

Aus der  
Medizinischen Poliklinik – Innenstadt  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(kommissarischer Direktor Prof. Dr. M. Reincke)

**Untersuchung biodegradierbarer Magnesiumstents mittels Angiographie,  
intravaskulärem Ultraschall und optischer Kohärenztomographie in  
Koronararterien**

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

vorgelegt von  
Holger Hetterich

aus  
Nürnberg

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Johannes Rieber

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Michael Näbauer  
Priv. Doz. Dr. Peter Überfuhr  
Priv. Doz. Dr. Markus Hacker

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2010

Meiner Familie und Kathrin

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	INTERVENTIONELLE THERAPIE DER KORONAREN HERZKRANKHEIT .....	1
1.2	PRINZIPIEN DES MAGNESIUMSTENTS .....	3
1.3	VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG DER STENTGEOMETRIE .....	4
1.3.1	Koronarangiographie.....	4
1.3.2	Intravaskulärer Ultraschall .....	6
1.3.3	Optische Kohärenztomographie .....	6
1.4	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG .....	9
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>10</b>
2.1	TIERMODEL .....	10
2.2	KORONARSTENTS .....	10
2.2.1	Magnesiumstent .....	10
2.2.2	Stahlstent .....	11
2.3	GERÄTE.....	11
2.3.1	Koronarangiographie.....	11
2.3.2	Intravaskulärer Ultraschall .....	11
2.3.2.1	IVUS-System .....	11
2.3.2.2	IVUS-Sonde .....	12
2.3.3	Optische Kohärenztomographie.....	13
2.3.3.1	OCT-System.....	13
2.3.3.2	Okklusionsballon.....	14
2.3.3.3	OCT-Sonde.....	14
2.4	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG .....	15
2.5	ANALYSE DER GEFÄßDIMENSIONEN .....	17
2.5.1	Analysesoftware .....	17
2.5.1.1	Quantitative Koronarangiographie.....	17
2.5.1.2	Intravaskulärer Ultraschall und optische Kohärenztomographie .....	17
2.5.2	Verwendete Parameter .....	17
2.5.3	Durchführung der Analyse .....	18
2.6	STATISTIK .....	18
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>19</b>
3.1	IMPLANTATION.....	19

3.1.1	Koronarangiographie.....	20
3.1.1.1	Distale Referenzsegmente.....	20
3.1.1.2	Proximale Referenzsegmente.....	20
3.1.1.3	Stentbereich.....	20
3.1.2	Intravaskulärer Ultraschall.....	21
3.1.2.1	Distale Referenzsegmente.....	21
3.1.2.2	Proximale Referenzsegmente.....	22
3.1.2.3	Stentbereich.....	23
3.1.3	Optische Kohärenztomographie.....	25
3.1.3.1	Distale Referenzsegmente.....	25
3.1.3.2	Proximale Referenzsegmente.....	26
3.1.3.3	Stentbereich.....	27
3.2	EXPLANTATION.....	29
3.2.1	Koronarangiographie.....	29
3.2.1.1	Distale Referenzsegmente.....	29
3.2.1.2	Proximale Referenzsegmente.....	29
3.2.1.3	Stentbereich.....	30
3.2.2	Intravaskulärer Ultraschall.....	31
3.2.2.1	Distale Referenzsegmente.....	31
3.2.2.2	Proximale Referenzsegmente.....	32
3.2.2.3	Stentbereich.....	33
3.2.3	Optische Kohärenztomographie.....	35
3.2.3.1	Distale Referenzsegmente.....	35
3.2.3.2	Proximale Referenzsegmente.....	36
3.2.3.3	Stentbereich.....	36
3.3	KORRELATION DER VERSCHIEDENEN METHODEN.....	38
3.3.1	Vergleich der IVUS- und OCT-Messungen.....	38
3.3.2	Vergleich der IVUS- und QCA-Messungen.....	41
3.3.3	Vergleich der OCT- und QCA-Messungen.....	42
3.3.4	Vergleich der Varianzen.....	43
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>44</b>
4.1	SICHERHEIT UND DURCHFÜHRBARKEIT DER UNTERSUCHUNGEN.....	44
4.2	TIERMODEL.....	46

4.3	KORONARANGIOGRAPHIE.....	46
4.3.1	Qualitative Darstellung .....	46
4.3.2	Quantitative Darstellung .....	47
4.4	INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALL .....	48
4.4.1	Qualitative Darstellung .....	48
4.4.2	Quantitative Darstellung .....	48
4.5	OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE .....	49
4.5.1	Qualitative Darstellung .....	49
4.5.2	Quantitative Darstellung .....	51
4.6	KORRELATION DER VERSCHIEDENEN METHODEN .....	51
4.7	ERSTE KLINISCHE ANWENDUNGEN VON MAGNESIUMSTENTS .....	55
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>APPENDIX .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>77</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Interventionelle Therapie der koronaren Herzkrankheit

Die Ballonangioplastie zur Behandlung von Stenosen der Herzkranzgefäße wurde erstmals 1977 von Andreas Grüntzig angewandt<sup>32</sup>. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) war ein Durchbruch für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Dennoch war sie mit einigen Schwierigkeiten verbunden: Zum einen bestand das Risiko für eine akute Dissektion des Gefäßes, zum anderen kam es bei bis zu 50 - 60% aller Patienten zu einer Restenose des behandelten Gefäßbereiches<sup>21</sup>. Zur Restenose tragen sowohl mechanische als auch biologische Faktoren bei. In der Akutphase kann es aufgrund der elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes zu einer raschen Verringerung des Lumens kommen. In der chronischen Phase (3 - 6 Monate) führen Reparaturmechanismen zur Produktion von fibrotischem Gewebe. Dies kann zu negativem Remodeling führen, einer Schrumpfung der Gefäßwand und damit auch des Lumens<sup>3</sup>.

Sigwart beschrieb 1987 die Anwendung von röhrenförmigen Metallgittern, so genannten Stents, in Koronararterien<sup>80</sup>. Durch diese war es nun möglich eine Wiederverengung des Lumens durch die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes, eine akute Dissektion, extramurale Hämatombildung oder negatives Remodeling zu verhindern oder zu behandeln<sup>17</sup>. Anfangs wurden Stents hauptsächlich für die Behandlung akuter Gefäßdissektionen verwendet, insbesondere für die zeitliche Überbrückung bis zur definitiven operativen Therapie. Eine breitere Anwendung wurde zunächst durch häufig auftretende subakute Stentthrombosen und Blutungskomplikationen im Rahmen der aggressiven Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten verhindert<sup>21</sup>. Colombo et al. konnten jedoch zeigen, dass durch die Anwendung hoher Drücke bei der Expansion des Stents und eine Thrombozytenfunktionshemmung mittels Acetylsalicylsäure und Ticlopidin auf der einen Seite das Risiko einer akuten Stentthrombose auf 1 - 2% reduziert und auf der anderen Seite die Inzidenz von Blutungen verringert werden kann<sup>12, 34</sup>. In den folgenden Jahren wurde die Koronarangioplastie in Verbindung mit Stentimplantation das Standardverfahren für die Behandlung von obstruktiven Koronarstenosen<sup>14</sup>. Obwohl das Design der Stents in den kommenden Jahren verbessert wurde, traten bei herkömmlichen Metallstents Restenoseraten von rund 25% auf<sup>11</sup>. Als mögliche Ursache wurden unter anderem eine lokale Entzündungsreaktion mit nachfolgend überschießender, proliferativer Gewebereaktion diskutiert. Es wurden verschiedene

Anstrengungen unternommen um diesen Effekten entgegen zu wirken. So genannte passive Beschichtungen mit Silikonkarbid, Phosphocholin, Karbon oder Gold zeigten nicht den gewünschten Erfolg. Bei der Brachytherapie kamen kathetergestützte Beta- oder Gammaquellen zum Einsatz. Das Zielgebiet wurde für circa 5 - 30 min bestrahlt. Dadurch konnte die Restenoserate um rund 50% gesenkt werden. Allerdings kam es durch die verzögerte Heilung im Verlauf häufiger zu Stentthrombosen und Bildung von Aneurysmen<sup>3</sup>. Der heute am weitesten verbreitete Ansatz sind Medikamente freisetzende Stents. Durch die Beschichtung der Stents mit antiproliferativen Substanzen wie Sirolimus und Paclitaxel kann die Restenoserate auf unter 10% gesenkt werden, da die Neointimabildung nahezu vollständig unterdrückt wird<sup>3, 54, 55, 91</sup>. Durch die verzögerte Endothelialisierung treten Thrombosen dieser Stents jedoch auch noch sehr spät, nach einem Jahr und länger auf. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus einer Störung der Vasomotorik, inkompletter Stentapposition und der Verwendung von potentiell allergisierenden Polymeren in der Trägersubstanz von beschichteten Stents<sup>17</sup>.

Die Verwendung von permanenten metallischen Implantaten hat weitere Nachteile: Zu ihnen zählen eine dauerhafte mechanische Irritation des Gefäßes, unterschiedliche mechanische Eigenschaften gestenteter und nicht behandelter Gefäßabschnitte, eine dauerhafte Störung der Endothelfunktion, Malapposition durch degenerative Prozesse der Gefäßwand, fehlende Adaptation bei Wachstum, chronische Entzündungsreaktionen und Schwierigkeiten bei der Anwendung von neueren Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie bei einer späteren operativen Revaskularisierung. Eine mögliche Lösung sind bioabsorbierbare beziehungsweise biodegradierbare Materialien, welche eine kurzfristig mechanische Unterstützung des Gefäßes gewährleisten, ohne die potentiell schädlichen Folgen herkömmlicher permanenter Metallstents<sup>13</sup>. Idealerweise sollte ein degradierbarer Stent eine zeitweilige longitudinale und radiale Stabilisierung des Gefäßes gewährleisten, zu einem besseren Ablauf physiologischer Reparaturmechanismen führen, die Wiederherstellung der normalen biomechanischen Eigenschaften des Gefäßes ermöglichen sowie die Möglichkeit zum Wachstum und positiven Remodeling des Gefäßes bieten. Weiterhin sollte er mit modernen bildgebenden Verfahren darstellbar sein und operative Eingriffe nicht erschweren<sup>21</sup>.

Die ersten absorbierbaren Stents bestanden aus verschiedenen biokompatiblen Polymeren. Insbesondere mit Poly-L-Laktat-Stents wurden experimentell gute Ergebnisse erzielt, jedoch traten ausgeprägte Entzündungsreaktionen auf<sup>17, 56</sup>. Die Nachteile der ersten Polymerstents waren ihre geringere mechanische Stabilität sowie der große Durchmesser der Stents,



welcher insbesondere eine Anwendung in kleineren Gefäßen erschwerte<sup>21</sup>. Inzwischen stehen medikamentenbeschichtete Polymerstents zur Verfügung, die Patienten mit guten Ergebnissen implantiert wurden<sup>60</sup>. Den Langzeiterfolg müssen weitere Studien zeigen.

Peuster et al.<sup>64</sup> stellten 2001 erstmals einen bioabsorbierbaren Eisenstent vor. Erste Versuche an Hasen und Schweinen waren vielversprechend. Klinische Erfahrungen liegen derzeit noch nicht vor.

Biodegradierbare Magnesiumstents wurden erstmals 2003 von Heublein et al. vorgestellt<sup>40</sup>. Auf deren Charakteristika wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen.

## **1.2 Prinzipien des Magnesiumstents**

Magnesium ist das vierthäufigste Kation im menschlichen Körper und seine physiologische Rolle ist gut erforscht. Magnesium wirkt vasodilatatorisch in den Koronararterien<sup>18</sup>. Es spielt eine wichtige Rolle bei vielen metabolischen Prozessen wie beispielsweise der Muskelkontraktion. Magnesium wirkt wie ein physiologischer Kalziumantagonist und verhindert so einen intrazellulären Überschuss an Kalzium in ischämischen Gewebe sowie die Thrombozytenaggregation. Es vermindert den Gesamtgefäßwiderstand, erhöht so den Herzindex und vermindert den systemischen Blutdruck<sup>19, 20</sup>.

Der von Heublein vorgestellte Stent bestand zu 97% aus Magnesium, zu 2% aus Aluminium und zu 1% aus Seltenerdmetallen (Cer, Praseodym, Neodym)<sup>40</sup>. Die Degradationsprodukte sind Magnesiumhydroxylapatit, -chlorid, -oxid, -sulfat, oder -phosphat. Diese werden, wenn Sie in Versuchen parenteral bis zu einer Konzentration von 0,5 mmol/l appliziert werden, gut vertragen<sup>21</sup>. Nach Implantation des ersten Prototyps in elf Hausschweine zeigten sich eine geringe Thrombogenität und lediglich eine geringe entzündliche Reaktion sowie eine gut vorhersehbare Degradationskinetik. Bei fehlender Endothelialisierung und schneller Degradation könnte es zu peripheren Embolisationen von Stentbestandteilen kommen. In Tierversuchen waren die Stentstreben schon nach wenigen Tagen vollständig von Endothel bedeckt, während der Verlust der mechanischen Integrität erst nach 35 - 56 Tagen beobachtet wurde<sup>21, 40</sup>. Eine signifikante Intimaproliferation wurde durch ein späteres positives Remodeling wieder ausgeglichen<sup>40</sup>. Anschließend wurden absorbierbare Metallstent (AMS) aus einer Magnesiumlegierungen bestehend aus Magnesium (> 90%), Zirkonium, Yttrium und Seltenerdmetallen entwickelt<sup>21</sup>. In einer ersten Pilotstudie wurden zwölf AMS und sechs herkömmliche Metallstents komplikationslos in die Koronararterien von Göttinger

Minischweinen implantiert. Die Lumendiameter nach vier und acht Wochen waren in der AMS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die AMS-Gruppe zeigte signifikant weniger Neointimabildung und nur eine geringe entzündliche Reaktion. Die Endothelialisierung war nach wenigen Tagen nahezu komplett<sup>21</sup>.

Um die Sicherheit von Stents im routinemäßigen klinischen Einsatz zu gewährleisten, sind umfangreiche Studien nötig. Stent- und Lumenparameter müssen vermessen werden, das Ausmaß der Endothelialisierung und der Neointimaformation ermittelt und entzündliche und proliferative Vorgänge in der Gefäßwand erforscht werden. Darüber hinaus ist es bei absorbierbaren Stents nötig, den Degradationsprozess und die mechanische Integrität sowie mögliche Embolisationen abzubilden. Eine in vivo Darstellung von AMS ist besonders erstrebenswert. Zum einen könnte es während der histologischen Aufarbeitung ex vivo aufgrund des Verlustes der mechanischen Integrität während des Degradationsprozesses und durch den Wegfall des Blutdruckes zu Änderungen der quantitativen Stentparameter kommen<sup>86</sup>. Zum anderen könnte der Stent im Patienten dargestellt und beurteilt werden. Bisher wurden verschiedene bildgebende Verfahren zur Darstellung des AMS, des Lumens und der Gefäßgeometrie eingesetzt. Da Magnesium nicht röntgendicht ist, kann der Stent nicht mittels Fluoroskopie oder CT direkt abgebildet werden. Im Gegensatz zu herkömmlichen Metallstents zeigte sich aber, dass sowohl in der Angiographie als auch in der CT und MRT eine artefaktfreie Darstellung des Gefäßlumens möglich ist<sup>16, 50</sup>. Da sowohl Magnesium als auch seine Abbauprodukte Schall und Licht reflektieren, konnte der Stent in verschiedenen Studien mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und optischer Kohärenztomographie (OCT) dargestellt werden<sup>18, 65</sup>. Bisher ist unklar welches bildgebende Verfahren aufgrund der verschiedenen Abbildungscharakteristika am besten geeignet ist, um den Degradationsprozess, die Geometrie und Endothelialisierung von AMS sowie mögliche Stenosen in vivo am besten darzustellen.

### **1.3 Verfahren zur Beurteilung der Stentgeometrie**

#### **1.3.1 Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie wurde in den 1950er Jahren entwickelt und ermöglichte die erste Darstellung der Herzkranzarterien in vivo. In der Folgezeit entwickelte sie sich zur Standardbildgebung für die Diagnostik der Herzkranzgefäße, insbesondere der koronaren

Atherosklerose<sup>57</sup>. Die Koronarostien werden über einen Zugang in der A. femoralis oder A. radialis mittels spezieller Katheter sondiert und unter Röntgendurchleuchtung wird jodhaltiges, röntgendichtes Kontrastmittel injiziert.

Man erhält so einen raschen Überblick über den Verlauf der gesamten epikardialen Arterien bis weit in die Peripherie. Dieses "Luminogramm" ermöglicht es, Diameteränderungen rasch zu erfassen. Die Angiographie weist jedoch eine Reihe von Nachteilen auf: Sie erlaubt lediglich eine Beurteilung des Gefäßlumens und liefert nur eine vage Aussage über die Zusammensetzung der Gefäßwand. Vergleiche zwischen Histopathologie und der morphologischen Darstellung von Läsionen im Koronarangiogramm zeigten, dass solche mit irregulärer Begrenzung eher mit hämorrhagischen und thrombosierten Plaques assoziiert sind. Konzentrische Stenosen mit glatten Grenzen korrelieren eher mit stabileren Plaques<sup>49</sup>. Das Angiogramm wird im klinischen Alltag meist visuell ausgewertet. Es besteht daher eine große Intra- und Interobservervariabilität bei der Beurteilung des Stenosegrades und der Stenosemorphologie<sup>22</sup>. Stenosen werden dabei im Vergleich mit unauffälligen Referenzabschnitten beurteilt. Diese können jedoch ebenfalls von pathologischen Veränderungen der Gefäßwand befallen sein. Auf diese Weise kann es zu einer Über- oder Unterschätzung von verengten Gefäßabschnitten kommen sowie zu einer großen Diskrepanz im Vergleich zur Histopathologie und IVUS-Untersuchungen<sup>1, 2, 31, 43, 75, 85, 88</sup>. Weiterhin wird das dreidimensionale Gefäß planar in einer Ebene abgebildet. Dadurch kann es zu Überlagerungen und Verkürzungen der Strukturen kommen. Dem begegnet man durch die Verwendung mehrerer Ebenen.

Zur Quantifizierung der Lumendiameter wird vor allem für Studien die so genannte quantitative Koronarangiographie (QCA) herangezogen. Hierbei dienen dargestellte Objekte bekannter Dimensionen (z.B. Führungskatheter) als Maßstab zur Bestimmung der luminalen Diameter. Spezielle Analyseprogramme erlauben dann eine genaue Quantifizierung der Lumengeometrie.

Herkömmliche Stents können in der Fluoroskopie dargestellt und das Lumen mittels QCA vermessen werden. Auch bei Magnesiumstents ist ein Analyse des Lumens möglich, jedoch stellt sich der Stent in der Durchleuchtung nicht direkt dar<sup>17</sup>. Neben der Anwendung in der Diagnostik ist die Fluoroskopie das Standardverfahren zur Steuerung von Koronarinterventionen wie der PTCA und Implantation von Stents. Weiterhin wird die Angiographie benötigt, um additive, intravaskuläre Bildgebungstechniken wie den IVUS und die OCT zum Einsatz bringen zu können.

### **1.3.2 Intravaskulärer Ultraschall**

Die Ultraschallbildgebung ist in der medizinischen Diagnostik ein häufig verwendetes Verfahren. Die Technik bei intravaskulärer Anwendung unterscheidet sich dabei bis auf die Größe und Geometrie der verwendeten Systeme nicht wesentlich von der Anwendung außerhalb des Körpers. Mittels miniaturisierter Ultraschalltransducer auf speziellen Koronarkathetern ist es möglich, tomographische Bilder des untersuchten Gefäßabschnittes zu erhalten. Der IVUS nutzt dabei Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 - 50 MHz zur Generierung eines Graustufenbildes mit einer axialen Auflösung von circa 150 µm und einer lateralen Auflösung von ungefähr 250 µm<sup>77</sup>. Bei der Aufnahme der IVUS-Daten erfolgt eine logarithmische Kompression der Rohdaten, um eine Darstellung in einer 8-Bit Grauwertskala (256 Graustufen) zu ermöglichen. Dies reicht aus, um die Grenzen von Lumen, Intima-Media-Komplex sowie Adventitia zu bestimmen.

Mit Hilfe des IVUS ist so eine sehr genaue und detaillierte Darstellung des Wandaufbaus und der Gefäßgeometrie möglich. Die Intra- und Interobservervariabilitäten sind dabei sehr gering<sup>71, 72</sup>. Daher wird der IVUS in vielen Studien als Referenzstandard für die Untersuchung von Gefäß- und Stentdimensionen herangezogen<sup>48, 53</sup>. Daneben können in gewissem Umfang auch Aussagen über den Wandaufbau und die Zusammensetzung von Plaques gemacht werden<sup>26</sup>. So lassen sich zum Beispiel fibröse, kalkhaltige und lipidreiche Plaques unterscheiden<sup>48, 53</sup>.

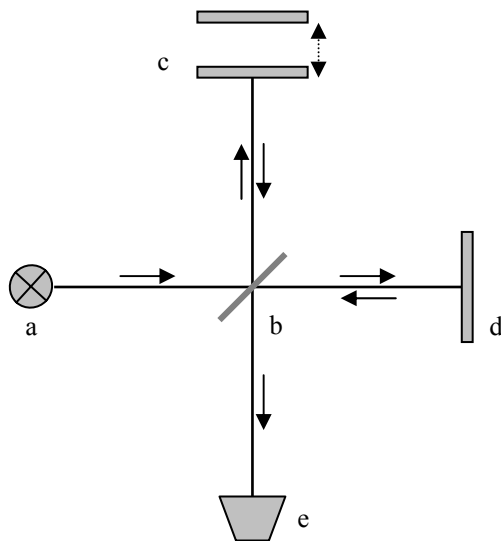
Weiterhin wird der IVUS vor allem bei unklaren angiographischen Verhältnissen eingesetzt sowie zur Erforschung von Restenosierungsmechanismen und zur Untersuchung verschiedener Interventionstechniken<sup>81</sup>. Auch Magnesiumstents lassen sich direkt darstellen. Der IVUS wurde in mehreren Studien zur Quantifizierung von Stentparametern, sowie zur qualitativen Beurteilung des Degradationsprozesses verwendet<sup>15, 17, 18, 21, 40</sup>.

### **1.3.3 Optische Kohärenztomographie**

Bei der optischen Kohärenztomographie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren ähnlich dem Ultraschall, welches Anfang der 1990iger Jahre am Massachusetts Institute of Technology entwickelt wurde<sup>8, 38, 41</sup>. Bei der OCT werden zur Bilderzeugung keine Schallwellen, sondern Licht aus speziellen Superlumineszenzdioden in das Gewebe

ausgesandt, reflektiert und registriert. Technisch ist es, aufgrund der kurzen Wegstrecke und der hohen Geschwindigkeit des Lichtes, nicht möglich die Laufzeitunterschiede der reflektierten Signale aus den verschiedenen Schichten zeitaufgelöst zu messen. In der OCT wird daher zur räumlichen Auflösung des Signals eine Methode verwendet, welche auf den Prinzipien der Interferenz und Kohärenz beruht.

Bei dem in der OCT verwendeten Michelson-Interferometer wird ein von der Quelle ausgesandter Lichtstrahl in zwei Anteile zerlegt (Abbildung 1). Die entstandenen Lichtbündel durchlaufen jeweils eine bestimmte Wegstrecke und werden von Spiegeln reflektiert. Sie werden überlagert und zu einem Detektor gelenkt, wo die Intensität der Strahlen gemessen werden kann.



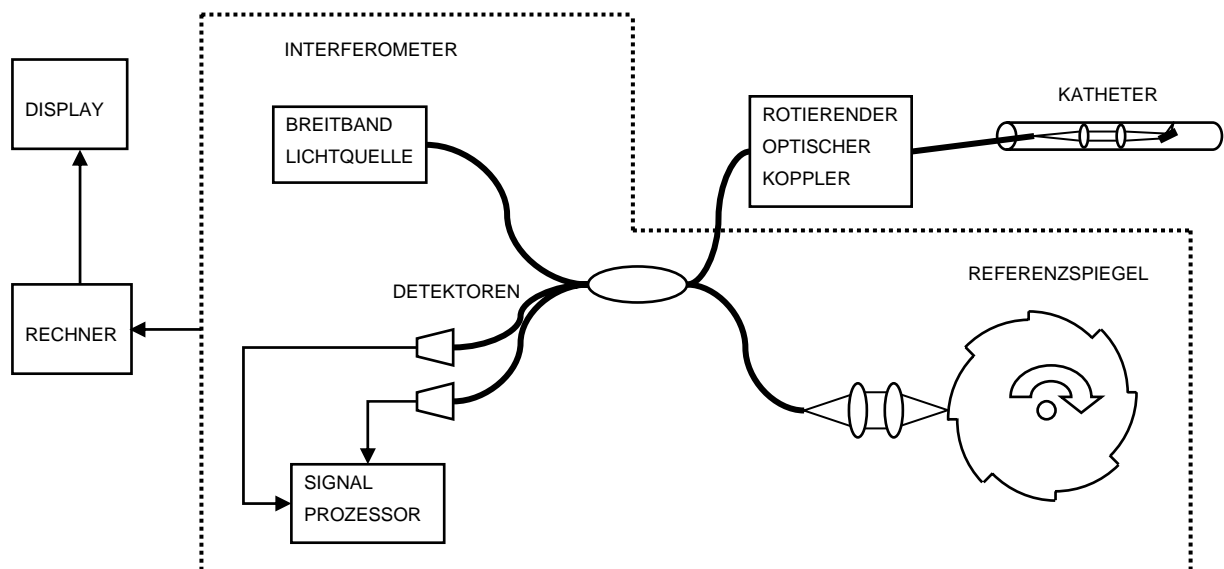
**Abbildung 1:** Schematischer Aufbau des Michelson-Interferometers mit Lichtquelle (a), halbdurchlässigem Spiegel (b), beweglichem Spiegel (c), fixem Spiegel (d) und Detektor (e).

