diagnostische Koronarangiografie ein Führungsdraht unter röntgenologischer Kontrolle in das betroffene Koronargefäß über die Zielläsion hinaus vorgeschoben. Anschließend wird über den eingebrachten Draht ein zusammengefalteter Ballon positioniert und auf der Höhe der Stenose dilatiert. [82]

Es zeigte sich jedoch, dass alleiniges Dilatieren des Gefäßes nicht ausreicht, da es nach dem Eingriff regelmäßig zu unverhofften Verschlüssen bzw. späten Restenosen kommt. Gründe hierfür sind auf der einen Seite elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand, sogenanntes Recoil, und auf der anderen Seite Reparaturmechanismen infolge von z. B. Gefäßwanddissektionen, die durch Produktion von fibrotischem Gewebe eine Verringerung des Gefäßlumens bewirken. [10, 83, 84] Modifikationen der PTCA-Technik oder additive Gabe von verschiedenen Medikamenten wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen oder Kortikosteroiden erbrachten keine signifikante Verbesserung der Verschlussrate nach Ballonangioplastie. Auch diverse andere Verfahren wie die Atherektomie oder Excimer-Laser-Angioplastie führten zu einer ähnlichen, wenn nicht sogar höheren Komplikationsrate. [85, 86] Eine alleinige Dilatation ist bei kurzen Stenosen in Gefäßen mit einem Durchmesser von über 3,5 mm oder bei Stenosen in Gefäßen unter 2,5 mm Durchmesser geeignet. Ebenso ist sie bei Kontraindikationen für eine mindestens vierwöchige Therapie mit ASS und Clopidogrel oder mit Antikoagulantien einsetzbar. [87]

2.3.2 Bare-Metal-Stents

Das Wissen um die hohe Komplikationsrate der reinen PTCA trieb die Forschung weiter voran. Man entwickelte infolgedessen intravaskuläre Stents – eine selbstausdehnende, biegsame, aber dennoch stabile Prothese aus rostfreiem Stahl –, welche die Problematik der akuten Restenose adressieren. [5] Diese Technik fand erstmals im Jahre 1986 durch Ulrich Sigwart Anwendung. [88]

Als weitere Möglichkeit der Implantation dieser Stents kam die unterstützende Methode durch Ballondilatation hinzu. [89] Hierbei benutzt man einen, über den einzuführenden Ballon befindlichen, zusammengefalteten Stent. Nach einer Vordilatation platziert man den Ballon samt Stent an der betroffenen Stelle und insuffliert ihn. So wird der Stent in die Gefäßwand gepresst und verbleibt dort. [82]

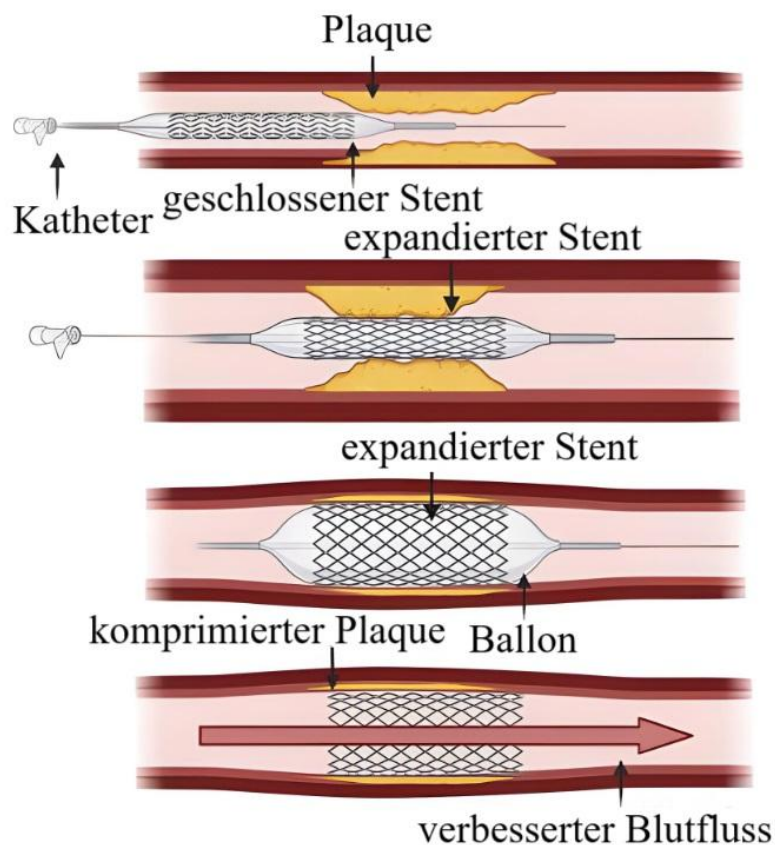


Abbildung 3: Implantation eines Stents mittels Ballondilatation [90]

Weiterführend entstand der Palmaz-Schatz-Stent, der sich, wie die Untersuchungen von Serruys et al. sowie Fischman et al. zeigten, als deutlich überlegen gegenüber der reinen PTCA zeigte. [91, 92] Obwohl die Beeinträchtigungen durch die akuten elastischen Rückstellkräfte und die Labilität der Gefäßwände durch den BMS reduziert wurden, kommt es auch bei der perkutanen Koronarintervention mit Implantation dieses Stents zu Restenosen. Die Implantation führt zu einem Gefäßtrauma, das einen Endothelschaden sowie die Beeinträchtigung der subendothelialen Matrix durch Verdrängung der arteriosklerotischen Plaques und des angrenzenden Gewebes zur Folge hat. Dieser Mechanismus startet einen Remodellierungsprozess, der als Konsequenz eine erneute Einengung des Gefäßlumens im Bereich des Stents mit sich bringt, die sogenannte In-Stent-Restenose. [93, 94] Des Weiteren entsteht die Restenose durch den folgenden Prozess: Es kommt zu einer lokalen Entzündungsreaktion, die Oberflächenproteine freilegt und in Kombination mit einer Fremdkörperreaktion auf die Stentstreben (Struts) eine Thrombozytenaggregation provoziert. Folglich kommt es zur Freisetzung von diversen Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Chemokinen mit anschließender Vermehrung glatter Muskelzellen und einer Endothelschicht. Im nächsten Schritt beginnen die Muskelzellen aus der Media in die Intima einzuwandern. Zusätzlich lagern sich Monozyten, die sich im Zuge dieses Vorgangs zu Makrophagen entwickeln, an den Thrombus an. Der gesamte entstandene Komplex wird in der Folge gänzlich durch neointimale Zellen ersetzt. [95–99] Trotz der Versuche, diese Problematiken durch Veränderungen des Designs, der Beschichtung des Stents und die Hinzugabe von – vor allem antithrombozytären Medikamenten – oder Brachytherapie zu lösen, kam es zu einer Restenoserate von ca. 1,5–25 %. [9, 10, 100–107] Bei kleinen Gefäßen unter 3 mm Durchmesser, bei mehrfache Implantation von Stents oder Patienten mit Diabetes mellitus lag die Restenoserate sogar bei bis zu 59 %. [108]

2.3.3 Drug-Eluting-Stents

In der Folge wurde versucht, die Restenoserate durch Hemmung der Neointimaprolieration zu senken. Man entwickelte mit Substanzen beschichtete Stents, sogenannte Drug-Eluting-Stents, kurz DES. Dabei handelt es sich um einen Aufbau aus drei Komponenten: das herkömmliche Metallgerüst aus Edelstahl ergänzt durch zwei Polymerbeschichtung als Trägersubstanz für hineingemischte Medikamente. Das Gemisch ist so konzipiert, dass es zu einer kontinuierlichen Freisetzung des Medikaments durch Diffusion kommt. [109] Einzig antiproliferative Beschichtungen hatten einen größeren Einfluss auf die Restenoserate, wobei antiinflammatorische oder antikoagulative Zusätze die Proliferation von glatten Muskelzellen in In-Stent-Restenosen nur wenig beeinflussten. [110]

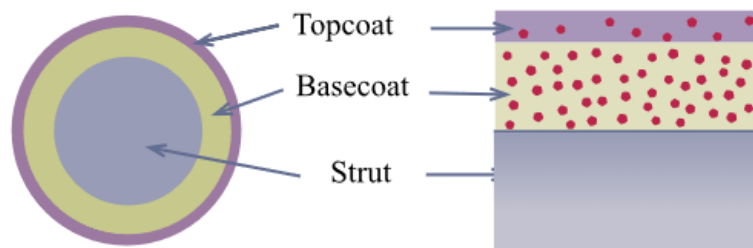


Abbildung 4: Schematische Darstellung des DES im Querschnitt und seitlich [111]

Als genutzte Medikamente kommen Immunsuppressiva wie z. B. Sirolimus zum Einsatz. [112] Die mit Sirolimus beschichteten Stents zeigten in verschiedenen Studien im Vergleich zu BMS einen Abfall von Restenosevorfällen von 7–49 % auf 0–3 %. [95, 110, 113]

Im Verlauf der Entwicklung versuchte man, die Bioverfügbarkeit der Polymermatrix zu verbessern, dünnere Struts zu verwenden und verschiedene Immunsuppressiva sowie Zytostatika zu evaluieren. [114–116] Ein nicht zu behebender negativer Aspekt der DES im Vergleich zum BMS ist die Stentthrombose. [100, 117, 118] Aus diesem Grund ist auch hier, wie bei den BMS, eine antithrombozytäre Therapie aus ASS und einem ADP-Hemmer wie z. B. Clopidogrel unabdingbar. [119] Durch den Einsatz dieser Medikamente erhöht sich jedoch das Risiko für Blutungskomplikationen während oder nach operativen Eingriffen. [120] Bei den DES ist die Dauer dieser Therapie durch den Einheilungsverlauf der Stents bedingt und deutlich länger als bei den BMS, bei denen lediglich 4 Wochen eine duale Plättchenhemmung erforderlich ist. Für den DES liegt die Zeit zwischen 3 und 12 Monaten, in speziellen Fällen auch länger. [121–123]

Des Weiteren führt der positive Effekt der Unterdrückung der Proliferation glatter Gefäß-muskelzellen leider zu einem verlangsamen Reparaturvorgang des beschädigten, chronisch-entzündeten Gefäßes. Es kommt zur Anhäufung von Fibrin und Entzündungszellen wie Lymphozyten oder Makrophagen in der Gefäßwand sowie zur Verzögerung der Endothelialisierung. Somit bleibt eine Vielzahl von Struts zunächst unbedeckt und bildet eine weitere Akkumulationsmöglichkeit für Thrombozyten und andere thrombosefördernde Stoffe. [119, 124] Darüber hinaus vermutet man, dass es zu einer überschießenden Empfindlichkeitsreaktion mit Akkumulation von T-Lymphozyten und Eosinophilen kommen kann, was zu einer Destruktion der Gefäßmedia, einer Malapposition des Stents bis hin zu einer Aneurysmabildung führen kann, was jedoch extrem selten auftritt. [22, 125] Lokale Blutflussunregelmäßigkeiten, mögliche Überlappungen von Stents oder Beschädigungen der Polymerbeschichtung könnten Ursachen für eine ungleichmäßige Freisetzung des jeweiligen Medikaments sein. [126, 127] Dies wiederum erhöht das Risiko für die Entstehung von In-Stent-Restenosen. [128, 129] Ähnlichen Einfluss hat eine Inkompatibilität zwischen Gefäß- und Stentdurchmesser. [130] Ein geringer, aber nicht zu vernachlässigender Punkt ist das Auftreten von Stentfrakturen mit konsekutiven In-Stent-Restenosen. In der Folge kommt es zu einer Notwendigkeit einer Revaskularisation des behandelten Gefäßes sowie einem erhöhten Myokardinfarkt-Risiko. [114, 131] Die langfristige Limitation der DES scheint der dauerhafte Verbleib der metallischen Komponente im Gefäß zu sein. Studien bewiesen, dass es sich bei den Stentthrombosen vermehrt um späte Thrombosen nach mindestens 6 Monaten handelt. [114, 132–134] Des Weiteren wird beschrieben, dass Unterschiede der Eigenschaften in behandelten und nicht behandelten Gefäßanteilen, die permanente mechanische Irritation durch die Stentstreben, fortlaufende degenerative Prozesse mit anschließender Malapposition des Stents, eine andauernde Beeinflussung der Endothelfunktion, eine mangelnde Anpassung bei Größenveränderung des Gefäßes durch z. B. Wachstum sowie Artefakte bei der nicht-invasiven Bildgebung durch Computertomografie oder Magnetresonanztomografie und die Behinderung bei späteren Operationen im intervenierten Gebiet die Funktionalität der DES limitieren. [25, 135]

Abschließend gilt es, die Neoatherosklerose als Folge des permanenten Stentgerüsts zu nennen. Neoatherosklerose wird durch das Vorhandensein mindestens einer der Komponenten eines reifen atherosklerotischen Plaques wie beispielsweise lipidbeladenes Gewebe oder Verkalkung innerhalb des Stents definiert. Histologisch zeigt sie sich als schaumige Makrophageninfiltration im Peristrut- oder Neointimalbereich mit oder ohne Verkalkung. Hierzu kommt es durch Gefäßverletzungen nach einer Stentimplantation, die zunächst zu einer Endothelentblößung führen und daraus folgend zur Migration von Entzündungszellen in eben jenes Endothel. Im Falle von DES scheint dieser Prozess durch chronische Entzündungen aufgrund biostabiler Polymerbeschichtungen und verzögerter Heilung infolge der antiproliferativen Arzneimittelbeschichtungen noch verstärkt zu werden, was eine zunehmende Infiltration von Lipoproteinen und die Migration von Entzündungszellen durch die beeinträchtigte endotheliale Schicht ermöglicht. Darüber hinaus führt sowohl die BMS- als auch die DES-Implantation zu Störungen des Blutflusses und Veränderungen der Scherkräfte, was möglicherweise auch zur Migration von Monozyten in das neointimale Gewebe beiträgt. [136, 137] Die möglichen Folgen sind die Ansammlung von lipidbeladenen Makrophagen im neointimalen Gewebe, die Bildung von Fibroatheromen und ein erhöhtes Risiko eines Myokardinfarkts aufgrund von Plaquerupturen. Es ist bekannt, dass Neoatherosklerose und die anschließende Störung der lipidbeladenen Neointima mit einer sehr späten Stentthrombose sowie Restenose einhergehen. [138–140] Neoatherosklerose nimmt nach der Stentimplantation mit der Zeit zu und tritt bei DES in einer früheren Phase auf als bei Bare-Metal-Stents. [141–143]

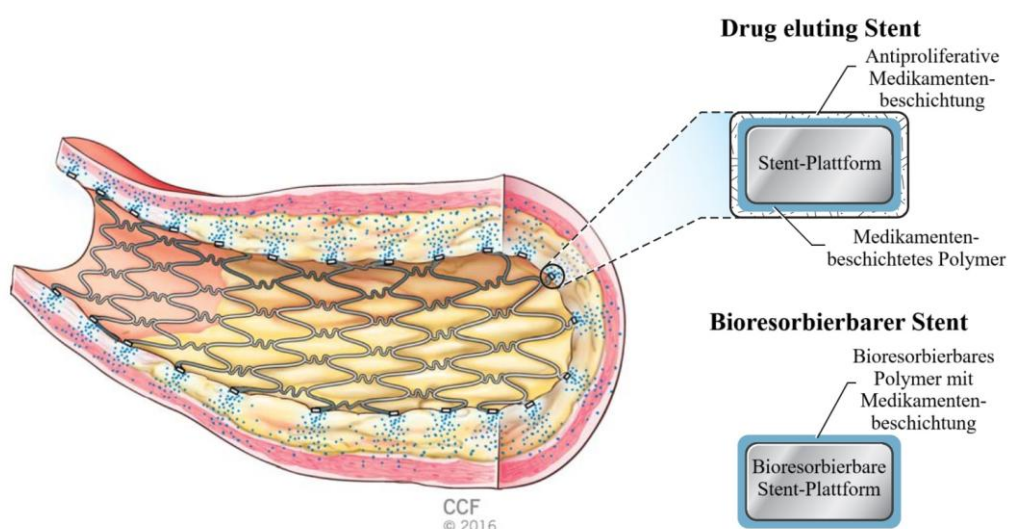


Abbildung 5: Bestandteile des DES und BRS[144]

2.3.4 Poly-(L-Lactid)-Scaffolds

Um die meisten Schwierigkeiten mit DES zu umgehen, entstand die Idee bioresorbierbarer Scaffolds. Es wurde eine kurzzeitige Stabilisierung der Koronararterie benötigt, um den Effekt der elastischen Rückstellkräfte zu minimieren, ohne aber die Langzeitkomplikationen des permanenten Metallimplantats zu riskieren. Darüber hinaus bestünde das Potenzial zur gezielten Applikation von Substanzen im gestenteten Bereich sowie die mögliche pädiatrische Anwendung. [25, 145] Die Vorstellung ist, das Risiko einer Spätthrombose zu verringern, keine Behinderung für das Remodeling des Gefäßes zu hinterlassen und so die Wiederherstellung der Gefäßanatomie, -physiologie, und -funktionalität zu verbessern, bessere non-invasive Bildgebung sowie vaskuläre Eingriffe im behandelten Bereich durchführbarer zu ermöglichen und überschneidende Stents bei Implantation in eine Restenose zu verhindern. [145, 146] Zwar gab es auch Versuche mit temporären Koronarstents, diese wurden aber aufgrund zu starker Nebenwirkungen während und nach der Entfernung nicht weiter verfolgt. [16] Nach verschiedenen Forschungsversuchen stieß man auf ein synthetisches Polymer, das Poly-(L-Lactid) (PLLA). [145] Es gehört zur Gruppe der Polyester und wird aus vielen, chemisch aneinander gebundenen Milchsäuremolekülen gebildet. [147] Die Firma Abbott Vascular entwickelte den everolimus-beschichteten, bioresorbierbaren, vaskulären Scaffold, kurz Absorb BVS. Präklinische Untersuchungen und intravaskuläre Bildgebung bescheinigten diesem positive Eigenschaften bezüglich Heilung, Vasoreagibilität und des späten Remodelings der betroffenen Gefäße. [148, 149] Klinische Studien zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko für In-Stent-Thrombosen, sodass man diese biodegradierbaren Scaffolds für zu unsicher erklärte und der Einsatz auf wenige spezialisierte Zentren begrenzt wurde. Darüber hinaus gab es keine Anzeichen dafür, dass der BVS vasomotorische Vorteile birgt. Als Gründe für diese ernüchternden Ergebnisse wurden die schwächere mechanische Abstützung der Gefäßwand und die bis zu drei Jahren andauernde Resorptionszeit genannt. [28, 31, 150, 151] Erstmals erschien die Bildgebung mittels OCT als Möglichkeit der Einschätzung des Degradationsverhaltens der Implantate sowie zur Überwachung und Optimierung der Implantation geeignet zu sein. [149, 152]

2.3.5 Metallbasierte biodegradierbare Scaffolds

Nachdem in vorangegangenen Untersuchungen kein Unterschied im Recoil- oder Aufdehnungsverhalten gegenüber herkömmlichen Metallstents festgestellt worden war und auch die bildgebenden Eigenschaften positiv ausfielen, wurde am 30. Juli 2004 in Essen der erste magnesiumbasierte Stent in einen Menschen implantiert. In der Folge wurde die erste multizentrische Studie diesbezüglich durchgeführt. [16] Man entschied sich für Magnesium, da es in biologischer Umgebung korrodiert, gute mechanische und physikalische Eigenschaften aufweist und diese gut durch Verbindungen mit anderen Metallen wie Calcium, Zink oder Lithium steuerbar sind. [153] Darüber hinaus hat Magnesium eine vasodilatatorische Wirkung und blockiert sowohl eine intrazelluläre Kalziumanflutung in ischämischem Gewebe als auch eine Thrombozytenaggregation. [37, 154, 155] Es kam zur Entwicklung des AMS-1, der zu 93 % aus Mg und zu 7 % aus seltenen Erden bestand, eine Strutdicke von 165 µm besaß und zwei Marker an den proximalen und distalen Enden trug, da der Scaffold selbst nicht röntgendicht war. Die Progress-AMS-Studie, eine prospektive, nicht-randomisierte multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und klinische Sicherheit des absorbierbaren Magnesiumstents (AMS-1) (BIOTRONIK, Berlin, Deutschland) bewerten sollte, zeigte eine vollständige Auflösung der Scaffolds nach vier Monaten sowie keine Todesfälle, Herzinfarkte oder Gefäßthrombosen, wobei die Reinterventionsrate mit 45 % noch relativ hoch war. [16, 37, 151]. Man vermutete, dass für letztere ein zu schnelles Auflösungsverhalten in Kombination mit entsprechendem Gefäß-Recoil und einer erhöhten Bildung von Neointima die Gründe seien. [38] Als positiven Aspekt bestätigte man eine gute Vasoreagibilität inklusive Vasodilatation. [16, 151, 156]

In der Folge wurden weitere Versionen entwickelt, um die oben genannten Einschränkungen, die vor allem durch das Fehlen der Medikamentenfreisetzung und den frühen Verlust der radialen Festigkeit verursacht wurden, zu eliminieren. Die nächste Version (AMS-2) bot eine verbesserte Mg-Legierung mit höherem Kollapsdruck von 1,5 bar im Vergleich zu 0,8 bar bei AMS-1, eine langsamere Abbaugeschwindigkeit mit erwarteter Absorption nach 9–12 Monaten und eine reduzierte Strutdicke von 125 µm mit rechteckiger Form zur weiteren Verbesserung der Stentstabilität. Auf Basis dieser Ausführung wurde der AMS-3 entwickelt, um das zuvor beschriebene Problem einer intensiven neointimalen Hyperplasie zu adressieren. Daher wurde ein bioresorbierbares Matrixmaterial zur kontrollierten Freisetzung von Paclitaxel hinzugefügt. [157]

Dieser Stent wurde als medikamentenfreisetzender AMS (DREAMS) 1.0 (BIOTRONIK, Bülach, Schweiz) veröffentlicht und in der prospektiven, nicht-randomisierten, multizentrischen BIOSOLVE-I-Studie hinsichtlich Sicherheit, Machbarkeit und Wirksamkeit untersucht. Diese First-in-Man-Studie, die zunächst nicht-komplexe koronare Läsionen untersuchte, ergab eine 61-prozentige Reduktion im Vergleich zu den 4-Monats-Ergebnissen von AMS-1. Es zeigte sich eine Obstruktion des In-Scaffold-Bereichs von nur 6,24 % nach einem Jahr. Dies wurde auch hier auf eine neointimale Bildung zurückgeführt. Die Rate von Zielläsions-Versagen („Target Lesion Failure“, TLF) betrug 7 %, ohne dass Stentthrombosen während des 3-jährigen Follow-ups gemeldet wurden. [40, 41, 78]