Bei der OCT wird nun das eine Lichtbündel statt auf einen fixen Spiegel auf eine Gewebeprobe gelenkt und dort in unterschiedlich tiefen Schichten reflektiert. Ein reflektierter Strahl kann nur dann mit dem Referenzstrahl interferieren, wenn seine Laufstrecke um nicht mehr als die Kohärenzlänge der Lichtquelle von der Laufstrecke des Referenzstrahles abweicht. Bei bekannter Position des Referenzspiegels kann somit ermittelt werden, in welcher Tiefe das Signal im Gewebe reflektiert wurde (Abbildung 2). Über die Art des Gewebes gibt die Intensität des reflektierten Signals Aufschluss.

Der wesentliche Vorteil der OCT liegt in dem hohen Auflösungsvermögen im Bereich von 2 - 30  $\mu\text{m}$  für die axiale und 5 - 30  $\mu\text{m}$  für die laterale Auflösung<sup>61</sup>, welches in den Bereich der Histologie heranreicht. Dieses wird durch die im Vergleich zum Ultraschall wesentlich höhere Frequenz des verwendeten Lichts erreicht.

Die OCT wurde klinisch als erstes in der Ophthalmologie zur Untersuchung der Hornhaut, des Kornea-Linsen-Abstand, sowie der Netzhaut eingeführt<sup>36-39, 44, 69, 78, 84</sup>. Technische Neuerungen und Weiterentwicklungen gegen Ende der 1990er Jahre ermöglichen heute den kathetergestützten Einsatz im respiratorischen, gastrointestinalen, urogenitalen und kardiovaskulären System<sup>8, 10, 24, 25, 46, 76, 94</sup>.

Zur Darstellung der Herzkranzgefäße muss ein spezieller Bildgebungskatheter im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung in die Koronararterien eingeführt werden. Dabei ergibt sich eine besondere Schwierigkeit: Aufgrund der unterschiedlichen Brechungsindizes zwischen Plasma und korpuskulären Bestandteilen des Blutes ist eine genaue Darstellung der Gefäßwand nicht möglich<sup>7</sup>. Daher wird mittels eines speziellen Okklusions- und Spülsystems eine kurzzeitige Blutleere im Gefäß geschaffen. Hierbei wird die Blutversorgung des Myokards unterbrochen. Die Untersuchungsdauer ist daher auf circa 30 Sekunden beschränkt.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des verwendeten OCT-Systems.

Die OCT ist in der Lage verschiedene Plaquequalitäten wie Verkalkung, fibröses Gewebe und lipidreiches, nekrotisches Gewebe zuverlässig zu differenzieren<sup>92</sup>. Ebenso können die Stentstreben herkömmlicher Metall- und Magnesiumstents in der OCT deutlich abgebildet werden<sup>65, 66</sup>.

#### **1.4 Zielsetzung und Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Abbildungscharakteristika von Magnesium- und herkömmlichen Stahlstents („bare metal stents“, BMS) in der Angiographie, dem IVUS und der OCT zu vergleichen, um das am besten geeignete Bildgebungsverfahren für die jeweilige Fragestellung zu ermitteln.

Zum einen sollen die Methoden im Hinblick auf Ihre Fähigkeit untersucht werden AMS qualitativ abzubilden. Insbesondere soll der Degradationsprozess, die mechanische Integrität und die Endothelialisierung beurteilt werden.

Zum anderen sollen wichtige Stent-, Lumen- und Gefäßparameter mit den einzelnen Methoden bestimmt und miteinander verglichen werden, um die Eignung der verschiedenen Verfahren zur quantitativen Beurteilung zu ermitteln.

## 2 Material und Methoden

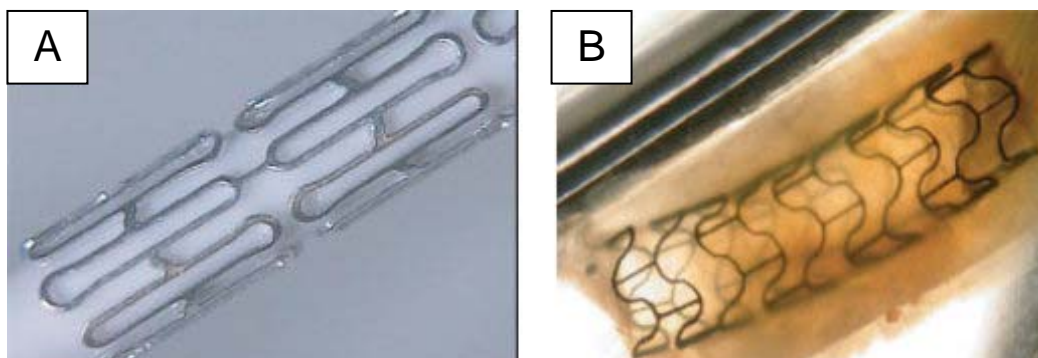
### 2.1 Tiermodell

Die Durchführung der Studie erfolgte an vier Göttinger Minipigs mit einem mittleren Alter von 24,3 Monaten und einem Gewicht von  $55 \pm 3,57$  kg. Diese Rasse wurde in den 1960er Jahren an der Universität Göttingen gezüchtet, um in der Haltung unkomplizierte und dem Gewicht des Menschen angepasste kleine Laborschweine zu haben. Das Göttinger Minischwein entstand aus der Verpaarung von vietnamesischen Hängebauchschweinen und amerikanischen Minischweinen, den Minnesota Minipigs. Sie haben meist ein Gewicht von 30 - 60 kg. Aufbau und Größe des kardiovaskulären Systems sind dem des Menschen sehr ähnlich<sup>83</sup>.

### 2.2 Koronarstents

#### 2.2.1 Magnesiumstent

Es wurden 3,0/10 mm biodegradierbare Magnesiumstents (Biotronik AG, Bülach, Schweiz) implantiert (Abbildung 3). Der tubuläre, ballonexpandierbare Stent wird mittels Laser aus einem einzelnen Magnesiumröhrchen herausgearbeitet. Er ist auf einen expandierbaren Ballonsystem aufgebracht und mit einer 6 F-Schleuse kompatibel.

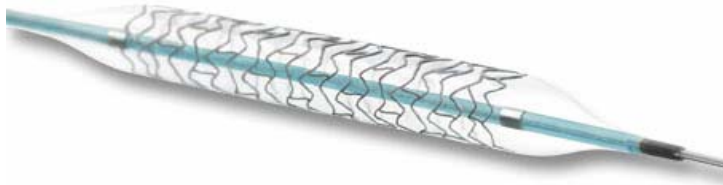


**Abbildung 3:** Darstellung des AMS in nicht expandiertem (A) und expandiertem Zustand (B)<sup>86</sup>.



### **2.2.2 Stahlstent**

Für die Versuche wurden 3,0/10 mm PRO-Kinetic Kobalt-Chrom-Stents (Biotronik AG, Bülach, Schweiz) verwendet (Abbildung 4). Diese haben ein ähnliches Stentdesign wie der AMS und sind ebenfalls auf ein Ballonsystem aufgebracht und mit einer 6 F-Schleuse anwendbar.



**Abbildung 4:** Darstellung des PRO-Kinetic Kobalt-Chrom Stents.

## **2.3 Geräte**

### **2.3.1 Koronarangiographie**

Die Koronarangiographien wurden an einer digitalen, monoplanen Röntgenanlage vom Typ Polystar Fluorospot TOP (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Als Röntgenkontrastmittel wurde Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Deutschland) benutzt. Es wurden 6 F-Führungskatheter verwendet.

### **2.3.2 Intravaskulärer Ultraschall**

#### **2.3.2.1 IVUS-System**

Die Untersuchungen wurden an dem Gerät S5 Imaging System (Volcano Corp., Rancho Cordova, USA) durchgeführt (Abbildung 5). Dieses ermöglicht neben der Darstellung des Gefäßes im herkömmlichen Graustufen-IVUS die Aufzeichnung der Radiofrequenzdaten. Es können sowohl elektronische als auch mechanische IVUS-Bildgebungskatheter verwendet werden. Mit dem System ist eine maximale Bildfolge rate von 30 Bildern pro Sekunde möglich. Die Daten können sowohl während eines manuellen, als auch eines standardisierten

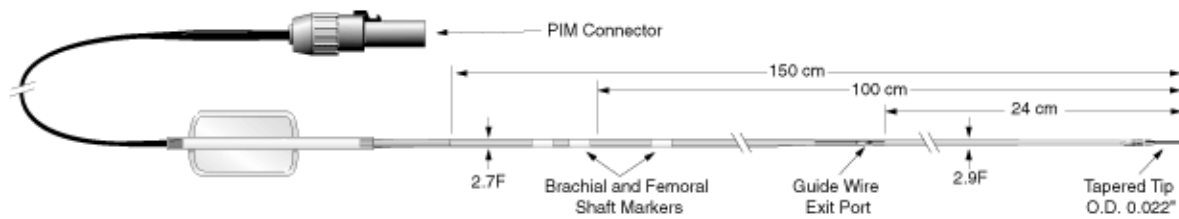
motorisierten Rückzugs mit einer Geschwindigkeit von 0,5 oder 1,0 mm/sec (Trak Back II, Volcano Corp., Rancho Cordova, USA) gewonnen werden. Anschließend werden die Daten im DICOM (digital imaging and communications in medicine) Format abgespeichert. Neben der morphologischen Darstellung der Gefäße sind auch funktionelle Messungen wie die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve möglich.



**Abbildung 5:** Darstellung des IVUS-Systems.

### **2.3.2.2 IVUS-Sonde**

Als Ultraschallsonde wurde der Eagle Eye Gold Katheter (Volcano Corp., Rancho Cordova, USA) verwendet (Abbildung 6). Dieser enthält ein zylindrisches Ultraschallwandler-Array-System bestehend aus 64 zirkulär angeordneten Piezokristallen, womit Schallenergie in das umliegende Gewebe abgestrahlt und das reflektierte Echo erfasst wird. Im Gegensatz zu mechanischen, rotierenden Systemen liegt der Katheter stationär im Gefäß. Es kommt daher zu keinen mechanisch bedingten Bildartefakten (NURD = „non-uniform rotation distortion“). Ringartefakte werden durch die im Gerät integrierte NearVu-Software automatisch entfernt, so dass auch eine Beurteilung von dem Katheter direkt anliegenden Gefäßschichten möglich ist. Der Durchmesser beträgt 2,9 F. Mit der Trägerfrequenz von 20 MHz wird eine Eindringtiefe von 8 mm erreicht. Die axiale Auflösung beträgt 80  $\mu\text{m}$  die laterale 200  $\mu\text{m}$ . Die dynamische Breite misst 68 dB. An seinem distalen Ende befindet sich eine röntgendichte Markierung.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung des IVUS-Katheters.

## 2.3.3 Optische Kohärenztomographie

### 2.3.3.1 OCT-System

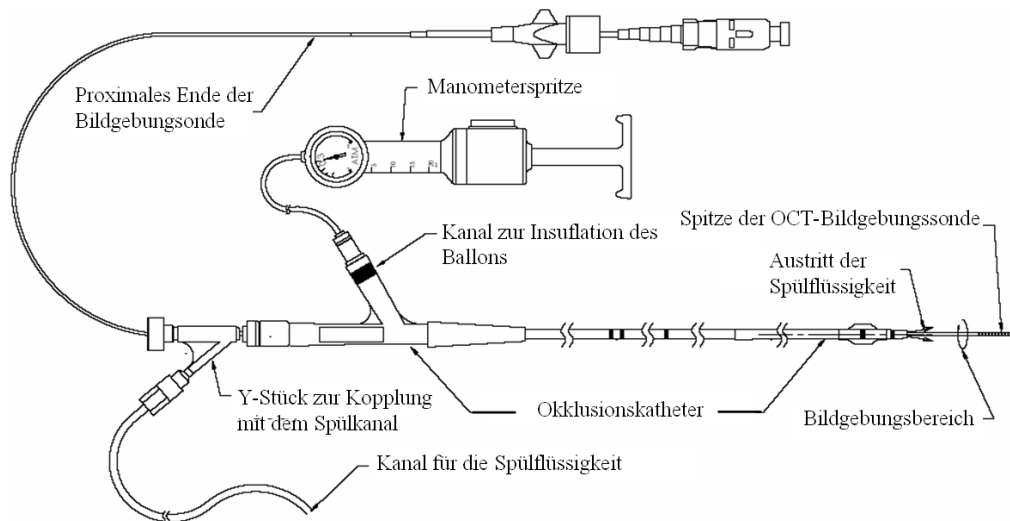
Für die OCT-Untersuchungen wurde das System M2 der Firma LightLab Imaging Inc. (Westford, USA) verwendet (Abbildung 7). Als Lichtquelle dient eine breitbandige Superlumineszenzdiode, welche Licht mit einer Wellenlänge von  $1300 \pm 20$  nm emittiert. Die Auflösung beträgt in nicht transparenten Geweben wie Koronararterien 10 - 20  $\mu$ m. Die Eindringtiefe ist aufgrund von Absorption und Streuung auf ca. 2 mm begrenzt. Durch Drehung der Glasfaser in einem stationären Außenmantel aus Silikon ergibt sich ein tomographisches Bild des Gefäßes. Über einen automatischen, standardisierten Rückzug mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/sec können Gefäßabschnitte mit einer Länge bis zu 6 cm aufgenommen werden.



**Abbildung 7:** Darstellung des OCT-Systems.

### 2.3.3.2 Okklusionsballon

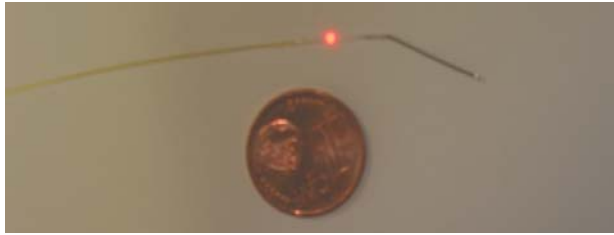
Die für die OCT-Untersuchung erforderliche Blutleere wurde durch Anwendung eines speziellen Okklusionskatheters (Helios, Goodman & Co. LTD., Japan) erreicht (Abbildung 8). Es handelt sich um einen koaxialen „Over-the-wire“ Ballonkatheter. Das innere Lumen ist sowohl für einen optionalen Führungsdraht als auch die OCT-Sonde und die Spülflüssigkeit vorgesehen. Ein spezieller Niederdruckballon dient dem zeitweiligen Verschluss des Gefäßes. Dazu wird dieser mit Hilfe des GoodTec Indeflator LID-1 (Goodman & Co. LTD., Japan) mit maximal 0,3 atm insuffliert. Gleichzeitig wird das Gefäß mit physiologischer Kochsalz- oder Ringerlaktatlösung gespült, um Blutreste distal der Okklusion zu beseitigen. Hierfür wird die Spüllösung über ein Y-Stück am proximalen Ende des Gefäßes infundiert und tritt über insgesamt fünf Öffnungen distal des Ballons aus.



**Abbildung 8:** Schematischer Aufbau des Okklusionssystems.

### 2.3.3.3 OCT-Sonde

Als OCT-Sonde wurde der ImageWire der Firma LightLab Imaging Inc. (Westford, USA) verwendet (Abbildung 9). Über eine rotierende Glasfaser von 0,15 mm Durchmesser, welche sich in einer Silikonhülle mit einem maximalen Durchmesser von 0,48 mm befindet, wird das Licht in das Gefäß eingebracht. Ein Prisma an der Spitze der Faser lenkt das Licht radial zur Gefäßwand. Das distale Ende der OCT-Sonde mündet in ein 25 cm langes, flexibles und transparentes Segment, das mit einer röntgendichten Federspitze von 15 mm Länge ausgestattet ist.



**Abbildung 9:** OCT-Sonde zur intravaskulären Anwendung.

## 2.4 Versuchsdurchführung

Es wurde versucht bei jedem Tier, in jede der drei Koronargefäße einen Stent zu implantieren. Die Analgosedierung erfolgte mittels 20 mg/kg Ketamin i.m. und 2 mg/kg Xylazin i.m. Nach endotrachealer Intubation erhielten die Tiere Sauerstoff (2 l/min) sowie je nach Bedarf 0,5 - 1,5% Isofluran.

Nach Anlage eines arteriellen Zugangs über die Femoralarterie mittels Seldinger-Technik wurde eine 6 F-Schleuse eingebracht und jedes Tier erhielt eine einmalige Heparindosis (150 U/kg). Die Koronararterien wurden in der Technik nach Judkins<sup>51</sup> unter Durchleuchtung sondiert. Anschließend wurden die Stents über einen Führungsdraht in die Koronararterien vorgebracht und an geeigneter Stelle in den Ramus interventricularis anterior („left anterior descending“, LAD) oder den Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie oder in die rechte Koronararterie (RCA) implantiert. Die ausgewählten Stellen hatten jeweils einen Durchmesser von 2,5 - 3 mm und waren wenigstens 5 mm von einer Abzweigung entfernt. Die Stents wurden mit einem Druck von 16 atm auf einen Durchmesser von 3 mm expandiert. Vor der Darstellung der Koronargefäße wurde routinemäßig Nitroglycerin (0,25 mg) intrakoronar appliziert, um eventuell auftretenden Gefäßspasmen entgegenzuwirken. Anschließend wurde das Kontrastmittel manuell injiziert und jedes Gefäß in mindestens drei Ebenen dargestellt.

Unter fluoroskopischer Kontrolle wurde ein Führungsdraht bis distal des Stents in die zu untersuchende Koronararterie des Tieres vorgebracht. Danach wurde der IVUS-Katheter über den Draht bis in einen Bereich distal des Stents vorgeschoben. Die Datenakquisition erfolgte während eines standardisierten, motorisierten Rückzugs mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm/sec. Die so gewonnenen Daten wurden digital im DICOM-Format archiviert.

Nach Durchführung der IVUS-Untersuchungen wurde über den liegenden koronaren Führungsdraht der Okklusionskatheter in die zu untersuchende Koronararterie eingeführt und

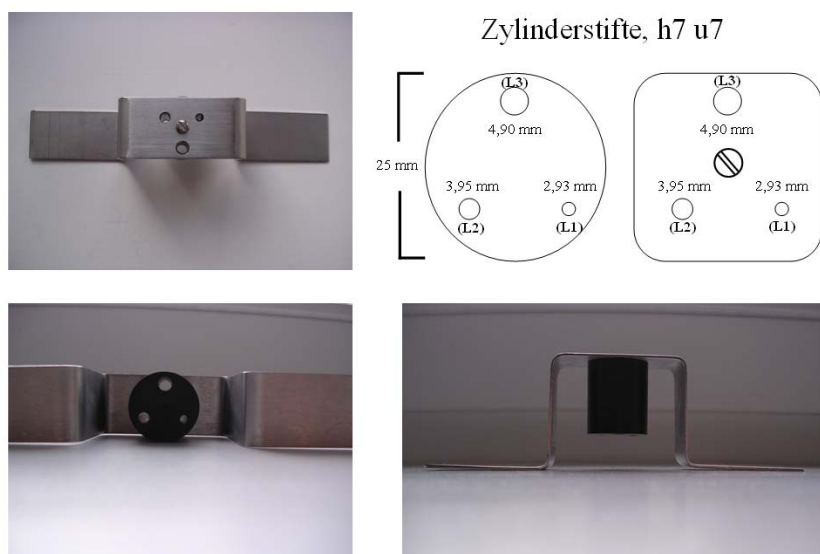
anschließend der Führungsdraht entfernt. Dann wurde in das zentrale Lumen der OCT-Bildgebungskatheter bis distal des Stents eingebracht. Daraufhin wurde der Okklusionskatheter bis an das proximale Ende des Gefäßes zurückgezogen und nun mit geringem Druck (0,3 atm) inflatiert. Über das im Katheter vorhandene Spüllumen wurde mittels Injektionspumpe körperwarme, isotonische Natriumchloridlösung appliziert und das Gefäß so kurzzeitig von korpuskulären Blutbestandteilen befreit. Nach initialer Kalibrierung wurde ein automatischer Rückzug mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s von distal nach proximal durchgeführt. Die erhaltenen Bilddaten wurden digital archiviert.

Durch Zug, Stauchung und Bewegung der Glasfaser kann es zu Störung der geräteinternen Eichung der OCT kommen. Deshalb erfolgte nach Abschluss der Untersuchung die Überprüfung der Eichung der OCT- und der IVUS-Sonden anhand eines standardisierten Prüfkörpers mit drei Bohrungen bekannten Durchmessers (Abbildung 10).

Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Stichkanal mit einem Verschlusssystem versehen und die Tiere aus der Narkose erweckt.

Die postinterventionelle medikamentöse Therapie erfolgte mit Clopidogrel 75 mg/d. Für die Dauer von vier Wochen erhielten die Tiere reguläre Vollkost.

Danach wurde abermals eine angiographische Kontrolle und eine Untersuchung mittels IVUS und OCT der Stent tragenden Koronargefäße durchgeführt. Nach Abschluss dieser Untersuchungen wurden die Tiere in tiefe Narkose versetzt und durch Entbluten euthanasiert. Anschließend wurden die Herzen der Tiere für die histologische Aufarbeitung entnommen.



**Abbildung 10:** Schematische Darstellung des Prüfkörpers mit den Lumen L1 - L3.

## **2.5 Analyse der Gefäßdimensionen**

### **2.5.1 Analysesoftware**

#### **2.5.1.1 Quantitative Koronarangiographie**

Die aufgezeichneten angiographischen Daten wurden im DICOM Format abgespeichert und in ein kommerziell erhältliches System zur quantitativen Beurteilung von Koronarangiographien eingelesen (CAAS II, Pie Medical, Maastricht, Niederlande). Zur Eichung diente der mit abgebildete 6 F-Führungskatheter. Nach der automatischen Detektion der Lumengrenzen und der interaktiven Bestimmung des mit dem Stent versorgten Abschnitts wurden die jeweiligen Lumendiameter erfasst.

#### **2.5.1.2 Intravaskulärer Ultraschall und optische Kohärenztomographie**

Die quantitative Analyse der Gefäßdimensionen erfolgte an einem speziellen Auswerteprogramm (Tape Measure, Indec Systems, Mountain View, USA). Dieses ermöglicht eine exakte morphometrische Analyse von Gefäßschnittbildern und ist speziell für die Untersuchung von Koronararterien konzipiert. Die jeweiligen Bilddaten der IVUS- und OCT-Untersuchung wurden in das System importiert und anhand des in der Bildinformation vorhandenen Rasters kalibriert. Mittels der Zeitinformation und der bekannten Rückzugsgeschwindigkeit konnte eine genaue räumliche Zuordnung der jeweiligen Querschnittsflächen erfolgen.

### **2.5.2 Verwendete Parameter**

Folgende Parameter wurden für jedes Schnittbild erfasst:

- Gefäßfläche: Fläche innerhalb der Media-Adventitia-Grenze [mm<sup>2</sup>]
- Minimaler Gefäßdiameter: Kleinster Durchmesser der Media-Adventitia-Grenze [mm]
- Maximaler Gefäßdiameter: Größter Durchmesser der Media-Adventitia-Grenze [mm]
- Lumenfläche: Fläche innerhalb der Lumen-Intima-Grenze [mm<sup>2</sup>]
- Minimaler Lumendiameter: Kleinster Durchmesser der Lumen-Intima-Grenze [mm]

- Maximaler Lumendiameter: Größter Durchmesser der Lumen-Intima-Grenze [mm]
- Stentfläche: Fläche innerhalb der Verbindungslinie der Stentstreben [mm<sup>2</sup>]
- Minimaler Stentdiameter: Kleinster Durchmesser der Verbindungslinie der Stentstreben [mm]
- Maximaler Stentdiameter: Größter Durchmesser der Verbindungslinie der Stentstreben [mm]

Für die QCA wurde methodisch beding nur der Lumendiameter erfasst.

### **2.5.3 Durchführung der Analyse**

Pro Gefäß wurden im Bereich des Stents elf Schnittbilder in Millimeterabstand sowie jeweils drei proximale und distale Referenzen in drei, vier und fünf Millimeter Abstand jenseits des Stents untersucht. Durch einen erfahrenen Untersucher wurden in den Referenzsegmenten die Lumen-Intima-Grenze und Media-Adventitia-Grenze eingezeichnet sowie innerhalb des gestenteten Areals zusätzlich die Verbindungslinien der Innenkanten des Stents markiert. Die Software berechnet automatisch die oben beschriebenen Parameter.

In der QCA wurden ebenfalls millimeterweise insgesamt elf Messungen des Lumendiameters im Stent und jeweils drei Messungen im Bereich der proximalen und distalen Referenz durchgeführt.

Die Daten aus QCA, IVUS und OCT wurden anschließend in Microsoft Excel (Version 2003, Microsoft Inc. Redmond, USA) übertragen und bearbeitet.

## **2.6 Statistik**

Zum Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen Stentgruppen wurde ein unifaktorieller ANOVA-Test durchgeführt. Zum Vergleich der verschiedenen Untersuchungsverfahren wurde das Verfahren nach Bland-Altman gewählt<sup>4, 5</sup>. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angenommen. Die statistische Analyse wurde mit einer kommerziell erhältlichen Software vorgenommen (SPSS Version 15.0, SPSS, Chicago, USA).



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Implantation

Insgesamt wurden zehn Stents, davon drei BMS und sieben AMS randomisiert implantiert. Tabelle 1 zeigt eine Zuordnung der Stents zu den jeweiligen Gefäßen der Tiere. Bei zwei Tieren konnten in allen drei Gefäßen Stents implantiert werden. Bei Versuchstier 92872 kam es nach Implantation von zwei Stents während der Untersuchung mittels OCT zu Kammerflimmern, welches erfolgreich terminiert werden konnte. Ein weiterer Stent wurde daher nicht implantiert. Versuchstier 73535 verstarb nach Implantation von zwei Stents während der OCT-Untersuchung. Bei den restlichen Tieren wurde eine Untersuchung mittels OCT bei Implantation nicht erzwungen wurde, um den Erfolg der Versuchsreihe nicht zu gefährden.

Bei Implantation wurde daher bei zehn Gefäßen eine IVUS-Untersuchung und lediglich bei zweien eine OCT-Untersuchung durchgeführt.

Tiernummer	Gefäß	Stent
92872	RCA	-
92872	LAD	AMS
92872	RCX	BMS
73535	RCA	-
73535	LAD	AMS
73535	RCX	AMS
73448	RCA	AMS
73448	LAD	AMS
73448	RCX	BMS
92879	RCA	AMS
92879	LAD	AMS
92879	RCX	BMS

**Tabelle 1:** Übersicht über die Zuordnung der Stents zu den Koronargefäßen der verschiedenen Tiere.

### **3.1.1 Koronarangiographie**

Die Analyse der Koronarangiographie konnte bei allen Gefäßen durchgeführt werden. Dies waren drei BMS und sieben AMS. Die Kalibrierung erfolgte anhand des abgebildeten Führungskatheters (6 F = 2 mm).

#### **3.1.1.1 Distale Referenzsegmente**

Das Luminogramm der zehn distalen Referenzsegmente stellte sich unauffällig mit glatter Gefäßwand und ohne Lumenschwankungen dar.

Die Mittelwerte der distalen Referenzsegmente betragen zwischen 0,73 mm und 2,56 mm in der AMS-Gruppe sowie 0,95 mm und 2,54 mm in der BMS-Gruppe. Hierbei konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Aufstellung der Mittelwerte findet sich in Tabelle 2.

#### **3.1.1.2 Proximale Referenzsegmente**

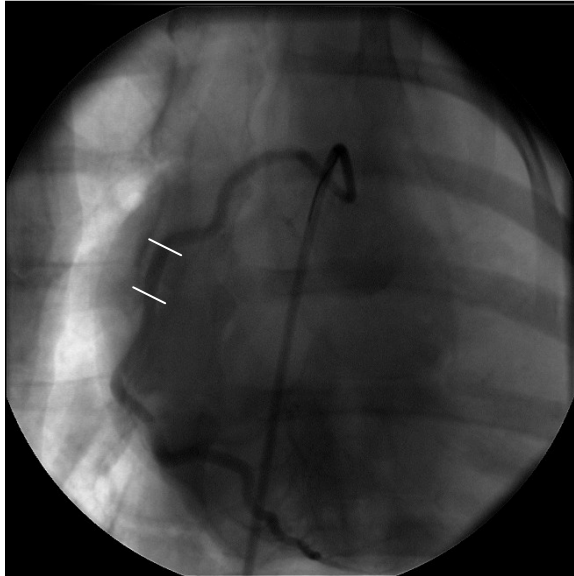
Auch die proximalen zehn Referenzabschnitte waren erwartungsgemäß nicht verändert und zeigten eine glatte Gefäßwand.

In den proximalen Referenzsegmente in der AMS-Gruppe lagen die Werte zwischen 1,82 mm und 2,74 mm. Die Werte der BMS-Gruppe schwankten zwischen 1,68 mm und 2,88 mm. Hierbei war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten zu erkennen. Die Mittelwerte können Tabelle 2 entnommen werden.

#### **3.1.1.3 Stentbereich**

Die AMS waren nach Implantation in der Fluoroskopie nicht direkt darzustellen (Abbildung 11). Die BMS waren abgrenzbar. Bei beiden Stents stellte sich das Lumen glatt berandet dar, Dissektionen, Stenosierungen oder akute Gefäßverschlüsse waren nicht zu erkennen.

Im Bereich des Stents betragen die Lumendiameter der AMS-Gruppe bei Implantation zwischen 2,07 mm und 2,76 mm und 1,81 und 2,90 mm für die BMS-Gruppe. Die Mittelwerte für beide Gruppen waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich und sind in Tabelle 2 dargestellt.



**Abbildung 11:** Koronarangiographie unmittelbar nach Implantation eines AMS in eine RCA. Der Stent (markiert durch die beiden weißen Striche) ist nicht abgrenzbar.

Stent	Bereich	N	Mittlerer Diameter $\pm$ SD [mm]
AMS	distale Referenz	7	1,93 $\pm$ 0,63
	Stentbereich	7	2,34 $\pm$ 0,30
	proximale Referenz	7	2,27 $\pm$ 0,37
BMS	distale Referenz	3	1,83 $\pm$ 0,81
	Stentbereich	3	2,31 $\pm$ 0,55
	proximale Referenz	3	2,45 $\pm$ 0,67

**Tabelle 2:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Lumendiameter in der QCA bei Implantation (N: Anzahl der untersuchten Gefäße, SD: Standardabweichung).

### 3.1.2 Intravaskulärer Ultraschall

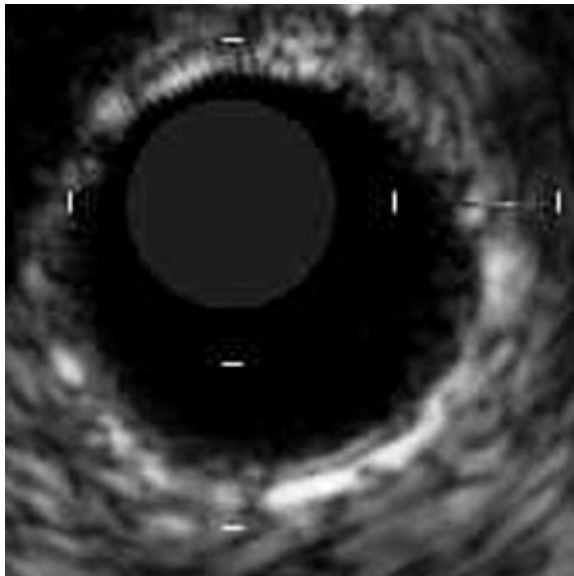
Ingesamt konnten zum Implantationszeitpunkt an zehn Gefäßen IVUS-Messungen durchgeführt werden.

#### 3.1.2.1 Distale Referenzsegmente

Die distalen Referenzsegmente zeigten die typische Darstellung der normalen arteriellen Gefäßwand mit echofreiem Lumen, signalschwachem Intima-Media-Komplex und signalreicher Adventitia (Abbildung 12).

Insgesamt konnten die distalen Referenzen bei sechs Gefäßen mit IVUS untersucht werden. Davon waren vier AMS und zwei BMS. In zwei Fällen befand sich ein Gefäßabgang im Bereich des Referenzsegmentes, so dass eine Messung hier nicht sinnvoll war. Bei zwei weiteren Gefäßen war die Bildqualität für eine genaue Auswertung nicht ausreichend.

Die Werte für die Lumenfläche betragen in der AMS-Gruppe zwischen 2,51 mm<sup>2</sup> und 9,17 mm<sup>2</sup>. In der BMS-Gruppe lagen sie zwischen 3,73 mm<sup>2</sup> und 5,64 mm<sup>2</sup>. Die Gefäßfläche zeigte Werte von 3,58 mm<sup>2</sup> bis 10,61 mm<sup>2</sup> in der AMS-Gruppe und 7,00 mm<sup>2</sup> bis 8,17 mm<sup>2</sup> in der BMS-Gruppe. Bei allen Variablen bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.



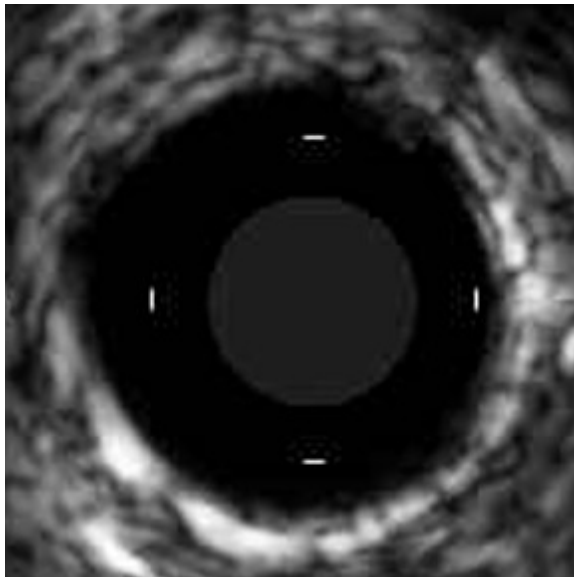
**Abbildung 12:** Normale Darstellung der arteriellen Gefäßwand im distalen Referenzsegment nach Implantation.

### 3.1.2.2 Proximale Referenzsegmente

Auch die proximalen Referenzsegmente zeigten die typische Darstellung der unveränderten Gefäßwand mit echofreiem Lumen, signalschwachem Intima-Media-Komplex und signalreicher Adventitia (Abbildung 13).

In allen zehn Gefäßen, in denen ein Stent implantiert wurde, konnten die proximalen Referenzsegmente mit IVUS vermessen werden. Die Lumendimensionen konnten dabei bei allen Referenzsegmenten bestimmt werden. Bei einem Segment waren die exakten Grenzen zwischen Media und Adventitia nicht sicher erkennbar, so dass lediglich neun Segmente bezüglich der Gefäßdimensionen evaluiert werden konnten.

Die Lumenflächen betragen zwischen 3,05 mm<sup>2</sup> und 8,65 mm<sup>2</sup> in der AMS- und 4,20 mm<sup>2</sup> und 8,84 mm<sup>2</sup> in der BMS-Gruppe. Die Gefäßfläche lag zwischen 3,62 mm<sup>2</sup> und 9,70 mm<sup>2</sup> für die AMS-Gruppe und 7,64 mm<sup>2</sup> und 11,00 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Für beide Variablen konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Tabelle 3 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen abgebildet.



**Abbildung 13:** Normale Darstellung der arteriellen Gefäßwand im proximalen Referenzsegment nach Implantation.

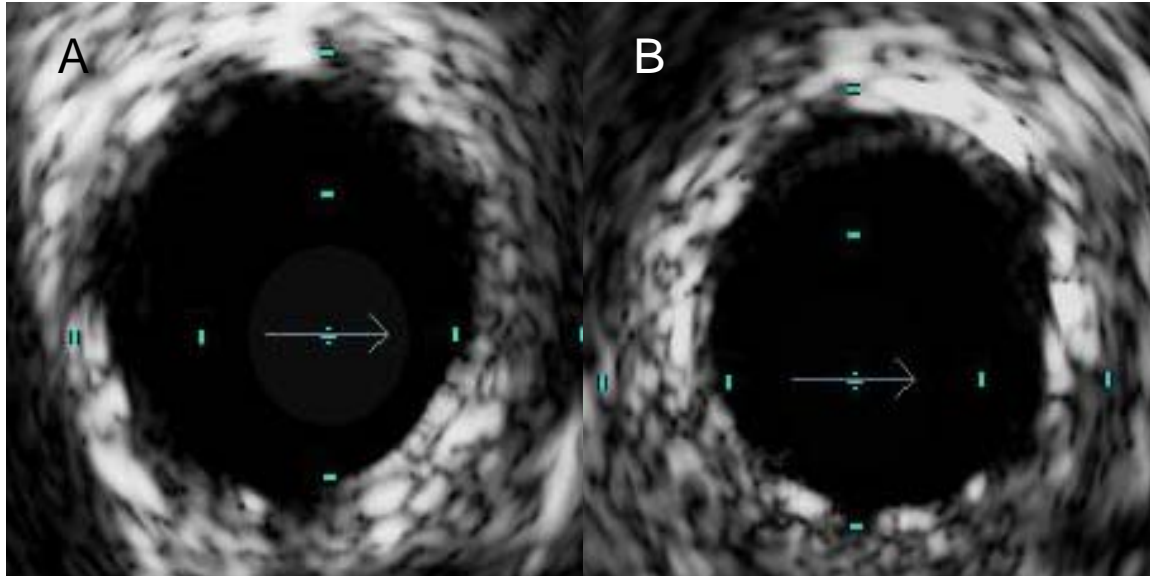
### 3.1.2.3 Stentbereich

Im Stentabschnitt zeigten die Wandbereiche ohne direkten Kontakt zu den Stentstreben ebenfalls die typischen Signalcharakteristika. Sowohl die Streben des AMS als auch die des BMS stellten sich echoreich mit dorsaler Schallauslöschung dar, ohne erkennbare Unterschiede in der Signalgebung (Abbildung 14).

Im Bereich des Stents konnten bei Implantation alle sieben AMS und die drei BMS untersucht werden. Dabei wurden zusätzlich zu den Lumen- und Gefäßdimensionen auch die Stentdimensionen (maximaler- und minimaler Stentdiameter, Stentfläche) vermessen.

In der AMS-Gruppe variierten die Werte für die Lumenfläche im Bereich von 5,24 mm<sup>2</sup> und 7,58 mm<sup>2</sup>. In der BMS-Gruppe lagen diese zwischen 5,14 mm<sup>2</sup> und 6,42 mm<sup>2</sup>. Die Stentflächen betragen zwischen 5,79 mm<sup>2</sup> und 8,72 mm<sup>2</sup> für die AMS- sowie 5,76 mm<sup>2</sup> und 7,10 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Bei Analyse der Gefäßflächen schwankten die Werte zwischen 7,63 mm<sup>2</sup> und 12,08 mm<sup>2</sup> für die AMS- sowie zwischen 7,98mm<sup>2</sup> und 9,67mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Signifikante Unterschiede fanden sich zwischen den Mittelwerten für

Lumenfläche, Stentfläche und Gefäßfläche ( $p < 0,001$ ). Hier wurden jeweils für den AMS größere Werte gemessen. Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 3 entnommen werden.



**Abbildung 14:** Darstellung des AMS (A) und des BMS (B) unmittelbar nach Implantation. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in den Signalcharakteristika.

Stent	Bereich	Parameter	N	Mittelwert $\pm$ SD
AMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	4	2,71 $\pm$ 0,68
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	6,04 $\pm$ 2,73
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	7,41 $\pm$ 2,90
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	7	2,88 $\pm$ 0,22
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	7	6,55 $\pm$ 0,97
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	7	7,24 $\pm$ 1,16
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	7	9,82 $\pm$ 1,65
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	7	2,94 $\pm$ 0,46
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	7	6,96 $\pm$ 1,90
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		7	8,18 $\pm$ 2,14	
BMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	2	2,42 $\pm$ 0,36
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	2	4,69 $\pm$ 1,35
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	2	7,56 $\pm$ 0,83
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	3	2,71 $\pm$ 0,15
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	5,79 $\pm$ 0,64
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	6,31 $\pm$ 0,70
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	8,79 $\pm$ 0,85
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	3	2,86 $\pm$ 0,52
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	6,59 $\pm$ 2,32
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		3	9,40 $\pm$ 1,68	

**Tabelle 3:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Lumen-, Stent- und Gefäßdimensionen im IVUS bei Implantation (N: Anzahl der Gefäße, SD: Standardabweichung).

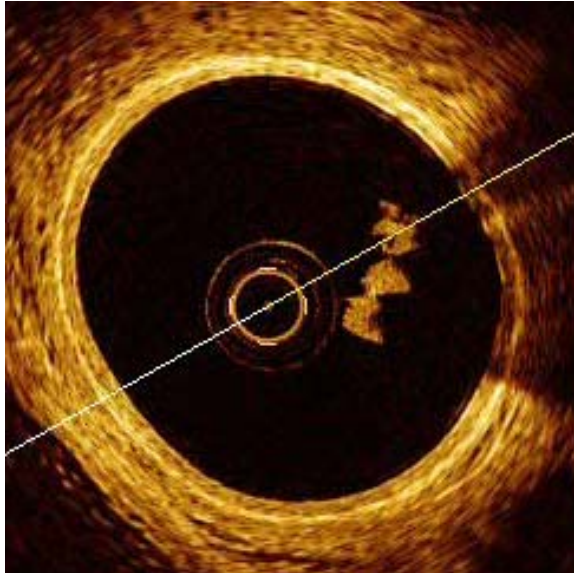
### 3.1.3 Optische Kohärenztomographie

Im Rahmen der Implantation konnte die OCT-Untersuchung lediglich bei zwei Gefäßen durchgeführt werden. Eines enthielt einen AMS, das andere einen BMS. Zwei der Versuchstiere entwickelten bei der Okklusion des Gefäßes Kammerflimmern, welches nur bei einem Tier erfolgreich terminiert werden konnte. Das andere Tier verstarb. Daher wurde von weiteren OCT-Untersuchungen bei der Implantation abgesehen, um den Gesamterfolg der Versuchsreihe nicht zu gefährden.

#### 3.1.3.1 Distale Referenzsegmente

Die nicht behandelten Gefäßabschnitte zeigten den typischen Gefäßwandaufbau in der OCT mit signalreicher dünner Intima, signalarmer Media und signalreicherer Adventitia (Abbildung 15).

Die distalen Referenzsegmente konnten nur bei einem, mit einem AMS versehenen Gefäß untersucht werden. Bei dem anderen Gefäß war die Bildqualität für eine genaue Beurteilung nicht ausreichend. Dabei wurden sowohl die Lumen- als auch die Gefäßwanddimensionen ermittelt. Die Lumenfläche betrug  $2,70 \text{ mm}^2$  und die Gefäßfläche maß  $3,70 \text{ mm}^2$ .



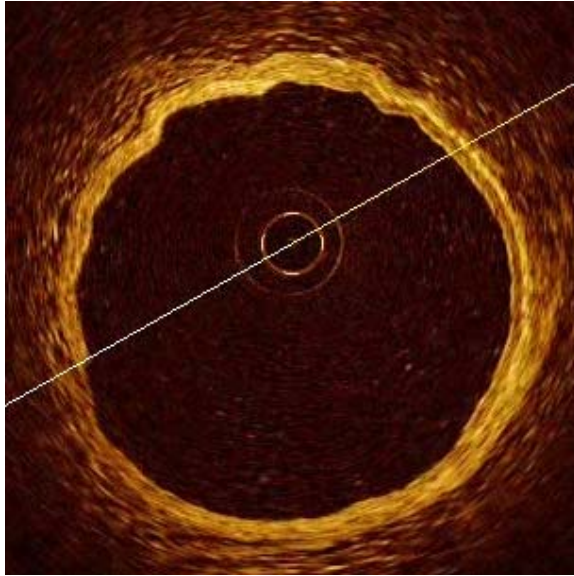
**Abbildung 15:** Normale Darstellung der Dreischichtung der arteriellen Gefäßwand im distalen Referenzsegment nach Implantation. Im Lumen ist Thrombusmaterial zu erkennen.

### **3.1.3.2 Proximale Referenzsegmente**

Auch die proximalen Referenzgefäße wiesen die bereits beschriebenen normalen Signalcharakteristika auf (Abbildung 16).

Die proximale Referenz konnte nur bei einem BMS untersucht werden. Die Darstellungsqualität im anderen Fall war für eine Auswertung nicht ausreichend. Die Lumenfläche betrug  $5,66 \text{ mm}^2$ , die Gefäßfläche  $6,43 \text{ mm}^2$ .



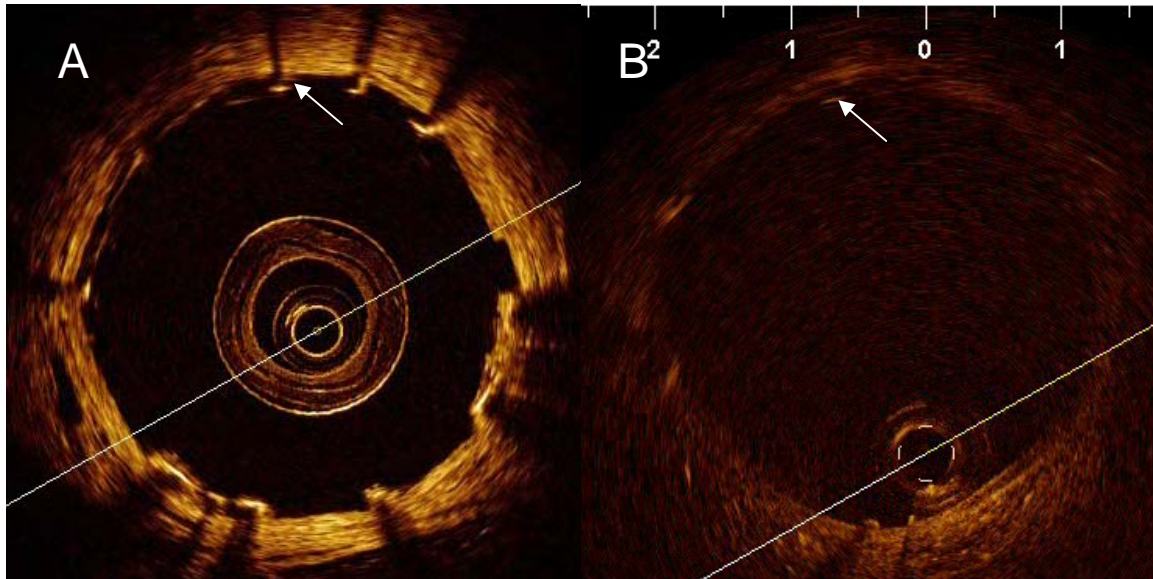


**Abbildung 16:** Normale Darstellung der Dreischichtung der arteriellen Gefäßwand im proximalen Referenzsegment nach Implantation.

### 3.1.3.3 Stentbereich

Die Gefäßwandabschnitte zwischen den einzelnen Stentstreben stellten sich bei AMS und BMS gleich dar, auch wenn die Aufnahmen im Bereich des BMS von relativ schlechter Qualität waren. Die Streben des AMS erschienen etwas dicker als die des BMS, beide waren jedoch scharf begrenzt. In beiden Fällen zeigte sich eine schmalstreifige Signalauslöschung hinter den Streben. Sowohl beim AMS als auch beim BMS war eine unvollständige Apposition des Stents erkennbar, welche sich im IVUS nicht darstellte (Abbildung 17).

Die OCT-Analyse der Stentsegmente konnte bei den beiden untersuchten Stents komplett durchgeführt werden. Die Messwerte für die Lumenfläche bewegten sich zwischen 6,02 mm<sup>2</sup> und 7,0 mm<sup>2</sup> für den AMS und von 5,01 mm<sup>2</sup> bis 5,7 mm<sup>2</sup> für den BMS. Die Werte für die Stentflächen betragen zwischen 6,28 mm<sup>2</sup> und 7,19 mm<sup>2</sup> sowie 5,2 mm<sup>2</sup> und 6,01 mm<sup>2</sup> für die AMS und BMS. Für die Gefäßfläche zeigten die Messungen Werte zwischen 7,93 mm<sup>2</sup> bis 9,06 mm<sup>2</sup> für den AMS und 6,01 mm<sup>2</sup> bis 8,12 mm<sup>2</sup> für den BMS. Die Übersicht über die Mittelwerte findet sich in Tabelle 4.



**Abbildung 17:** Darstellung des AMS (A) und des BMS (B) unmittelbar nach Implantation. Die Bildqualität bei Darstellung des BMS war schlecht. Die Streben des AMS stellten sich dicker dar. Eine unvollständige Apposition war bei beiden Stents zu erkennen (Pfeil).

Stent	Bereich	Parameter	N	Mittelwert
AMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	1	1,85
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	2,70
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	3,70
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	1	2,86
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	6,43
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	6,67
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		1	8,54	
BMS	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	1	2,66
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	5,56
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	5,74
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	7,04
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	1	2,63
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	5,66
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		1	6,43	

**Tabelle 4:** Mittelwerte der Lumen-, Stent- und Gefäßdimensionen in der OCT bei Implantation. Da jeweils nur ein Stent pro Gruppe ausgewertet werden konnte, wurde die Standardabweichung nicht berechnet (N: Anzahl der Gefäße).