Im nächsten Schritt entwickelte man die zweite Generation des DREAMS. Diese Generation setzt Sirolimus anstelle von Paclitaxel frei, trägt zwei Tantalum-Röntgenmarker an beiden Enden und bietet eine höhere Biegsamkeit mit einer langsameren Resorptionsrate im Vergleich zur vorherigen Generation. In der Folge wurde die BIOSOLVE-II-Studie initiiert. Dabei handelt es sich um eine prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische First-in-Man-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit des medikamentenfreisetzenden absorbierbaren Metall-Scaffolds der zweiten Generation (DREAMS 2) bewertete. Man erkannte langsamere Abbauraten der Struts im Vergleich zu DREAMS 1 und stellte eine vollständige Wiederherstellung der Vasomotion nach 12 Monaten fest. Im Vergleich zu DREAMS 1 zeigte DREAMS 2 bessere Raten des späten Lumenverlusts sowohl im Segment als auch im Scaffold. [78]

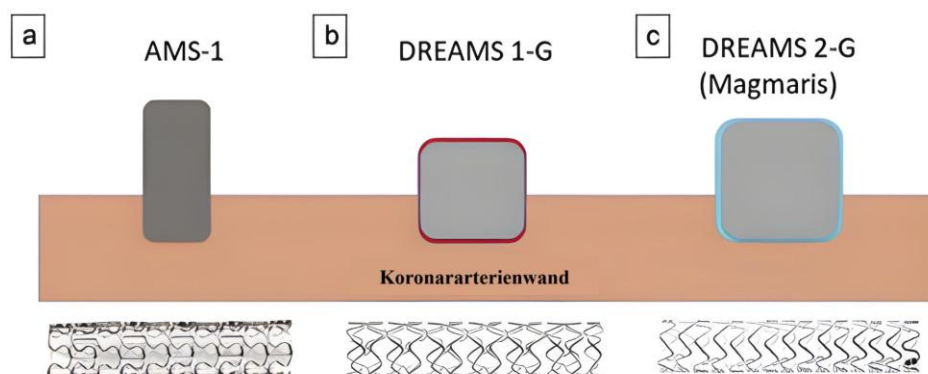


Abbildung 6: Entwicklungsstufen des Magnesium-Scaffolds [158]

AMS-1	DREAMS 1-G	DREAMS 2-G (Magmaris)
80 x 165 µm	130 x 120 µm	150 x 150 µm
Mg-Legierung	Verfeinerte Mg-Legierung	Verfeinerte Mg-Legierung
Keine Ummantelung	Poly-(lactide-co-glycolid)- Ummantelung	Poly-(L-Lactid)-Säure- Ummantelung
Keine Medikamentbe- schichtung	Paclitaxelbeschichtung	Sirolimusbeschichtung
4-Kronen-4-Bindeglieder- der-Design	6-Kronen-3-Bindeglieder- Design	6-Kronen-2-Bindeglieder- Design
Nicht-röntgendicht	Nicht-röntgendicht	Tantalum-Röntgenmarker
1 Woche Stützzeit	4 Wochen Stützzeit	12 Wochen Stützzeit

Tabelle 1: Entwicklungsstufen des Magnesium-Scaffolds [158]

Des Weiteren zeigte dieser Scaffold in der Biosolve-II und -III-Studie mit 184 KHK-Patienten nach 6 Monaten ein Zielläsions-Versagen („Target Lesion Failure“, TLF), das den Herztod, Myokardinfarkte durch das Zielgefäß und notwendige Revaskularisationen am behandelten Gefäß durch Bypass-Transplantation der Koronararterien oder klinisch bedingte Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) einschließt, von 3,3 %, und nach 24 Monaten von lediglich 5,9 %. [159, 160] Nach 3 Jahren untersuchte man die Patienten der Biosolve-II-Studie abermals und erkannte, dass 91,1 % der Patienten ohne anginöse Beschwerden waren. Es traten keine vermutlichen oder definitiven Stentthrombosen auf. 25 Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt einer angiografischen Untersuchung unterzogen, wobei im Vergleich zu Aufnahmen 12 Monate nach Stenting ein geringer Anstieg an spätem Lumenverlust („late lumen loss“, LLL) im gestenteten Bereich zu verzeichnen war. [42] In einer gepoolten Analyse der beiden Studien nach zwei Jahren war bei 92,5 % der behandelten Patienten Symptombefreiheit vorhanden. Nach 3 Jahren betrug dieser Anteil immer noch 91,5 %. Ebenso ergaben sich zum letztgenannten Zeitpunkt 6,3 % TLF, 2,3 % kardiale Todesfälle, 0,6 % Myokardinfarkte im Bereich der behandelten Gefäße und nur 3,4 % Revaskularisationen der Zielgefäße. Man konnte den bioresorbierbaren

Scaffold folglich als sicher für einfache koronare Gefäßläsionen ansehen, vor allem, weil keine definitiven oder wahrscheinlichen Scaffold-Thrombosen auftraten. [161] Diesen Erfolg schreibt man dem besonderen Design des Scaffolds zu: Er führt durch sehr gute Fließeigenschaften und entsprechend geringere Plättchenaktivierung zu einer geringen Thrombogenität. [151] Des Weiteren überzeugt der Stent mit einem Degradationsverhalten von 95 % nach einem Jahr. [162] Zu diesem Zeitpunkt ereigneten sich keine weiteren Herzinfarkte mehr und es kam zu lediglich zwei ergänzenden Revaskularisationen. [42] Allerdings handelt es sich bei den Biosolve-Studien um nicht-randomisierte Kohorten mit einer deutlich geringeren Patientenzahl als bei anderen Studien. Außerdem wurden die Magmaris-Stents bis jetzt nur in klinisch und anatomisch nicht-anspruchsvollen De-novo-Läsionen eingesetzt. Somit lassen sich die Ergebnisse nicht eindeutig vergleichen.

Hierzu wurde die Biosolve-IV-Studie angeschlossen, die ein internationales, single-arm, multi-center Register mit 2054 Patienten beinhaltet. [163] Letztendlich konnten 1075 Patienten mit 1121 Läsionen eingeschlossen werden. Es zeigten sich bei 4,3 % der implantierten Stents „target lesion failures“, die zu 3,9 % Revaskularisationen führten. Myokardinfarkte im Zielbereich der behandelten Gefäße traten bei 1,1 % der Behandlungen auf. Der kardiale Tod betraf nur 0,2 % der Fälle. Eine definitive bzw. wahrscheinliche Thrombose im Bereich des Scaffolds trat lediglich bei 5 Patienten (0,5 %) auf, wobei in vier Fällen eine frühzeitige Beendigung der Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulationstherapie vorausging. Die Ergebnisse aus dem Biosolve-IV-Register bestätigen bislang nach 12 Monaten die niedrigen TLF-Raten aus den vorangegangenen Studien in einer großen Patientenpopulation mit geringem Risiko bei einfachen Läsionen. Aufgrund der aufgetretenen definitiven/wahrscheinlichen Scaffold-Thrombosen nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulationstherapie wird die Notwendigkeit einer strikten DAPT-Einhaltung erneut deutlich. Die Studie wird derzeit fortgeführt und soll 2025 beendet werden. [164]

In der Zwischenzeit wurde eine Weiterentwicklung der zweiten Generation der magnesiumbasierten Form des Scaffolds durchgeführt und der DREAMS 3G der Firma Biotronik veröffentlicht. Dieser ebenfalls sirolimus-freisetzende, resorbierbare Magnesiumstent bietet ein verbessertes Gerüstmaterial, das eine deutlich erhöhte radiale Kraft, dünnere Streben von bis zu 99 µm und eine verlängerte Überlebensdauer des Scaffolds bei gleichbleibender Resorptionszeit von einem Jahr aufweist. [44, 50] Man verspricht sich von seiner größeren Matrix, den dünneren Streben und der verbesserten mechanischen

Leistung eine bessere Performance und Vorteile im klinischen Outcome aufgrund von Vermeidung restriktiver Remodellierungsprozesse des Gefäßes und der Verminderung der LLL-Werte. Hierfür wurde zusätzlich eine neue spezielle Magnesiumlegierung entwickelt, welche die Firma Biotronik BIOmag nennt. Diese zeigte in In-vitro-Studien eine verbesserte Zugfestigkeit sowie eine geringere Bruchdichte im Vergleich zur Legierung, die im Magmaris-Stent verwendet wird. Die geringe Strebengröße und damit die Verringerung der gesamten Oberfläche im Vergleich zu DREAMS 2G bieten des Weiteren Möglichkeiten zur Verbesserung des Outcomes, da die Strutdicke mit Restenose assoziiert ist. [165, 166] Darüber hinaus bietet die neue Generation eine höhere Zahl an verfügbaren Größen, um ein breiteres Spektrum an Gefäßen und Patienten versorgen zu können. Ebenfalls wurde ein neues Markierungskonzept für eine bessere interventionelle und postinterventionelle Sichtbarkeit eingeführt. [167–169] Seit Anfang 2022 läuft eine prospektive, multizentrische First-in-Man-Studie mit klinischen Nachsorgeuntersuchungen nach 1, 6 und 12 Monaten und danach jährlich bis 36 Monate nach dem Eingriff, genannt BIO-MAG-I. Alle Probanden werden nach 6 und 12 Monaten einer angiografischen Nachsorge mittels IVUS und OCT unterzogen. [170] Erste Ergebnisse nach einem Jahr bestätigen das Erreichen der angestrebten Ziele. Am Ende des Resorptionszeitraums nach 12 Monaten lag der In-Stent-LLL bei $0,24 \pm 0,36$ und damit um 38 % niedriger als der Wert, über den hierzu in der Biosolve-II-Studie berichtet wurde. Die klinischen Daten erbrachten zu diesem Zeitpunkt drei klinisch bedingte TLRs, was eine 12-Monats-Rate von 2,6 % bedeutet. Während der 12 Monate kam es zu keinem Myokardinfarkt und keiner In-Stent-Thrombose, obwohl nur eine duale Plättchenhemmung für 6 Monate empfohlen wurde. Angesichts der vollständigen Resorption des Gerüsts wird nicht erwartet, dass nach 12 Monaten thrombotische Ereignisse im Zusammenhang mit den Gerüstresten auftreten. Darüber hinaus waren die Struts mit OCT nach 12 Monaten nicht mehr erkennbar, was die Resorption des Gerüsts bestätigt. [45]

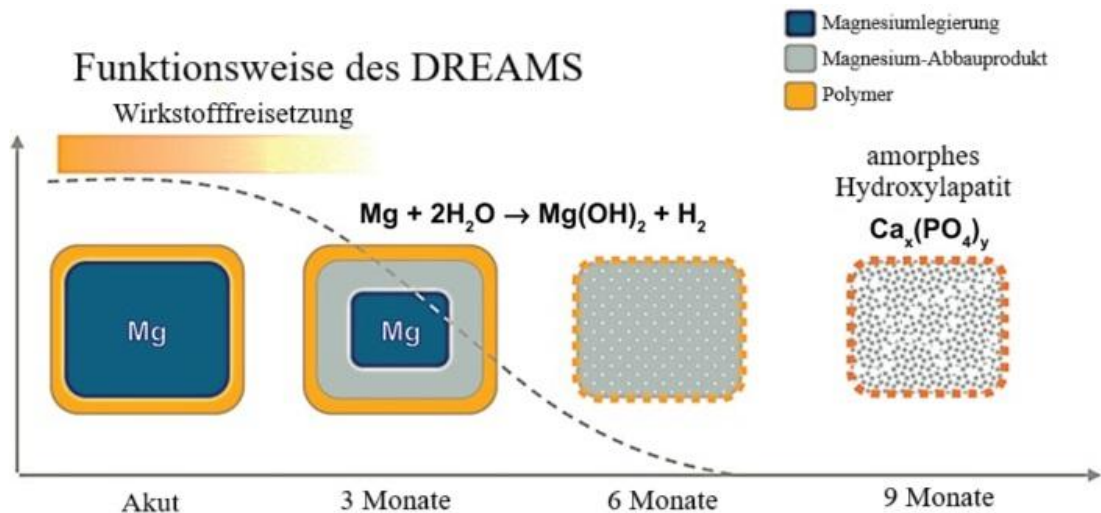


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Resorptionsprozesses im medikamentenfreisetzenden absorbierbaren Magnesiumgerüst [171]

Die OCT-Analyse eignet sich sehr gut zur Untersuchung dieser magnesiumbasierten Stents, da sich das amorphe Calciumphosphat in diesem Verfahren sehr gut erkennen lässt. [172]

In Abbildung 7 sind die Dynamik und die Abbauprodukte der Magnesiumstentresorption dargestellt. Zwei Phasen des Resorptionsprozesses der Magnesiumlegierung wurden identifiziert. Dabei wird selbige nicht vollständig abgebaut, sondern in ein weiches, gelartiges amorphes Abbauprodukt umgewandelt. In der frühen Phase nach der Implantation reagieren Mg und H_2O zu $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Möglicherweise handelt es sich hierbei auch um eine Mischung aus Magnesiumhydroxid und Magnesiumcarbonat. 3–12 Monate später befindet sich $\text{Mg}(\text{OH})_2$ um das Abbauprodukt herum, wobei Phosphate abgelagert werden. $\text{Mg}(\text{OH})_2$ wird allmählich in das weniger lösliche $\text{Mg}(\text{H}_x\text{PO}_4)_x$ umgewandelt. Aufgrund der Ablagerung von Ca wird $\text{Mg}(\text{H}_x\text{PO}_4)_x$ allmählich in $\text{Ca}(\text{H}_x\text{PO}_4)_x$ umgewandelt. Nach 12 Monaten sind die Abbauprodukte vollständig in amorphes Calciumphosphat ($\text{Ca}(\text{H}_x\text{PO}_4)_x$) umgewandelt, das genau dort Flächen ausfüllt, die zuvor von den aufgelösten Stentstreben gefüllt worden waren. [173–175]

3 Material und Methoden

3.1 Zielsetzung und Hypothese

Planimetrische Analysen sind nach wie vor der Goldstandard zur Evaluation des Degradationsverhaltens von BRS. Da diese jedoch eine Gewebeprobe für die Pathologie benötigen, stellt sich die Frage nach einer Alternative, die im klinischen Alltag in vivo genutzt werden kann. Dies erscheint besonders relevant, da es sich bei der Degradation der BRS um ein entscheidendes Sicherheitsmerkmal handelt. [162]

In dieser Arbeit wird eine Validierung der planimetrischen Analyse mithilfe von OCT angestrebt. Um diesen Prozess zu validieren, erscheint es sinnvoll, zwei Stents zu verwenden, die unterschiedliche Degradationskinetiken aufweisen.

Die folgenden Fragestellungen werden in der vorliegenden Arbeit behandelt:

1. Kann OCT genutzt werden, um den Degradationsstand von Magnesium-BRS hinreichend genau zu evaluieren?
2. Lassen sich unterschiedliche Degradationsverhalten von Magnesium-BRS mittels OCT differenzieren?
3. Wie unterscheidet sich der Magmaris von dem DREAMS 3G in dieser Methodik, da die Degradation des letzteren innerhalb der ersten 6 Monate verlangsamt abläuft, aber nach 12 Monaten der gleiche Zustand vorliegen sollte wie bei Magmaris?

3.2 Bioresorbierbare Magnesiumstents

3.2.1 Magmaris-Stent

Ein Device, das in dieser Arbeit untersucht wird, ist der Magmaris-BRS der Firma Biotronik. Er erhielt die CE-Zertifizierung im Juni 2016 und ist der erste bioresorbierbare Magnesium-Scaffold auf dem Markt. Es handelt sich dabei um ein ballonexpandierbares Metallgerüst mit einer sogenannten BIOlute-Beschichtung aus PLLA mit Sirolimus, das über 90 Tage kontinuierlich mit einer Dosis von $1.4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ an die Umgebung abgegeben wird. Man greift hier auf Sirolimus zurück, da es im Vergleich zu Paclitaxel eine bessere antiproliferative Wirkung zeigte. [175] Der Stent ist auf einem Schnellwechsel-Einführungssystem montiert. Bei dem verwendeten Metall handelt es sich um eine herstellerspezifische Magnesiumlegierung. Verwendet wird eine Zusammensetzung aus 93 % Magnesium und 7 % seltenen Elementen. Das Design besteht aus einem geometrischen 6-Kronen-2-Glied-Aufbau. Die Struts des Scaffolds sind elektropoliert und die Kanten abgerundet, was zu einem geringeren Widerstand und einer einfacheren Anwendung bei der Implantation führt. Die Dicke und Breite der Streben beträgt jeweils $150 \mu\text{m}$.

Da der Stent durch Röntgentechnik nicht darstellbar ist, verfügt er am proximalen sowie am distalen Ende röntgendichte Marker aus silikonbeschichtetem Tantalum. Zusätzlich wird empfohlen, den Stent durch IVUS oder OCT darzustellen, da Magnesium und die Degradationsprodukte Schall und Licht reflektieren. [152, 158, 176–181] Derzeit stehen Ausführungen mit Durchmessern von 3 oder 3,5 mm und Längen von 15, 20 und 25 mm zur Verfügung. Die maximale Überdehnbarkeit beträgt zusätzlich 0,6 mm. Für die Einführung des Magmaris-BRS wird ein Führungskatheter mit 6 French empfohlen. Das Implantationssystem besteht aus einem Führungsdraht mit einem Durchmesser von 0,014" und einer nutzbaren Katheterlänge von 140 cm. Als Ballondilatator steht eine doppeltbeschichtete Variante aus semi-kristallinen Polymeren zur Verfügung, der einen Nenn-druck von 10 atm und eines Berstdrucks (Rated Burst Pressure, RBP) von 16 atm aufweist. [182]

3.2.2 DREAMS-3G-Stent

Ein weiterer Stent, der in dieser Arbeit untersucht wird, ist der DREAMS 3G der Firma Biotronik, die nächste Generation der bioresorbierbaren Stents auf Magnesiumbasis dieser Firma nach dem Magmaris-Stent. Die Weiterentwicklung erfolgte aufgrund von Hinweisen auf vermehrte Stentbrüche innerhalb der ersten 6 Monate sowie des Nachweises eines zu hohen Lumenverlusts (late lumen loss, LLL) in den klinischen Studien. [159, 164, 183–186] Nach Angaben des Unternehmens besteht das Gerüst des DREAMS 3G aus einer neuen Art von Magnesiumlegierung, die das Unternehmen eigens für verbesserte mechanische Eigenschaften herstellte und BIOMag nennt. In-vitro-Studien zeigen eine verbesserte Zugfestigkeit sowie eine geringere Bruchdichte im Vergleich zu der im Magmaris-Stent genutzten Legierung. Das Design des DREAMS 3G wurde so angepasst, dass es höheren Radialkräften standhält. Ebenso wie das Vorgängermodell unterstützt das Implantat das Gefäß des Patienten nur für einen begrenzten Zeitraum. Etwa 12 Monate nach der Implantation soll das Magnesium resorbiert sein. Im Vergleich zu seinem Vorgänger bietet der DREAMS-3G-RMS ein größeres Portfolio von 15 Größen, um die Behandlung eines breiteren Spektrums von Gefäßen und Patienten zu ermöglichen. Hier stehen Längen von 13, 18 und 22 mm sowie Durchmesser von 2,5, 3,0, 3,5 und 4,0 mm zur Verfügung. Im Bereich der Länge von 30 mm werden die Durchmesser 3,0, 3,5 und 4,0 mm angeboten. Das neue Gerüst verfügt außerdem über dünnere Streben im Bereich von 99 μm , 117 μm und 147 μm . Des Weiteren wurde ein neues Markierungskonzept zur besseren Sichtbarkeit implementiert. Eine größere Matrix, die dünneren Streben und die verbesserte mechanische Leistung sollen ein breites Spektrum an klinischen Vorteilen bieten. Dies wird in der BIOMAG-I-Studie untersucht. Als Beschichtung wird auch hier BIOlute aus PLLA mit Sirolimus verwendet. [167, 169, 170]

3.3 Geräte

3.3.1 OCT-Gerät

3.3.1.1 Physikalische Grundlage

Es handelt sich bei der optischen Kohärenztomografie (OCT) um ein Schnittbildverfahren zur Darstellung von Strukturen in Gewebe auf Grundlage von optischer Reflexion. Hierzu wird Licht aus Superlumineszenzdiolen verwendet. Das Licht wird durch ein Michelson-Interferometer geteilt, wobei die resultierenden Lichtstrahlen an unterschiedlichen Punkten reflektiert werden. Einer davon ist ein Referenzspiegel in konstantem Abstand, der andere Strahl wird ins Gewebe abgegeben und dort in den verschiedenen Schichten reflektiert. Schließlich werden von einem Detektor die Intensitäten des Referenzlichts mit den unterschiedlichen Intensitäten des gewebsreflektierten Messlichts verglichen.

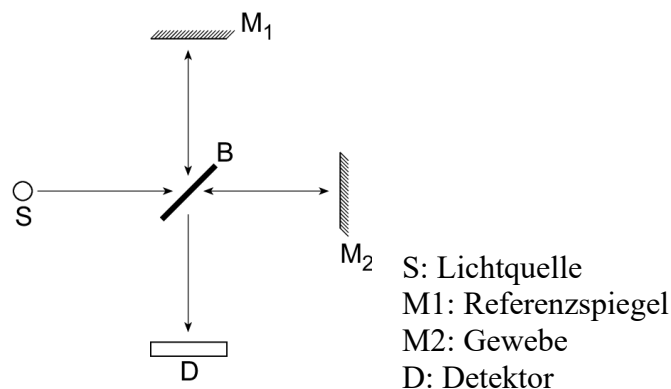


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Michelson-Interferometers [187]

Entsteht dabei eine Interferenz aufgrund von Phasenverschiebungen, kann man anhand der Kohärenzlänge des ausgesendeten Lichts und der Laufstrecke des Referenzstrahls unter Berücksichtigung der Position des Referenzspiegels auf die zurückgelegte Strecke des Messlichts schließen. Letzteres gibt Auskunft darüber, wie tief das Signal in das Gewebe eingedrungen ist. Durch Anpassung und Drehung des Spiegels lässt sich die Referenzstrecke verändern und somit unterschiedliche Eindringtiefen untersuchen. Aus der Intensität des reflektierten Lichts kann wiederum die Gewebeart bestimmt werden. Das Bild wird entweder nach dem Time-Domain- oder dem Fourier-Domain-Prinzip erzeugt und kann farb- oder graustufenkodiert dargestellt werden. Die verwendete Diode sendet Licht

mit einer Wellenlänge von 800 oder 1300 nm aus. Die Verwendung von Wellenlängen im Infrarot-Bereich ist durch die geringere Absorption dieser Strahlen durch die Gewebestandteile begründet. Stark Licht aufnehmendes Fettgewebe hat eine geringere Eindringtiefe als kollagen- oder kalziumhaltiges Gewebe. Somit ist je nach Beschaffenheit des Gefäßes eine unterschiedliche Eindringtiefe möglich. Die dabei erreichbare Eindringtiefe liegt bei bis zu 3 mm, die Auflösung bei 12 bis 90 μm . [188–191]

3.3.1.2 Aufbau

Zur Untersuchung der Koronargefäße der Tiermodelle und der eingeschlossenen Patienten wurde das ILUMIEN-OPTIS-OCT-System der Firma St. Jude genutzt (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA).