## **3.2 Explantation**

Nach vier Wochen konnte bei allen drei verbleibenden Tieren eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Dabei wurden bei sieben von neun Gefäßen eine IVUS- und eine OCT-Untersuchung durchgeführt, vier der Gefäße enthielten einen AMS, drei einen BMS. In einem Gefäß konnte der Stent nicht dargestellt werden, da das Gefäß im Bereich des AMS verschlossen war. In dem anderen nicht untersuchten Gefäß war kein Stent implantiert worden, da das Tier nach Implantation von zwei Stents in die anderen Koronargefäße Kammerflimmern entwickelt hatte. Nach der Kontrolluntersuchung wurden die Tiere euthanasiert und die Organe zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

### **3.2.1 Koronarangiographie**

Bei Explantation konnten bei den verbliebenen drei Versuchstieren in jedem Gefäß, das mit einem Stent versehen war, eine Analyse der Koronarangiographien von den distalen und proximalen Referenzsegmenten sowie von dem gestenteten Bereich durchgeführt werden. Die Angiographie des nach Implantation verschlossenen Gefäßes, für das bei Explantation keine IVUS- oder OCT-Daten vorlagen, wurde nicht ausgewertet.

#### **3.2.1.1 Distale Referenzsegmente**

Auch bei Explantation waren die distalen Referenzsegmente erwartungsgemäß glatt berandet und zeigten keine Lumenschwankungen.

Die gemittelten Lumendiameter der distalen Referenzsegmente der AMS-Gruppe schwankten zwischen 2,02 mm und 2,84 mm. Die gemittelten Werte für die BMS-Gruppe betragen zwischen 1,47 mm und 2,40 mm. Im Mittel lagen bei der Explantation die Werte für die AMS- höher als die Werte der BMS-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,036$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 5 abgebildet.

#### **3.2.1.2 proximale Referenzsegmente**

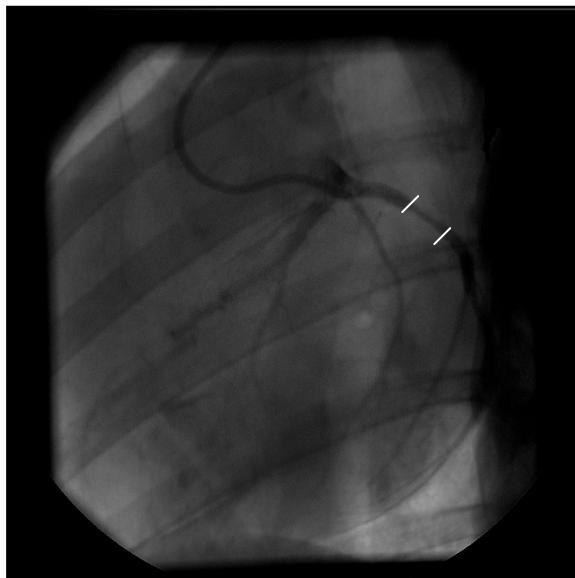
Die proximalen Referenzabschnitte stellten sich ebenso wie die distalen im Vergleich zur Voruntersuchung unverändert dar.

Die gemittelten Werte der proximalen Referenzsegmente bei Explantation lagen zwischen 1,85 mm und 3,48 mm in der AMS-Gruppe sowie zwischen 2,44 mm und 2,71 mm für die BMS-Gruppe. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen können der Tabelle 5 entnommen werden.

### 3.2.1.3 Stentbereich

Die AMS waren im Gegensatz zu den BMS in der Fluoroskopie nicht zu erkennen. Das Lumen im Stentbereich war stets glatt berandet. Teilweise zeigte sich im Stentbereich eine Obstruktion des Lumens sowohl bei AMS als auch BMS (Abbildung 18). Die Ursachen der Obstruktionen waren in der Angiographie erwartungsgemäß nicht zu erkennen.

Für die AMS-Gruppe betragen die gemittelten Werte zwischen 1,66 mm und 2,62 mm. In der BMS-Gruppe lagen die Werte zwischen 2,11 mm und 2,38 mm. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bezüglich der Mittelwerte nicht gefunden werden. Diese sind in Tabelle 5 dargestellt.



**Abbildung 18:** Koronarangiographie vier Wochen nach Implantation eines BMS in den RCX. Im Bereich des Stents (markiert durch weiße Striche) ist eine Stenose zu erkennen.

Stent	Bereich	N	Mittlerer Diameter $\pm$ SD [mm]
AMS	distale Referenz	4	2,44 $\pm$ 0,34
	Stentbereich	4	2,20 $\pm$ 0,43
	proximale Referenz	4	2,94 $\pm$ 0,74
BMS	distale Referenz	3	2,06 $\pm$ 0,51
	Stentbereich	3	2,25 $\pm$ 0,14
	proximale Referenz	3	2,59 $\pm$ 0,14

**Tabelle 5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Lumendiameter in der QCA bei Explantation (N: Anzahl der Gefäße, SD: Standardabweichung).

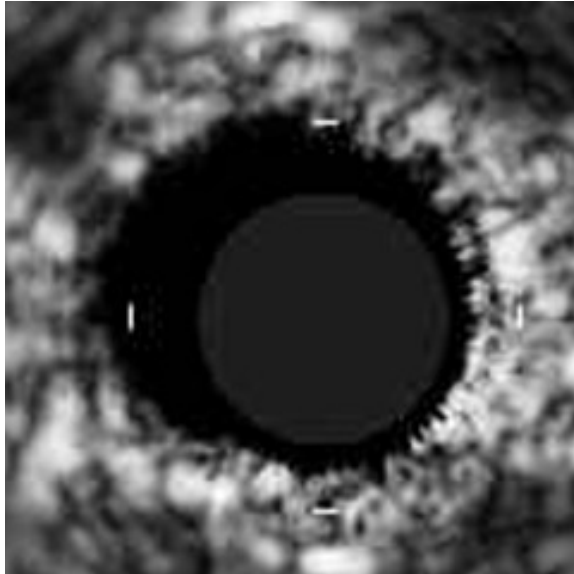
### 3.2.2 Intravaskulärer Ultraschall

Bei der Explantation wurden insgesamt sieben Gefäße mittels IVUS untersucht. Ein Gefäß, in welches ein AMS implantiert worden war, stellte sich nun verschlossen dar. Deshalb konnte bei der Explantation dieses Gefäß nicht sondiert werden konnte. Bei einem weiteren Gefäß war kein Stent implantiert worden. Die Mittelwerte der jeweiligen Messungen sind in Tabelle 6 einzusehen.

#### 3.2.2.1 Distale Referenzsegmente

Die distalen Referenzsegmente konnten komplett bei den vier AMS und drei BMS erfasst werden. Sie zeigten keinerlei Veränderungen im Vergleich zur Voruntersuchung und stellten sich mit den üblichen Signalcharakteristika dar (Abbildung 19).

Die gemittelten Werte für die Lumenfläche lagen zwischen 5,75 mm<sup>2</sup> und 9,34 mm<sup>2</sup> für die AMS-Gruppe und 2,44 mm<sup>2</sup> und 4,72 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Für die Gefäßfläche konnten Werte zwischen 7,05 mm<sup>2</sup> und 11,06 mm<sup>2</sup> für die AMS- und 3,65 mm<sup>2</sup> und 6,31 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe ermittelt werden. Hierbei zeigte die AMS-Gruppe im Vergleich zur BMS-Gruppe im Mittel höhere Werte ( $p = 0,044$ ). Die Messwerte sind in Tabelle 6 dargestellt.

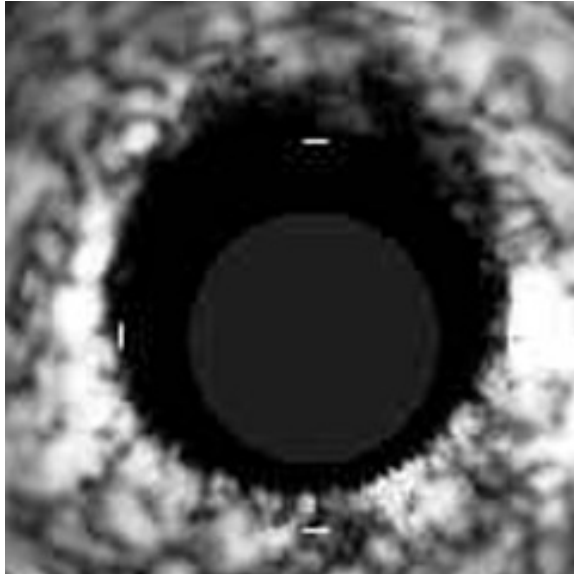


**Abbildung 19:** Normale Darstellung der arteriellen Gefäßwand im distalen Referenzsegment vier Wochen nach Implantation.

### **3.2.2.2 Proximale Referenzsegmente**

Die proximalen Referenzsegmente wurden ebenfalls bei allen sieben Gefäßen vollständig erfasst. Auch hier zeigten sich keine Veränderungen vier Wochen nach Implantation (Abbildung 20).

Die gemittelten Werte der Lumenflächen variierten für die vermessenen Referenzsegmente zwischen 7,53 mm<sup>2</sup> und 9,59 mm<sup>2</sup> in der Gruppe der AMS sowie zwischen 3,85 mm<sup>2</sup> und 8,81 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Die Gefäßflächen lagen zwischen 8,94 mm<sup>2</sup> und 11,47 mm<sup>2</sup> für die AMS und zwischen 4,66 mm<sup>2</sup> und 10,44 mm<sup>2</sup> für die BMS. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht gefunden werden. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen.



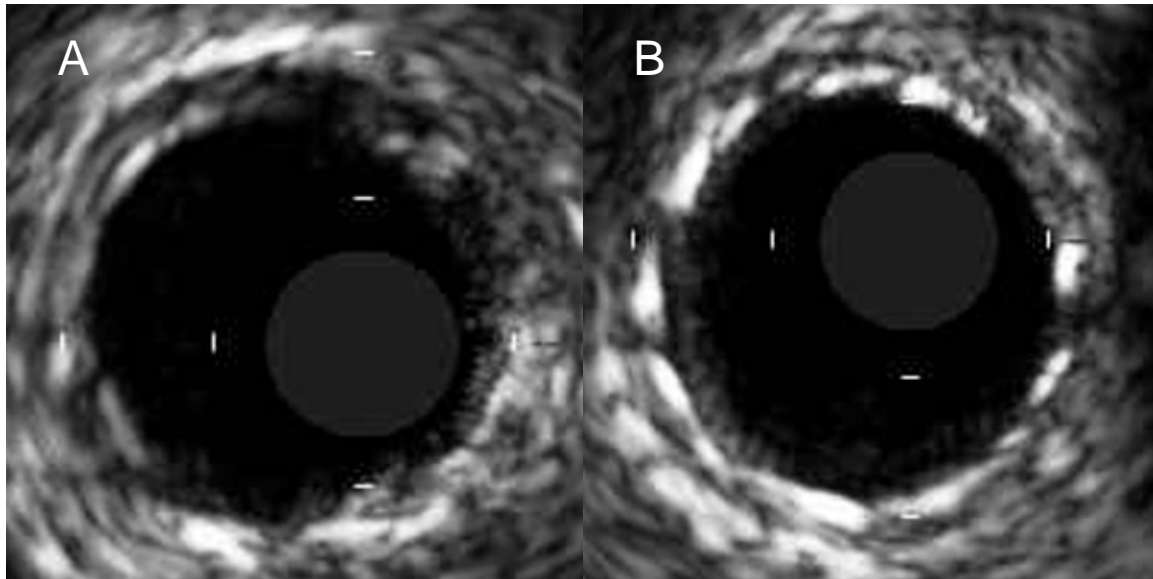
**Abbildung 20:** Normale Darstellung der arteriellen Gefäßwand im proximalen Referenzsegment vier Wochen nach Implantation.

### 3.2.2.3 Stentbereich

Die Stentsegmente konnten ebenfalls bei allen vier mit AMS und den drei mit BMS versehenen Gefäßen ausgewertet werden. Hier wurde wie bei Implantation neben der Lumen- und Gefäßfläche ebenfalls die Stentfläche bestimmt.

Die BMS kamen unverändert zu Darstellung. Die Streben des AMS erschienen in Folge der Degradation wesentlich undeutlicher als direkt nach Implantation und waren teilweise nicht mehr von der Gefäßwand abgrenzbar. Die dorsale Signalauslöschung war geringer. Eine ausgeprägte Neointimabildung war nicht sicher zu erkennen, die Vollständigkeit der Endothelialisierung war nicht beurteilbar (Abbildung 21).

Die gemittelte Lumenfläche betrug zwischen 4,46 mm<sup>2</sup> und 5,50 mm<sup>2</sup> bei der Gruppe der AMS und 5,72 mm<sup>2</sup> und 6,27 mm<sup>2</sup> bei der Gruppe der BMS. Die Stentfläche lag zwischen 5,74 mm<sup>2</sup> und 6,12 mm<sup>2</sup> bei der AMS-Gruppe und 5,95 mm<sup>2</sup> und 7,11 mm<sup>2</sup> für die BMS-Gruppe. Die Gefäßfläche schließlich zeigte Werte zwischen 8,06 mm<sup>2</sup> und 9,19 mm<sup>2</sup> sowie 8,38 mm<sup>2</sup> und 9,96 mm<sup>2</sup> für die AMS- und BMS-Gruppe. Als einziger Wert war hier die Lumenfläche bei den AMS signifikant geringer als bei den BMS ( $p = 0,043$ ). Bei den übrigen Parametern waren die Unterschiede nicht signifikant. Eine Übersicht der Werte zeigt Tabelle 6.



**Abbildung 21:** Darstellung des AMS (A) und des BMS (B) vier Wochen nach Implantation. Die Streben des Magnesiumstents sind teilweise nur noch schwach zu erkennen. Der BMS erscheint unverändert.

Stent	Bereich	Parameter	N	Mittelwert
AMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	4	3,07 ± 0,37
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	7,48 ± 1,81
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	8,92 ± 1,94
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	4	2,54 ± 0,12
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	5,10 ± 0,45
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	5,93 ± 0,20
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	8,54 ± 0,57
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	4	3,35 ± 0,18
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	8,79 ± 0,89
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		4	10,22 ± 1,03	
BMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	3	2,08 ± 0,34
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	3,46 ± 1,16
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	4,54 ± 1,53
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	3	2,74 ± 0,07
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	5,91 ± 0,31
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	6,36 ± 0,65
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	8,96 ± 0,87
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	3	2,65 ± 0,61
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	5,71 ± 2,70
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		3	6,71 ± 3,24	

**Tabelle 6:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Lumen-, Stent- und Gefäßdimensionen im IVUS bei Implantation (N: Anzahl der Gefäße, SD: Standardabweichung).



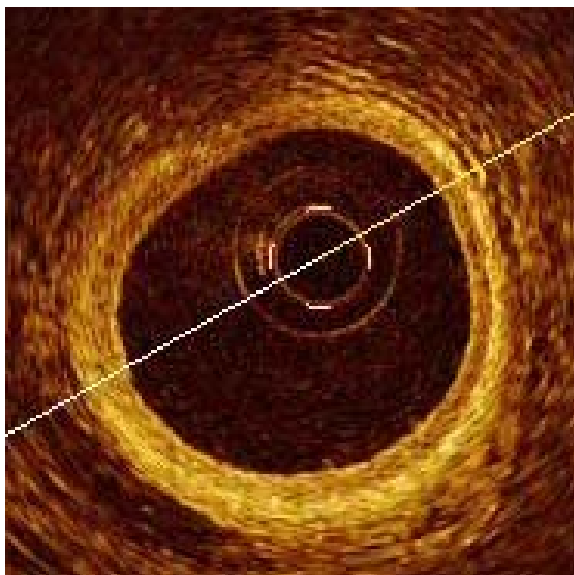
### 3.2.3 Optische Kohärenztomographie

Mit der OCT konnten ebenfalls die vier AMS und drei BMS vollständig untersucht werden. Aufgrund mangelhafter Bildqualität konnten jedoch nicht in allen Gefäßen die proximalen und distalen Referenzsegmente dargestellt werden. Die Ursachen hierfür lagen bei den distalen Referenzen in einer teilweise unvollständigen Evakuierung des Blutes (N = 3), einer exzentrischen Lage der OCT-Sonde (N = 1) sowie einer fehlerhaften Platzierung der Sonde (N = 2). Bei einer proximalen Referenz war die Reichweite des OCT-Signals nicht ausreichend.

#### 3.2.3.1 Distale Referenzsegmente

Die distalen Referenzsegmente konnten in auswertbarer Qualität nur bei einem Gefäß mit BMS erfasst werden. Es zeigte sich keine Änderung in Vergleich zur Voruntersuchung (Abbildung 22). Für die Gruppe der AMS konnte kein Referenzsegment in ausreichender Qualität untersucht werden.

Die mittlere Lumenfläche der distalen Referenz des BMS betrug hier 1,14 mm<sup>2</sup>, die Gefäßfläche 1,76 mm<sup>2</sup>.

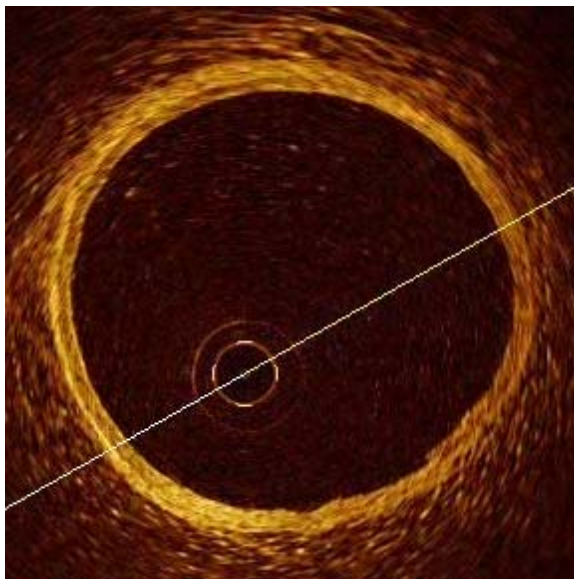


**Abbildung 22:** Normale Darstellung der Dreischichtung der arteriellen Gefäßwand im distalen Referenzsegment vier Wochen nach Implantation.

### 3.2.3.2 Proximale Referenzsegmente

Die proximalen Referenzsegmente konnten bei drei AMS und drei BMS Stents dargestellt werden. Bei dem vierten AMS war die Qualität der Aufnahmen für eine exakte Auswertung nicht ausreichend. Auch hier war erwartungsgemäß keine Änderung im Verlauf zu erkennen, die Wand zeigte die typischen Signalcharakteristika (Abbildung 23).

Die Lumenfläche betrug  $7,55 \text{ mm}^2$  bis  $10,56 \text{ mm}^2$  für die AMS-Gruppe und  $2,88 \text{ mm}^2$  bis  $9,16 \text{ mm}^2$  für die BMS-Gruppe. Die Gefäßfläche variierte zwischen  $9,01 \text{ mm}^2$  und  $12,16 \text{ mm}^2$  für die AMS- und zwischen  $3,06 \text{ mm}^2$  und  $10,08 \text{ mm}^2$  in der BMS-Gruppe. Eine Aufstellung der Werte zeigt Tabelle 7.



**Abbildung 23:** Normale Darstellung der Dreischichtung der arteriellen Gefäßwand im proximalen Referenzsegment vier Wochen nach Implantation.

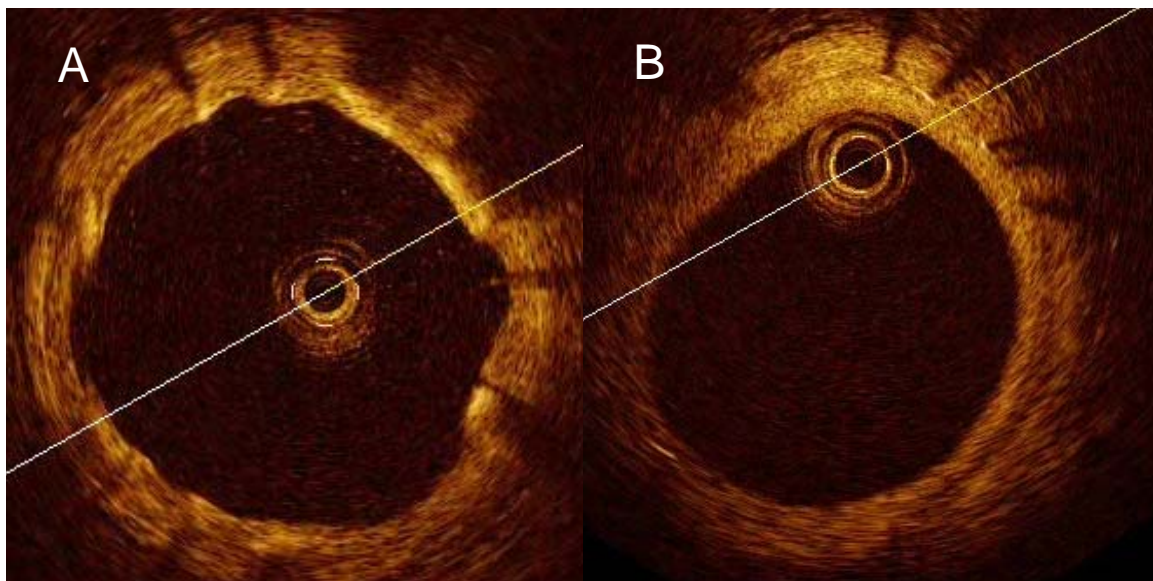
### 3.2.3.3 Stentbereich

Der Stentbereich konnte bei allen sieben Gefäßen in ausreichender Qualität dargestellt werden. Die Gefäßfläche konnte jedoch nur bei insgesamt fünf Stents, davon ein BMS und vier AMS analysiert werden. Bei zwei BMS war die Eindringtiefe der OCT nicht ausreichend, um die Gefäßwanddimensionen exakt zu erfassen.

Der BMS erschien insgesamt unverändert, die Streben bildeten sich weiterhin als dünner, reflexreicher Streifen mit schmalbandiger, ausgeprägter, dorsaler Signalauslöschung ab. Die Formation der Neointima war deutlicher zu erkennen als im IVUS, die Streben waren vollständig endothelialisiert. Der AMS erschien deutlich verändert. Die Streben waren teils verplumpt, dunkler und diffuser als zum Zeitpunkt der Implantation mit teilweiser breiter

Signalauslöschung. Einige waren schmal, kaum von der Gefäßwand abzugrenzen und zeigten nur eine geringe Auslöschung des Signals hinter der Strebe. Eine Bedeckung der Streben mit Endothel war nicht immer zu erkennen (Abbildung 24).

Die gemittelte Lumenfläche lag zwischen 3,68 mm<sup>2</sup> und 5,63 mm<sup>2</sup> in der AMS-Gruppe sowie zwischen 1,97 mm<sup>2</sup> und 6,29 mm<sup>2</sup> in der BMS-Gruppe. Die Stentflächen betragen 3,98 mm<sup>2</sup> bis 6,55 mm<sup>2</sup> sowie 5,73 mm<sup>2</sup> bis 7,64 mm<sup>2</sup> in der AMS- und BMS-Gruppe. Die Gefäßfläche variierte zwischen 6,30 mm<sup>2</sup> und 9,63 mm<sup>2</sup> in der AMS-Gruppe und betrug bei der einzig auswertbaren Gefäßfläche in der BMS-Gruppe 10,06 mm<sup>2</sup>. Die Mittelwerte der jeweiligen Messwerte sind in Tabelle 7 aufgeführt.



**Abbildung 24:** Darstellung des AMS (A) und des BMS (B) vier Wochen nach Implantation. Die Streben des AMS stellen sich plumper und insgesamt undeutlicher dar als bei Implantation. Die dorsale Signalauslöschung ist teilweise ausgeprägter, teilweise kaum noch vorhanden. Die Streben des BMS erscheinen unverändert. Eine Neointimabildung ist deutlich zu erkennen.

Stent	Bereich	Parameter	N	Mittelwert ± SD
AMS	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	4	2,47 ± 0,29
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	4,84 ± 0,88
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	5,61 ± 1,12
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	4	8,44 ± 1,58
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	3	3,43 ± 0,30
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	9,42 ± 1,63
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]		3	11,07 ± 1,77	
BMS	distale Referenz	Lumendiameter [mm]	1	1,20
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	1,14
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	1,76
	Stentbereich	Lumendiameter [mm]	3	2,18 ± 0,63
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	3,96 ± 2,18
		Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	6,46 ± 1,03
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	1	10,06
	proximale Referenz	Lumendiameter [mm]	3	2,52 ± 0,80
		Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	5,33 ± 3,36
		Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	3	6,52 ± 3,93

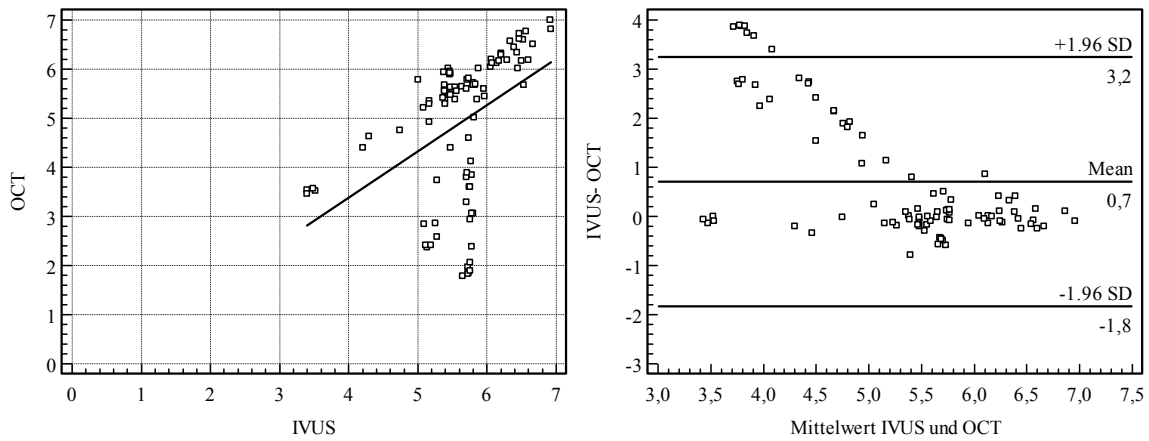
**Tabelle 7:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Lumen-, Stent- und Gefäßdimensionen in der OCT bei Explantation. Bei Parametern, die nur in einem Gefäß bestimmt werden konnten, wurde keine Standardabweichung berechnet (N: Anzahl der Gefäße, SD: Standardabweichung).