Der Aufbau umfasst eine Imaging-Engine, zwei Monitore, einen Antriebsmotor mit optischen Controller („Drivemotor with optical controller“, DOC), einen Trenntransformator, ein Aortendruck- und PressureWire-Empfänger sowie ein Computer mit Tastatur und Maus. Als Zubehör stehen ein PressureWire, eine Wi-Box sowie ein C7 Dragonfly™- oder Dragonfly™ Duo- OCT-Katheter, die über ein Verbindungskabel aus fiberoptischen Glasfasern an die DOC der Konsole angeschlossen werden, zur Verfügung. Der Dragonfly™-Katheter ist zur Anwendung in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,0 bis 3,5 mm vorgesehen. Die zur Aufnahme benötigte Lichtquelle, der Detektor und der Referenzspiegel sind zusammen mit einer Mikrolinse in einer Sonde am distalen Ende des Katheters integriert. Zur Aufnahme des gesamten Gefäßes führt die Sonde eine komplette Rotation mit 100 Umdrehungen pro Sekunde durch und erstellt dabei diverse axiale Aufnahmen. Die Aufnahmegeschwindigkeit beträgt dabei bis zu 25 mm pro Sekunde. Als Unterstützung dient ein Führungskatheter mit einem Durchmesser von mindestens 6 French. Um den Katheter korrekt platzieren zu können, sind drei Marker angebracht, die in der angiografischen Durchleuchtung darstellbar sind. Davon ist einer am distalen, einer am proximalen Ende und einer auf Höhe der Sonde angebracht. Für eine genauere Darstellung der Gefäße ist das System mit einer Spülvorrichtung ausgestattet, die Kontrastmittel in das Gefäß verabreicht. Des Weiteren besitzt das Gerät in dem DOC einen Rückzugsmechanismus für die OCT-Sonde. Das letztendlich aus der Interferenz resultierende Signal wird über die Glasfasern weitergeleitet, an der Konsole registriert, verstärkt und digitalisiert. Zur Speicherung der Bilder steht eine DICOM-Schnittstelle zur Verfügung. [70, 191–194]

3.3.1.3 Durchführung der Untersuchung

Die Untersuchung erfordert einen sterilen Untersucher und einen unsterilen Assistenten. Nach steriler Vorbereitung des Geräts wird der OCT-Katheter von Luft befreit und mit einer heparinisierten Natriumchlorid-Lösung benetzt. Anschließend wird der Kontakt zwischen Katheter und System hergestellt und eine Kalibrierung des Systems durchgeführt. Zusätzlich sind vor der Durchführung eine therapeutische Heparinisierung und eine Vasodilatation mit Nitroglycerinapplikation in die Koronarien erforderlich. Zu Beginn der Untersuchung wird, meist in Seldinger-Technik, eine Gefäßschleuse über ein arterielles Gefäß eingebracht. Daraufhin wird ein biegsamer, angiografisch verfolgbarer, 0,014-Inch-Standardkoronardraht durch die Schleuse bis zur betroffenen Stelle des behandelten Gefäßes vorgeschoben. Anschließend führt man einen Führungskatheter und dann den OCT-Katheter als Monorailkatheter über den Draht ein. Anhand der erwähnten Marker wird die genaue Position überprüft, sodass sich die Sonde zu Beginn der Aufnahme ca. 10 mm distal des Endes des Stents in einem nativem Gefäßsegment befindet. Nun wird die durchgeführte Kalibrierung bestätigt. Zum Start der Bildakquisition werden die intravaskulären Blutzellen mit einer Kochsalzlösung in einer Rate von 4 ml/s ausgespült, um möglichst geringe Brechung, Streuung und unerwünschte Reflexion zu vermeiden. Die erwähnte Pumpe sorgt für einen konstanten Fluss und Druck im Gefäß. Nachfolgend beginnt das System automatisch mit der Anfertigung der Bilder. Durch einen manuell oder automatisch gestarteten Rückzug wird der gesamte gestentete Bereich (bis zu 75 mm) vom distalen bis zum proximalen Ende registriert und aufgenommen. Die manuelle Auslösung kann bei thrombotischen Gefäßen, ausgeprägten Stenosen oder zur Minimierung der Kontrastmittelmenge nützlich sein. Die Geschwindigkeit der Aufnahme liegt bei 20 mm/s für den Magmaris und 18mm/s für den DREAMS 3G. Dieser Vorgang kann durch Repositionierung mehrfach wiederholt werden. Es werden die Standard-Bildeinstellungen der Konsole verwendet. Die Daten werden im digitalen RAW- und DICOM-Format gespeichert. Erstellte Aufnahmen können direkt begutachtet werden, um die Qualität und Vollständigkeit zu beurteilen. Sind diese verwendbar, wird die Untersuchung beendet und alle Einheiten inklusive der Schleuse aus dem Körper entfernt. Abschließend wird die eröffnete Stelle verschlossen und mit einem Druckverband versorgt. [70, 191–195]

3.3.1.4 Das OCT-Bild

Das entstandene Bild besteht aus zwei Teilen: einem Querschnitt und einem Longitudinalschnitt. In einem gesunden Gefäß lässt sich die physiologische Dreischichtung der Gefäßwand aus Intima, Media und Adventitia inklusive der Vasa vasorum darstellen. An der Grenze zwischen Intima und Media ist die Membrana elastica interna erkennbar, am Übergang von Media zu Adventitia die Membrana elastica externa. [192] Alle Schichten werden in einer gelb-braunen Farbe abgebildet. Sie umgeben das dunkel dargestellte Lumen des Gefäßes, das den sichtbaren OCT-Katheter mit Führungsdraht enthält. Der Katheter wird kreisförmig in ähnlicher Farbe wie die Gefäßwand zur Darstellung gebracht. An seiner Seite befindet sich ein Lichtreflexbogen einschließlich des korrelierenden Schattens, der den Führungsdraht repräsentiert. In der longitudinalen Ansicht kann man einen Überblick über den gesamten aufgenommenen Bereich erhalten. Die Metallstreben eines Stents sind in der OCT-Bildgebung durch das sogenannte Blooming erkennbar. Dabei handelt es sich um eine Erhöhung des Lichtreflexes in axialer Richtung auf Höhe des Struts. Durch diesen Vorgang erscheint die Strebe dicker, als sie eigentlich ist, was die genaue Ermittlung der Vorderkante des Stents erschwert. [196] Der Vorteil dieses Phänomens ist, dass alle vorhandenen Stentstreben mit höherer Wahrscheinlichkeit identifiziert werden können. Ergänzend zum Blooming entsteht auf der katheterabgewandten Seite ein Schatten im Bild. Nur wenn beide Effekte auftreten, ist von einem Strut die Rede. [71] Im Fall der Degradation des Magnesium-Scaffolds wird die Reflexion eines Struts und die Signalauslöschung hinter einem Strut geringer. Je geringer die Reduktion hinter dem Strut, umso weiter ist dessen Auflösung vorangeschritten, da durch die Metallstrebe weniger Licht reflektiert wird. Dies wurde in vorherigen Analysen nachgewiesen. [80, 197]

3.4 Tiermodell

Es wurden jeweils 9 Jungtiere von Yucatan-Minischweinen mit dem DREAMS-3G- und 8 Jungtiere der gleichen Schweinerasse mit dem Magmaris-Stent untersucht. Jedes von ihnen erhielt maximal einen zu untersuchenden, bioresorbierbaren Magnesiumstent pro genutztem Gefäß. Hierfür wurden diese Stents gleichmäßig auf den Ramus interventricularis anterior und den Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra sowie die Arteria coronaria dextra verteilt. Die Koronargefäße wurden teilweise gleichzeitig mit anderen Stents versehen, die in anderen Untersuchungen ausgewertet werden. Die Implantationen wurden standardisiert durchgeführt. Nachdem der zu implantierende Stent über den Führungsdraht in die entsprechende Arterie zur Entfaltungsstelle vorgeschoben worden war, wurde der Katheterballon zur Implementierung des Stents für mindestens 15 Sekunden mit Luft gefüllt. Das angestrebte Verhältnis vom Ballon zur Arterie beträgt 1,10:1, mit einem Bereich von 1,05:1 bis 1,15:1. Der Aufpumpdruck soll weder weniger als 9 atm noch mehr als 20 atm betragen. Ein zweites Aufblasmanöver über mindestens 15 Sekunden ist für den DREAMS 3G bei vermuteter Fehlstellung zulässig. Für den Magmaris ist dies nur bei schweren Fehlstellungen erlaubt. Die Modelle wurden direkt nach der Intervention sowie vor der jeweiligen Tötung der Versuchstiere nach 180 bzw. 365 Tagen mittels OCT untersucht. Hier ergaben sich sowohl für den DREAMS 3G- als auch für den Magmaris-Stent 6 auswertbare Gefäße mit 6 Scaffolds für den Nachbeobachtungszeitpunkt 6 Monate nach Implantation. Für die Kohorte, die nach 12 Monaten untersucht wurde, ergeben sich nach qualitativer Beurteilung für den DREAMS-3G-Stent 3 Tiere mit 6 Gefäßen und 6 Scaffolds und für den Magmaris-Stent 2 Tiere mit 4 Gefäßen und 4 Scaffolds. Zur quantitativen Qualitätskontrolle wird für jedes Tier zu jedem Zeitpunkt, also nach Implantation und Opferrung, ein Phantom mit denselben OCT-Kathetern und Konsoleneinstellungen wie bei der In-vivo-Erfassung abgebildet.

Auf diese Weise kann vermieden werden, dass mögliche Messabweichungen, die durch die Verwendung unterschiedlicher Kathetermodelle oder -chargen oder unterschiedlicher Konsolen oder Konsolensoftware verursacht werden, entstehen. Falls dennoch eine Abweichung auftritt, kann ein Korrekturfaktor entwickelt werden. Ebenso könnten Kalibrierungselemente verwendet werden, falls die Kalibrierungseinstellungen der Konsole verloren gehen. Zuletzt weist man so einfach die Genauigkeit der verwendeten Bildgebungssysteme zweifelsfrei nach. Nach den OCT-Durchläufen im Tier nach der Implantation und vor der Tötung wird jede Sonde zur Durchführung eines zusätzlichen Durchlaufs mit

einer Phantomarterie, die aus einem PRO-Kinetic-Stent in einem Kunststoffzylinder besteht, verwendet.

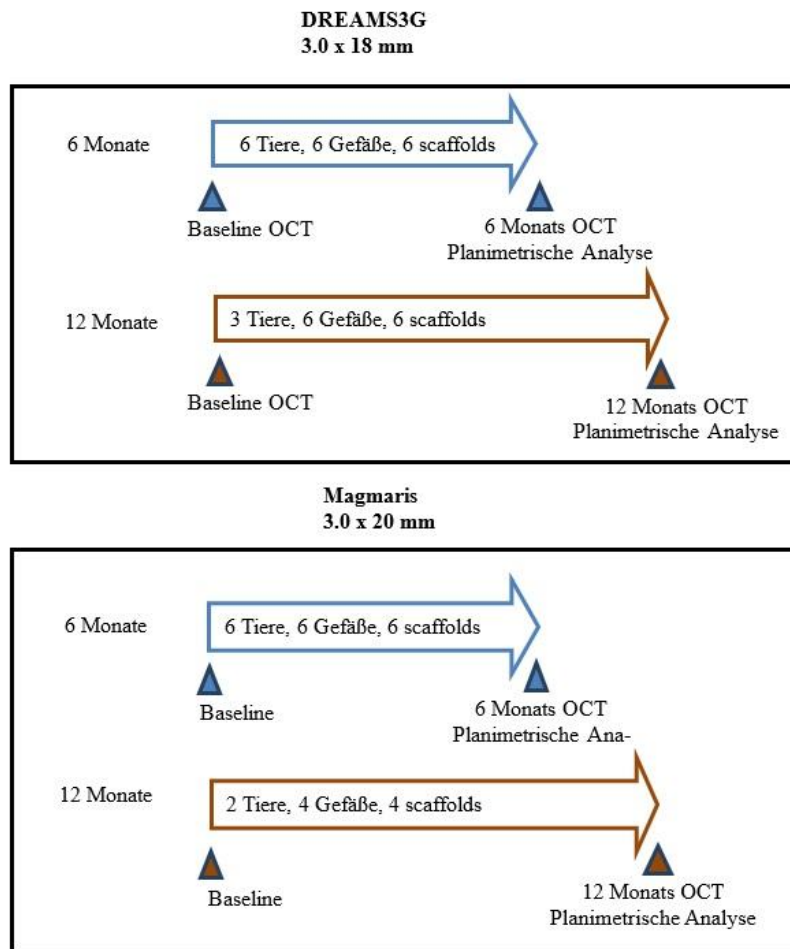


Abbildung 9: Schema der untersuchten Tiermodelle

3.5 Planimetrische Analyse

Zur Bestimmung der absoluten Degradationsfähigkeit wurde in histologischen Präparaten eine planimetrische Analyse des jeweils implantierten Stents durchgeführt. Einzelne Streben wurden separat unter polarisiertem Licht bei einer Vergrößerung von 100–500 x analysiert. Um den Grad der Magnesiumumwandlung in Calciumphosphat zu bestimmen, wurde der Bereich des nicht abgebauten Gerüstmaterials, das unter polarisiertem Licht ein helles Signal hervorruft, und der anfängliche Strebenbereich mit ProgRes® Capture-Pro, Version 2.8.8 (JENOPTIK AG, Jena, Deutschland) ermittelt. Der prozentuale Magnesiumumsatz (% Ac) wurde für jeden Gerüstquerschnitt mit der Formel $(1 - (\sum A_{undeg} / \sum A_{ini})) \cdot 100$ (A_{undeg} = nicht abgebaute Fläche, A_{ini} = Außenkontur der Strebenfläche) berechnet. [162]

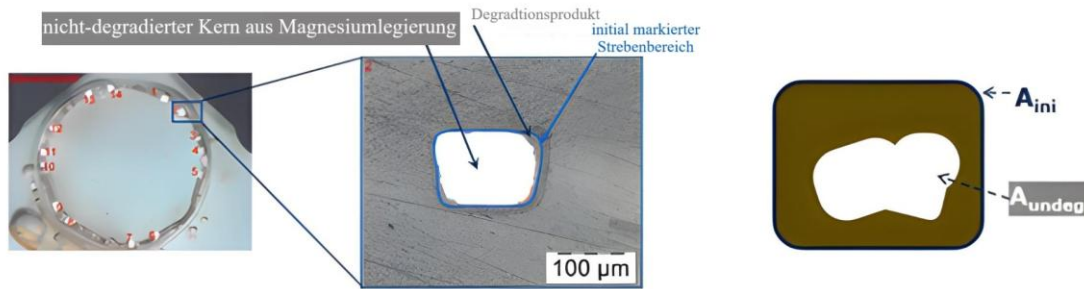


Abbildung 10: Schaubild der planimetrischen Analyse

Zur Veranschaulichung wurde der prozentuale Magnesiumumsatz (%Ac) als „Degradation in Prozent“ pro Scaffold bestimmt. Dies wurde sowohl für den Magmaris als auch für den DREAMS 3G durchgeführt und für alle sichtbaren Strebenquerschnitte pro Scaffold berechnet. Dies zeigt, wie viel des Scaffolds im inkludierten Bereich abgebaut wurde.

3.6 Auswertung der OCT-Aufnahmen

Die in den Studiencentern erstellten OCT-Daten wurden an einer LightLab-Imaging-OCT-Offline-Station mithilfe der LightLab-Imaging-Software (OCT System Software, B.0.1, LightLab) ausgewertet. Dafür wurde zunächst eine qualitative Auswahl aller verfügbaren Pullbacks getroffen. Ausgeschlossen wurden Datensätze, die unvollständig oder mit Aufnahmeartefakten versehen waren. Ebenso wurden solche nicht berücksichtigt, bei denen Restblut oder eine zu geringe Belichtung zu einem Mangel an Signalintensität führte. Zuletzt wurden für die Berechnungen zur Abdämpfung – im Folgenden für den Attenuation Index genutzt – Struts ausgeschlossen, die im Zuge der Bildanalyse ein geringeres Bestimmtheitsmaß R^2 als 0,5 erreichten, um sicherzustellen, dass sich die gemessenen Streben gut an das gewählte Modell anpassen.

Für diese Analyse wurden die Dateien aus der Offline-Station exportiert und im Tagged Image File Format (TIFF) mit einer Auflösung von 1024x1024 Pixel gespeichert. Dabei wurden alle Anmerkungen und die longitudinale Ansicht entfernt, sodass einzig der axiale Datensatz überblieb. Die erstellten Dateien wurden anschließend mit dem Open-Source-Bildbearbeitungsprogramm ImageJ (Version 1.50) (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) untersucht und ausgewertet. [198] Um als Schwarz-Weiß-Bild dargestellt zu werden und eine Graustufen-Analyse zu ermöglichen, wird die Farbskala des Datensatzes im 8-Bit-Format angezeigt. Dieses Format gibt die Bildpunkte mit einer Skala von 0 für die geringste Farbintensität bis 255 für die höchste Farbintensität wieder. Für eine einheitliche Auswertung wird vor jeder Messung eine Kalibrierung des Programms durchgeführt. Hierfür nutzt man den OCT-Katheter im Bild, da der Durchmesser des für alle Aufnahmen genutzten C7 Dragonfly mit 2,7 French bzw. 0,9 mm immer konstant ist. Die entsprechende Strecke wird in dem Programm eingezeichnet und als bekannte Strecke (known distance) mit 0,9 mm eingestellt. Für die Breite des Messbereichs wird ein Wert von 5 Einheiten konstant festgelegt. Zur angestrebten Vergleichbarkeit wird außerdem eine Einstellung für die Graustufenskala benötigt. Dazu stellt man das Maximum der Skala, den Wert 255, mit dem hellsten Punkt eines jeden Bilds gleich. Dieser Punkt wird als die Reflexion des Führungsdrahts identifiziert und gemessen. Es entsteht eine Verteilung aller Pixelwerte auf einer Skala von 0 bis 255.

Nach der Kalibrierung konnten die Messungen begonnen werden. Als Startpunkt der Messung wurde das erste Bild, das zuerst in 3 von 4 Quadranten Struts aufweisen kann, gewählt. Das Ende der Messung wird durch das letzte Bild, das in 3 von 4 Quadranten

Struts zeigt, bestimmt. In diesem Bereich werden Bilder in einem Abstand von 1 mm analysiert. In Datensätzen, in denen die Entfernung von Bild zu Bild 0,2 mm beträgt, wird jedes fünfte Bild behandelt. Bei solchen mit einem Bildabstand von 0,1 mm wird dementsprechend jedes zehnte Bild in die Analyse einbezogen. Als nächstes werden alle optisch sichtbaren Struts identifiziert und nacheinander markiert. Die Markierung besteht aus einem 5 Pixeln breitem und ca. 170 μm Balken, der zentral im Bereich des Bloomings beginnt und entlang des Stentschattens verläuft.

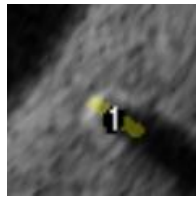


Abbildung 11: ROI eines Struts

Man wählt diesen Abschnitt, um die Reduktion der Signalintensität hinter dem Strut beurteilen zu können. Für das weitere Vorgehen dient der markierte Bereich als „Region of Interest“ (ROI).

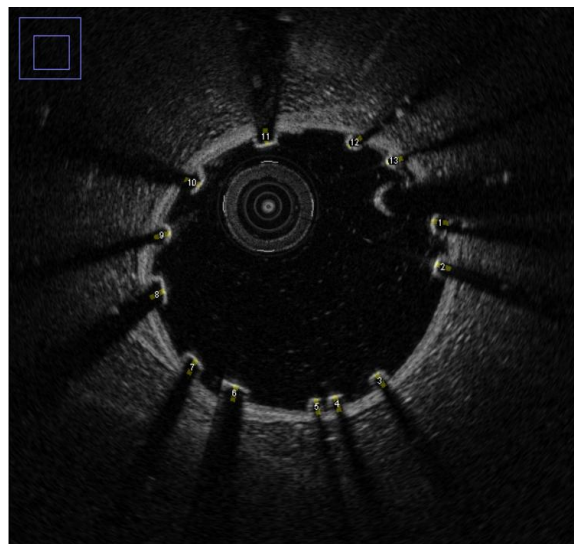


Abbildung 12: 8-bit OCT-Aufnahme im Tiermodell direkt nach Intervention mit ROI

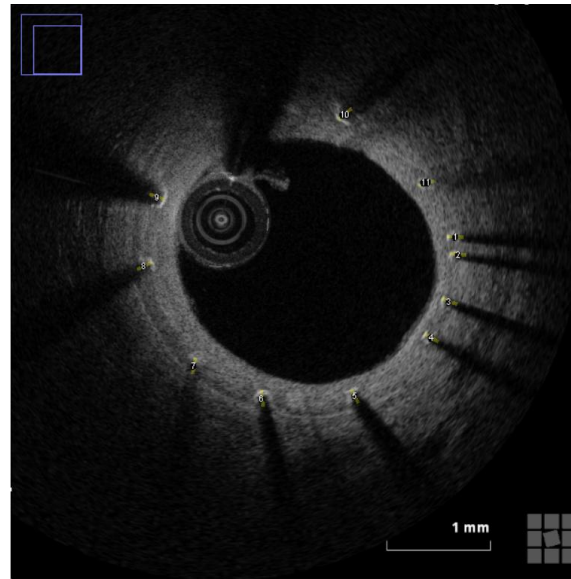


Abbildung 13: 8-bit OCT-Aufnahme im Tiermodell nach 6 Monaten mit ROI

Zunächst lässt man sich durch das Programm ein zweidimensionales Diagramm der Intensität von Pixeln entlang der ausgewählten Strecke anzeigen. Die X-Achse repräsentiert den Abstand der Pixel entlang der Linie und die Y-Achse die Pixelintensität. Mithilfe des Programms werden die Daten dieses Diagramms genutzt, um eine Exponentialfunktion zu erstellen.

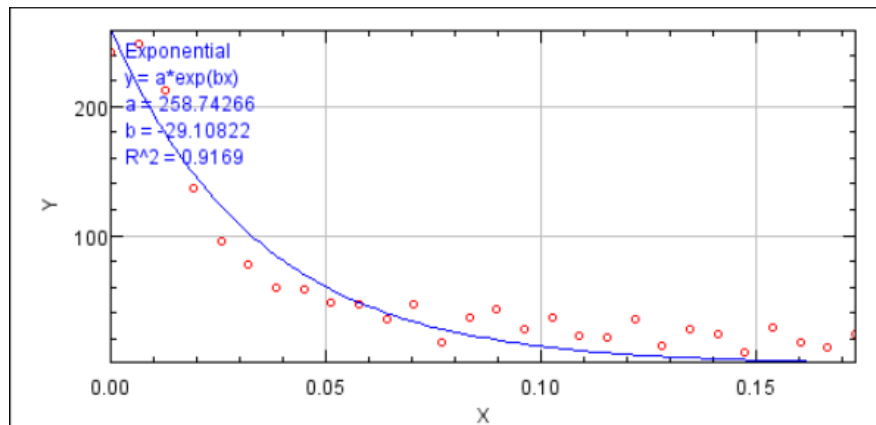


Abbildung 14: Exponentialfunktion einer ROI aus einer OCT-Aufnahme direkt nach Intervention

Die dabei errechneten Werte der Funktion für den Maximalwert (a), die Steigung (b) und das Bestimmtheitsmaß (R^2) werden manuell in eine Excel-Tabelle übertragen. Dieser Ablauf wird für alle identifizierten Struts wiederholt. Danach wird eine Gray-Scale-Intensity-Analyse (GSI-Analyse) durchgeführt. Für alle gekennzeichneten ROI bestimmt das Programm einen durchschnittlichen, minimalen und maximalen Graustufenwert sowie

den Winkel der Messung zur Bildhorizontalen und die exakte Länge des Messbereichs der ROI in Millimetern. Letztere variiert um die veranschlagten 170 μm , da das Programm beim Markieren des Bereichs lediglich auf 0,17 mm regulierbar ist und weitere Nachkommastellen nicht angezeigt werden. Die ausgeworfene Messtabelle wird ebenfalls in die bereits erwähnte Exceltabelle eingetragen. Zuletzt wird das OCT-Bild samt Markierungen gespeichert. [199]

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length	a	b	R2
1	0,007	48,364	0	211,382	3,366	0,171	192,24887	-26,13641	0,90957
2	0,01	50,228	0	213,618	-51,843	0,174	210,97753	-27,79963	0,87589
3	0,007	53,714	0	233,75	-69,444	0,167	220,57406	-29,14681	0,89552
4	0,007	27,669	0	146,513	-106,39	0,173	135,36129	-31,18326	0,92528
5	0,01	50,038	4,474	247,171	-128,157	0,174	192,31093	-25,90894	0,95205
6	0,008	41,368	0	195,724	-153,435	0,175	173,81706	-22,85847	0,94232
7	0,006	39,589	0	208,026	-169,992	0,168	194,34738	-25,52796	0,94841
8	0,008	88,279	22,368	191,25	135	0,172	157,8154	-7,606562	0,93127
9	0,008	54,566	0	171,118	47,291	0,168	153,88265	-15,00808	0,89586
10	0,008	53,964	0	216,974	26,565	0,175	182,37932	-19,2371	0,9131

Tabelle 2: Exceltabelle mit Beispieldaten einer OCT-Analyse für 10 ROIs einer OCT-Aufnahme

Abschließend werden alle sichtbaren Streben in jedem analysierten Bild ausgezählt und in ein Verhältnis „Streben pro Bild“ gesetzt.

3.7 Attenuation Score



Abbildung 15: Darstellung des Attenuation Scores [162]

AS1	Strebe scharf begrenzt, vollständige Dämpfung hinter Strebe	Geringer Abbau
AS2	Strebe diffus abgegrenzt, vollständige Dämpfung hinter Strebe	
AS3	Strebe diffus abgegrenzt, hinter Strebe mäßige Dämpfung	Fortgeschrittener Abbau
AS4	Strebe diffus abgegrenzt, leichte Dämpfung hinter Strebe	

Tabelle 3: Einteilung des Attenuation Scores

Zur detaillierteren Beschreibung der Abschwächung des OCT-Lichts durch Wechselwirkung mit Gewebebestandteilen und dem noch vorhandenem Stentmaterial führten Joner et al. eine Richtskala ein, die den Degradationsstatus der einzelnen Stentstreben im OCT-Bild vergleichbar machen soll. [162] Hierzu wird ein sogenannter Attenuation Score von 1 bis 4 beschrieben, der die jeweilige Sichtbarkeit der beschriebenen Strebe einordnet. Zur Stufe 1 zählen Streben, die scharf begrenzt sind und eine vollständige Dämpfung des OCT-Lichts hinter der Strebe zeigen. Stufe 2 beschreibt Streben, die diffus begrenzt sind und eine komplette Dämpfung hinter der Strebe aufweisen. Bei Stufe 3 des Attenuation Scores zeigen sich diffus abgegrenzte Streben mit moderater Dämpfung hinter der Strebe. Stufe 4 ist definiert durch Streben, die diffus abgrenzbar sind und nur eine leichte Dämpfung hinter der Strebe formen. Somit weist ein höherer AS auf eine fortgeschrittene Degradation der jeweiligen Strebe hin. Es kann jeder noch sichtbare Strut jedes Bildes beschrieben und schließlich verglichen werden. Wie bereits oben beschrieben, wurden Struts mit Artefakten oder Struts mit zu schwacher Dämpfung von der AS-Analyse

ausgeschlossen. Alle verbleibenden Streben wurden, unter Verwendung des beschriebenen Scores, bewertet.

3.8 Attenuation Index

Eine weitere Methode der Analyse des Degradationsprozesse von abbaufähigen Metallstents stellt der Attenuation Index (AI) dar. Der AI kann ebenso aus OCT-Pullbacks mit der kostenlosen Software ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) berechnet werden. Hierfür werden die Signalintensitäten für jedes Pixel eines ROI grafisch dargestellt, wie bereits in Abschnitt 3.5 beschrieben. Anschließend wurde der AI als Steigung einer an einzelne Datenpunkte angepassten Regressionskurve, die eine Funktion für die Abnahme der Signalintensitäten über die Entfernung vom Beginn der Dämpfung darstellt, bestimmt, was zu einem einzigen Dämpfungsindex für jede ROI, also für jede Strebe, führte. Es gilt: Je negativer der AI-Wert, desto stärker der Signalabfall, was darauf hinweist, dass die Strebe noch vorhanden ist.

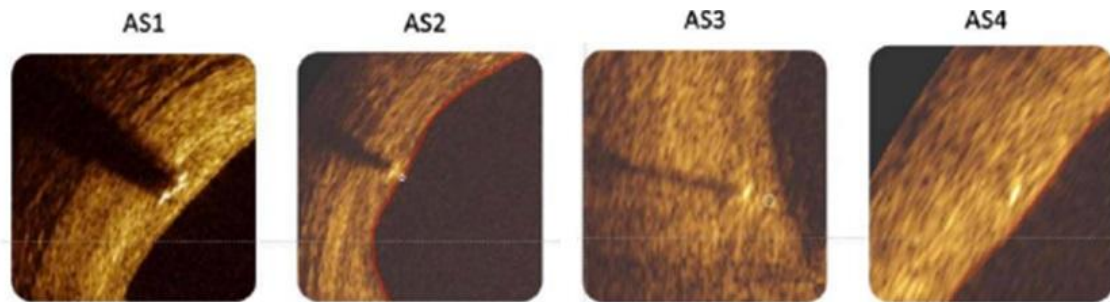
Der Index wurde bereits für die Unterscheidung zwischen homogener und inhomogener Neointima validiert. [200] Bislang ist die Fähigkeit des AI zur Bewertung von bioresorbierbarem Stentabbau noch nicht validiert. Im Zuge dessen wird hier untersucht, ob der AI mit den oben beschriebenen Attenuation Scores und dem prozentualen Anteil an Degradation der planimetrischen Analyse korreliert.

3.9 Scaffold Remaining Index

Anhand der binären Analyse mit der Aufteilung in fortgeschrittener und geringer Degradation kann der genaue Dämpfungsgrad der einzelnen Streben nicht bewertet werden. Die AS-/AI-Analyse kann zwar den Grad der Dämpfung jeder Strebe auswerten, jedoch keine Streben berücksichtigen, die vollständig degradiert sind und dementsprechend keine Dämpfung mehr aufweisen. Um die Degradation genau zu beurteilen, sollten sowohl die Anzahl der verbleibenden Streben als auch der Dämpfungsgrad gleichzeitig betrachtet werden. Bisher gibt es jedoch keine Bewertungsmethode, die beide Faktoren kombiniert.

Im Zuge dessen wurde ein neuer Index entwickelt, um zu zeigen, wie viel Strutmaterial verbleibt. Hierzu wird die binäre Analyse und die Attenuation-Score-Analyse kombiniert. In einem ersten Schritt wurde die Anzahl der als AS-Stufe 1–2 bewerteten Struts mit 2

multipliziert, um sie stärker im Index widerzuspiegeln, da die Mehrheit der Struts die AS-Stufe 1–2 aufwies. Anschließend wird die Anzahl der als AS-Stufe 3–4 eingestuften Struts addiert. Danach wird die Summe durch die Anzahl der analysierten Frames dividiert. Das Ergebnis ist der Scaffold Remaining Index (SRI), der angibt, wie viel Strutmaterial im Stent verbleibt. Ein höherer SRI zeigt an, dass mehr Streben im Stent verbleiben.



$$\text{SRI} = [(\text{Zahl der Streben mit AS1–2}) \times 2 + (\text{Zahl der Streben mit AS3–4})] / \text{Zahl der Bilder}$$

Abbildung 16: Darstellung und Berechnung des Scaffold Remaining Index

3.10 Statistik

Kategoriale Variablen wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fischer verglichen. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung ausgedrückt. Sie wurden auch mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft und entsprechend als normal- oder nicht-normalverteilte Parameter klassifiziert. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung eines ungepaarten t-Tests verglichen. In allen anderen Fällen wurde ein Wilcoxon-Kruskal-Wallis-Rangsummentest verwendet, um die Signifikanz von Unterschieden zwischen Medianen nichtparametrischer Daten zu berechnen. Für longitudinale Vergleiche des Streben/Bild-Verhältnisses zwischen den Zeitpunkten Baseline und Follow-up wurden verallgemeinerte Schätzgleichungen mit Log-Link-Funktion unter der Annahme einer Gamma-Verteilung und einer unabhängigen Korrelationsmatrix verwendet. Zur Untersuchung der Korrelation zwischen kontinuierlichen Variablen wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's rho) berechnet. Zur Sicherstellung der Qualität der AI-Analyse wurden Struts mit einem R^2 -Wert von weniger als 0,5 ausgeschlossen, da sie nicht ausreichend gut in die Regression passten. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die statistische Analyse wurde mit JMP Pro, Version 16.0 (SAS

Institute, Cary, NC, USA) und SPSS Statistics, Version 28.0 (SPSS, IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 OCT-Messungen

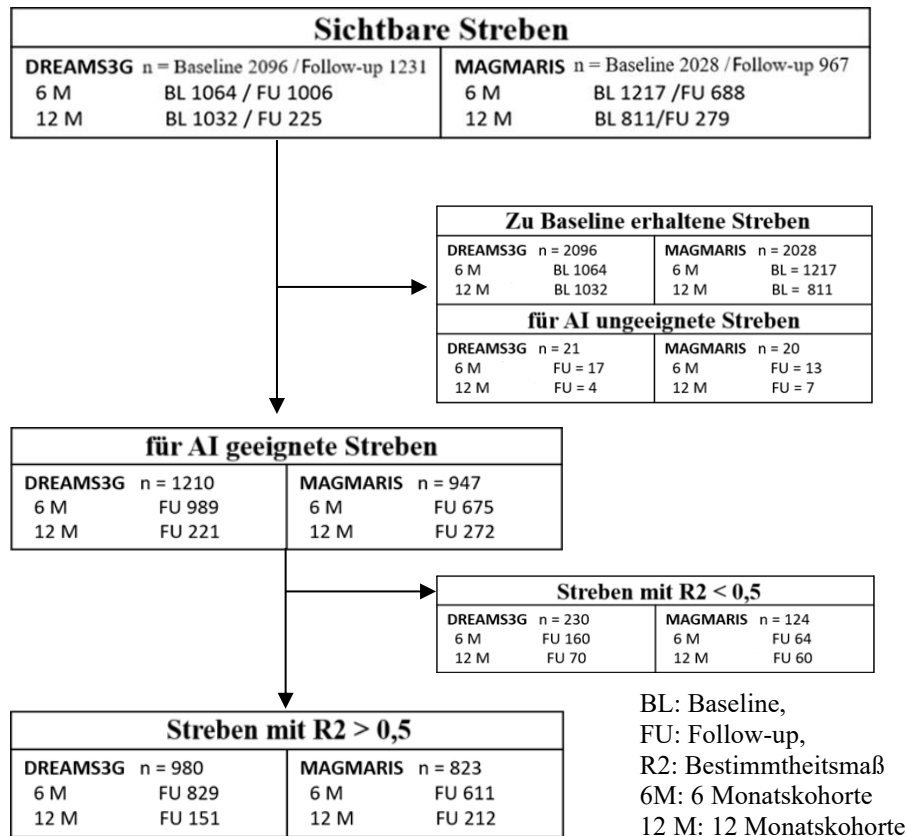


Abbildung 17: Übersicht über die Anzahl sichtbarer Struts für jede Analyse

Abbildung 17 fasst die Anzahl der sichtbaren Struts zusammen, die für jede Analyse zugewiesen wurden. Insgesamt wurden 3327 Struts (2096 bei Baseline und 1231 bei Follow-up) in 24 Pullbacks des DREAMS 3G und 2995 Struts (2028 bei Baseline und 967 bei Follow-up) in 20 Pullbacks des Magmaris mittels OCT identifiziert.

4.2 Streben-pro-Bild-Verhältnis

Scaffold	Cohort	Baseline				Follow-up				Follow-up/Baseline		Planimetric analysis
		No_Frame (A)	No_visible strut (B)	Strut/frame Ratio (C) = (B/A)	Mean strut/frame Ratio (C)	No_Frame (D)	No_visible strut (E)	Strut/frame Ratio (F) = (E/D)	Mean strut/frame Ratio (F)	Ratio (G) = (F)/(C)	Mean and SD of the ratio (G)	
DREAMS 3 G	6 M	21	193	9.19	9.26 ± 0.48	17	159	9.35	9.45 ± 0.92	1.02	1.02 ± 0.09	34.8
		19	180	9.47		19	191	10.05		1.06		31.4
		19	160	8.42		18	154	8.56		1.02		38.7
		19	175	9.21		16	142	8.88		0.96		36.2
		19	178	9.37		19	209	11.00		1.17		35.2
		18	178	9.89		17	151	8.88		0.90		38.8
	12 M	16	144	9.00	9.11 ± 0.71	15	17	1.13	2.22 ± 0.64	0.13	0.24 ± 0.07	0.2
		20	179	8.95		16	42	2.63		0.29		0.9
		18	159	8.83		19	34	1.79		0.20		0.4
		20	166	8.30		16	37	2.31		0.28		0.5
		21	219	10.43		20	54	2.70		0.26		1.8
		18	165	9.17		15	41	2.73		0.30		0.0
Magmaris™ scaffold	6 M	21	206	9.81	9.91 ± 0.64	20	137	6.85	5.48 ± 1.54	0.70	0.56 ± 0.18	42.2
		22	207	9.41		22	106	4.82		0.51		24.1
		22	208	9.45		21	91	4.33		0.46		25.5
		22	237	10.77		20	92	4.60		0.43		12.4
		17	181	10.65		20	87	4.35		0.41		13.2
		19	178	9.37		22	175	7.95		0.85		45.4
	12 M	21	201	9.57	9.42 ± 0.71	22	172	7.82	3.15 ± 3.44	0.82	0.32 ± 0.36	17.9
		22	227	10.32		22	81	3.68		0.36		2.2
		21	181	8.62		26	15	0.58		0.07		0.0
		22	202	9.18		21	11	0.52		0.06		0.0

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der OCT-Messungen für sichtbare Streben und planimetrische Analyse für jeden Stent

In Tabelle 4 sind die absoluten Anzahlen der im OCT sichtbaren Streben aufgezeichnet. Sowohl die Anzahl der analysierten Bilder pro Tier, die Anzahl der analysierten, sichtbaren Streben pro Tier als auch das hieraus berechenbare Durchschnittsverhältnis von Strebenanzahl pro Bild ist für jeden Messzeitpunkt dargestellt. Mit letzterem wird darüber hinaus ein Verhältnis der im Schnitt vorhandenen Struts pro Bild zum Startzeitpunkt zur Anzahl vorhandener Streben pro Bild nach jeweils 6 und 12 Monaten errechnet und dieses über alle analysierten Tiere des jeweiligen Zeitraums gemittelt.

Für den Vergleich der beiden herangezogenen Stents wurde eben jenes Verhältnis der vorhandenen Stents zum Startzeitpunkt im Vergleich zum Follow-up-Zeitpunkt genutzt.

Obwohl das Streben/Bild-Verhältnis für den DREAMS 3G zwischen Baseline und 6-Monats-Follow-up nicht abnahm (Baseline $9,26 \pm 0,48$ vs. 6-Monats-Follow-up $9,45 \pm 0,92$, $p = 0,56$), zeigte das Verhältnis für den Magmaris-Stent einen signifikanten Rückgang von 44,7 % beim 6-Monats-Follow-up im Vergleich zur Baseline (Baseline $9,91 \pm 0,64$ vs. 6-Monats-Follow-up $5,48 \pm 1,54$, $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 18 und Tabelle 5).

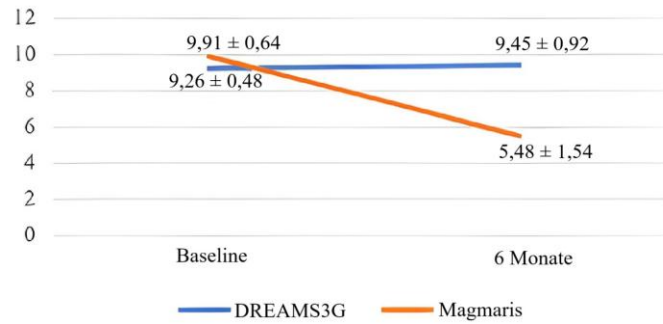


Abbildung 18: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 6 Monaten für beide Scaffolds

	Baseline Streben/Bild- Verhältnis	6 Monate Streben/Bild- Verhältnis	P-Wert
DREAMS 3G Mittel $\pm$ Standardab- weichung	$9,26 \pm 0,48$	$9,45 \pm 0,92$	0,56
Magmaris Mittel $\pm$ Standardab- weichung	$9,91 \pm 0,64$	$5,48 \pm 1,54$	$< 0,001$

Tabelle 5: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 6 Monaten für beide Scaffolds

In der 12-Monats-Kohorte zeigten beide Stents einen signifikanten Rückgang von 75,6 % für den DREAMS 3G und 66,6 % für das Magmaris-Stent in den Follow-up-OCT-Bildern im Vergleich zur Baseline (DREAMS 3G: Baseline $9,11 \pm 0,71$ vs. 12-Monats-Follow-up $2,22 \pm 0,64$, $p < 0,001$; Magmaris: Baseline $9,42 \pm 0,71$ vs. 12-Monats-Follow-up $3,15 \pm 3,44$, $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 19 und Tabelle 6).

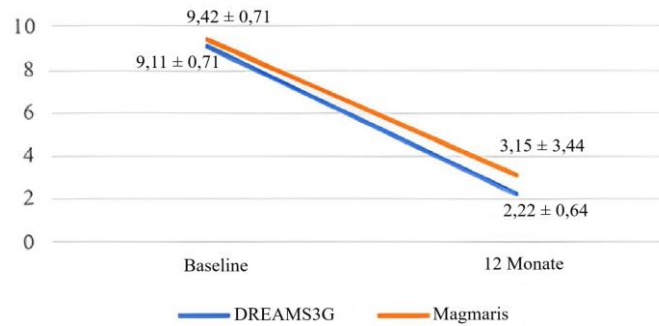


Abbildung 19: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 12 Monaten für beide Scaffolds

	Baseline Streben/Bild- Verhältnis	12 Monats Streben/Bild- Verhältnis	P-Wert
DREAMS 3G Mittel ± Stan- dardabweichung	$9,11 \pm 0,71$	$2,22 \pm 0,64$	$< 0,001$
Magmaris Mittel ± Stan- dardabweichung	$9,42 \pm 0,71$	$3,15 \pm 3,44$	$< 0,001$

Tabelle 6: Verhältnis von Streben pro Bild nach Implantation und nach 12 Monaten für beide Scaffolds

Beim Vergleich der Reduktion des Streben/Bild-Verhältnisses von Baseline zu Follow-up, wobei das Verhältnis (Ratio (G) in Tabelle 4) berechnet wurde, zeigte der DREAMS 3G 6 Monate nach der Implantation eine signifikant geringere Degradation als der Magmaris-Stent ($1,02 \pm 0,09$ vs. $0,56 \pm 0,18$, $p < 0,001$). Nach 12 Monaten unterschied sich die Degradation jedoch nicht signifikant zwischen den Stents ($0,24 \pm 0,07$ vs. $0,32 \pm 0,36$, $p = 0,68$) (vgl. Abbildung 20).