### 3.3 Korrelation der verschiedenen Methoden

#### 3.3.1 Vergleich der IVUS- und OCT-Messungen

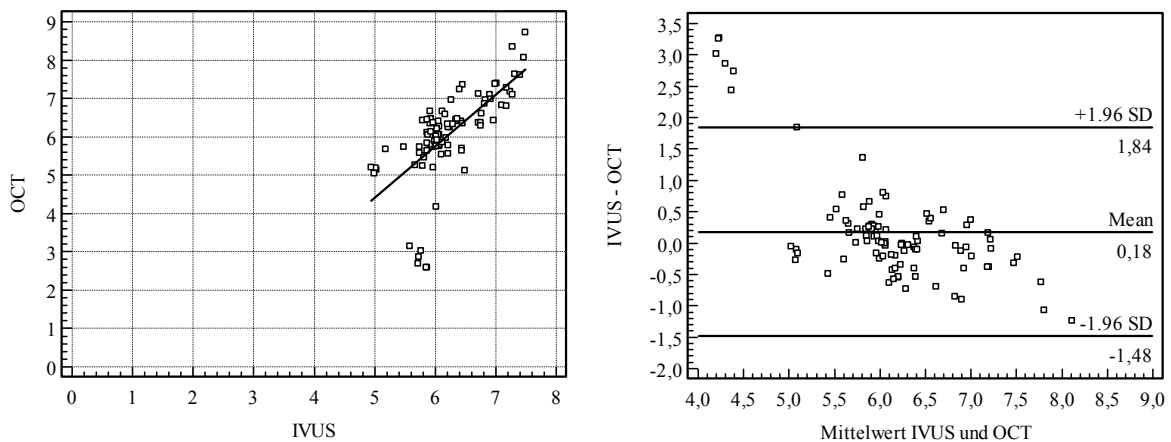
Zum Vergleich der IVUS- und OCT-Messungen wurden die Parameter Lumenfläche, Stentfläche und Gefäßfläche analysiert. Dabei fanden jedoch nur die Stentsegmente Eingang in die Analyse, da aufgrund von Gefäßspasmen der proximalen und distalen Referenzstrecken hier keine sinnvolle Korrelation zu erwarten war. Insgesamt wurden hierzu für die Lumenfläche 93 Wertepaare, für die Stentfläche 97 und für die Gefäßfläche 75 Wertepaare analysiert.

Für die Lumenfläche fand sich eine signifikante aber nur mäßige Korrelation der Messwerte mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,44$ . In der Bland-Altman Analyse lagen die Messwerte der OCT im Mittel  $0,71 \pm 1,30 \text{ mm}^2$  unter den Werten des IVUS. Der zugehörige Bland-Altman-Plot ist in Abbildung 25 dargestellt.



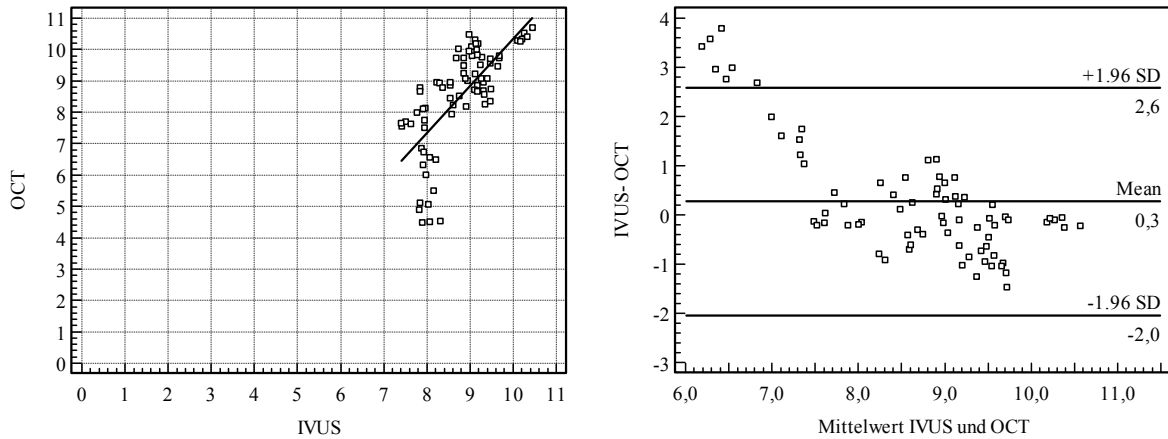
**Abbildung 25:** Korrelationsgraphik und Bland-Altman-Plot der Lumenflächen IVUS-OCT.

Die Messwerte für die Stentfläche zeigten eine signifikante ( $p < 0,001$ ) und deutlich bessere Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,67$ . Auch hier waren die Werte des OCT im Mittel niedriger als die Werte des IVUS. Die mittlere Abweichung betrug  $0,18 \pm 0,85 \text{ mm}^2$ . Diesen Sachverhalt zeigt Abbildung 26.



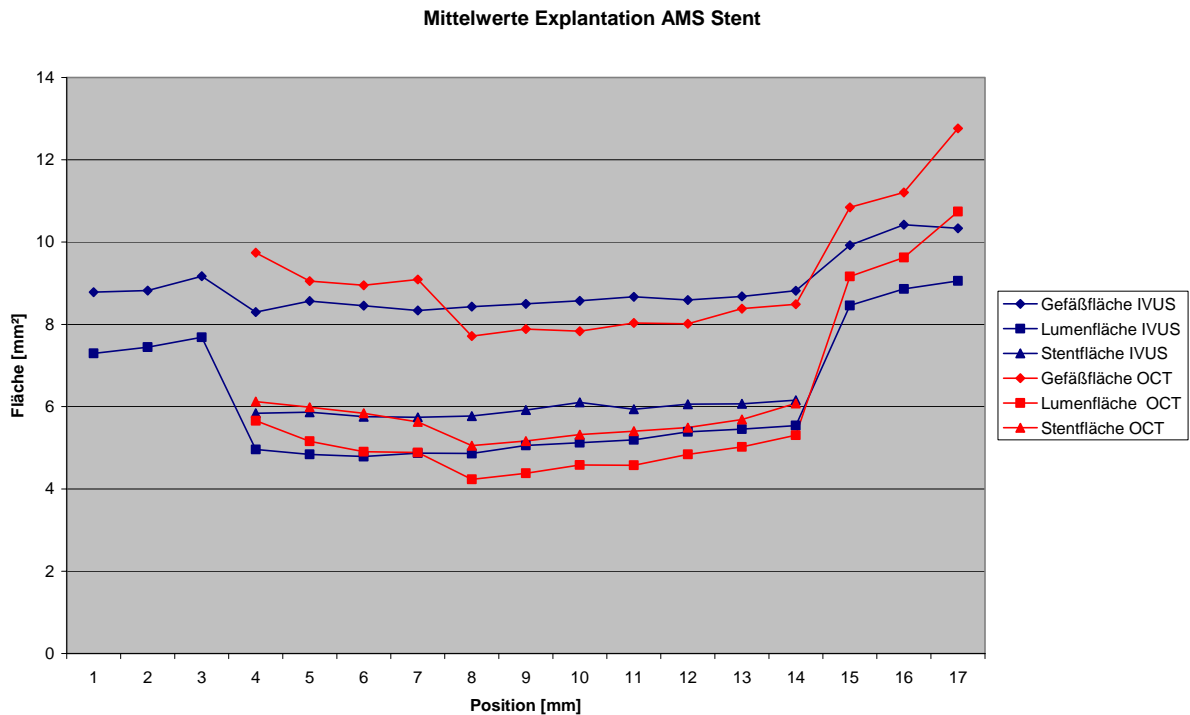
**Abbildung 26:** Korrelationsgraphik und Bland-Altman-Plot der Stentflächen IVUS-OCT.

Die Gefäßfläche wies eine mäßig gute und statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,71$  auf. Bei diesen Messungen zeigte die OCT ebenfalls im Mittel kleinere Werte als der IVUS. Die mittlere Abweichung lag bei  $0,27 \pm 1,18 \text{ mm}^2$ . Die Werte können der Abbildung 27 entnommen werden.

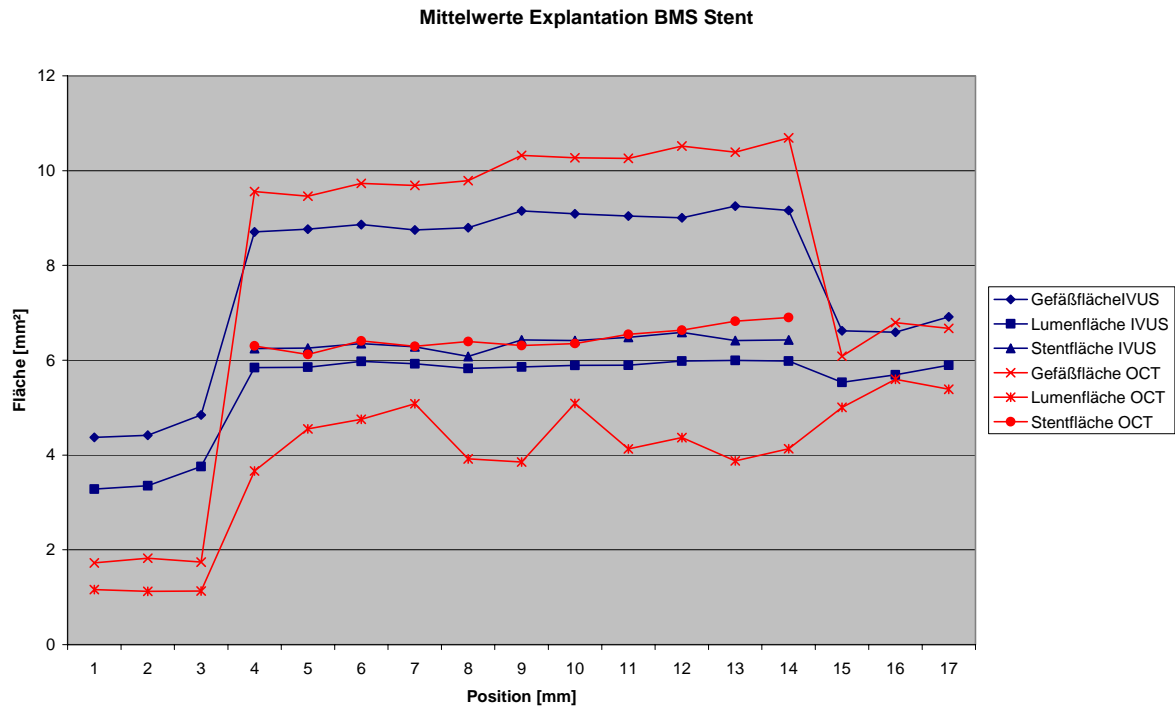


**Abbildung 27:** Korrelationsgraphik und Bland-Altman-Plot der Gefäßflächen IVUS-OCT.

Die Abbildung 28 und 29 zeigen die Mittelwerte der IVUS- und OCT-Messungen in den AMS und BMS bei Explantation in longitudinaler Darstellung. Die Abbildungen 35 - 51 im Appendix stellen die IVUS- und OCT-Messungen der einzelnen Gefäße bei Implantation und Explantation im longitudinalen Verlauf dar.



**Abbildung 28:** Mittelwerte der AMS Stents bei Explantation. Hier sind nur Querschnittsflächen berücksichtigt, die mit OCT und IVUS ausgewertet werden konnten.

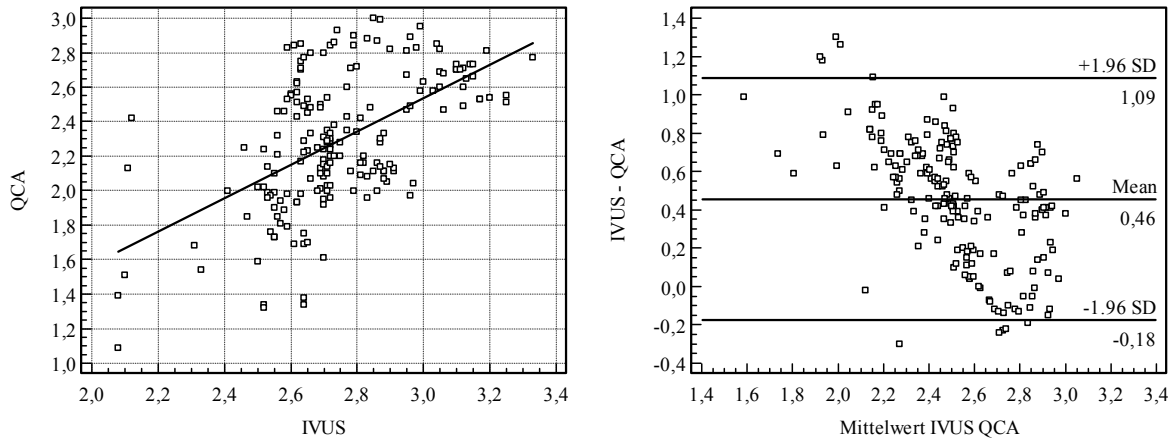


**Abbildung 29:** Mittelwerte der BMS Stents bei Explantation. Hier sind nur Querschnittsflächen berücksichtigt, die mit OCT und IVUS ausgewertet werden konnten.

### 3.3.2 Vergleich der IVUS- und QCA-Messungen

Die Werte der QCA wurden mit den durchschnittlichen Gefäßdiametern im IVUS an der jeweiligen Querschnittsfläche verglichen.

Hierbei konnten 187 korrespondierende Wertepaare gefunden werden. Es zeigte sich hier eine statistisch signifikante ( $p < 0,001$ ) mäßige Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,55$ . Die Werte der QCA waren dabei im Mittel um  $0,46 \pm 0,32\text{mm}$  kleiner als die entsprechenden Werte des IVUS. Hierbei waren nur sehr wenige Extremwerte zu erkennen. Den zugehörigen Bland-Altman-Plot zeigt Abbildung 30.

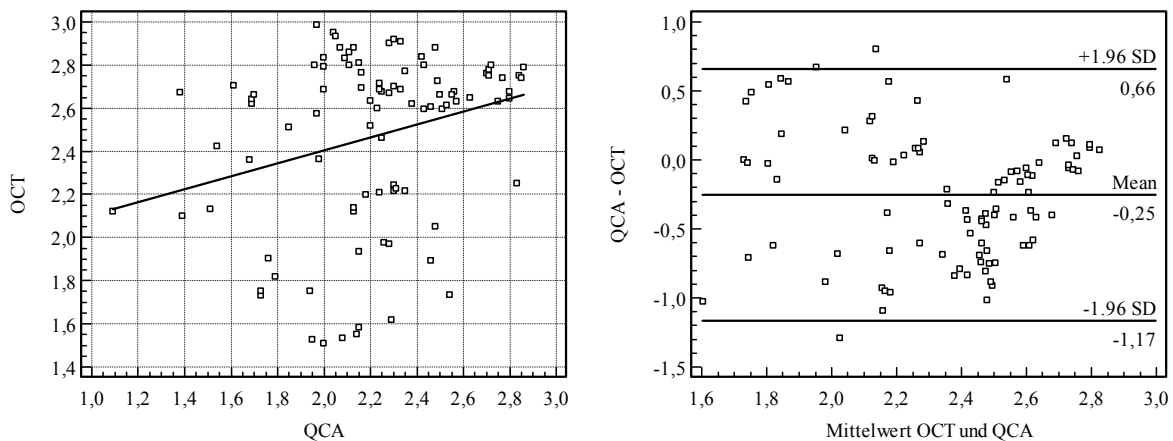


**Abbildung 30:** Korrelationsgraphik und Bland-Altman-Plot der Lumendiameter IVUS-QCA.

### 3.3.3 Vergleich der OCT- und QCA-Messungen

Für den Vergleich der OCT und QCA Messungen wurde analog zum IVUS auch der mittlere Diameter an der jeweiligen Querschnittsfläche benutzt.

Ingesamt konnten 93 übereinstimmende Wertepaare analysiert werden. Die Korrelation zwischen den beiden Werten war zwar signifikant ( $p < 0.05$ ) jedoch gering ( $r = 0,29$ ). In Abbildung 31 ist der entsprechende Bland-Altman-Plot abgebildet.



**Abbildung 31:** Korrelationsgraphik und Bland-Altman-Plot der Lumendiameter OCT-QCA.



### 3.3.4 Vergleich der Varianzen

Im Bereich der Stents wurden die Varianzen der einzelnen Untersuchungsmethoden IVUS, OCT und QCA miteinander verglichen. Als Parameter wurden hier die Lumenfläche, die Stentfläche, die Gefäßfläche und der mittlere Lumendiameter benutzt. Die Übersicht über die erhaltenen Resultate findet sich in Tabelle 8.

Insgesamt zeigt sich, dass der IVUS im Trend in allen Parametern die geringste Varianz aufweist. Die Varianz nimmt bei den Flächen von der Lumenfläche über die Stentfläche zur Gefäßfläche zu. Beim Gefäßdiameter weist ebenfalls der IVUS die niedrigste Varianz auf, gefolgt vom OCT und der QCA. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Parameter	Varianz
IVUS Lumendiameter (mm)	0,07
IVUS Lumenfläche (mm <sup>2</sup> )	0,31
IVUS Stentfläche (mm <sup>2</sup> )	0,34
IVUS Gefäßfläche (mm <sup>2</sup> )	0,38
OCT Lumendiameter (mm)	0,14
OCT Lumenfläche (mm <sup>2</sup> )	0,53
OCT Stentfläche (mm <sup>2</sup> )	0,48
OCT Gefäßfläche (mm <sup>2</sup> )	0,72
QCA Lumendiameter (mm)	0,18

**Tabelle 8:** Varianzen der verschiedenen Untersuchungstechniken.

## 4 Diskussion

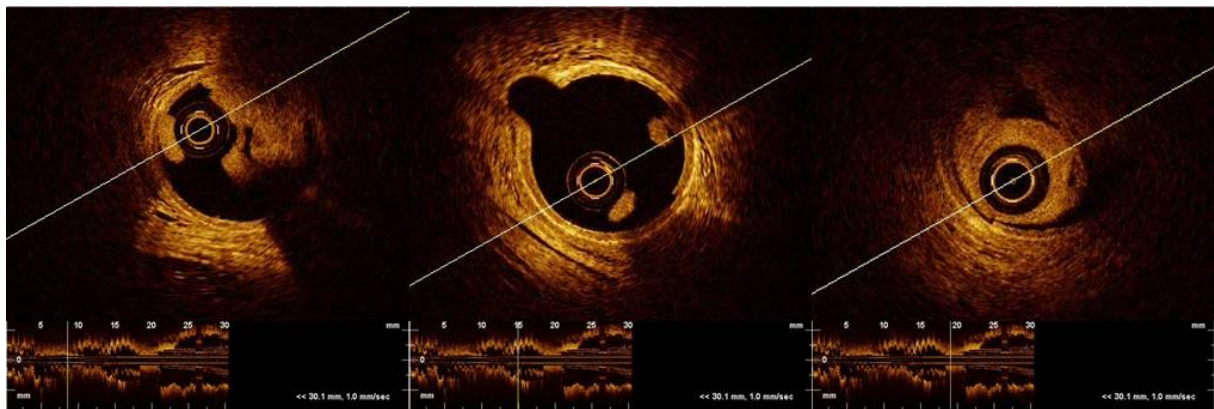
### 4.1 Sicherheit und Durchführbarkeit der Untersuchungen

Die Koronarangiographie konnte bei allen Gefäßen durchgeführt werden. Mögliche, seltene Komplikationen sind Arrhythmien, Ischämie, Dissektionen, Herzkreislaufstillstand und allergische Reaktionen<sup>89</sup>. Während dieser Versuchsreihe traten im Rahmen der Koronarangiographie keinerlei Komplikationen auf. Alle Gefäße wurden in ausreichender Qualität dargestellt und konnten ausgewertet werden.

Ebenso konnte der IVUS bei fast allen Gefäßen problemlos und schnell durchgeführt werden. Lediglich bei Explantation konnte ein Gefäß nicht mit IVUS untersucht werden, da die Stenose im Bereich des Stents nicht mit dem Führungsdraht überwunden werden konnte. Auch bei IVUS-Untersuchungen sind die oben genannte Komplikationen möglich<sup>28</sup>. Durch mechanische Irritation der Arterie kann es zu spastischen Verengungen des Gefäßes kommen. In unserer Versuchsreihe wie auch in anderen Studien<sup>27,35</sup> konnten keinerlei schwerwiegende Komplikationen beobachtet werden. Die Bildqualität war konstant hoch, so dass alle 277 dargestellten Gefäßquerschnitte komplett ausgewertet werden konnten.

Die OCT-Untersuchungen waren mit mehr Schwierigkeiten verbunden. Um die Gefäßwand darstellen zu können, muss das Gefäß von Blut kurzfristig befreit werden<sup>7</sup>. In dieser wie auch in anderen Studien wurde dies durch Anwendung eines speziellen Okklusionssystems erreicht<sup>93</sup>. Diese Prozedur ist mit verschiedenen potentiellen Komplikationen assoziiert. Erstens kann es durch Anwendung des Ballons zu Schädigungen des Gefäßes in Form von Endothelalterationen bis hin zu Dissektionen kommen<sup>68</sup>. Zweitens ist durch die Unterbrechung des Blutflusses die Sauerstoffversorgung des Myokards gestört, mit der Gefahr von Ischämien und Arrhythmien<sup>70</sup>. In dieser Studie kam es nach Implantation des Stents in den ersten zwei Versuchstieren während der Okklusion zu Kammerflimmern, welches nur in einem Fall erfolgreich terminiert werden konnte. Daraufhin wurden bei Implantation keine weiteren OCT-Untersuchungen durchgeführt. Interessanterweise konnte die OCT bei Explantation in fast allen Gefäßen angewendet werden, ohne dass es dabei zu Rhythmusstörungen kam. Lediglich das Gefäß, welches auch der IVUS-Untersuchung nicht zugänglich war, konnte auch mittels OCT nicht dargestellt werden. Ein möglicher Grund für die erschwerte Durchführbarkeit bei Implantation besteht in der spasmogenen Wirkung der mechanischen Irritationen durch Stentimplantation, IVUS und OCT. Bei Explantation entfiel

der Effekt der Stentimplantation, so dass der spasmogene Stimulus geringer ausgeprägt war. Die Stents wurden in gesunde, nicht veränderte Koronararterien implantiert. Atherosklerotisch erkrankte Gefäße mit ausgeprägten fibrotischen oder kalzifizierten Veränderungen, wie sie bei Patienten zu erwarten sind, reagieren möglicherweise in einem geringeren Ausmaß auf spasmogene Stimuli. Des Weiteren handelt es sich um ein Tiermodell, so dass die beobachteten Effekte nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragen werden können. Eine weitere mögliche Ursache ist eine Ischämie durch Thrombusformation. So konnte beispielsweise in einem Gefäß bei der OCT-Untersuchung ein deutlicher Thrombus nach Implantation eines AMS nachgewiesen werden, welcher weder in der vorhergehenden Angiographie, noch im IVUS zur Darstellung kam. Daher kann spekuliert werden, ob die OCT-Untersuchung als ursächlich für die Thrombusbildung anzunehmen ist. Abbildung 32 zeigt mehrere Querschnitte durch das betroffene Gefäß.



**Abbildung 32:** Darstellung der ausgeprägten Thrombosierung des Gefäßes in mehreren Querschnitten. Die kleinen Bilder zeigen die Position des jeweiligen Querschnitts in der longitudinalen Darstellung.

Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu internationalen Studien, in welchen die OCT sicher durchgeführt werden konnte und es zu keinerlei gefährlichen Rhythmusstörungen kam<sup>45, 93</sup>. Mögliche Gründe sind, dass diese Untersuchungen nicht nach PTCA und Stentimplantation durchgeführt wurden. Jedoch konnte die OCT auch bei Patienten nach Stentimplantation in Studien komplikationslos durchgeführt werden<sup>6</sup>. Einen möglichen Ausweg bietet der Verzicht auf die Anwendung des Okklusionssystems und Spülung des Gefäßes mit einem viskösen Gemisch aus Iodixanol, Albuminlösung und Kochsalzlösung, mit welchem in einer ersten Studie gute Ergebnisse erzielt werden konnte<sup>68</sup>.

Die Bildqualität war bei den für die Auswertung verwendeten Rückzügen nicht so konstant hoch wie bei den IVUS-Untersuchungen. Von 153 möglichen Schnitten in den neun untersuchten Gefäßen konnten nur 125 in ausreichender Qualität dargestellt werden. Dies lag neben den oben genannten Gründen auch an einer fehlenden Eindringtiefe des OCT-Signals in großlumigen, proximalen Gefäßabschnitten.

## **4.2 Tiermodell**

Göttinger Minischweine wurden als Tiermodell ausgewählt, da ihr kardiovaskuläres System dem des Menschen sehr ähnelt<sup>83</sup>. Insbesondere sind die Herzgröße sowie die Anatomie der Koronargefäße mit der des Menschen vergleichbar. Sie wurden auch in anderen Studien zur Weiterentwicklung der Magnesiumstents eingesetzt<sup>15, 21, 86</sup>. Die Haltung der Tiere nach Stentimplantation war problemlos. Eine Schwierigkeit bei Implantation war die geringe Ischämietoleranz der Tiere, welche zweimal zu Kammerflimmern während der OCT-Untersuchung und zum Verlust eines Tieres führte. Dadurch wurde die im Vergleich zu anderen Studien<sup>15, 21, 40, 86</sup> geringe Anzahl der Versuchstiere weiter von vier auf drei, beziehungsweise die Anzahl der potentiell auswertbaren Gefäße von zwölf auf neun reduziert.

## **4.3 Koronarangiographie**

### **4.3.1 Qualitative Darstellung**

AMS lassen sich im Vergleich zu BMS in der herkömmlichen Durchleuchtung nicht direkt darstellen<sup>17</sup>. Lediglich ex vivo konnte der Stent durch eine Röntgenuntersuchung dargestellt werden<sup>65</sup>. Somit war sowohl bei Implantation als auch bei Explantation eine direkte qualitative Beurteilung des Stents und damit auch des Degradationsprozesses nicht möglich. Bei Implantation konnte der Stent in einigen Fällen lediglich indirekt durch ein erweitertes Lumen im Vergleich zu den unbehandelten Gefäßabschnitten dargestellt werden. Zur genauen Lokalisation des Stents, mussten bei Explantation die Aufnahmen mit jenen bei Implantation verglichen werden. Hierbei zeigte sich in einigen Gefäßen im Bereich des Stents eine Engstelle. Daher ist die QCA zur direkten Darstellung des Stents nicht geeignet, liefert jedoch durch das Luminogramm klinisch wichtige Informationen über den Grad der Stenosierung. Allerdings weist die QCA einige methodische Schwierigkeiten auf. Zur Beurteilung von

Stenosen ist sie auf den Vergleich mit Referenzsegmenten angewiesen. Da eine direkte Darstellung der Gefäßwand nicht möglich ist, kann bei einem Vergleich mit ebenfalls krankhaft veränderten Referenzen zu einer Unterschätzung der Stenose kommen. Dies ist vor allem bei diffus veränderten Gefäßen ein Problem. Weitere wichtige Faktoren, welche die Messung beeinflussen sind die Position des Patienten und der Röntgenanlage, Atmung, Herzzyklus sowie Größe und Kontrastierung des Gefäßes. Insbesondere bei stark gewunden verlaufenden Segmenten ist eine exakte Darstellung in einer Röntgenebene wegen Stauchungs- und Verkürzungsartefakte schwierig<sup>29, 30, 42, 74, 90</sup>.

#### **4.3.2 Quantitative Darstellung**

Bei Implantation gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der AMS- und BMS-Gruppe im Bezug auf die Lumendiameter der distalen Referenzsegmente. Bei Explantation waren diese jedoch signifikant unterschiedlich. Dies deckt sich mit der Analyse der Lumenfläche im IVUS. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei Explantation drei Gefäße weniger als bei Implantation untersucht wurden. Weiterhin ist bei gesunden, unbehandelten Gefäßen eine intakte Vasomotion zu erwarten, so dass Unterschiede in quantitativen Parametern nicht ungewöhnlich sind. Die Standardabweichungen waren zu beiden Zeitpunkten vergleichbar.

Bei den proximalen Referenzsegmenten gab es erwartungsgemäß sowohl bei Implantation als auch bei Explantation keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

In den Stentsegmenten konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Lumendiameter zwischen den Gruppen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden.

Bei der Angiographie handelt sich um ein Projektionsverfahren, so dass keine Querschnittsbilder des Lumens und somit Flächenmessungen möglich sind. Durch die Projektion kann es zu Verkürzungen des Gefäßes sowie zu Fehlmessungen der Lumendiameter kommen. Durch Verwendung multipler Ebenen wurde versucht dem entgegen zu wirken.

## **4.4 Intravaskulärer Ultraschall**

### **4.4.1 Qualitative Darstellung**

Eine gesunde arterielle Gefäßwand stellt sich im IVUS zweischichtig dar, da sich Tunica intima und Tunica media aufgrund der Auflösung von 150 µm bis 250 µm nicht sicher voneinander differenzieren lassen und sich als echoarmer Intima-Mediakomplex darstellen. Die Tunica adventitia erscheint echoreich<sup>23, 59, 82</sup>. Bei den Versuchstieren waren aufgrund des Alters von 24,3 Monaten keine atherosklerotischen Veränderungen zu erwarten. Die distalen und proximalen Referenzsegmente zeigten das normale Signalverhalten sowohl bei Implantation als auch bei Explantation (Abbildung 12, 13, 19, 20).

Im Ultraschall erscheinen die Strebene eines BMS als stark echoreiche, relativ scharf begrenzte Strukturen<sup>6, 53</sup>. Dieses Signalverhalten zeigten erwartungsgemäß auch die hier verwendeten BMS bei Implantation. Ebenso stellten sich die verwendeten AMS dar, sie waren nicht von den BMS zu unterscheiden. Sowohl bei den BMS als auch bei den AMS schienen die Stentstreben völlig an der Gefäßwand anzuliegen. Jedoch ist aufgrund des starken reflektierten Ultraschallsignals die unmittelbare Umgebung des Stents häufig schwer zu beurteilen<sup>47, 53</sup> (Abbildung 14). Thrombenbildung oder Dissektionen waren nicht zu erkennen. Nach vier Wochen hatte sich das Signalverhalten des BMS nicht verändert. Die Strebene der AMS erschienen nun aufgrund der Degradation in ihrer Signalintensität wesentlich verringert. Sie waren dennoch als unscharfe, leicht echoreiche Areale sicher zu erkennen. Diese Echocharakteristika wurden auch in anderen Studien beschrieben<sup>15, 18, 21, 86</sup>. Eine wesentliche Neointimaformation war nicht zu erkennen (Abbildung 21).

### **4.4.2 Quantitative Darstellung**

Die Genauigkeit quantitativer IVUS-Messungen wurde in zahlreichen Studien belegt und gilt derzeit als Goldstandard für die quantitative Beurteilung von Koronargefäßen<sup>27, 33, 58, 67, 79, 87</sup>. Sowohl bei Implantation als auch bei Explantation zeigten Lumenfläche und Gefäßfläche in den distalen Referenzsegmenten der AMS-Gruppe höhere Werte, wobei diese nur bei Explantation statistisch signifikant waren. Dies ist am ehesten auf die, bei der Diskussion der Ergebnisse der QCA-Daten genannten Gründe zurückzuführen.

Die proximalen Referenzsegmente waren hinsichtlich Lumen- und Gefäßfläche bei Implantation und Explantation in der AMS- und BMS-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich.

In den mit Stent behandelten Abschnitten wurden bei Implantation für die AMS signifikant höhere Werte für Lumen-, Gefäß- und Stentfläche ermittelt. Dies war insofern zu erwarten da beide Stents mit den gleichen Drücken implantiert wurden und die Magnesiumlegierung weicher als die Stahllegierung des BMS ist. Bei Explantation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die Stent- und Gefäßfläche. Die Lumenfläche war für die AMS-Gruppe nun signifikant geringer. Um den Degradationsprozess beurteilen zu können wurde für diese Versuchsreihe eine Magnesiumlegierung ausgewählt, bei der erfahrungsgemäß nach vier Wochen eine weitgehende Auflösung der mechanischen Integrität zu erwarten ist. Durch die mechanischen Rückstellkräfte des Gefäßes und die Vasomotorik könnten sich die Gefäß-, Lumen- und Stentfläche der AMS relativ zu der BMS-Gruppe stärker verändert haben. Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit einer Studie von Waksman et al<sup>86</sup>. Hier zeigten sich nach 28 Tagen sogar geringere Gefäß- und Stentflächen der AMS gegenüber den BMS. Die Lumenfläche war ebenfalls geringer, jedoch nicht auf statistisch signifikantem Niveau.

Die Durchführung der quantitativen Analyse war in allen Gefäßen sowohl bei Implantation als Explantation problemlos möglich.

## **4.5 Optische Kohärenztomographie**

### **4.5.1 Qualitative Darstellung**

In der OCT ist die Dreischichtung der arteriellen Gefäßwand im normalen, nicht atherosklerotischen Gefäß gut zu erkennen. Die Tunica intima erscheint als helles reflexreiches Band. Die Tunica media hat eine geringe, die Tunica adventitia eine hohe Signalintensität in der OCT<sup>8, 9, 62</sup>. Erwartungsgemäß zeigten die distalen und proximalen Referenzsegmente der untersuchten Gefäße dieses normale Signalverhalten (Abbildung 15, 16, 22, 23). Aufgrund der geringen Reichweite der OCT konnten große proximale Gefäße oftmals nicht vollständig abgebildet werden.

Bei der Implantation konnten nur zwei Gefäße mittels OCT untersucht werden. Eines der Gefäße enthielt einen AMS, hier konnte der Stent in seiner ganzen Länge dargestellt werden.

Das andere Gefäß enthielt eine BMS. Leider war die Bildqualität im Stentbereich relativ schlecht. Dennoch konnten jeweils elf Querschnittsbilder der Stents qualitativ beurteilt werden. Die Streben des BMS stellten sich als helle, reflexreiche, schmale, kurze Bänder mit dorsaler Signalauslöschung dar. Im Vergleich zum IVUS erschienen sie wesentlich schmaler, der Gefäßbereich hinter den Streben war nicht beurteilbar. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Kawase et al., in welcher die Strebendicke quantitativ ausgewertet wurde. Hier zeigte sich, dass die Strebendicke durch die OCT um rund 60% unterschätzt wurde, bei guten Ergebnissen des IVUS<sup>47</sup>. Dies ist insofern interessant, als dass die wesentlich klarere und feinere Darstellung der Streben in der OCT eine höhere Messgenauigkeit suggeriert. Eine mögliche Erklärung ist, dass Licht nicht in der Lage ist die Streben des Stents zu durchdringen, an dessen Oberfläche vollständig absorbiert beziehungsweise reflektiert wird und somit nicht die Tiefenausdehnung der Strebe darstellen kann<sup>47</sup>. Der AMS stellte sich bei Implantation ähnlich dem BMS dar, jedoch erschienen die Streben etwas dicker. Ebenso war eine unvollständige Apposition des Stents zu erkennen, welche sich im IVUS nicht darstellte (Abbildung 17). Dies ist wohl am ehesten auf die höhere Auflösung der OCT im Vergleich zum IVUS zurückzuführen. Im gleichen Gefäß konnte ein Thrombus mittels OCT dargestellt werden, welcher in der IVUS-Untersuchung nicht zu erkennen war (Abbildung 32). Möglicherweise hatte sich dieser erst nach der IVUS-Untersuchung gebildet oder vergrößert.

Bei Explantation konnten wie beschrieben eine größere Anzahl von Gefäßen untersucht werden, drei mit BMS, vier mit AMS. Nach vier Wochen stellten sich BMS unverändert dar. Die Stentstreben waren allseits von Neointima bedeckt. In einigen Gefäßen war eine deutliche Intimahyperplasie zu erkennen. Diese war leichter als im IVUS zu identifizieren. Der AMS zeigte deutliche Veränderungen. Die Streben erschienen alle wesentlich plumper und undeutlicher, die dorsale Schallauslöschung war weniger stark ausgeprägt. Diese Veränderungen sind als Zeichen des Degradationsprozesses zu deuten. Die Beobachtungen wurden auch in einer Studie von Slottow et al. beschrieben<sup>65</sup>. Auch in der AMS-Gruppe konnte in einigen Gefäßen eine deutliche Neointimaformation dargestellt werden. In Gefäßen mit ausgeprägter Intimahyperplasie konnten die tiefen Gefäßschichten aufgrund der geringen Eindringtiefe der OCT nicht vollständig abgebildet werden.

Insgesamt waren in der OCT mehr Details, wie unvollständige Stentapposition, Thromben und Neointimaprolieration als im IVUS zu erkennen. Sehr große Gefäßsegmente und solche mit ausgeprägter Verdickung der Gefäßwand konnten jedoch im Gegensatz zum IVUS nur unvollständig abgebildet werden. Auch der Degradationsprozess des Magnesiumstents kam



deutlicher zur Darstellung. Diese hohe Detailtreue kann jedoch trügerisch sein, wenn die Dicke der Stentstreben beurteilt werden soll.

#### **4.5.2 Quantitative Darstellung**

Wie bereits beschrieben war die OCT-Untersuchung mit deutlichen Schwierigkeiten verbunden. So konnte bei Implantation nur ein BMS und ein AMS dargestellt werden, so dass ein sinnvoller Vergleich zwischen beiden Gruppen und den Ergebnissen bei Explantation nicht möglich war.

Auch die distalen Referenzen bei Explantation konnten nur in einem Gefäß ausgewertet werden. Die proximalen Referenzen beider Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede sowohl für die Lumen- als auch die Gefäßfläche.

Sowohl Lumen- als auch Stent- und Gefäßfläche zeigten in der OCT keine signifikanten Unterschiede für die beiden Versuchsgruppen. Tendenziell wies die AMS-Gruppe ebenso wie in der IVUS-Untersuchung geringere Werte für Gefäß- und Stentfläche auf. Anders als im IVUS war die Lumenfläche in der BMS-Gruppe geringer bei den AMS. Dies ist am ehesten auf die im nächsten Abschnitt beschriebene, im OCT dargestellte Lumeneinengung innerhalb eines BMS zurückzuführen (Abbildung 34). Diese war im IVUS nicht darstellbar. Die Standardabweichungen in beiden Gruppen waren vergleichbar.

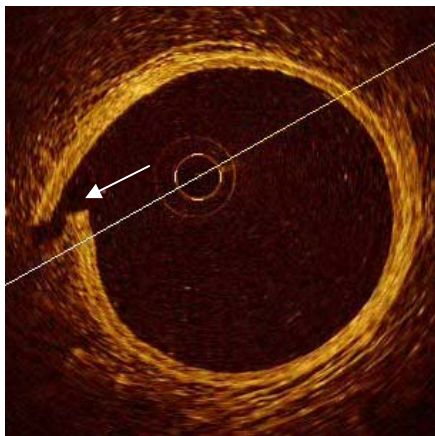
Die quantitative Auswertung war mit mehr Schwierigkeiten verbunden als die des IVUS. So konnten insbesondere sehr große Gefäße, wie in den proximalen Referenzsegmenten und sehr dickwandige Gefäße nicht vollständig abgebildet werden. Die Anzahl der Messwerte wurde dadurch deutlich reduziert.

#### **4.6 Korrelation der verschiedenen Methoden**

Um OCT- und IVUS-Messungen miteinander zu vergleichen wurden lediglich die Stentbereiche herangezogen. Dadurch wurde die Anzahl der analysierbaren Wertepaare deutlich reduziert. Jedoch erschien ein Vergleich der Messungen in den nativen Bereichen nicht sinnvoll, da bei gesunden Gefäßen mit intakter Gefäßmotorik durch die mechanischen Irritationen im Rahmen der IVUS- und OCT-Untersuchungen mit deutlichen Schwankungen

der Parameter zu rechnen war und Gefäßspasmen während den Untersuchungen häufig beobachtet wurden.

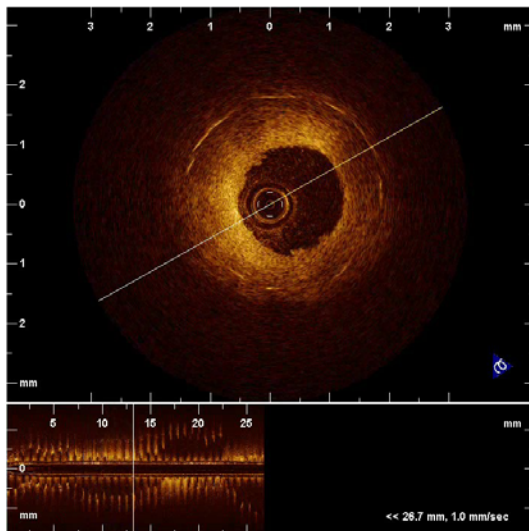
Die Korrelationen zwischen beiden Methoden waren mit  $r = 0,44$  für die Lumenfläche,  $r = 0,67$  für die Stentfläche und  $r = 0,71$  für die Gefäßfläche nur mäßig. Diese wurden durch einige Extremwerte reduziert. Dafür kommen mehrere Gründe in Frage. Jeden Millimeter wurden Querschnittsbilder der Stents in IVUS und OCT miteinander korreliert und ausgewertet. Bei dieser Korrelation kann es durch die Bewegung des Katheters im Gefäß während der kardialen Kontraktion zu Ungenauigkeiten kommen. Weiterhin unterscheiden sich die Schichtdicken der beiden Schnittbildverfahren. Diese betragen für die OCT circa  $20\ \mu\text{m}$ , für den IVUS  $300\ \mu\text{m}$ <sup>73</sup>. Außerdem sind die virtuellen Schnittführungen der beiden tomographischen Verfahren unterschiedlich. Der IVUS bildet zu jeder Zeit die komplette Zirkumferenz des Gefäßes in Echtzeit vollständig ab. Im Gegensatz dazu stellt die OCT jeweils nur einen Sektor in Echtzeit dar. Durch die Rotation der Sonde sowie den motorisierten Rückzug in longitudinaler Gefäßrichtung entsteht so eine Spirale (Abbildung 33).



**Abbildung 33:** Darstellung eines Artefakts durch Projektion eines Spiralsegments in einer Ebene. Es handelt sich nicht um eine Dissektion. Die Stufe (Pfeil) entsteht, wenn nach einer Rotation der Sonde um  $360^\circ$  die Gefäßwände sich nicht genau überlagern.

Des Weiteren kann es zu Fehlern durch eine nicht koaxiale Lage der IVUS- und OCT-Sonde kommen. Da die IVUS- und OCT-Sonden unterschiedliche Durchmesser aufweisen, ist nicht zu erwarten, dass ihre Lage in allen Gefäßabschnitten exakt gleich ist. Zum einen kommt es bei einem runden Gefäßquerschnitt durch eine nicht koaxiale Lage zu einer ellipsoiden Verformung des Querschnitts<sup>27, 58</sup>. Zum anderen kann hierbei eine Überschätzung der Zylinderquerschnittsfläche um bis zu 30% auftreten<sup>58</sup>. Die meisten Wertepaare dieser

Analyse wurden vier Wochen nach Implantation erstellt. Zu diesem Zeitpunkt war eine deutliche Degradation des Magnesiumstents zu erkennen. Die Vasomotorik könnte zu diesem Zeitpunkt wieder intakt gewesen sein<sup>17</sup>. Somit könnte es durch die fehlende mechanische Integrität und wieder einsetzende Vasomotion zu Gefäßspasmen gekommen sein, so dass die Parameter während der IVUS- und OCT-Untersuchung variierten. Eine weitere Ursache für diese Extremwerte findet sich in der Auswertung der LAD von Tier Nummer 73448 im Bereich des Stents. Hier zeigt sich in der OCT eine hochgradige Einengung des Lumens, die im IVUS nicht als solche zu erkennen war (Abbildung 34). Dabei kommt neben einer starken Neointimaformation auch eine akute Thrombose des Stents in Betracht, die sich nach der IVUS- oder während der OCT- Untersuchung gebildet haben könnte.



**Abbildung 34:** LAD bei Tier Nummer 73448 mit deutlicher Lumeneinengung (Neointima / Thrombus).

Sowohl bei Lumen- als auch bei Stent- und Gefäßfläche lieferte die OCT geringere Messwerte als der IVUS. Dies steht im Widerspruch zu Untersuchungen die ex vivo durchgeführt wurden<sup>52</sup>. Eine mögliche Erklärung ist die Dekalibrierung des optischen OCT-Systems. Durch den Zug am Lichtleiter bei Start des automatischen Rückzuges sowie durch die starken Bewegungen des Herzens kommt es zu Störungen der internen Kalibrierung. Durch Verwendung von standardisierten Eichphantomen vor und nach der Untersuchung des Gefäßes wurde versucht diesem Effekt entgegen zu wirken. Auch in einer anderen in vivo Studie wurden kleinere Werte für die OCT-Messungen der Stentparameter nachgewiesen. Jedoch waren die die Lumenparameter in dieser Studie vergleichbar, die Gefäßparameter wurden nicht berechnet<sup>47</sup>.

Um IVUS- und QCA-Messwerte zu vergleichen kann prinzipiell der minimale wie auch der maximale Lumendiameter benutzt werden. Jedoch wurde die Angiographie in der Regel nur in zwei bis drei verschiedenen Positionen durchgeführt. Daher ist nicht sicher gestellt, dass auch wirklich der minimale bzw. maximale Lumendiameter getroffen worden ist. Deshalb wurden die Werte der QCA mit den durchschnittlichen Gefäßdiametern im IVUS an der jeweiligen Querschnittsfläche verglichen. Auch hier war nur eine mäßige Korrelation von  $r = 0,55$  festzustellen. Die Messwerte in der QCA waren insgesamt kleiner als die des IVUS, wobei wenige Extremwerte zu erkennen waren. Dies ist verständlich, da es sich beim IVUS um ein tomographisches Verfahren bei der QCA jedoch um ein Projektionsverfahren handelt. Durch Verdrehungen außerhalb der Projektionsebene kann es so zu Fehlern, insbesondere bei der Korrelation der Bilder kommen. Dies wird weiterhin dadurch erschwert, dass der AMS in der Angiographie nicht abgebildet werden kann. Daher ist es nötig, die Aufnahmen bei Explantation mit den Aufnahmen bei Inflation des Ballons zu vergleichen, um den genauen Sitz des Stents zu ermitteln.

Die Korrelation zwischen OCT und QCA war mit  $r = 0,29$  sehr gering. Dies ist möglicherweise auf einer Kombination der oben genannten Fehlerquellen der beiden Verfahren zurückzuführen.

Um die Konstanz der Messwerte im longitudinalen Verlauf zu beurteilen, wurden die Varianzen und Standardabweichungen der gleichen Parameter berechnet. Insgesamt zeigte der IVUS die geringste, die QCA die größte Varianz. Auch dies ist am ehesten auf eine Kombination der oben genannten Fehlerquellen zurückzuführen. Jedoch wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreicht.

Die Genauigkeit quantitativer IVUS-Messungen gilt derzeit als Goldstandard für die quantitative Beurteilung von Koronargefäßen<sup>27, 33, 58, 67, 79, 87</sup>. In der vorgelegten Arbeit lieferte die OCT konstant niedrigere Messwerte. Die bessere Übereinstimmung von IVUS und QCA spricht grundsätzlich für die Überlegenheit des IVUS, auch wenn sowohl OCT als auch IVUS als tomographische Verfahren der planaren QCA prinzipiell überlegen sind. Des Weiteren lieferte der IVUS insgesamt konstantere Messwerte als die OCT. Nicht zuletzt wegen der schnelleren, sichereren und einfacheren Durchführbarkeit erscheint der IVUS der OCT zur quantitativen Beurteilung von Gefäß- und Stentparametern daher überlegen zu sein.

#### **4.7 Erste klinische Anwendungen von Magnesiumstents**

Neben der Erprobung der AMS im Tierversuch liegen auch erste Erfahrungen am Patienten vor. Im Jahr 2005 wurden erstmals AMS bei 20 Patienten mit kritischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit in infrapoplitealen Gefäßsegmenten implantiert<sup>63</sup>. Ziel war eine Amputation der Extremität zu verhindern. Nach drei Monaten betrug die Offenheitsrate 89,5%, Amputationen waren nicht erforderlich. Die Analyse der Blutparameter ergab keinen Hinweis auf eine systemische toxische Reaktion. Kontrolluntersuchungen zeigten ein deutliches Fortschreiten des Degradationsprozesses<sup>63</sup>.

Im Jahr 2007 wurden die ersten Ergebnisse der PROGRESS-AMS Studie vorgestellt. Dabei wurden 71 AMS in die Koronargefäße von 63 Patienten implantiert<sup>18</sup>. Die Erfolgsrate bei Implantation betrug 100%, 67% der Patienten wurden nachdilatiert und 13% erhielten einen zweiten Stent<sup>17</sup>. Die quantitative Koronarangiographie zeigte eine Zunahme des Lumendurchmessers um  $1,41 \pm 0,46$  mm, nach vier Wochen verringerte sich dieses jedoch um  $1,08 \pm 0,49$  mm. Bei 23,8% mussten erneut Revaskularisationsmaßnahmen durchgeführt werden. Es kam zu keinen Todesfällen oder transmuralen Infarkten<sup>18</sup>. Auch die Wiederherstellung der Vasomotorik nach Implantation von AMS konnte belegt werden<sup>15, 17</sup>. In den Studien wurden sowohl Angiographie, IVUS als auch OCT verwendet. Diese Ergebnisse sind viel versprechend. Weitere Untersuchungen sowie eine Weiterentwicklung der Stents sind jedoch nötig. Die hier vorgelegte Arbeit kann hoffentlich dazu beitragen, in zukünftigen Studien das am besten geeignete Verfahren für die jeweilige Fragestellung auszuwählen.