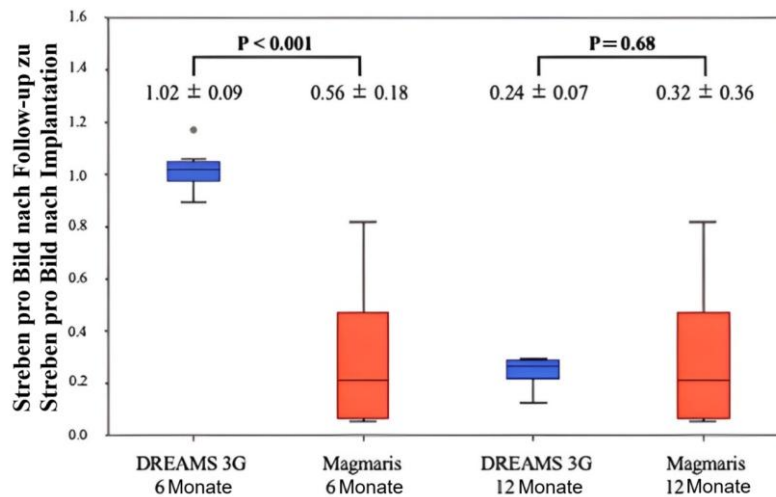


Abbildung 20: Relation des Verhältnisses Streben pro Bild nach 6 und 12 Monaten zum Verhältnis Streben pro Bild nach Implantation für beide Scaffolds

4.3 Planimetrische Analyse

4.3.1 Zusammenfassung der planimetrischen Analyse

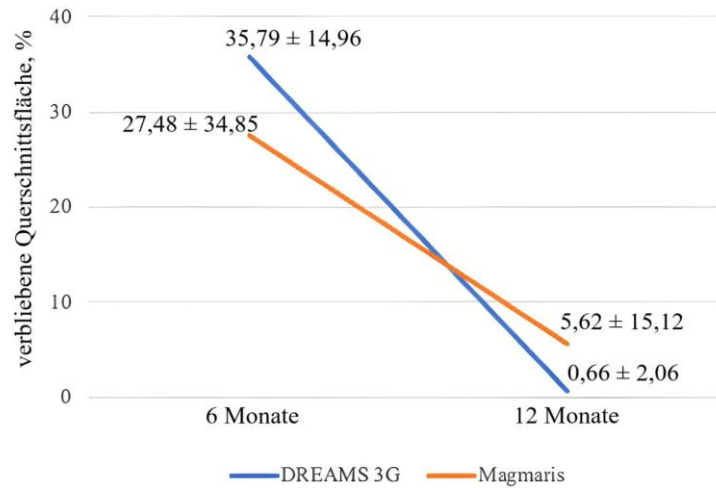


Abbildung 21: Ergebnisse der planimetrischen Analyse nach 6 und 12 Monaten

Die planimetrische Analyse zeigte, dass die durchschnittlichen verbleibenden Querschnittsflächen der Struts beim DREAMS 3G signifikant höher waren als beim Magmaris-Stent im 6-Monats-Follow-up (DREAMS 3G: 35,79 ± 14,96 % vs. Magmaris: 27,48 ± 34,85 %, $p < 0,001$). Im 12-Monats-Follow-up war sie hingegen signifikant niedriger (DREAMS 3G: 0,66 ± 2,06 % vs. Magmaris: 5,62 ± 15,12 %, $p = 0,008$). Die Ergebnisse können auch in Tabelle 4 nachvollzogen werden.

4.3.2 Korrelation von planimetrischer Analyse und Streben-pro-Bild-Verhältnis

Die planimetrischen Ergebnisse korrelierten signifikant mit dem Streben/Bild-Verhältnis (Spearman's rho = 0,87, $p < 0,0001$).

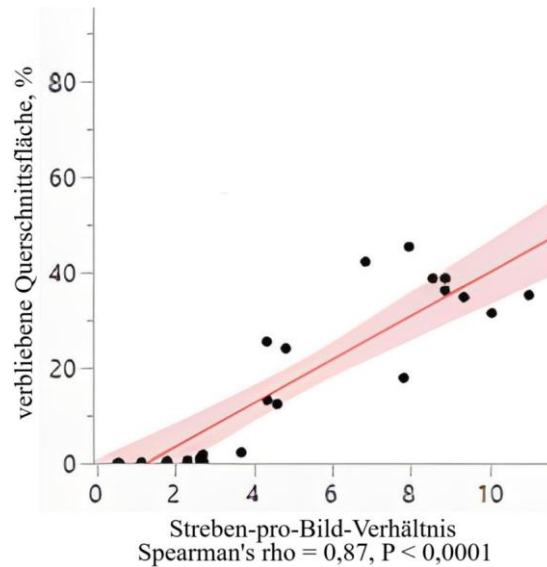


Abbildung 22: Korrelation des Streben-pro-Bild-Verhältnisses zum Follow-up-Zeitpunkt mit der planimetrischen Analyse

Selbst nur bei Berücksichtigung des DREAMS 3G (N = 12 Struts) wurde eine signifikante Korrelation zwischen diesem OCT-abgeleiteten Index und der planimetrischen Analyse beobachtet (Spearman's rho = 0,69, $p = 0,01$).

4.4 Attenuation Score

4.4.1 Zusammenfassung der Messungen für den Attenuation Score

Scaffold	Kohorte	Sichtbare Streben	Ausgeschlossene Streben	Analysierte Streben
DREAMS 3G	6 Monate	1006	17	989
	12 Monate	225	4	221
Magmaris	6 Monate	688	13	675
	12 Monate	279	7	272

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung gemessener Streben für den Attenuation Score

Für den DREAMS 3G konnten für den Messzeitpunkt nach 6 Monaten insgesamt 989 Streben der Bewertung zugeführt werden. Nach 12 Monaten blieben von 225 sichtbaren Streben noch 221 analysierbare Struts. Der Magmaris-Stent war nach 6 Monaten für 675 und nach 12 Monaten für insgesamt 272 Streben analysierbar.

Scaffold	Kohorte	AS1 n (%)	AS2 n (%)	AS3 n (%)	AS4 n (%)
DREAMS 3G	6 Monate	10 (1.0)	546 (55.2)	366 (37.0)	67 (6.8)
	12 Monate	0 (0.0)	27 (12.2)	139 (62.9)	55 (24.9)
Magmaris	6 Monate	28 (4.1)	345 (51.1)	207 (30.7)	95 (14.1)
	12 Monate	13 (4.8)	96 (35.3)	83 (30.5)	80 (29.4)

Tabelle 8: Prozentuale Anteile der einzelnen Stufen

Die durchgeführte Zuordnung der analysierbaren Streben des DREAMS 3G erbrachte für den Zeitpunkt nach 6 Monaten 10 Streben der Stufe 1 (1,0 %), 546 Streben der Stufe 2 (55,2 %), 366 in der Stufe 3 (37,0 %) und 67 Struts mit dem Attenuation Score 4 (6,8 %). Nach 12 Monaten im Modell zeigen sich keine Streben des DREAMS 3G mehr in Stufe 1 des Attenuation Scores (0 %). Stufe 2 konnten 27 Streben (12,2 %) zugeordnet werden, für Stufe 3 waren es zu diesem Zeitpunkt 139 (62,9 %). Die Anzahl der Streben mit der geringsten Dämpfung in Stufe 4 betrug 55 (24,9 %).

Für den untersuchten Magmaris-Stent konnten in der Analyse nach 6 Monaten 28 Streben (4,1 %) der Stufe 1 und 345 Streben (51,1 %) der Stufe 2 zugeordnet werden. In Stufe 3 waren es 207 (30,7 %) und in Stufe 4 95 (14,1 %). In der abschließenden Analyse des Stents nach 12 Monaten wurden 13 Streben (4,8 %) in Stufe 1 gezählt. Für die Gruppe der Stufe 2 waren es zu diesem Zeitpunkt 96 (35,3 %) und für Stufe 3 83 (30,5 %). Zuletzt waren 80 Streben (29,4 %) in Stufe 4 einzuordnen.

4.4.2 Vergleich des Attenuation Scores zwischen DREAMS 3G und Magmaris

Um statistisch gut vergleichbare Gruppen zu haben, werden die ersten beiden Stufen als solche mit „geringer Degradation“ und die Stufen 3 und 4 als „fortgeschrittene Degradation“ zusammengefasst.

Scaffold	Kohorte	Streben mit geringem Abbau (AS1–2) n (%)	Streben mit fortgeschrittenem Abbau (AS3–4) n (%)
DREAMS 3G	6 Monate	556 (56.2)	433 (43.8)
	12 Monate	27 (12.2)	194 (87.8)
Magmaris	6 Monate	373 (55.3)	302 (44.7)
	12 Monate	109 (40.1)	163 (59.9)

Tabelle 9: Prozentualer Anteil der gering und fortgeschritten abgebauten Streben nach Attenuation Score

Nach 6 Monaten zeigen sich für beide Gruppen im Vergleich beider Stents kaum Unterschiede. Die absolute Anzahl der Streben, die eine geringe Degradation (AS 1–2) aufweisen, lag beim DREAMS 3G bei 556, was einen Anteil von 56,2 % an allen gesichteten Streben bedeutet. Für den Magmaris-Stent waren zum gleichen Zeitpunkt 373 Streben in dieser Gruppe, was einem Anteil von 55,3 % entspricht. Demgemäß war die analysierte Anzahl der Streben in der Gruppe mit fortgeschrittener Degradation nach 6 Monaten ähnlich. Der DREAMS 3G wies hier 433 Struts auf, ein Anteil von 43,8 %. Die Analyse des Magmaris-Stents zu diesem Zeitpunkt ergab ein ähnliches Verhältnis. 302 gezählte Streben ergaben hier einen Anteil von 44,7 %.

In der abschließenden Analyse des Attenuation Scores nach 12 Monaten zeigt sich der DREAMS-3G-Stent im Vergleich zum Magmaris mit einem deutlich größeren Anteil im fortgeschrittenen Segment der Degradation. Für die gering abgebauten Streben lässt sich hier, bei 27 detektierten Streben des Attenuation Scores 1 und 2, lediglich ein Anteil vom 12,2 % aller gesichteten Streben dieses Stents beim 1-Jahres-Follow-up nachweisen. Zum gleichen Zeitpunkt waren es beim Magmaris-Stent 109 Streben innerhalb dieser Gruppe, was einem Anteil von 40,1 % entspricht. Entsprechend war der Anteil der Streben, die nach einem Jahr bereits fortgeschritten abgebaut waren, für den DREAMS 3G signifikant (p-Wert unter 0,0001) größer. Es wurden 194 Streben für die AS-Stufen 3 und 4 gezählt, ein Anteil von 87,8 %. Für den Magmaris-Stent fiel der relative Anteil um 27,9 % geringer aus. Mit 163 gezählten Streben wurden nur 59,9 % der Streben dem fortgeschrittenen Segment zugeordnet.

4.5 Attenuation Index

4.5.1 Zusammenfassung des durchschnittlichen Attenuation Index

Zunächst wurden für alle Streben, die für den Attenuation Score in Abschnitt 4.2 bewertet werden konnten, auch der Attenuation Index bestimmt. Dann wurden die Streben mit einem Bestimmtheitsmaß $R^2 < 0,5$ aufgrund ungenauer Regression der einzelnen Datenpunkte ausgeschlossen. Dies betraf 470 Streben in den DREAMS-3G- und 422 Streben in den Magmaris-Analysen. Schließlich blieben 4.642 Streben zur Analyse übrig.

Scaffold	Kohorte	Alle analysierten Streben	
		Anzahl der Streben	AI Mittel $\pm$ SD
DREAMS 3G	6 Monate	829	-7.21 $\pm$ 2.49
	12 Monate	151	-4.71 $\pm$ 1.79
Magmaris	6 Monate	611	-6.31 $\pm$ 2.21
	12 Monate	212	-5.79 $\pm$ 2.81

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index pro Kohorte

Der DREAMS 3G ließ nach 6 Monaten eine Analyse von 829 Struts zu. Nach 12 Monaten blieben 151 analysierbare Streben. Für erstere Gruppe ergab sich ein durchschnittlicher AI von $-7,21 \pm 2,49$ ($p < 0,0001$), für die zweite Gruppe von $-4,71 \pm 1,79$ ($p = 0,002$).

Nach 6 Monaten ließen sich in den mit Magmaris-Stents versorgten Modellen noch 611 Struts analysieren und es wurde ein durchschnittlicher Attenuation Index von $-6,31 \pm 2,21$ ($p < 0,0001$) errechnet. Zum abschließenden Zeitpunkt nach einem Jahr waren es 212 eingeschlossene Streben mit einem modellierten AI von $-5,79 \pm 2,81$ ($p = 0,002$).

Analog zu Abschnitt 4.4.2 werden auch hier zur Korrelation mit dem Attenuation Score die Struts nach dem bekannten Vorgehen den Stufen 1 bis 4 zugeordnet. Auch hier werden danach zur besseren, statistischen Vergleichbarkeit die Stufen 1 und 2 zu jedem einzelnen Follow-up-Zeitpunkt zur Gruppe „geringe Degradation“ und die Stufen 3 bis 4 zur Gruppe „fortgeschrittene Degradation“ zusammengefasst.

Scaffold	Kohorte	Streben mit geringem Abbau (AS1/2)	
		Anzahl der Streben	AI Mittel $\pm$ SD
DREAMS 3G	6 Monate	508	$-7,75 \pm 2,45$
	12 Monate	25	$-6,48 \pm 1,97$
Magmaris	6 Monate	364	$-7,05 \pm 2,07$
	12 Monate	104	$-7,75 \pm 2,31$

Tabelle 11: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index für geringe Degradation

Nach dieser Einteilung fallen 508 Streben nach 6 Monaten für den DREAMS 3G und 364 Streben für den Magmaris-Stent in den Teil mit geringer Degradation (analog AS 1 und AS 2). Der errechnete durchschnittliche AI für den erstgenannten Stent befindet sich bei $-7,75 \pm 2,45$ ($p < 0,0001$), für den zweitgenannten bei $-7,05 \pm 2,07$ ($p < 0,0001$). Korrespondierend lassen sich nach einem Jahr 25 Struts der DREAMS-3G-Analysen der AS1/2-Stufe zuordnen, 104 Struts waren es bei den Magmaris-Untersuchungen zum gleichen Zeitpunkt. Als Ergebnis für die Berechnung des Durchschnitts-AI aller in AS 1/2 eingeschlossenen Struts wurden $-6,48 \pm 1,97$ ($p < 0,0001$) für den DREAMS 3G und $-7,75 \pm 2,31$ ($p < 0,0001$) für den Magmaris errechnet.

Scaffold	Kohorte	Streben mit fortgeschrittenem Abbau (AS3/4)	
		Anzahl der Streben	AI Mittel $\pm$ SD
DREAMS 3G	6 Monate	321	-6.36 $\pm$ 2.30
	12 Monate	126	-4.36 $\pm$ 1.54
Magmaris	6 Monate	247	-5.22 $\pm$ 1.94
	12 Monate	108	-3.91 $\pm$ 1.78

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung des Attenuation Index für fortgeschrittene Degradation

Entsprechend zu diesem Vorgehen wurde die Einteilung für beide Follow-up-Zeitpunkte fortgeführt und 321 Streben des DREAMS 3G sowie 247 Streben des Magmaris nach einem halben Jahr der AS-Stufe 3 und 4 zugeordnet. Die Berechnung für den gemittelten AI ergab für das DREAMS-3G-Modell -6.36 ± 2.30 ($p < 0,0001$), für das Magmaris-Modell -5.22 ± 1.94 ($p < 0,0001$). Zuletzt konnten 126 Struts des DREAMS 3G nach einem Jahr der AS-Stufe 3 und 4 zugerechnet werden, 108 Struts zu diesem Zeitpunkt in den Magmaris-Untersuchungen. Als durchschnittlicher AI wurden -4.36 ± 1.54 ($p < 0,0001$) im DREAMS-3G-Stent und -3.91 ± 1.78 ($p < 0,0001$) in der Magmaris-Variante ermittelt.

Hinsichtlich der Interobserver-Variabilität in der AI-Messung war der ICC (1,2) für den AI mit 0,74 bemerkenswert hoch, was auf ein starkes Maß an Übereinstimmung zwischen den Beobachtern hinweist.

4.5.2 Vergleich des Attenuation Index zwischen DREAMS 3G und Magmaris

Der durchschnittliche AI des DREAMS 3G war im 6-Monats-Follow-up signifikant niedriger als bei den Magmaris-Stents (vgl. Abbildung 23). Im Gegensatz dazu war der durchschnittliche AI des DREAMS 3G im 12-Monats-Follow-up signifikant höher als bei den Magmaris-Stents.

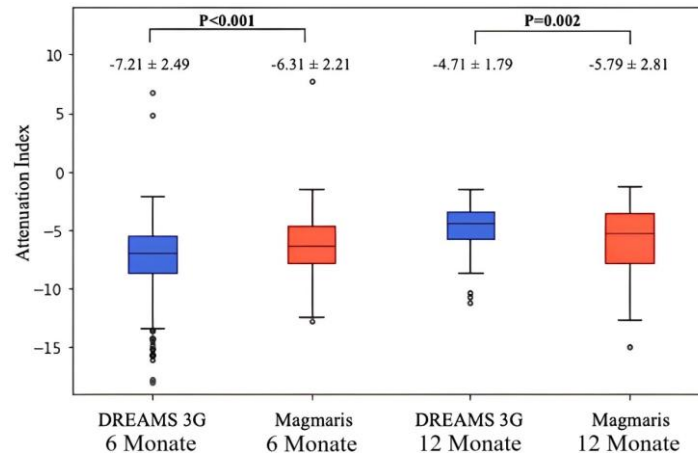


Abbildung 23: Vergleich des durchschnittlichen AI zwischen DREAMS 3G und Magmaris-Stent.

Bezüglich der Variabilität der AI-Werte zeigte der DREAMS 3G eine geringere Variabilität im Vergleich zum Magmaris-Stent bei 12 Monaten (DREAMS 3G: Q1 = -5,70, Q3 = -3,44; Magmaris-Stent: Q1 = -7,78, Q3 = -3,49), obwohl die Variabilität zwischen den Stents zum 6-Monats-Zeitpunkt vergleichbar war (DREAMS 3G: Q1 = -8,65, Q3 = -5,46; Magmaris-Stent: Q1 = -7,81, Q3 = -4,69).

Ein hoher AI korreliert mit einem hohen AS, das bedeutet einen fortgeschritteneren Abbau der analysierten Stentstrebe. Der mittlere AI des DREAMS 3G war signifikant niedriger als der des Magmaris nach 6 Monaten Follow-up ($p < 0,001$) und umgekehrt war der AI des DREAMS 3G signifikant höher als der des Magmaris ($p = 0,002$) nach 12 Monaten in der Nachbeobachtung. Dies zeigt daher, dass der DREAMS 3G in der AI-basierten Bewertung einen langsameren Abbau als Magmaris nach 6 Monaten, aber einen fortgeschrittenen Abbau nach 12 Monaten aufweist.

4.5.3 Die Korrelation des AI mit der planimetrischen Degradation

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen der planimetrischen Analyse aus 3.5 und dem errechneten AI der einzelnen Stents, korreliert der mittlere AI jedes Pullbacks signifikant mit den Ergebnissen der planimetrischen Analyse (Spearman's $\rho = -0,81$, $p < 0,0001$).

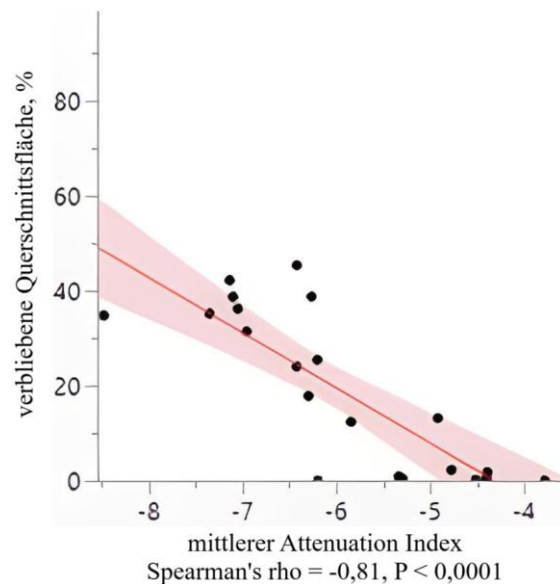


Abbildung 24: Korrelation des mittleren Attenuation Index zum Follow-up-Zeitpunkt mit der planimetrischen Analyse

Im Hinblick auf den DREAMS 3G (N = 12 Stents) wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem aus den OCT-abgeleiteten AI-Index und der planimetrischen Analyse beobachtet (Spearman's $\rho = -0,71$, $p = 0,01$).

4.5.4 Korrelation von Attenuation Score und Attenuation Index

Zur genaueren Darstellung einer Korrelation zwischen dem AS und dem AI wurde auf die detailliertere Aufteilung des AS in vier einzelne Stufen zurückgegriffen.

Sowohl bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten wurden der Attenuation Index des DREAMS 3G als auch der des Magmaris mit dem jeweiligen Attenuation Score in den jeweiligen Stufen von 1 bis 4 assoziiert.