## 5 Zusammenfassung

Die perkutane Koronarintervention ist heute eine Standardtherapie der obstruktiven koronaren Herzerkrankung. Komplikationen wie sie bei der alleinigen Ballonangioplastie auftreten konnten durch die Einführung von koronaren Stents überwunden werden. Die Anwendung von dauerhaften Metallimplantaten hat jedoch auch Nachteile. Einen möglichen Ausweg bieten biodegradierbare Implantate, welche über einen gewissen Zeitraum das Gefäß mechanisch stützen und sich anschließend auflösen. Ein Erfolg versprechendes Konzept ist die Anwendung von biodegradierbaren Magnesiumstents. Jedoch lassen sich Magnesiumstents weder mittels Fluoroskopie noch mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erfolgreich abbilden. Der intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT), ein lichtbasiertes Bildgebungsverfahren, sind in der Lage Magnesiumstents direkt darzustellen. Bisher ist unklar welche Modalität für quantitative oder qualitative Fragestellungen am besten geeignet ist.

Um diese Frage zu beantworten, wurden Magnesiumstents und herkömmliche Metallstents in vier Göttinger Minischweine implantiert und die Gefäße mittels Angiographie, IVUS und OCT bei Implantation und nach vier Wochen dargestellt.

Bei der Sicherheit und Durchführbarkeit zeigten sich Nachteile der OCT gegenüber den anderen beiden Verfahren. So trat bei zwei Tieren Kammerflimmern auf, welches nur in einem Fall erfolgreich terminiert werden konnte. Nicht alle Gefäßsegmente konnten mit ausreichender Bildqualität abgebildet werden.

Eine direkte Darstellung der Magnesiumstents war mittels Fluoroskopie und Koronarangiographie erwartungsgemäß nicht möglich, so dass diese Verfahren für eine genaue qualitative Untersuchung wenig geeignet erschienen.

Magnesium- und herkömmliche Metallstents unterschieden sich bei Implantation in ihrer qualitativen Darstellung mittels IVUS nicht. Bei Explantation stellten sich die Stents des Magnesiumstents echoärmer und schlechter abgrenzbar dar, was als Zeichen des Degradationsprozesses zu interpretieren ist.

Ein ähnliches Signalverhalten zeigten die Stents in der Darstellung mittels OCT. Jedoch erschienen die Stents des Magnesiumstents schon bei Implantation breiter als die des Stahlstents. Nach vier Wochen waren keine Änderungen der Signalcharakteristika der herkömmlichen Stents zu erkennen. Die Neointimaformation war wesentlich deutlicher als im IVUS darstellbar. Die Magnesiumstents wiesen ein verbreitertes, schlechter abgrenzbares

Signal mit verminderter dorsaler Signalauslöschung auf. Nachteile hatte die OCT insbesondere bei der Abbildung tiefer Gefäßschichten. Insgesamt erschien die OCT aufgrund der höheren Auflösung dem IVUS zur qualitativen Darstellung von Magnesiumstents überlegen, da sie sowohl den Degradationsprozess als auch Neointima, Thromben und Stentapposition detailliert abbilden konnte.

Anders waren die Ergebnisse bezüglich der quantitativen Darstellung. Die quantitative Koronarangiographie (QCA) ermöglichte als einfach anwendbare Methode einen raschen Überblick über Lumenobstruktionen innerhalb der Magnesiumstents und war somit in der Lage, wichtige klinische Fragestellungen zu beantworten.

Der IVUS ist seit langem der Goldstandard hinsichtlich der quantitativen Untersuchung von Koronargefäßen und herkömmlichen Koronarstents. Er ermöglichte als tomographisches Verfahren neben der Beurteilung von Lumenparametern auch die Messung von Stent- und Gefäßdimensionen. Die Durchführung der quantitativen Messungen war in allen untersuchten Abschnitten problemlos möglich und unterschied sich nicht in Magnesium- und Stahlstents. Die Messwerte innerhalb eines Stents zeigten eine große Konstanz mit geringer Varianz.

Anders verhielt es sich in der OCT. Auch hier war zwar eine Messung von Lumen-, Stent- und Gefäßparametern prinzipiell möglich, konnte jedoch aufgrund der oft unzureichenden Bildqualität häufig nicht durchgeführt werden. Insbesondere die Messung der Gefäßdimensionen in großlumigen oder dickwandigen Gefäßen war häufig nicht möglich. Messungen innerhalb eines Stents waren weniger konstant als im IVUS. Im Vergleich mit dem IVUS wurden sowohl Lumen-, Stent-, als auch Gefäßabmessungen systematisch unterschätzt. Der Grund war am ehesten eine Dekalibrierung des optischen Systems während des automatischen Rückzugs. Der Effekt war sowohl bei Stahl- als auch Magnesiumstents gleichermaßen vorhanden.

Die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden war für Lumen-, Stent- und Gefäßmessungen nur gering bis mäßig. Dies könnte auf einer ungenauen räumlichen Korrelation der Bilder, Dekalibrierung der OCT-Sonde sowie auch auf die unterschiedliche Schnittführung der beiden Methoden (scheibenförmig beim IVUS, spiralförmig bei der OCT) zurückzuführen sein. Der IVUS erschien aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung der OCT und QCA überlegen, wenn Magnesiumstents quantitativ beurteilt werden sollten.

Trotz der erheblichen Nachteile wird die QCA aufgrund der hohen Verfügbarkeit sowohl bei wissenschaftlichen als auch bei klinischen Fragestellungen die Basis für die Untersuchung von Magnesiumstents darstellen. Insbesondere stellen die Fluoroskopie und die Koronarangiographie die Grundlage für additive intravaskuläre Verfahren dar. Der IVUS ist

ebenfalls in vielen Katheterlaboren verfügbar und hat seine Stärken insbesondere bei der Durchführung von genauen quantitativen Messungen. Die OCT ist insgesamt aufwendiger und am ehesten für qualitative Fragestellungen geeignet.



## 6 Literatur

1. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127(3):536-44.
2. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91(3):350-6.
3. Beyar R. Novel approaches to reduce restenosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1015:367-78.
4. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
5. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8(2):135-60.
6. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003;89(3):317-20.
7. Brezinski M, Saunders K, Jesser C, Li X, Fujimoto J. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 2001;103(15):1999-2003.
8. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 1996;77(1):92-3.
9. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996;93(6):1206-13.
10. Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ, et al. Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart* 1997;77(5):397-403.
11. Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S, Finci L. Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):830-6.
12. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91(6):1676-88.
13. Colombo A, Karvouni E. Biodegradable stents: "fulfilling the mission and stepping away". *Circulation* 2000;102(4):371-3.
14. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the

- Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19(8):1214-23.
15. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol* 2004;17(6):391-5.
  16. Eggebrecht H, Rodermann J, Hunold P, et al. Images in cardiovascular medicine. Novel magnetic resonance-compatible coronary stent: the absorbable magnesium-alloy stent. *Circulation* 2005;112(18):e303-4.
  17. Erbel R, Bose D, Haude M, et al. [Absorbable coronary stents. New promising technology]. *Herz* 2007;32(4):308-19.
  18. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007;369(9576):1869-75.
  19. Erne P, Buehler F, Kiowski W. Physiologie des zellulären Kalziumstoffwechsels. In: Bönner G, Dominik D, (eds). *Kalziumantagonisten*. Schattauer Verlag. Stuttgart 1985.
  20. Erne P, Pletscher A. Vasopressin-induced activation of human blood platelets: prominent role of Mg<sup>2+</sup>. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1985;329(1):97-9.
  21. Erne P, Schier M, Resink TJ. The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(1):11-6.
  22. Fisher LD, Judkins MP, Lesperance J, et al. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary artery surgery study (CASS). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8(6):565-75.
  23. Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992;86(1):154-8.
  24. 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):128-33.
  25. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1(9):970-2.
  26. Ge J, Erbel R, Gerber T, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br Heart J* 1994;71(6):572-8.
  27. Ge J, Erbel R, Seidel I, et al. Experimental evaluation of the accuracy and safety of intraluminal ultrasound. *Z Kardiol* 1991;80(10):595-601.
  28. Ge J, Liu F, Kearney P, Gorge G, Haude M, Erbel R. Acute coronary artery closure following intracoronary ultrasound examination. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35(3):232-5; discussion 6.

29. Gottwik MG, Siebes M, Bahawar H, Müller A, Wand T, Schlepper M. Quantitative angiographic assessment of coronary stenoses: problems and pitfalls. *Z Kardiol* 1983;72 (Suppl 3):111-5.
30. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG. Discrepancies between cine-angiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703–56.
31. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49(4):703-8.
32. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61-8.
33. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(4):947-52.
34. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93(2):215-22.
35. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91(3):623-30.
36. Hee MR. Automated measurements of retinal thickness with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):350-1; author reply 1.
37. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103(8):1260-70.
38. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.
39. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102(5):748-56.
40. 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):651-6.
41. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
42. Isner JM, Kishel J, Kent KM. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. *Circulation* 1981;63:1056–61.

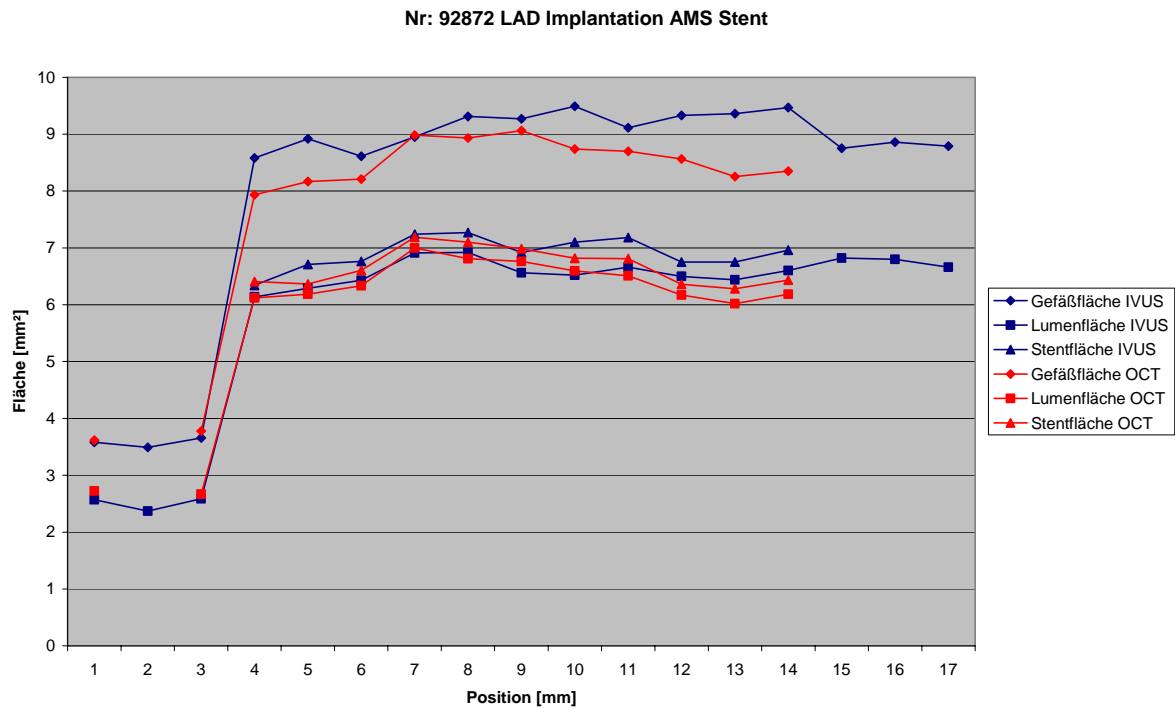
43. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA, Jr., Ross AM, Roberts WC. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic--histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981;63(5):1056-64.
44. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994;112(12):1584-9.
45. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):604-9.
46. Jesser CA, Boppart SA, Pitris C, et al. High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. *Br J Radiol* 1999;72(864):1170-6.
47. Kawase Y, Hoshino K, Yoneyama R, et al. In vivo volumetric analysis of coronary stent using optical coherence tomography with a novel balloon occlusion-flushing catheter: a comparison with intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2005;31(10):1343-9.
48. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1241-7.
49. Levin DC, Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 1982;66(2):316-20.
50. Lind AY, Eggebrecht H, Erbel R. Images in cardiology: the invisible stent: imaging of an absorbable metal stent with multislice spiral computed tomography. *Heart* 2005;91(12):1604.
51. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
52. Meissner OA, Rieber J, Babaryka G, et al. [Intravascular optical coherence tomography: differentiation of atherosclerotic plaques and quantification of vessel dimensions in crural arterial specimens]. *Rofo* 2006;178(2):214-20.
53. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1478-92.
54. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.

55. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
56. Murphy JG, Schwartz RS, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR, Jr. Percutaneous polymeric stents in porcine coronary arteries. Initial experience with polyethylene terephthalate stents. *Circulation* 1992;86(5):1596-604.
57. Nemirovsky D. Imaging of high-risk plaque. *Cardiology* 2003;100(4):160-75.
58. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):145-54.
59. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103(4):604-16.
60. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(1):128-31.
61. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):13-21.
62. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA, et al. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;85(5):641-4.
63. Peeters P, Bosiers M, Verbist J, Deloose K, Heublein B. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2005;12(1):1-5.
64. Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, et al. 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* 2001;86(5):563-9.
65. 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):314.
66. Pinto TL, Waksman R. Clinical applications of optical coherence tomography. *J Interv Cardiol* 2006;19(6):566-73.
67. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81(5):1575-85.
68. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, et al. From bench to bedside. *Circ J* 2008;72(5):839-43.
69. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102(2):217-29.

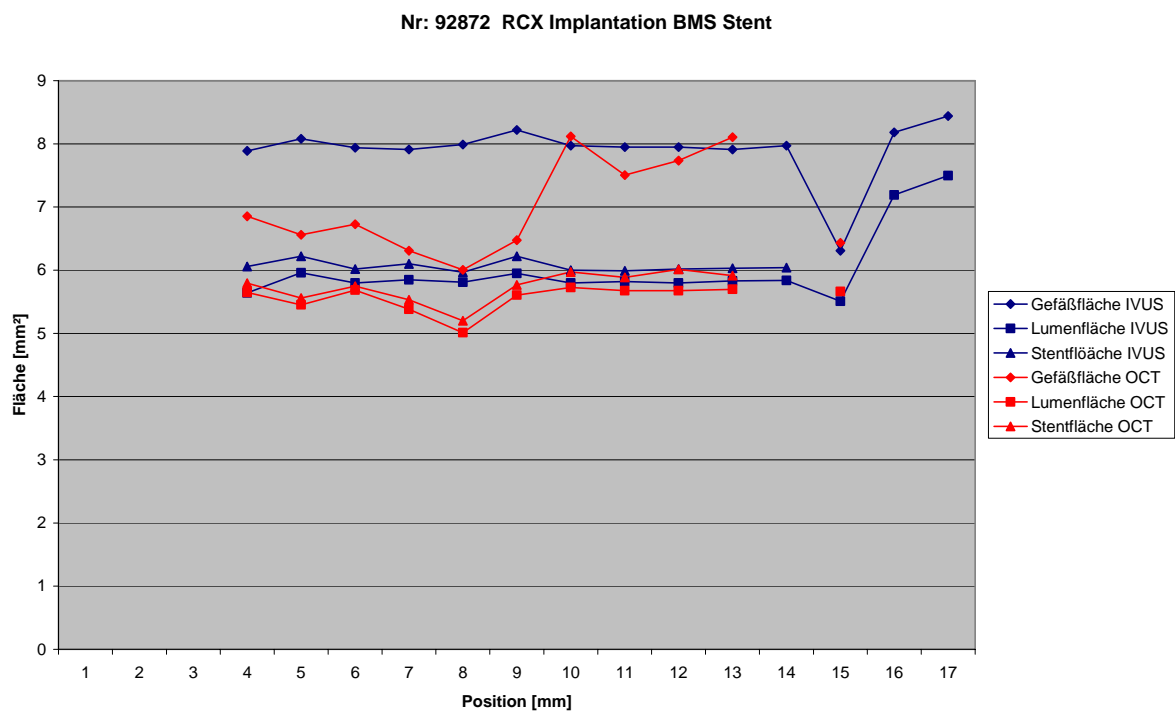
70. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4(4):198-204.
71. Regar E, Werner F, Klauss V, et al. IVUS analysis of the acute and long-term stent result using motorized pullback: intraobserver and interobserver variability. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48(3):245-50.
72. Regar E, Werner F, Siebert U, et al. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. *Am Heart J* 2000;139(4):632-7.
73. Rieber J, Meissner O, Babaryka G, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis* 2006;17(5):425-30.
74. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death. *Am J Cardiol* 1971;44:39-44.
75. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979;44(1):39-45.
76. Schmitt JM, Yadlowsky MJ, Bonner RF. Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy. *Dermatology* 1995;191(2):93-8.
77. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002;88(1):91-6.
78. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):586-96.
79. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84(1):109-17.
80. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-6.
81. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001;103(24):3019-41.
82. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86(3):756-63.
83. Striowsky E. *Minischweine*. 1 ed. Stuttgart: Kosmos Verlag; 2006.

84. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(11):1425-8.
85. Vlodayer Z, Frech R, Van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973;47(1):162-9.
86. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(4):607-17; discussion 18-9.
87. Wenguang L, Gussenhoven WJ, Zhong Y, et al. Validation of quantitative analysis of intravascular ultrasound images. *Int J Card Imaging* 1991;6(3-4):247-53.
88. Werner GS, Sold G, Buchwald A, Kreuzer H, Wiegand V. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries after percutaneous transluminal angioplasty: morphologic and quantitative assessment. *Am Heart J* 1991;122(1 Pt 1):212-20.
89. West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart* 2006;92(6):810-4.
90. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary angiogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
91. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353(7):653-62.
92. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106(13):1640-5.
93. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol* 2008;101(5):562-7.
94. Zagaynova EV, Streltsova OS, Gladkova ND, et al. In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. *J Urol* 2002;167(3):1492-6.

## 7 Appendix



**Abbildung 35:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die LAD von Tier 92872.



**Abbildung 36:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines BMS in die RCX von Tier 92872.



Nr: 92872 RCX Explanation BMS Stent

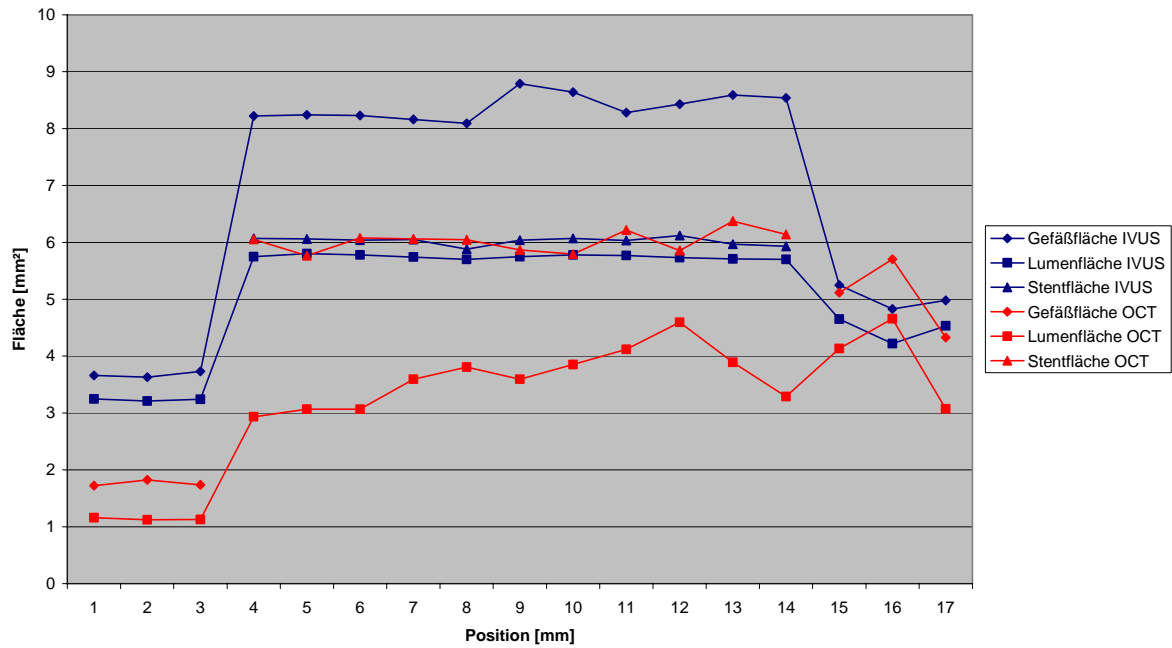


Abbildung 37: Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines BMS in die RCX von Tier 92872.

Nr: 73535 LAD Implantation AMS Stent

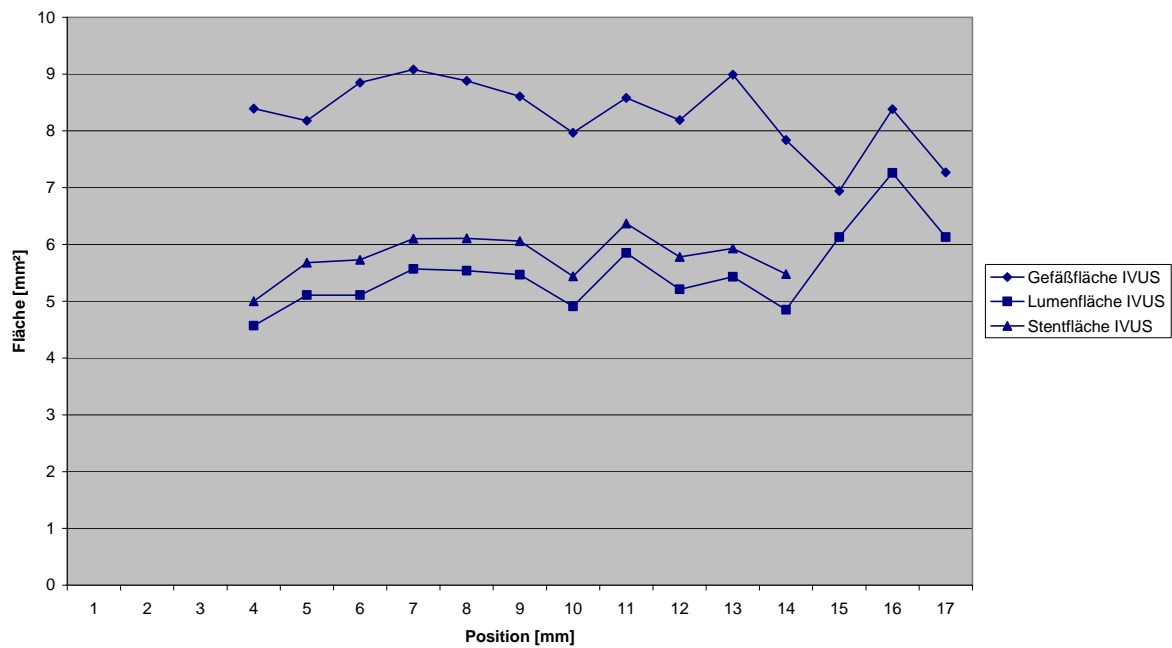
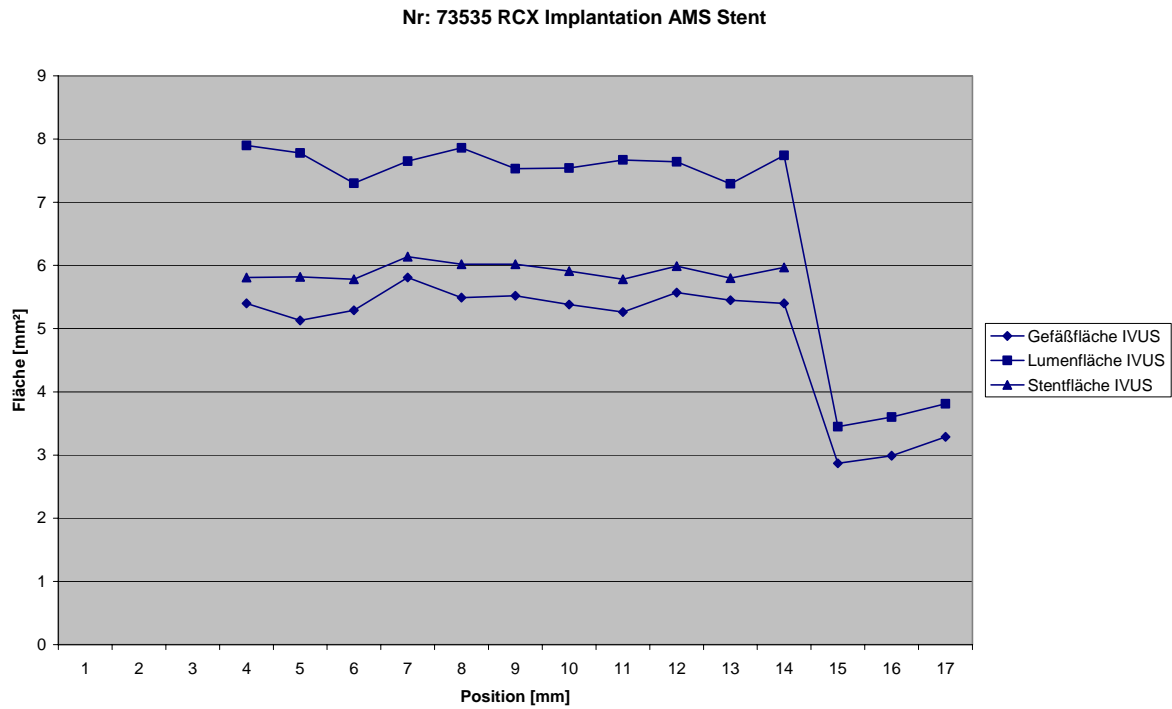
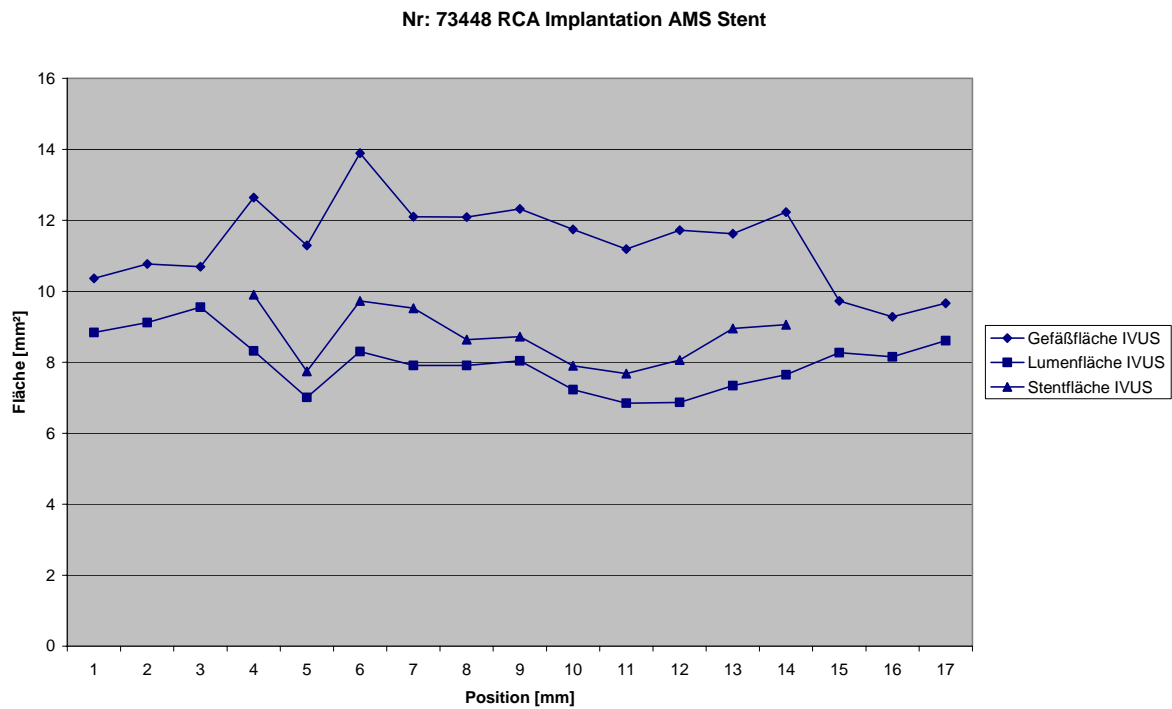