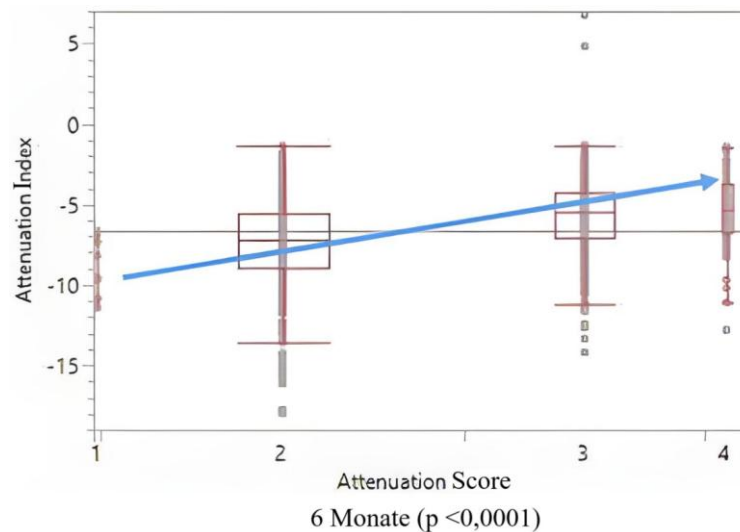


Abbildung 25: Korrelation von AS und AI des DREAMS 3G nach 6 Monaten

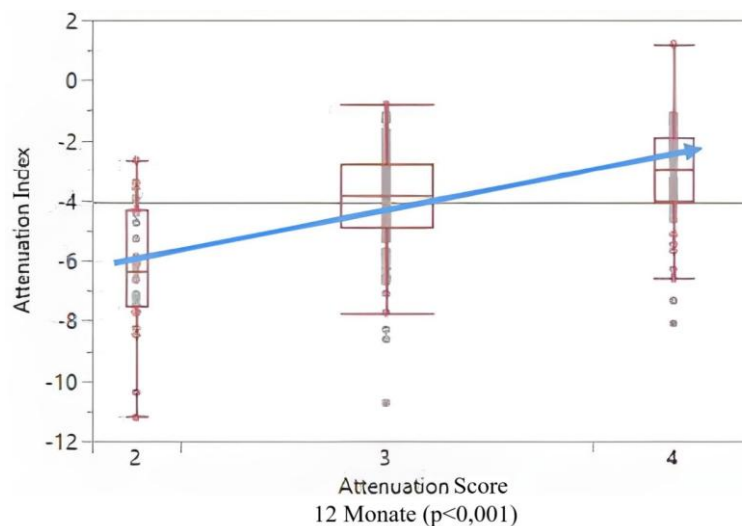


Abbildung 26: Korrelation von AS und AI des DREAMS 3G nach 12 Monaten

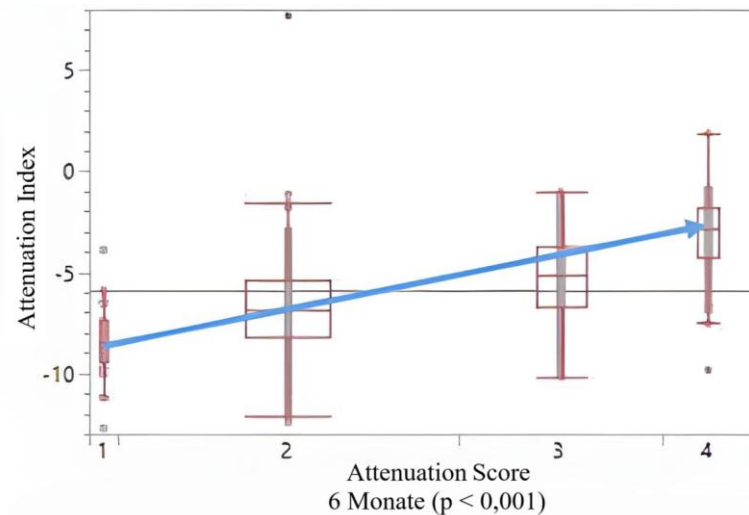


Abbildung 27: Korrelation von AS und AI des Magmaris nach 6 Monaten

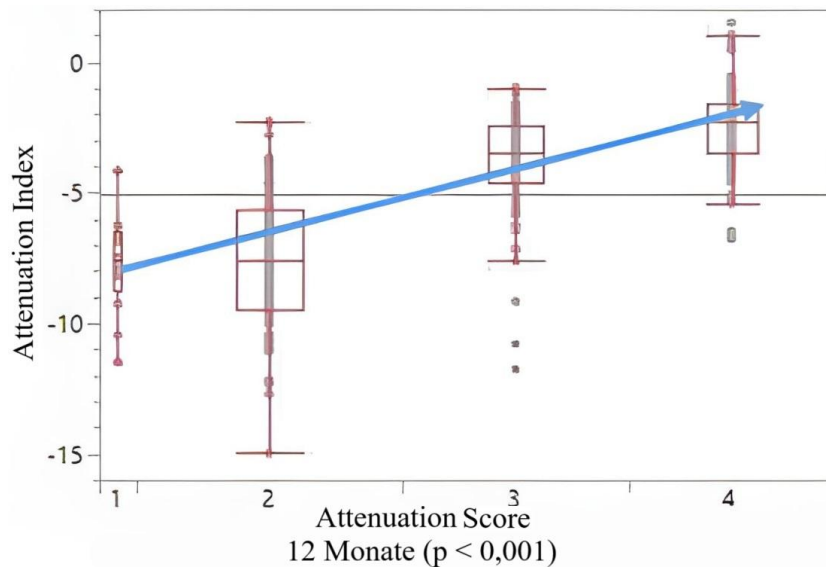


Abbildung 28: Korrelation von AS und AI des Magmaris nach 12 Monaten

Sowohl beim DREAMS 3G als auch beim Magmaris gab es bei der Nachuntersuchung einen signifikanten Unterschied im AI für jeden AS. Darüber hinaus gab es eine parallele Korrelation: ein höherer AI korreliert mit einem höheren AS.

Im Zusammenspiel mit dem zuvor Genannten und dem Resultat aus Abschnitt 4.3.2 bestätigt dieses Ergebnis, dass der Dämpfungsgrad bzw. der Grad der Degradation durch einen objektiven Index bewertet werden kann, der mit frei zugänglicher Software wie ImageJ abgeleitet werden kann.

4.6 Scaffold Remaining Index

4.6.1 Zusammenfassung des Scaffold Remaining Index

Zunächst wurden die entsprechenden Gruppen der bestimmten Attenuation Scores zusammengefasst. Für die Gruppe AS 1 und AS 2 ergaben sich für das 6-Monats-Follow-up 556 Streben für den DREAMS 3G (56,2 %) und 373 Streben für den Magmaris (55,3 %). Die zweite Gruppe, die den AS 3 und AS 4 einschließt, wurden zu diesem Zeitpunkt für den DREAMS 3G 433 Streben (43,8 %) und für den Magmaris 302 Streben (44,7 %) gezählt. Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Gruppe lag der p-Wert bei 0,70.

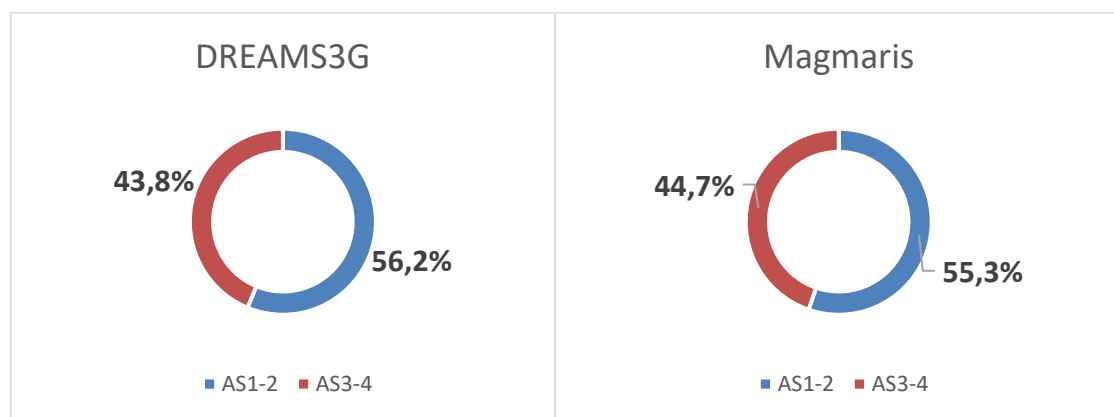


Abbildung 29: Kreisdiagramm der AS-Verteilung nach 6 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris

6-Monats-Follow-Up			
	AS1–2	AS3–4	P Wert
DREAMS 3G n = 6	556 (56.2 %)	433 (43.8 %)	0.70
Magmaris n = 6	373 (55.3 %)	302 (44.7 %)	0.70

Tabelle 13: AS-Verteilung nach 6 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris

Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr konnten für die Gruppe AS 1 mit AS 2 für den DREAMS 3G 27 Streben (12,2 %) gezählt werden, für den Magmaris 109 (40,1 %). Die Gruppe AS 3 und AS 4 erreichten im DREAMS 3G 194 Streben (87,8 %) und im Magmaris 163 Streben (59,9 %). Hierbei war $p < 0,0001$.

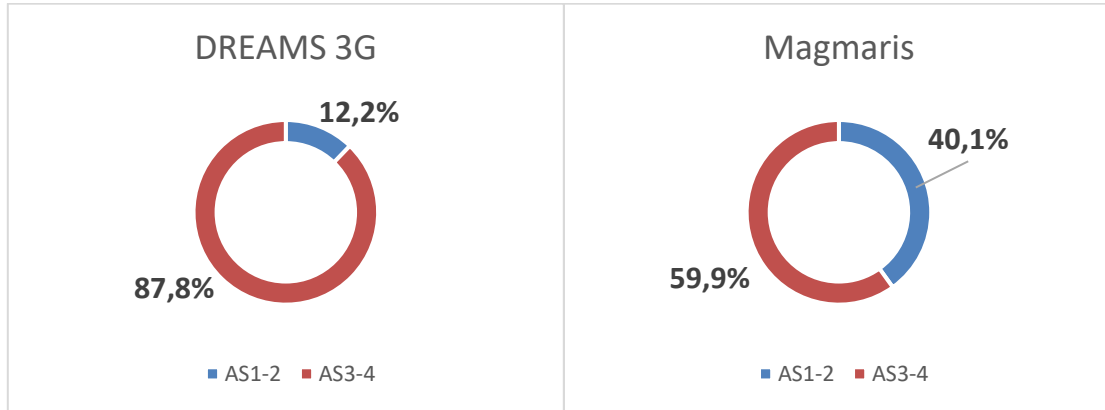


Abbildung 30: Kreisdiagramm der AS-Verteilung nach 12 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris

12-Monats-Follow-Up			
	AS1–2	AS3–4	P Wert
DREAMS 3G n = 6	27 (12.2%)	194 (87.8%)	<0.0001
Magmaris n = 6	109 (40.1%)	163 (59.9%)	<0.0001

Tabelle 14: AS-Verteilung nach 12 Monaten für DREAMS 3G und Magmaris

Somit ergaben sich nach der, für den Scaffold Remaining Index erstellten, Formel die in Tabelle 15 dargestellten SRI-Werte für jeden untersuchten Stent.

Kohorte	Scaffold	Tier-Identifikation	SRI Follow-up
6 Monate	DREAMS 3G	1	16,1
		2	12,9
		3	10,9
		4	12,1
		5	20,0
		6	15,0
	Magmaris	1	10,5
		2	7,0
		3	7,1
		4	7,4
		5	5,7
		6	12,5
12 Monate	DREAMS 3G	7LAD	1,1
		7LCX	3,0
		8RCA	2,2
		8LAD	2,3
		9RCA	3,0
		9LCX	3,1
	Magmaris	7RCA	11,6
		7LCX	4,4
		8LCX	0,7
		8LAD	0,5

Tabelle 15: Scaffold Remaining Index der untersuchten Stents

4.6.2 Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris

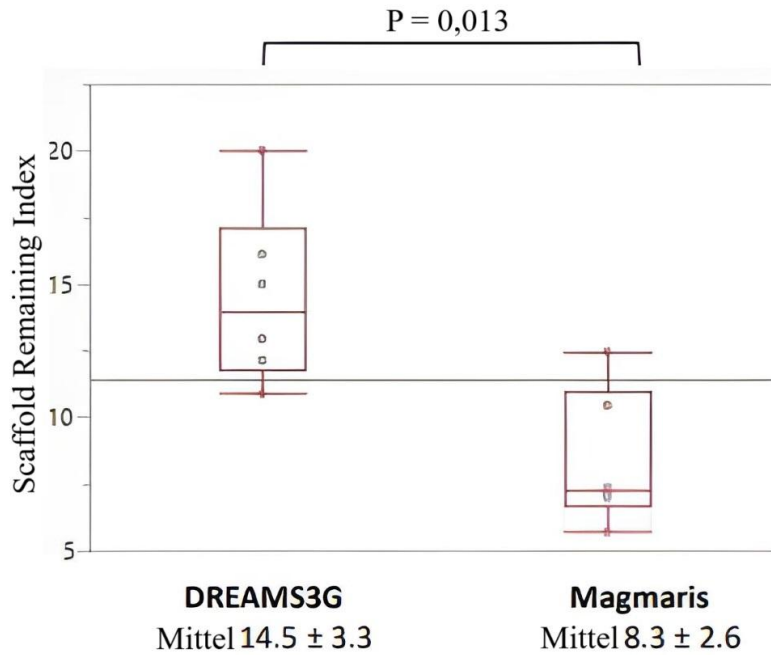


Abbildung 31: Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris nach 6 Monaten

Bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten ist der SRI für den DREAMS 3G signifikant höher als der SRI für Magmaris.

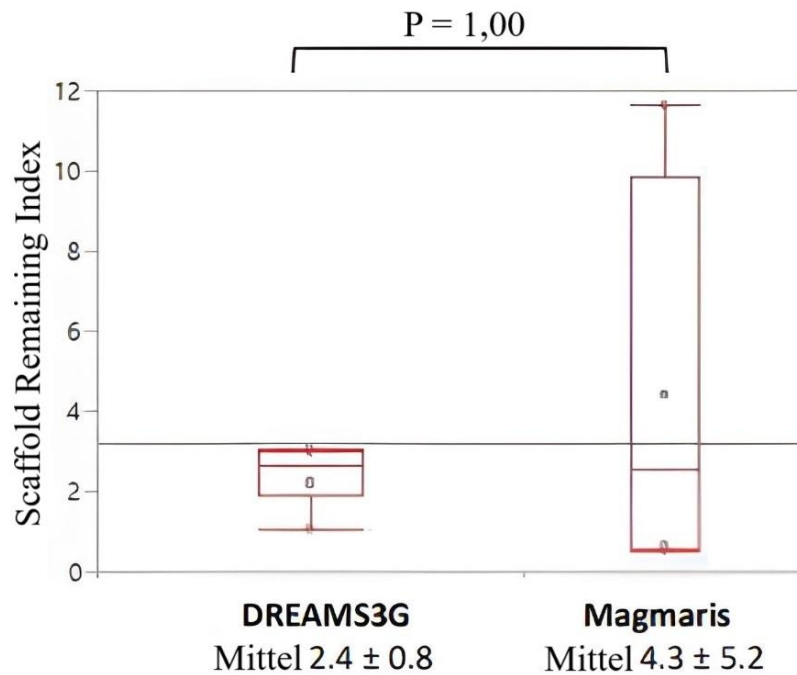


Abbildung 32: Vergleich des SRI zwischen DREAMS 3G und Magmaris nach 12 Monaten

Allerdings wurden in der Analyse nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Stents bezüglich des SRI beobachtet.

Bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten war der SRI vom DREAMS 3G signifikant höher als der von Magmaris ($p = 0,013$). Bei der Nachbeobachtung nach 12 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem DREAMS 3G und Magmaris ($p = 1,00$). Anhand der geringeren Varianz der erhobenen Daten des DREAMS 3G lässt sich eine deutlich homogenere Degradation dieses Stents im Vergleich zum Magmaris erkennen.

Wie bereits erläutert, bedeutet ein hoher SRI eine geringere Degradation des Stents insgesamt. In Anbetracht dieser Grundlage zeigte der DREAMS 3G in der SRI-basierten Bewertung einen langsameren Abbau als Magmaris nach 6 Monaten, aber keinen signifikanten Unterschied nach 12 Monaten.

4.6.3 Korrelation des SRI mit der planimetrischen Analyse

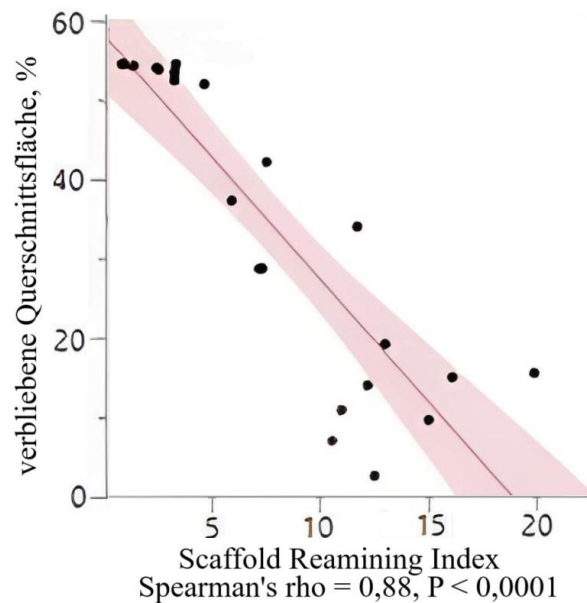


Abbildung 33: Korrelation des SRI mit der planimetrischen Analyse

Der SRI bei der Nachuntersuchung korrelierte signifikant mit der prozentualen Degradation, die mittels planimetrischer Analyse unter Abschnitt 3.5 berechnet wurde. ($p < 0,0001$)

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass das Degradationsverhalten der hier untersuchten, magnesiumbasierten Stents neben der, als Goldstandard bereits anerkannten, planimetrischen Analyse auch in vivo mittels OCT nachgewiesen werden kann. Hierfür wurden Korrelationen der planimetrischen Analyse mit den angeführten Indizes belegt. Somit kann die Degradation über das Streben/Bild-Verhältnis, den hier etablierten Attenuation Index sowie über den hier eingeführten Scaffold Remaining Index nachgewiesen werden. Schließlich konnte mit jedem der Indizes das verzögerte Degradationsverhalten des DREAMS-3G- im Vergleich zum Magmaris-Stent dargestellt werden.

5 Diskussion

Diese Arbeit hatte zum Ziel, neue OCT-Parameter als mögliches Mittel zur Beurteilung der Biodegradation von magnesiumbasierten Stents am Beispiel des DREAMS 3G im Vergleich zum Magmaris zu charakterisieren. Die wichtigsten Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

OCT-abgeleitete Parameter, die bei der Nachuntersuchung nach 6 und 12 Monaten ermittelt wurden, wie das Streben/Bild-Verhältnis, der mittlere Attenuation Index oder der Scaffold Remaining Index, korrelierten signifikant mit den Ergebnissen der als Goldstandard etablierten Planimetrieanalyse. Diese klinisch anwendbaren Indizes könnten vielversprechende Surrogatparameter zur Quantifizierung des Abbaus von bioresorbierbaren Magnesiumstents darstellen. Besonders hervorzuheben ist, dass der Attenuation Index als besonders nützlicher Parameter validiert wurde aufgrund seiner Kontinuität und der robusten Interobserver-Übereinstimmung.

	Kohorte	Streben/ Bild-Ana- lyse	Attenua- tion Score	Attenua- tion Index	Scaffold Remaining Index
DREAMS 3G	6 Monate	Weniger Ab- bau im D 3G	Nicht signi- fikant	Weniger Abbau im D 3G	Weniger Abbau im D 3G
Magmaris	12 Monate	Nicht signi- fikant	Weniger Abbau im Magmaris	Weniger Abbau im Magmaris	Nicht signi- fikant

Tabelle 16: Vergleich der Methoden und der jeweiligen Signifikanz im DREAMS 3G und Magmaris

Die Attenuation-Index-Analyse zeigte, dass der DREAMS 3G bei 6 Monaten eine stärkere und nach 12 Monaten eine geringere Abschwächung hinter den Streben im Vergleich zum Magmaris aufwies. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der DREAMS 3G in den ersten 6 Monaten langsamer abgebaut wird als der Magmaris, aber zwischen dem 6. und dem Endzeitpunkt schneller abgebaut wurde. Wie bereits beschrieben stimmt dies mit den Ergebnissen der planimetrischen Analyse der beiden Stents überein.

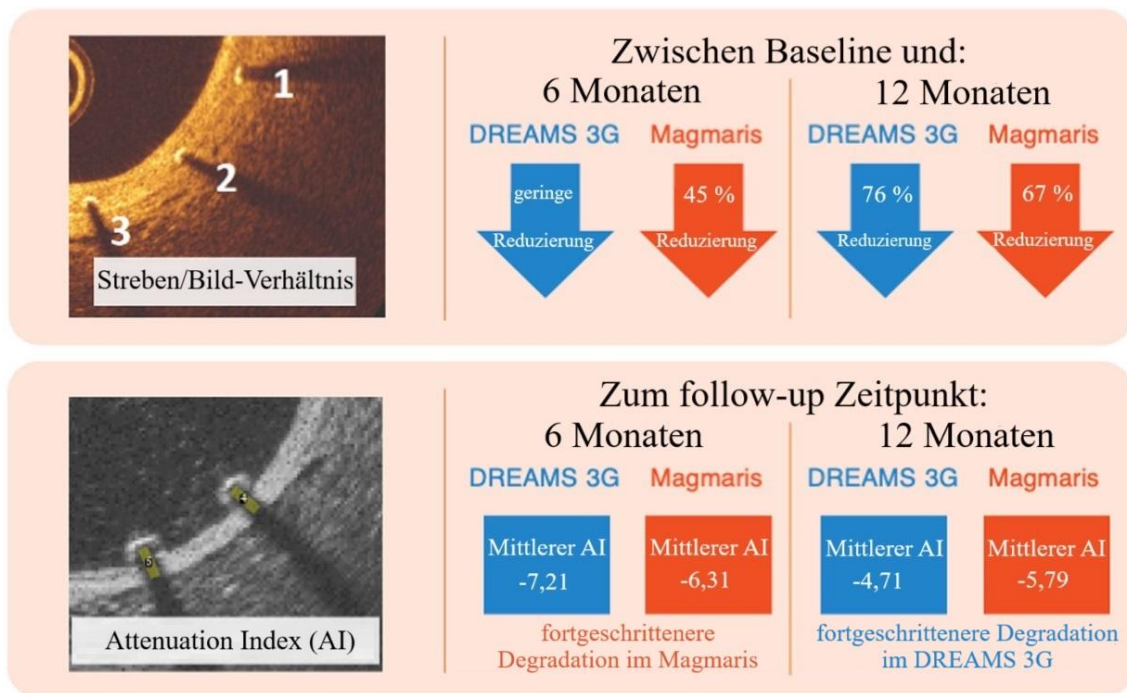


Abbildung 34: Vergleich des Streben/Bild-Verhältnisses und des AI zwischen den untersuchten Stents

5.1 Validierung der OCT-abgeleiteten Parameter zur Beurteilung der BRS-Degradation

Die Degradationsgeschwindigkeit von BRS hat einen entscheidenden Einfluss auf das klinische Ergebnis, da dieses einzigartige Merkmal von BRS weitgehend die Entstehung und den zeitlichen Verlauf von Stent-Unterbrechungen und später erworbenen Malappositionen bestimmt, was nachweislich zu Stent-Thrombosen im späteren Verlauf führen kann. [201] Während die Planimetrieanalyse als Goldstandard zur bisherigen Beurteilung des Abbaus gilt, ist sie aufgrund des Bedarfs an Ex-vivo-Proben in der täglichen Praxis nicht umsetzbar. Folglich sind klinisch anwendbare Parameter erforderlich, um den Abbauprozess der BRS beim Menschen zu bewerten. Da OCT bei PCI gängige Praxis ist, bietet die Entwicklung von Indizes, die mit dieser Modalität kompatibel sind, großes Potenzial, als klinisches Werkzeug den Abbauprozess der neuen resorbierbaren Magnesium-Scaffolds zu bestimmen.

Diese Arbeit zeigt, dass das Streben/Bild-Verhältnis, der mittlere AI-Wert sowie der Scaffold Remaining Index bei der Nachuntersuchung nach 6 und 12 Monaten signifikant mit den Ergebnissen der Planimetrieanalyse korrelieren. Diese OCT-Indizes können einfach gemessen werden und bieten den Vorteil, ohne spezialisierte Schulung ausgewertet werden zu können. Aufgrund ihrer klinischen Anwendbarkeit wird erwartet, dass diese

OCT-Parameter in zukünftigen Analysen innerhalb klinischer Studien zu bioresorbierbaren Magnesiumstents verwendet werden könnten, um deren Abbau zu bewerten, unter der Voraussetzung, dass diese Parameter klinisch validiert werden.

5.2 Eigenschaften der einzelnen OCT-Parameter

Das Streben/Bild-Verhältnis sowie der SRI und der AI haben systemeigene Stärken und Schwächen. Da die Analyse des Streben/Bild-Verhältnisses und der SRI den Abbaugrad jedes verbleibenden Stents nicht genau erfassen kann, behandeln sie Stents, die fast vollständig abgebaut, aber noch sichtbar sind, auf die gleiche Weise wie solche, die weniger abgebaut sind. Zwar wird dieser Effekt durch die Mehrgewichtung von weniger degradierten Struts im SRI abgeschwächt, lässt sich jedoch nicht gänzlich eliminieren. Im Gegensatz dazu ist der AI in der Lage, den Abbaugrad jeder Strebe mit einzuschließen und zu bewerten. Der AI bietet den zusätzlichen Vorteil einer objektiven Quantifizierung, da der Wert automatisch durch die Software berechnet wird, wodurch die Abhängigkeit von subjektiven menschlichen Bewertungen entfällt. Darüber hinaus könnte der AI den Abbaugrad aufgrund seiner kontinuierlichen Natur genauer widerspiegeln. Schließlich wurde gezeigt, dass der AI eine starke Korrelation mit der Planimetrieanalyse aufweist und dass eine hohe Übereinstimmung zwischen den Beobachtern vorliegt.

Bislang bestehen lediglich Empfehlungen zur OCT-Anwendung während einer Koronarangiografie für den Fall einer In-Stent-Restenose zur Messung des ursprünglichen Durchmessers des implantierten Stents bei der Behandlungsplanung und zur Analyse der Zusammensetzung des stenosierenden Gewebes. Ebenso können Stentfrakturen nachgewiesen werden. [202] Im Zusammenhang mit der Klärung der zugrunde liegenden Pathologie einer Stentthrombose, um z. B. eine Malapposition, einen zu klein gewählten Stentdiameter genauso wie Dissektionen oder ein positives Remodeling mit wieder freiliegenden Streben zu identifizieren, besteht auch ein möglicher Nutzen der OCT bei der Re-Evaluation der BRS bei möglichem Versagen. Die quantitative Graustufen-Intensitätsanalyse der OCT-Lichtabschwächung könnte als hilfreiches und klinisch anwendbares Werkzeug für eine standardisierte Bewertung optischer Merkmale der Strebendegradation in neuartigen BRS auf Magnesiumbasis dienen und die Therapieentscheidung beeinflussen.

5.3 Folgerungen für klinische Studien mit dem magnesiumbasierten BRS

In einer klinischen Studie zum Magmaris-Stent wurde ein später Rückgang des RMS mit einer erhöhten LLL in Verbindung gebracht. [203] Bemerkenswerterweise zeigte dieser Stent ein stärkeres spätes Recoiling (deutsch: Stent-Rückfederung) in Bereichen mit fibrösen Plaques als in Bereichen mit lipidischen oder verkalkten Plaques. Dieses deutet daraufhin, dass kontraktive Gefäßkräfte eine bedeutende Rolle beim vorzeitigen Zusammenbruch des Magmaris-Stents in der chronischen Phase der Gefäßheilung spielen können, was zu einem relativ größeren LLL führen könnte. Das Ziel ist es, die nächste Generation eines magnesiumbasierten, bioresorbierbaren Stents über einen längeren Zeitraum hinweg stabil zu halten, um den behandelten Gefäßen bis zum Abschluss der Reparaturmechanismen genug mechanische Widerstandsfähigkeit gegen die Recoiling-Effekte zu verleihen, sodass ein Verlust des Gefäßlumens hierdurch nicht mehr zu befürchten ist.

In dieser Studie konnte aufgrund der spezifischen Anforderungen zur Gewebekonservierung für die Planimetrieanalyse keine Messung der verbleibenden radialen Kraft des Stents durchgeführt werden. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass der Abbau der Streben im DREAMS 3G im Vergleich zum Magmaris verzögert ist und bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung aufgeholt wird. Diese Befunde bestätigen die Erkenntnisse einer zuvor veröffentlichten präklinischen Studie, die zeigte, dass der DREAMS 3G nach 90 und 120 Tagen nach der Implantation signifikant weniger Stent-Unterbrechungen aufwies als der Magmaris. [50] Daraus lässt sich ableiten, dass der DREAMS 3G voraussichtlich bis zu 6 Monate nach der Implantation einer anhaltenden radialen Kraft standhält. Abzuwarten bleibt allerdings, welche Ergebnisse klinische Studien mit diesem neuen Stent wie in der BIOMAG-I-Studie liefern werden. Dieser neue, bioresorbierbare, magnesiumbasierte Scaffold soll über einen ausreichenden Zeitraum einen genügenden Widerstand gegen radiale Kräfte besitzen. Damit keine erneute Gefäßstenose durch verbleibendes Stentmaterial auftritt, soll der Stent dennoch nach spätestens einem Jahr nahezu vollständig degradiert sein. Diese Eigenschaft wurde im Magmaris-Stent bereits als suffizient beschrieben und ist in dieser Analyse für den DREAMS 3G ebenfalls nachgewiesen. Bei Magmaris löst sich das Magnesiumgerüst innerhalb eines Jahres nach Implantation zu ca. 95 % im Körper auf. [162] Diese vorteilhafte Eigenschaft ist somit erhalten.

5.4 Einschränkungen

Die aktuelle Studie weist Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Erstens wurde die Untersuchung an gesunden, juvenilen Schweinekoronargefäßen durchgeführt, was die Übertragbarkeit der präklinischen Ergebnisse auf klinische Situationen infrage stellt. Abgesehen vom Artenunterschied könnte der Abbauprozess in gesunden Gefäßen anders verlaufen als in erkrankten Gefäßen mit aktiver Entzündung. Zweitens besteht aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und der niedrigen statistischen Power ($1 - \beta$) die Möglichkeit eines Typ-II-Fehlers („falsch negativ“). Die Stichprobengröße war auf $n = 4$ Stents für den Magmaris-Stent nach 12 Monaten begrenzt. Daher ist bei der Interpretation der Daten Zurückhaltung geboten. Drittens könnten kritische Einstellungen des Post-Processing-Algorithmus, wie die Kalibrierung und der Ort des ROI zur Messung der Abschwächung, von den spezifischen Geräte-Konfigurationen und verfahrensspezifischen Faktoren abhängen. Viertens wurden Streben mit Artefakten in ihrer Abschwächung oder mit einem niedrigen R^2 -Wert in der AI-Analyse ausgeschlossen, da diese möglicherweise die Gesamtergebnisse beeinflussen würden. Fünftens könnten neben dem Abbau der Streben auch die Unterschiede in der Strebenstärke der Stents zu Unterschieden in der verbleibenden Dicke führen, was die Ergebnisse der OCT-Indizes beeinflussen könnte. Schließlich berücksichtigt die Planimetrieanalyse Streben, die zu 100 % abgebaut, also 0 % verblieben, sind, während die AI-Analyse dies nicht widerspiegeln kann, da solche Streben in der Analyse nicht mehr sichtbar sind.

5.5 Ausblick

OCT-Parameter wie das Streben/Bild-Verhältnis, der AI und der SRI könnten klinisch relevante Alternativen zur Planimetrieanalyse bei der Beurteilung des RMS-Abbaus darstellen und in Zukunft Anwendung finden. Die AI-Analyse zeigte, dass der DREAMS 3G nach 6 Monaten eine stärkere Abschwächung und zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Implantation eine geringere Abschwächung im Vergleich zum Magmaris aufwies, was mit den Ergebnissen der Planimetrieanalyse übereinstimmt. Eine zukünftige Validierung in klinischen Studien ist jedoch notwendig, um die Anwendbarkeit und Relevanz für menschliche Probanden zu bestätigen. [204]

Anhang

Literaturverzeichnis

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. European Heart Journal, 2018. **40**(2): p. 87–165.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2023. **44**(38): p. 3720–3826.
3. Meier B. *Evolution und Zukunftsperspektiven der perkutanen Koronarintervention (PCI)*. Journal für Kardiologie, 2010. **17**.
4. Perleth M, Kochs G. *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit*. 2003.
5. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. *Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty*. New England Journal of Medicine, 1987. **316**(12): p. 701–706.
6. Watts T, Chatterjee A, Leeser M. *Stent Thrombosis*. 2018. p. 217–224.
7. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R. *[Percutaneous coronary interventions (PCI)]*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 513–547.
8. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. *Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment*. Journal of thoracic disease, 2016. **8**(10): p. E1150-E1162.
9. Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S, Finci L. *Results of Coronary Stenting for Restenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 1996. **28**(4): p. 830–836.
10. Beyar R. *Novel approaches to reduce restenosis*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1015**: p. 367–378.
11. Liistro F, Colombo A. *Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation*. Heart, 2001. **86**(3): p. 262–264.
12. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. *Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans*. Circulation, 2003. **108**(14): p. 1701–1706.
13. Walpoth BH, Hess OM. *Late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent*. Circulation, 2004. **110**(11): p. e309; author reply e309.
14. Liuzzo JP, Ambrose JA, Coppola JT. *Sirolimus- and taxol-eluting stents differ towards intimal hyperplasia and re-endothelialization*. J Invasive Cardiol, 2005. **17**(9): p. 497–502.

15. Takano M, Mizuno K. *Late coronary thrombosis in a sirolimus-eluting stent due to the lack of neointimal coverage*. Eur Heart J, 2006. **27**(10): p. 1133.
16. Erbel R, Böse D, Haude M, Kordish I, Churzidze S, Malyar N, Konorza T, Sack S. *[Absorbable coronary stents. New promising technology]*. Herz, 2007. **32**(4): p. 308–319.
17. Maier W, Windecker S, Küng A, Lütolf R, Eberli FR, Meier B, Hess OM. *Exercise-induced coronary artery vasodilation is not impaired by stent placement*. Circulation, 2002. **105**(20): p. 2373–2377.
18. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM. *Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 231–236.
19. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, Ligthart JM, van Essen D, de Feyter PJ, Serruys PW. *Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation*. Eur Heart J, 2006. **27**(2): p. 166–170.
20. Mintz GS, Shah VM, Weissman NJ. *Regional remodeling as the cause of late stent malapposition*. Circulation, 2003. **107**(21): p. 2660–2663.
21. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Urbaszek W, Bonnier J, Lablanche JM, Siminiak T, Nordrehaug J, Figulla H, Drzewiecki J, Banning A, Hauptmann K, Dudek D, Bruining N, Hamers R, Hoye A, Ligthart JM, Disco C, Koglin J, Russell ME, Colombo A; TAXUS II Study Group. *Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial*. Circulation, 2005. **111**(7): p. 900–905.
22. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, Davidson CJ, McKoy JM, Raich DW, Whisenant BK, Yarnold PR, Belknap SM, West DP, Gage JE, Morse RE, Gligoric G, Davidson L, Feldman MD. *Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(1): p. 175–181.
23. Viola A. *Bioresorbierbarer Stent: Ein Paradigmenwechsel scheint möglich*. Dtsch Arztebl International, 2012. **109**(50): p. 2535.
24. Erne P, Schier M, Resink TJ. *The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality?* Cardiovasc Intervent Radiol, 2006. **29**(1): p. 11–16.
25. Colombo A, Karvouni E. *Biodegradable stents : „fulfilling the mission and stepping away“*. Circulation, 2000. **102**(4): p. 371–373.
26. Wintermantel E, Mayer J, Ruffieux K, Bruinink A, Eckert KL. *[Biomaterials, human tolerance and integration]*. Chirurg, 1999. **70**(8): p. 847–857.
27. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. *Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology?* Heart, 2003. **89**(6): p. 651–656.
28. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. *Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet, 2016. **387**(10018): p. 537–544.
29. Windecker S, Koskinas KC, Siontis GCM. *Bioresorbable Scaffolds Versus Metallic Drug-Eluting Stents: Are We Getting Any Closer to a Paradigm Shift?* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(21): p. 2310–2314.
30. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. *Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future*. Eur Heart J, 2014. **35**(12): p. 765–776.

31. Kereiakes, D. J., et al., *3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(23): p. 2852–2862.
32. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. *2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy*. Lancet, 2017. **390**(10096): p. 760–772.
33. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. *Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial*. Circulation, 2019. **140**(23): p. 1895–1903.
34. Overbeck P, *ABSORB-III-Studie: Bioresorbierbarer Stent auf holprigem Weg*. CardioVasc, 2017. **17**(2): p. 16–18.
35. Maisel W, *FDA Investigating Increased Rate of Major Adverse Cardiac Events Observed in Patients Receiving Abbott Vascular's Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) – Letter to Health Care Providers*. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/fda-investigating-increased-rate-major-adverse-cardiac-events-observed-patients-receiving-abbott>, 2017.
36. Peuster M, Wohlsein P, Brüggmann M, Ehlerding M, Seidler K, Fink C, Brauer H, Fischer A, Hausdorf G. *A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits*. Heart (British Cardiac Society), 2001. **86**(5): p. 563–569.
37. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Heublein B, Horrigan M, Ilesley C, Böse D, Koolen J, Lüscher TF, Weissman N, Waksman R; PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. *Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial*. Lancet, 2007. **369**(9576): p. 1869–1875.
38. Waksman R, Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Horrigan M, Ilesley C, Böse D, Bonnier H, Koolen J, Lüscher TF, Weissman NJ; PROGRESS-AMS (Clinical Performance Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. *Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries*. JACC Cardio-vasc Interv, 2009. **2**(4): p. 312–320.
39. Bouchi YH, Gogas BD, *Biocorroddible metals for coronary revascularization: Lessons from PROGRESS-AMS, BIOSOLVE-I, and BIOSOLVE-II*. Global Cardiology Science and Practice, 2016. **2015**(5): p. 63.
40. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, Vermeersch P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. *Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial*. Lancet, 2013. **381**(9869): p. 836–844.
41. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, Vermeersch P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. *Safety and performance*

- of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention*, 2016. **12**(2): p. e160–66.
42. Haude M, Ince H, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Eeckhout E, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: 3-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial*. *EuroIntervention*, 2019.
 43. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, Cheng Q, Adams L, Torii S, Gai J, Torguson R, Hellinga DM, Westman PC, Joner M, Zumstein P, Kolodgie FD, Virmani R. *Comparison of Acute Thrombogenicity for Metallic and Polymeric Bioabsorbable Scaffolds: Magmaris Versus Absorb in a Porcine Arteriovenous Shunt Model*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(8).
 44. Haude M, Wlodarczak A, van der Schaaf RJ, Torzewski J, Ferdinande B, Escaned J, Iglesias JF, Bennett J, Toth G, Joner M, Toelg R, Wiemer M, Olivecrona G, Vermeersch P, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *Safety and performance of the third-generation drug-eluting resorbable coronary magnesium scaffold system in the treatment of subjects with de novo coronary artery lesions: 6-month results of the prospective, multicenter BIOMAG-I first-in-human study*. *eClinicalMedicine*, 2023. **59**: p. 101940.
 45. Haude M, Wlodarczak A, van der Schaaf RJ, Torzewski J, Ferdinande B, Escaned J, Iglesias JF, Bennett J, Toth GG, Joner M, Toelg R, Wiemer M, Olivecrona G, Vermeersch P, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *A new resorbable magnesium scaffold for de novo coronary lesions (DREAMS 3): one-year results of the BIOMAG-I first-in-human study*. *EuroIntervention*, 2023. **19**(5): p. e414–e422.
 46. Wu L, Ding J. *In vitro degradation of three-dimensional porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering*. *Biomaterials*, 2004. **25**(27): p. 5821–5830.
 47. Hideo-Kajita A, Wopperer S, Seleme V, Ribeiro M, Campos C. *The Development of Magnesium-Based Resorbable and Iron-Based Biocorrosible Metal Scaffold Technology and Biomedical Applications in Coronary Artery Disease Patients*. *Applied Sciences*, 2019. **9**: p. 3527.
 48. Nakatani S, Ishibashi Y, Sotomi Y, Perkins L, Eggermont J, Grundeken MJ, Dijkstra J, Rapoza R, Virmani R, Serruys PW, Onuma Y. *Bioresorption and vessel wall integration of a fully bioresorbable polymeric everolimus-eluting scaffold: optical coherence tomography, intravascular ultrasound, and histological study in a porcine model with 4-year follow-up*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2016. **9**(8): p. 838–851.
 49. Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. *Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions*. *Nature Reviews Cardiology*, 2019. **16**(5): p. 286–304.
 50. Seguchi M, Baumann-Zumstein P, Fubel A, Waksman R, Haude M, Galli S, Joner M. *Preclinical evaluation of the degradation kinetics of third-generation resorbable magnesium scaffolds*. *EuroIntervention*, 2023. **19**(2): p. e167–e175.
 51. Dieterich H, Mörl H. *Koronare Herzkrankheit*. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1993.
 52. Von Hundelshausen P, Weber C. *Chronische Entzündung und Atherosklerose*. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2013. **138**(37): p. 1839–1844.

53. von der Lohe E. *Pathophysiologie der KHK und Wirkung der Östrogene*, in *Koronare Herzkrankheit bei Frauen: Prävention — Diagnostik — Therapie*. 2002, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 39–50.
54. Ross R. *Atherosclerosis — An Inflammatory Disease*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(2): p. 115–126.
55. Ross R, Glomset JA. *Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis*. Science, 1973. **180**(4093): p. 1332–1339.
56. Ross R. *George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components*. Arteriosclerosis, 1981. **1**(5): p. 293–311.
57. Ross R, Harker L. *Hyperlipidemia and atherosclerosis*. Science, 1976. **193**(4258): p. 1094–1100.
58. Völker K. *Koronare Herzerkrankung (KHK)*, in *Patienteninformationen Sport in der Neurologie – Empfehlungen für Ärzte: Mit den häufigsten Begleiterkrankungen*, C. D. Reimers, A. Straube, and K. Völker, Editors. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 109–115.
59. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch*. 2014. 203–205.
60. Baer FM, Rosenkranz S. *Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom*, in *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*, E. Erdmann, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 13–72.
61. Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K. A. d. W. M. F. A., *Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1*. 2019.
62. Wienbergen H, Hambrecht R. *Differenzialtherapie der koronaren Herzkrankheit*. Herz, 2014. **39**(2): p. 178–185.
63. Hamm C, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. *Diagnostische Herzkatheteruntersuchung*. Clinical research in cardiology, 2008. **97**(12): p. 925.
64. Chorianopoulos E. *Stellenwert der diagnostischen Koronarangiographie*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2018. **32**(5): p. 361–371.
65. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines; Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers; Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949–3003.
66. Authors/Task Force members; Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P,

- Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. European Heart Journal, 2014. **35**(37): p. 2541–2619.
67. Leite L, Moura Ferreira J, Silva Marques J, Jorge E, Matos V, Guardado J, Calisto J, Pego M. *Fractional flow reserve of non-culprit vessel post-myocardial infarction: Is it reliable?* BMC Cardiovascular Disorders, 2015. **15**.
68. Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, Francaviglia B, Scalia M, Condorelli A, Barbanti M, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. *Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(24): p. 2488–2498.
69. Koganti S, Kotecha T, Rakshit RD. *Choice of Intracoronary Imaging: When To Use Intravascular Ultrasound Or Optical Coherence Tomography*. Interventional Cardiology Review – Volume 11 Issue 1 Spring 2016, 2016.
70. Nef HM, Boeder NF, Abdel-Wahab M, Bergmann MW, Byrne R, Gutierrez-Chico JL, Gori T, Jensen C, Leistner DM, Lutz M, Kische S, Pyxaras S, Reith S, Westermann D, Elsässer A. *Empfehlungen zur Anwendung von intravaskulärer Bildgebung (optische Kohärenztomographie)*. Der Kardiologe, 2017. **11**(4): p. 300–308.
71. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C; Expert's OCT Review Document. *Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2513–2520.
72. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW; Expert's OCT Review Document. *Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis*. Eur Heart J, 2010. **31**(4): p. 401–415.
73. Schaudig U. *Optische Kohärenztomographie*. Der Ophthalmologe, 2001. **98**(1): p. 26–34.
74. Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, Bouma BE, Pitris C, Brezinski ME. *High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography*. Heart, 1999. **82**(2): p. 128–133.
75. Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. *Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation*. Der Kardiologe, 2017. **11**(4): p. 272–284.
76. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, Gaede L, Gori T, Hoffmeister HM, Hofmann FJ, Katus HA, Liebtrau C, Massberg S, Pauschinger M, Schmitz T, Süselbeck T, Voelker W, Wiebe J, Zahn R, Hamm C, Zeiher AM, Möllmann H. *Manual of the working group on interventional*

- cardiology (AGIK) of the German Cardiac Society (DGK) Part 2: „Performance of percutaneous coronary interventions“. *Der Kardiologe*, 2021: p. 1–39.
77. Boeder NF, Koepp T, Dörr O, Bauer T, Mattesini A, Elsässer A, Möllmann H, Blachutzik F, Achenbach S, Ghanem A, Hamm CW, Nef HM. *A new novolimus-eluting bioresorbable scaffold for large coronary arteries: an OCT study of acute mechanical performance*. *Int J Cardiol*, 2016. **220**: p. 706–710.
 78. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(35): p. 2701–2709.
 79. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, Ueno T, Ando K, Furuya J, Igarashi K, Kozuma K, Tanabe K, Kusano H, Rapoza R, Popma JJ, Stone GW, Simonton C, Serruys PW, Kimura T. *Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial*. *EuroIntervention*, 2016. **12**(9): p. 1090–1101.
 80. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G; International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOC). *Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(12): p. 1058–1072.
 81. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *N Engl J Med*, 1979. **301**(2): p. 61–68.
 82. Steffel J, Luescher T. *Herz-Kreislauf*. 2014: Springer-Verlag.
 83. Edelman ER, Rogers C. *Pathobiologic Responses to Stenting* The American Journal of Cardiology, 1998.
 84. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. *Serial Intravascular Ultrasound Evidence for Arterial Remodeling as a Mechanism of Restenosis Following Interventional Coronary Procedures*, in *Arterial Remodeling: A Critical Factor in Restenosis*, A. Lafont and E. J. Topol, Editors. 1997, Springer US: Boston, MA. p. 111–126.
 85. Waller BF. „Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters“--the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? *A clinical-morphologic assessment*. *J Am Coll Cardiol*, 1989. **13**(5): p. 969–987.

86. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC. Recurrence after coronary angioplasty. *Recurrence after coronary angioplasty*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1987. **13**(2): p. 77–86.
87. Bonzel T, Hamm C. *Leitfaden Herzkatheter*. 2009: Springer-Verlag.
88. Eckart WU. *Illustrierte Geschichte der Medizin: Von der französischen Revolution bis zur Gegenwart*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
89. Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, Reuter SR, Peters JE, Garcia F. *Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study*. Surgery, 1986. **99**(2): p. 199–205.
90. Barungi S, Hernández-Camarero P, Moreno-Terribas G, Villalba-Montoro R, Marchal JA, López-Ruiz E, Perán M. *Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases*. Front Cell Dev Biol, 2023. **11**: p. 1148768.
91. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. *A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(8): p. 489–495.
92. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalnovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators*. N Engl J Med, 1994. **331**(8): p. 496–501.
93. Bhargava B, Karthikeyan G, Abizaid AS, Mehran R. *New approaches to preventing restenosis*. BMJ (Clinical research ed.), 2003. **327**(7409): p. 274–279.
94. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1872–1878.
95. Kühnl A, Jauch KW, Kopp R. *Mechanismen der arteriellen Restenose und Therapieansätze zur Prävention*. Gefäßchirurgie, 2006. **11**(5): p. 347–355.
96. Schwartz RS, Henry TD. *Pathophysiology of coronary artery restenosis*. Rev Cardiovasc Med, 2002. **3 Suppl 5**: p. S4–9.
97. Langeveld B, Roks AJ, Tio RA, Voors AA, Zijlstra F, van Gilst WH. *Renin-angiotensin system intervention to prevent in-stent restenosis: an unclosed chapter*. J Cardiovasc Pharmacol, 2005. **45**(1): p. 88–98.
98. Chandrasekar B, Tanguay JF. *Platelets and restenosis*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 555–562.
99. Welt FG, Rogers C. *Inflammation and restenosis in the stent era*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(11): p. 1769–1776.
100. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A. *Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(12): p. 1267–1274.
101. Costa MA, Sabaté M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, Serrano P, Coen VL, Levendag PC, Serruys PW. *Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 789–792.
102. Søvik E, Kløw NE, Brekke M, Stavnes S. *Elective placement of covered stents in native coronary arteries*. Acta Radiol, 2003. **44**(3): p. 294–301.

103. Nishi S, Nakayama Y, Ueda H, Ishikawa M, Matsuda T. *Newly Developed Stent Graft with Micropored and Heparin Impregnated SPU Film. Long-Term Follow-up Study in Vivo*. Interv Neuroradiol, 2001. **7**(Suppl 1): p. 161–166.
104. De Scheerder I, Wang K, Wilczek K, Meuleman D, Van Amsterdam R, Vogel G, Piessens J, Van de Werf F. *Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents*. Circulation, 1997. **95**(6): p. 1549–1553.
105. Harding SA, McKenna CJ, Flapan AD, Boon NA. *Long-term clinical safety and efficacy of NIROYAL vs. NIR intracoronary stent*. Catheter Cardiovasc Interv, 2001. **54**(2): p. 141–145.
106. Cremonesi A, Benit E, Carlier M, Colombo A, Piva R, Probst P, Wirtzfeld A, Pico-Bourdonnec C, Corcos T. *Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIROYAL™ stent in de novo or restenotic coronary stenosis*. Journal of Invasive Cardiology 12(5), 2000. **Vol. 12**: p. 225–232.
107. Babapulle MN, Eisenberg MJ. *Coated stents for the prevention of restenosis: Part II*. Circulation, 2002. **106**(22): p. 2859–2866.
108. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. *Predictive factors of restenosis after coronary stent placement*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1428–1436.
109. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. *New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2274–2279.
110. Winslow RD, Sharma SK, Kim MC. *Restenosis and drug-eluting stents*. Mt Sinai J Med, 2005. **72**(2): p. 81–89.
111. Acharya G, Park K. *Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents*. Adv Drug Deliv Rev, 2006. **58**(3): p. 387–401.
112. Rykowska I, Nowak I, Nowak R. *Drug-Eluting Stents and Balloons—Materials, Structure Designs, and Coating Techniques: A Review*. Molecules, 2020. **25**(20): p. 4624.
113. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. N Engl J Med, 2003. **349**(14): p. 1315–1323.
114. Nef HM, Abdel-Wahab M, Achenbach S, Joner M, Levenson B, Mehilli J, Möllmann H, Thiele H, Zahn R, Zeus T, Elsässer A. *Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter*. Der Kardiologe, 2018. **12**(1): p. 26–52.
115. Kim JS, Jang IK, Kim JS, Kim TH, Takano M, Kume T, Hur NW, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. *Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents*. Heart, 2009. **95**(23): p. 1907–1912.
116. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ; SPIRIT IV Investigators. *Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1663–1674.
117. Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS, Youn TJ, Kim HS. *Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(12): p. 1203–1212.
118. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H,

- Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD; ADAPT-DES Investigators. *Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study*. Lancet, 2013. **382**(9892): p. 614–623.
119. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(1): p. 193–202.
120. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A. *Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik*. Der Anaesthesist, 2007. **56**(4): p. 401–412.
121. Schäfer A, Bauersachs J. *Fokussiertes Update zur dualen Plättchenhemmung*. Herz, 2017. **42**(8): p. 739–745.
122. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolvink V, Zurakowski A, Schotborgh CE, Hoorntje JCA, Eek CH, Cook S, Togni M, Meuwissen M, van Royen N, van Vliet R, Wedel H, Delewi R, Zijlstra F. *Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial*. Bmj, 2018. **363**: p. k3793.
123. Wille H. *Antithrombotische Therapie*, in *Arzneiverordnungs-Report 2022*. 2023, Springer. p. 233–263.
124. Räber L, Baumgartner S, Garcia-Garcia HM, Kalesan B, Justiz J, Pilgrim T, Moschovitis A, Khattab AA, Buellesfeld L, Wenaweser P, Meier B, Serruys PW, Jüni P, Windecker S. *Long-term vascular healing in response to sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: an optical coherence tomography study*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(9): p. 946–957.
125. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tsepili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. *Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?* Circulation, 2004. **109**(6): p. 701–705.
126. Balakrishnan B, Tzafriri AR, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman ER. *Strut position, blood flow, and drug deposition: implications for single and overlapping drug-eluting stents*. Circulation, 2005. **111**(22): p. 2958–2965.
127. Hwang CW, Levin AD, Jonas M, Li PH, Edelman ER. *Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents*. Circulation, 2005. **111**(13): p. 1619–1626.
128. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. *In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **56**(23): p. 1897–1907.
129. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, Canos D, Castagna M, Weissman NJ, Waksman R. *Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study*. Circulation, 2003. **108**(1): p. 43–47.
130. Takahashi M, Miyazaki S, Myojo M, Sawaki D, Iwata H, Kiyosue A, Higashikuni Y, Tanaka T, Fujita D, Ando J, Fujita H, Hirata Y, Komuro I. *Impact of the Distance from the Stent Edge to the Residual Plaque on Edge Restenosis following Everolimus-Eluting Stent Implantation*. PLOS ONE, 2015. **10**(3): p. e0121079.
131. Chakravarty T, White AJ, Buch M, Naik H, Doctor N, Schapira J, Kar S, Forrester JS, Weiss RE, Makkar R. *Meta-analysis of incidence, clinical characteristics and implications of stent fracture*. Am J Cardiol, 2010. **106**(8): p. 1075–1080.

132. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. *Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents*. N Engl J Med, 2007. **356**(10): p. 1030–1039.
133. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*. Lancet, 2007. **369**(9562): p. 667–678.
134. Wöhrle J. *Die Stentthrombose im Fokus von Drug-eluting Stents*. Herz Kardio-vaskuläre Erkrankungen, 2007. **32**(5): p. 411–418.
135. Ellis SG, Riaz H. *Bioabsorbable stents: The future is near*. Cardiac Interventions Today, 2009: p. 50–53.
136. Jiménez JM, Davies PF. *Hemodynamically driven stent strut design*. Ann Bio-med Eng, 2009. **37**(8): p. 1483–1494.
137. Davies PF. *Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009. **6**(1): p. 16–26.
138. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, Kutys R, Ladich E, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. *Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans*. Circulation, 2014. **129**(2): p. 211–223.
139. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, Kutys R, Xhepa E, Kastrati A, Virmani R, Joner M. *Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment*. European heart journal, 2015. **36**(32): p. 2147–2159.
140. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Sanchez O, Kutys R, Fowler D, Kolodgie F, Davis H, Joner M, Virmani R. *TCT-655 Contribution of in-stent neoatherosclerosis to late stent failure following bare metal and 1st-and 2nd-generation drug-eluting stent placement: an autopsy study*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(11S): p. B190–B191.
141. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. *The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1314–1322.
142. Lenz T, Nicol P, Castellanos MI, Abdelgalil AAA, Hoppmann P, Kempf W, Koppa T, Lahmann AL, Rüsch A, Kessler H, Joner M. *Are we curing one evil with another? A translational approach targeting the role of neoatherosclerosis in late stent failure*. Eur Heart J Suppl, 2020. **22**(Suppl C): p. C15–C25.
143. Nakazawa G, Ladich E, Finn AV, Virmani R. *Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury*. EuroIntervention, 2008. **4 Suppl C**: p. C7–10.
144. Ellis SG, Riaz H. *Bioresorbable stents: The future of interventional cardiology?* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2016.
145. Gogas BD. *Bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary interventions*. Global cardiology science & practice, 2014. **2014**(4): p. 409–427.
146. Urban P. *Resorbierbare Stents*. in Swiss Medical Forum. 2008. EMH Media.
147. Martin O, Avérous L. *Poly(lactic acid): plasticization and properties of biodegradable multiphase systems*. Polymer, 2001. **42**(14): p. 6209–6219.
148. Kufner S, Cassese S. *Drug-eluting Stents versus bioabsorbierbare Scaffolds*. CardioVasc, 2017. **17**: p. 52–56.

149. Ramcharitar S, Serruys PW. *Fully biodegradable coronary stents : progress to date*. Am J Cardiovasc Drugs, 2008. **8**(5): p. 305–314.
150. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iñiguez A, Sabaté M, Windecker S, Onuma Y. *Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial*. Lancet, 2016. **388**(10059): p. 2479–2491.
151. Schlimpert V. *Keine Stentthrombose mit bioresorbierbarem Magnesium-Scaffold*. CardioVasc, 2017. **17**(3): p. 17–18.
152. Schmidt W, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP. *In vitro performance investigation of bioresorbable scaffolds – Standard tests for vascular stents and beyond*. Cardiovasc Revasc Med, 2016. **17**(6): p. 375–383.
153. Zheng Y. *Magnesium alloys as degradable biomaterials*. 2015: CRC Press.
154. Erne P, Pletscher A. *Vasopressin-induced activation of human blood platelets: prominent role of Mg²⁺*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1985. **329**(1): p. 97–99.
155. Bönner G, Fritschka E. *Kalziumantagonisten in Klinik und Praxis*. 2013: Springer-Verlag.
156. Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R, Roughton M, Barlis P, Mason M, Ilsley C, Di Mario C, Erbel R, Waksman R, Dalby M. *Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents*. EuroIntervention, 2009. **4**(4): p. 481–484.
157. Waksman R. *Current state of the absorbable metallic (magnesium) stent*. EuroIntervention, 2009. **5**(F): p. F94–F97.
158. Bennett J, De Hemptinne Q, McCutcheon K. *Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: overview of its safety and efficacy*. Expert Rev Med Devices, 2019. **16**(9): p. 757–769.
159. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, Van Mieghem NM, Verheye S, von Birgelen C, Christiansen EH, Barbato E, Garcia-Garcia HM, Waksman R; BIOSOLVE-II and III investigators. *Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: Pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III*. Catheter Cardiovasc Interv, 2018. **92**(7): p. E502–E511.
160. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, Van Mieghem NM, Verheye S, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III*. EuroIntervention, 2017. **13**(4): p. 432–439.
161. Ueki Y, Räber L, Otsuka T, Rai H, Losdat S, Windecker S, Garcia-Garcia H, Landmesser U, Koolen J, Byrne R, Haude M, Joner M. *Sustained Safety and Performance of the Second-Generation Sirolimus-Eluting Absorbable Metal Scaffold: Pooled Outcomes of the BIOSOLVE-II and -III Trials at 3 Years*. Cardiovascular Revascularization Medicine, 2020. **21**(9): p. 1150–1154.
162. Joner M, Ruppelt P, Zumstein P, Lapointe-Corriveau C, Leclerc G, Bulin A, Castellanos MI, Wittchow E, Haude M, Waksman R. *Preclinical evaluation of degradation kinetics and elemental mapping of first- and second-generation*

- bioresorbable magnesium scaffolds*. EuroIntervention, 2018. **14**(9): p. e1040–e1048.
163. Verheye S, Wlodarczak A, Montorsi P, Bennett J, Torzewski J, Haude M, Vrolix M, Buck T, Aminian A, van der Schaaf, Nuruddin AAB, Lee MK. *Safety and performance of a resorbable magnesium scaffold under real-world conditions: 12-month outcomes of the first 400 patients enrolled in the BIOSOLVE-IV registry*. EuroIntervention, 2019.
164. Verheye S, Wlodarczak A, Montorsi P, Torzewski J, Bennett J, Haude M, Starmer G, Buck T, Wiemer M, Nuruddin AAB, Yan BP, Lee MK. *BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients*. Catheter Cardiovasc Interv, 2021. **98**(1): p. E1–E8.
165. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Giannoglou GD. *Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(15): p. 1337–1349.
166. Foin N, Lee RD, Torii R, Guitierrez-Chico JL, Mattesini A, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Davies JE, Di Mario C, Joner M, Virmani R, Wong P. *Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds*. Int J Cardiol, 2014. **177**(3): p. 800–808.
167. Haude M. *Next-Generation Drug-Eluting Magnesium Scaffold*. Präsentiert während: CRT 2020 Cardiovascular Research Technologies, 2020.
168. Forrestal B, Case BC, Yerasi C, Musallam A, Chezar-Azerrad C, Waksman R. *Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives*. Rambam Maimonides Med J, 2020. **11**(2).
169. Biotronik-AG, *BIOTRONIK's New Absorbable Magnesium Scaffold Achieves Major Milestone in BIOMAG-I Clinical Trial*. biotronik.com/, 2022: p. ca. 3 Seiten.
170. Medicine, C. g. I. B. M. N. L. o. and U. F. 29, *First in Men Study: BIOMAG-I*. Identifier: NCT00287391, 2019. **08.11.2019 (zitiert am 29.06.2022)**: p. ca. 7 Seiten.
171. Zhang Y, Bourantas CV, Farooq V, Muramatsu T, Diletti R, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. *Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease*. Medical Devices: Evidence and Research (Auckland, N. Z.), 2013. **6**: p. 37–48.
172. Głowacki M, Gnyba M, Strąkowska P, Gardas M, Kraszewski M, Trojanowski M, Strąkowski M. *Examination of Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Enhanced with Silver Nanoparticles using OCT and Raman Spectroscopy*. Metrology and Measurement Systems, 2017. **24**: p. 153–160.
173. Wittchow E, Adden N, Riedmüller J, Savard C, Waksman R, Braune M. *Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold: design and feasibility in a porcine coronary model*. EuroIntervention, 2013. **8**(12): p. 1441–1450.
174. Wei L, Gao Z. *Recent research advances on corrosion mechanism and protection, and novel coating materials of magnesium alloys: a review*. RSC Advances, 2023. **13**(12): p. 8427–8463.
175. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Haude M, Lemos PA, Warnack B, Serruys PW. *Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(12): p. 24492–24500.

176. Rapetto C, Leoncini M. *Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives*. Journal of thoracic disease, 2017. **9**(Suppl 9): p. S903-S913.
177. Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, Tölg R, Waksman R. *Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016*. EuroIntervention, 2016. **12**(7): p. 828–833.
178. Pinto Slottow TL, Pakala R, Waksman R. *Serial imaging and histology illustrating the degradation of a bioabsorbable magnesium stent in a porcine coronary artery*. Eur Heart J, 2008. **29**(3): p. 314.
179. Nef HM, Boeder NF, Abdel-Wahab M, Bergmann MW, Byrne R, Gutierrez-Chico JL, Jensen C, Leistner DM, Lutz M, Kische S, Pyxaras S, Reith S, Westermann Elsässer. *Empfehlungen zur Anwendung von intravaskulärer Bildgebung (optische Kohärenztomographie) Klinische Indikationen und therapeutische Konsequenz*. Der Kardiologe, 2017.
180. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, Deloose K, Heublein B, Rohde R, Kasese V, Ilsley C, Erbel R. *Drug-Eluting Bioabsorbable Magnesium Stent*. Journal of Interventional Cardiology, 2004. **17**(6): p. 391–395.
181. Moravej M, Mantovani D. *Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities*. International journal of molecular sciences, 2011. **12**(7): p. 4250–4270.
182. Biotronik-AG, *Vascular Intervention// Coronary Resorbable Magnesium Scaffold (RMS) Magmaris®*. 2019: p. 1–6.
183. Yang H, Zhang F, Qian J, Chen J, Ge J. *Restenosis in Magmaris Stents Due to Significant Collapse*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(10): p. e77–e78.
184. Haddad RN, Adel Hassan A, Al Soufi M, Kasem M. *A word of caution: Early failure of Magmaris® bioresorbable stent after pulmonary artery stenting*. Catheter Cardiovasc Interv, 2023. **101**(1): p. 131–134.
185. Marynissen T, McCutcheon K, Bennett J. *Early collapse causing stenosis in a resorbable magnesium scaffold*. Catheter Cardiovasc Interv, 2018. **92**(2): p. 310–312.
186. Haude M, Toelg R, Lemos PA, Christiansen EH, Abizaid A, von Birgelen C, Neumann FJ, Wijns W, Ince H, Kaiser C, Lim ST, Escaned J, Eeckhout E, Garcia-Garcia HM, Waksman R. *Sustained Safety and Performance of a Second-Generation Sirolimus-Eluting Absorbable Metal Scaffold: Long-Term Data of the BIOSOLVE-II First-in-Man Trial at 5 Years*. Cardiovasc Revasc Med, 2022. **38**: p. 106–110.
187. Finlayson G, Hordley S, Morovic P. *Using the SpectraCube to Build a Multi-spectral Image Database*. 2019.
188. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography*. Science (New York, N. Y.), 1991. **254**(5035): p. 1178–1181.
189. Kirsten L, Gärtner M, Habenicht C, Reinhold J, Koch E. *Optische Kohärenztomografie (OCT)*. TU Dresden, 2012.
190. Fujimoto JG. *Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging*. Nat Biotechnol, 2003. **21**(11): p. 1361–1367.
191. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. *Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(11): p. 1035–1046.
192. Schneider V, Abdelwahed Y, Riedel M, Böhm F, Steiner J, Blum K, Seppelt C, Steinbeck L, Stähli B, Lauten A, Landmesser U, Leistner D. *Einsatz der*

- optischen Kohärenztomographie in der interventionellen Kardiologie*. Der Kardiologe, 2018. **12**(2): p. 153–166.
193. Erbel R. *Herzkatheter-Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie ; mit 211 Tabellen ; Patientenbroschüren und das Handbuch des Herzinfarktverbundes Essen auf CD-ROM*. 2012: Dt. Ärzte-Verlag.
194. St. Jude Medical, *ILUMIENT™ OPTIST™ System Instructions for Use*. 2013.
195. Tearney GJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, Desjardins AE, Oh WY, Bartlett LA, Rosenberg M, Bouma BE. *Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging*. JACC. Cardiovascular imaging, 2008. **1**(6): p. 752–761.
196. Jang IK. *Cardiovascular OCT Imaging*. 2019: Springer International Publishing.
197. Seguchi M, Joner M. *Blinded by the Lights: OCT-Guidance for Implantation of Magnesium-Based Bioresorbable Scaffolds?* Cardiovasc Revasc Med, 2022. **40**: p. 111–112.
198. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, Eliceiri KW. *The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis*. Molecular Reproduction and Development, 2015. **82**(7–8): p. 518–529.
199. Ferreira T, Rasband W. *ImageJ User Guide*. 2012.
200. Nicol P, Hoppman P, Euler K, Xhepa E, Lenz T, Rai H, Jinnouchi H, Bulin A, Castellanos MI, Lahmann AL, Koppa T, Kastrati A, Joner M. *Validation and application of OCT tissue attenuation index for the detection of neointimal foam cells*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2021. **37**.
201. Seguchi M, AYTEKIN A, Lenz T, Nicol P, Alvarez-Covarrubias HA, Xhepa E, Klosterman GR, Beele A, Sabic E, Utsch L, Alyaqoob A, Joner M. *Challenges of the newer generation of resorbable magnesium scaffolds: Lessons from failure mechanisms of the past generation*. J Cardiol, 2023. **81**(2): p. 179–188.
202. Nef H, Boeder N, Abdel-Wahab M, Bergmann M, Byrne R, Gutiérrez-Chico J, Gori T, Jensen C, Leistner D, Lutz M, Kische S, Pyxaras S, Reith S, Westermann D, Elsässer A. *Empfehlungen zur Anwendung von intravaskulärer Bildgebung (optische Kohärenztomographie): Klinische Indikationen und therapeutische Konsequenz*. Der Kardiologe, 2017.
203. Ueki Y, Räber L, Otsuka T, Rai H, Losdat S, Windecker S, Garcia-Garcia HM, Landmesser U, Koolen J, Byrne R, Haude M, Joner M. *Mechanism of Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold Restenosis*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2020. **13**(3): p. e008657.
204. Seguchi M, Baumann-Zumstein P, Fubel A, Pritsch M, AYTEKIN A, Nicol P, Altevogt J, Joner M. *Optical coherence tomography characterization of degradation kinetics between second- and third-generation resorbable magnesium scaffold*. Catheter Cardiovasc Interv, 2024. **104**(5): p. 959–967.