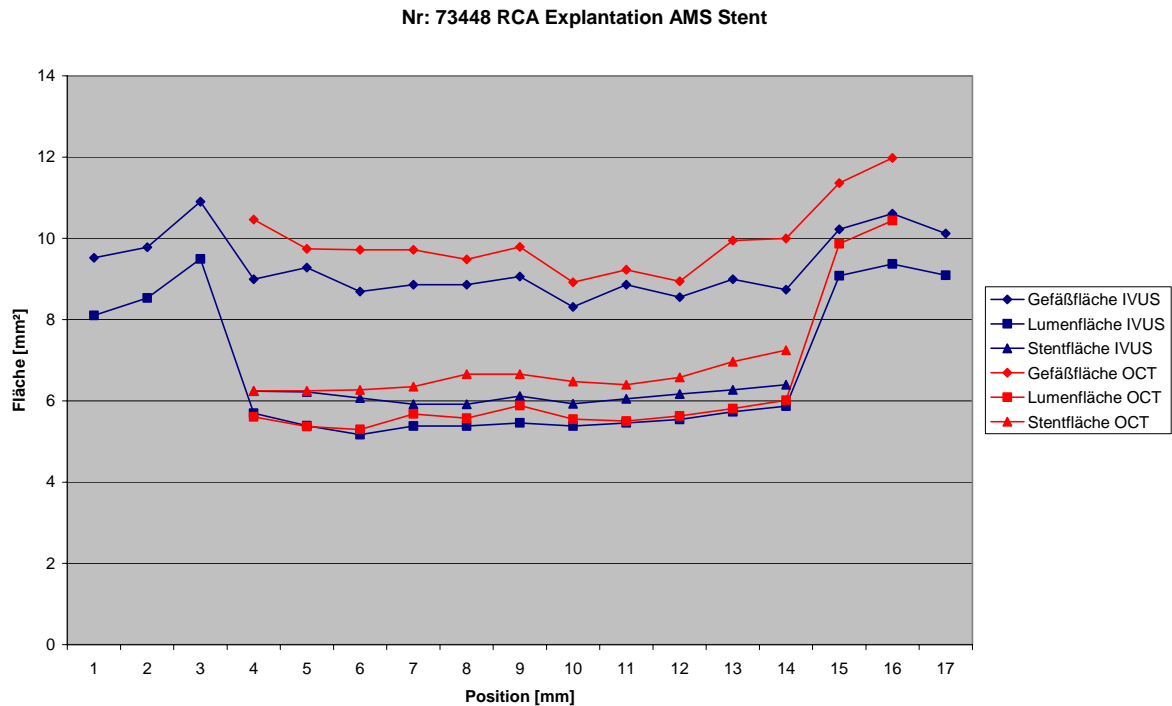
Abbildung 38: Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die LAD von Tier 73535.



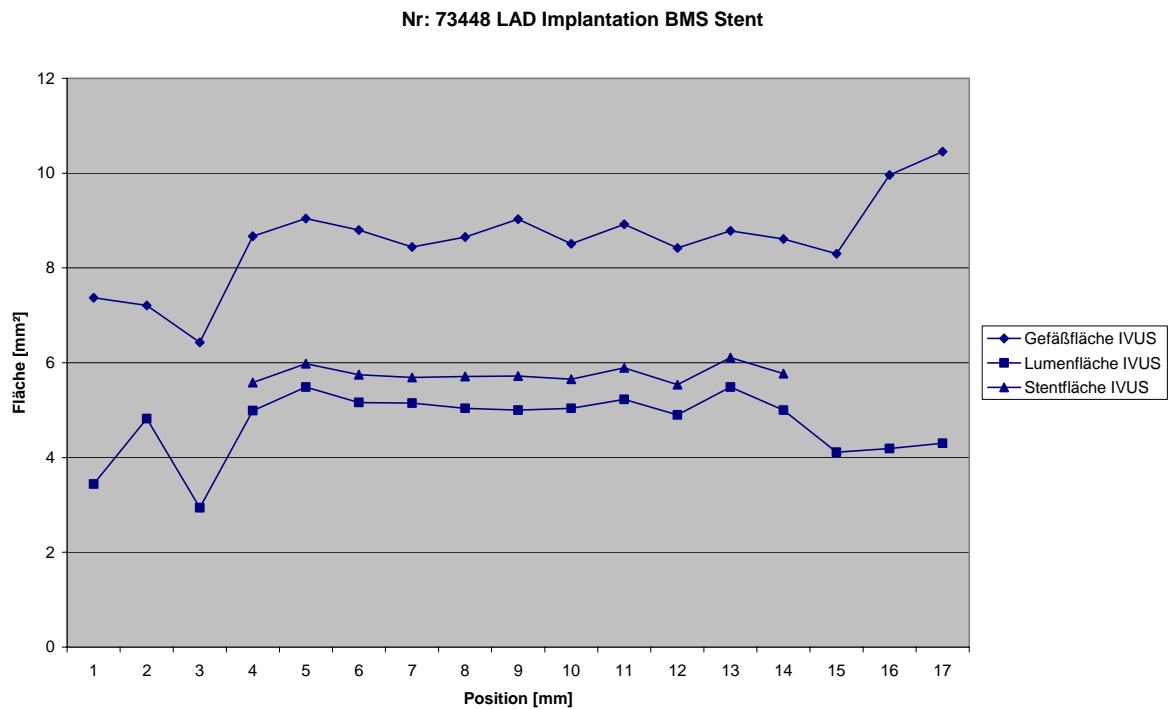
**Abbildung 39:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die RCX von Tier 73535.



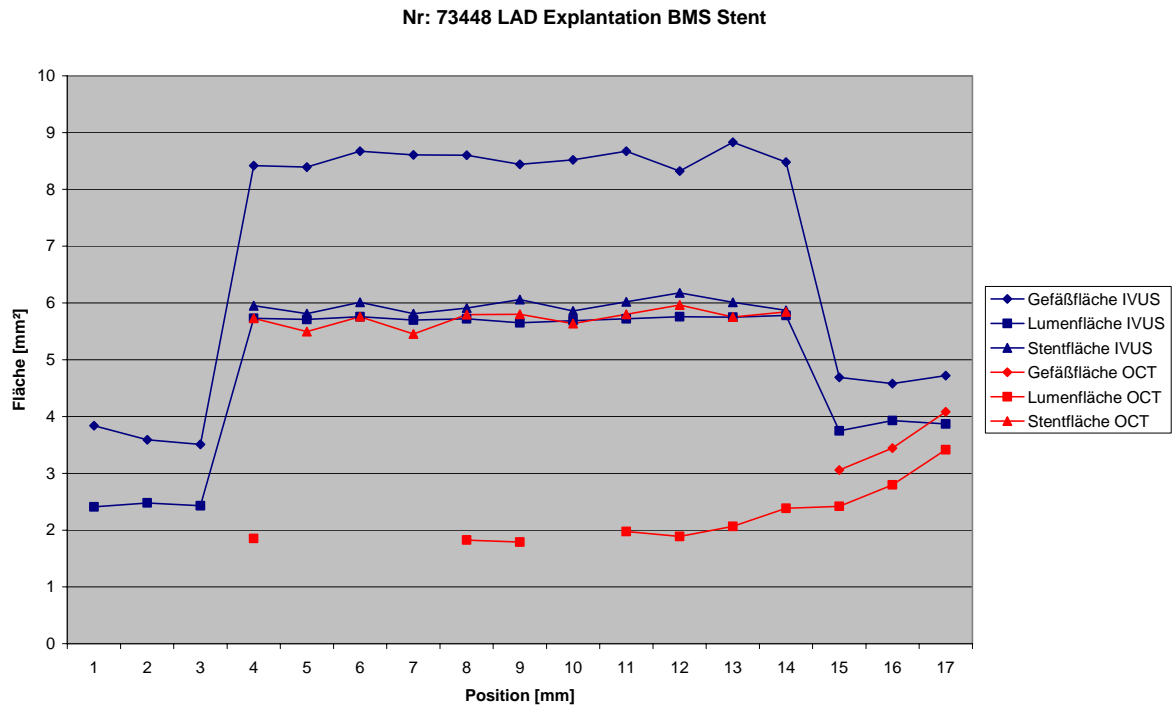
**Abbildung 40:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die RCA von Tier 73448.



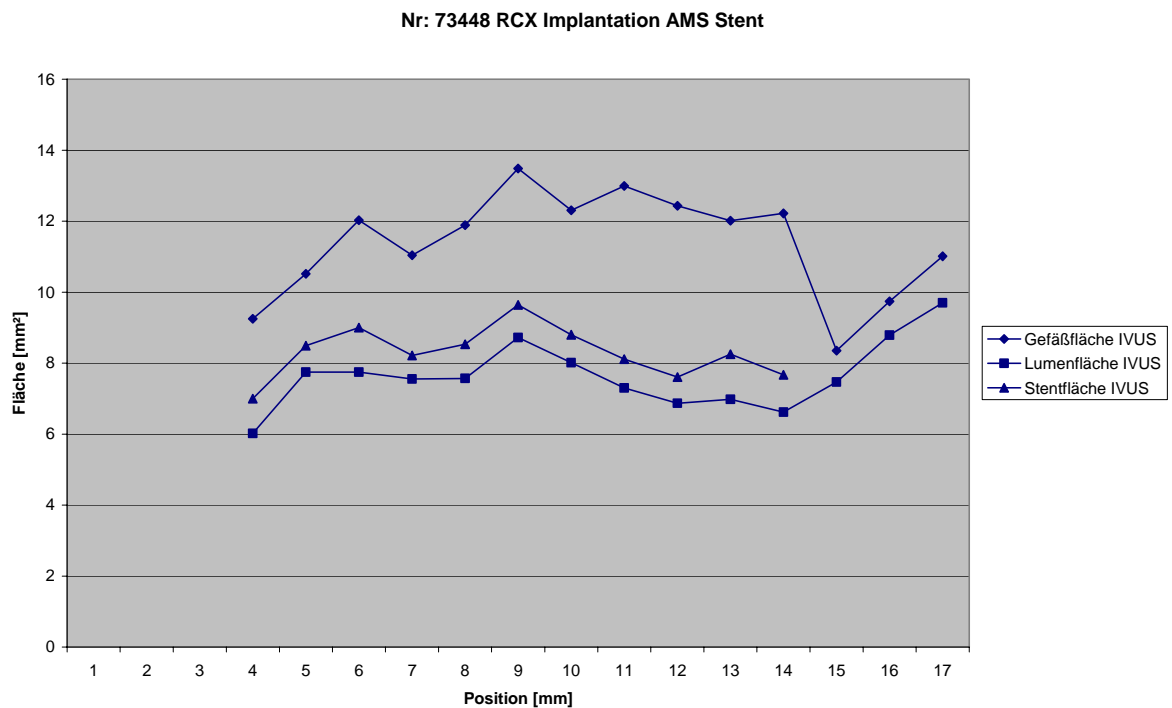
**Abbildung 41:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines AMS in die RCA von Tier 73448.



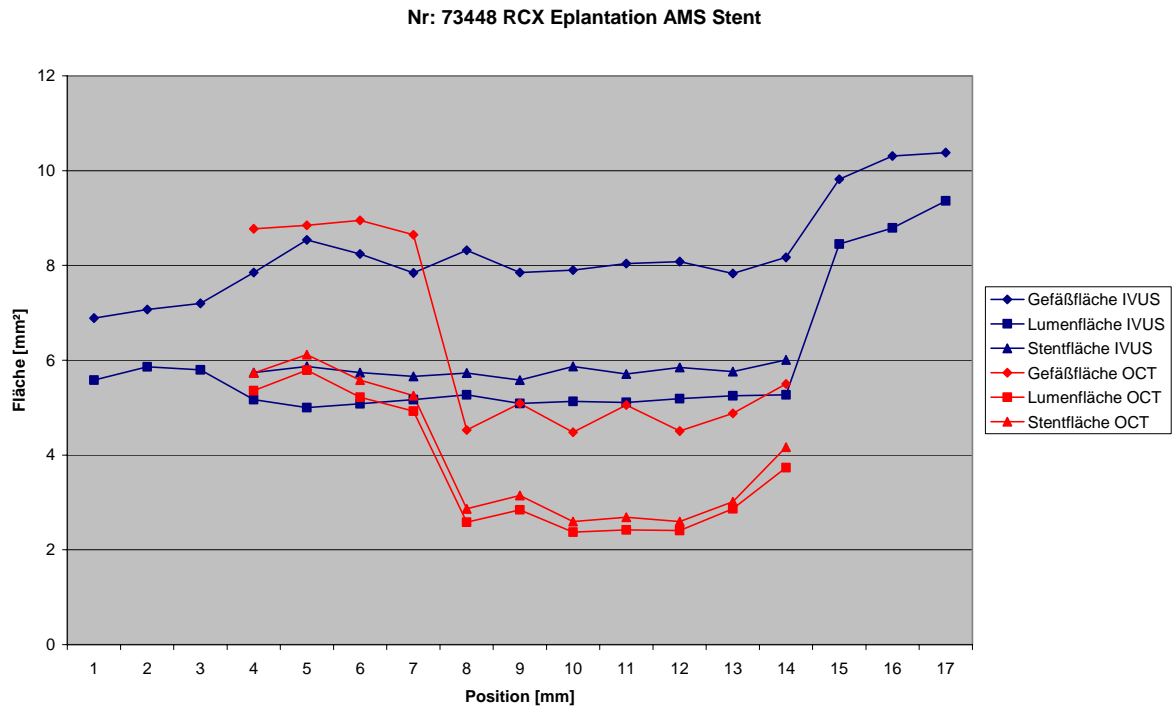
**Abbildung 42:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines BMS in die LAD von Tier 73448.



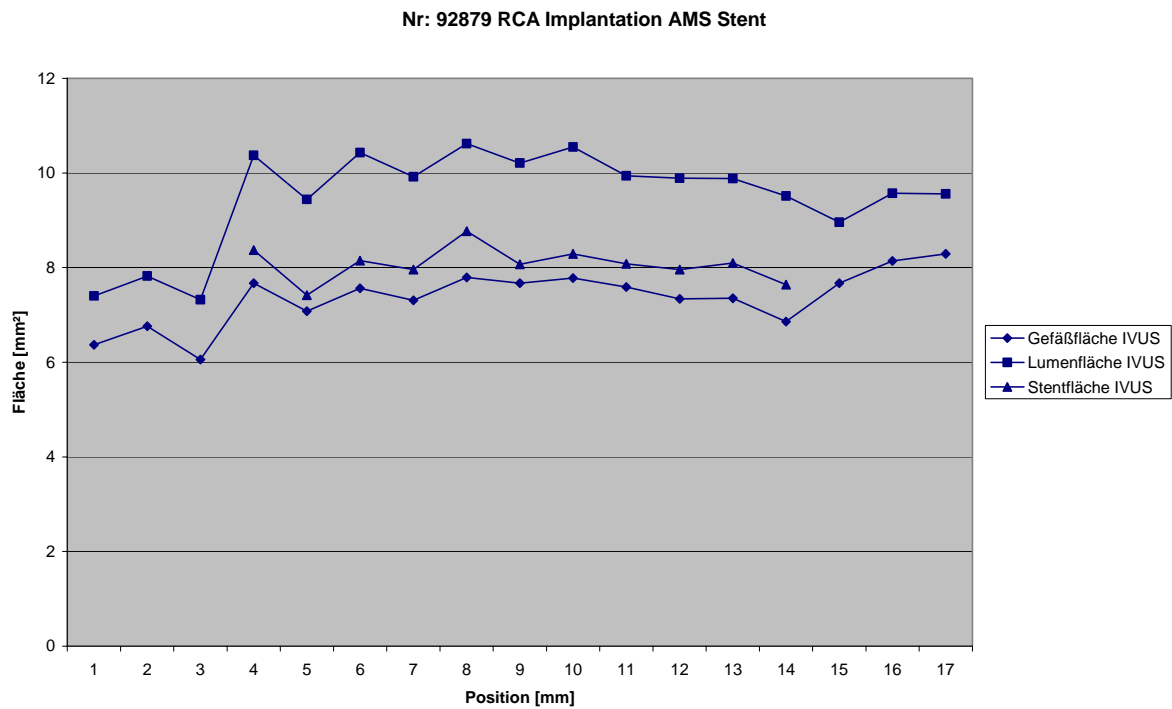
**Abbildung 43:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines BMS in die LAD von Tier 73448.



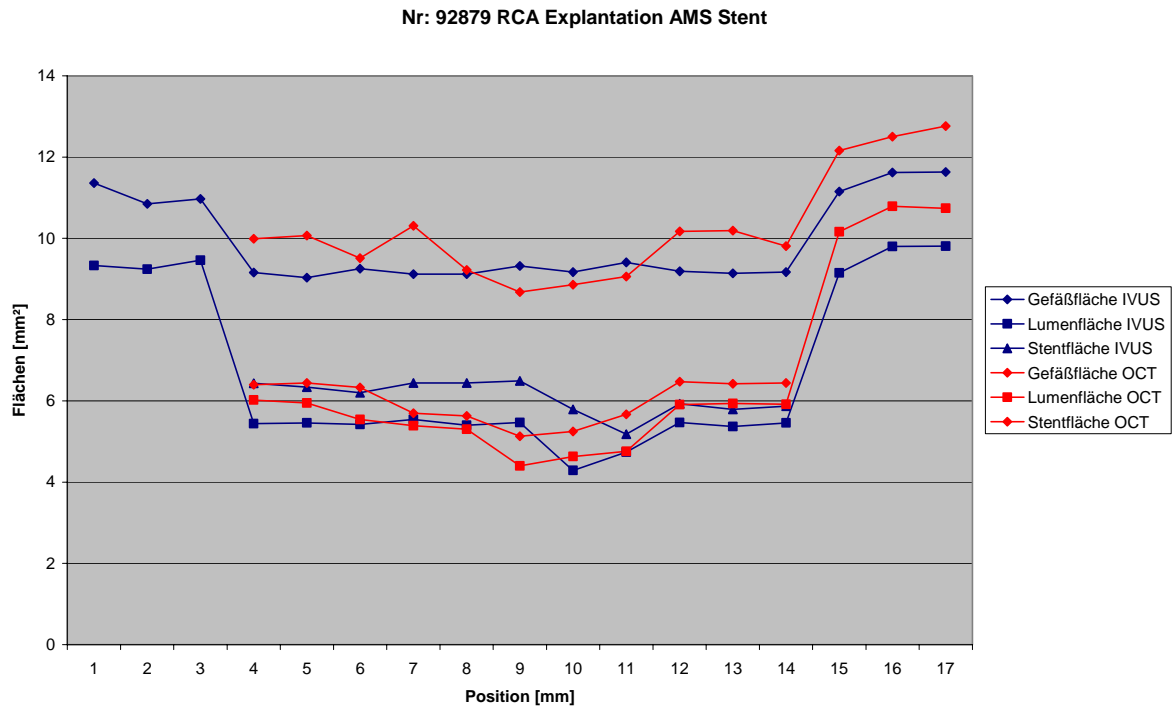
**Abbildung 44:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die RCX von Tier 73448.



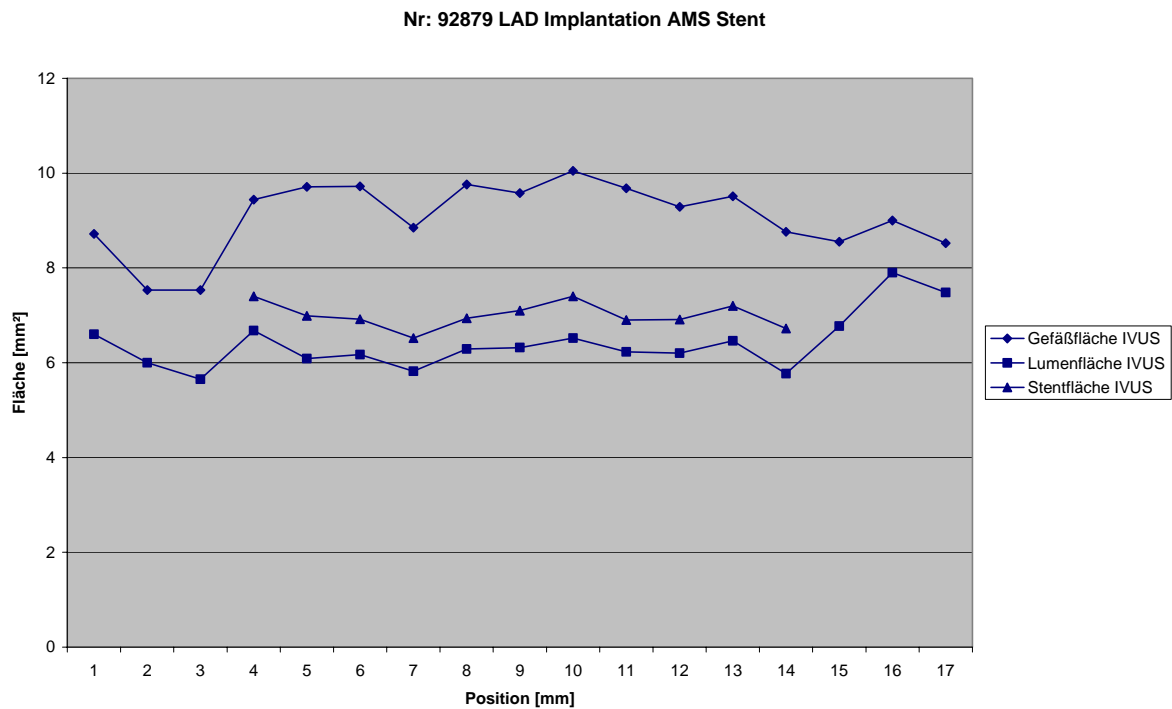
**Abbildung 45:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines AMS in die RCX von Tier 73448.



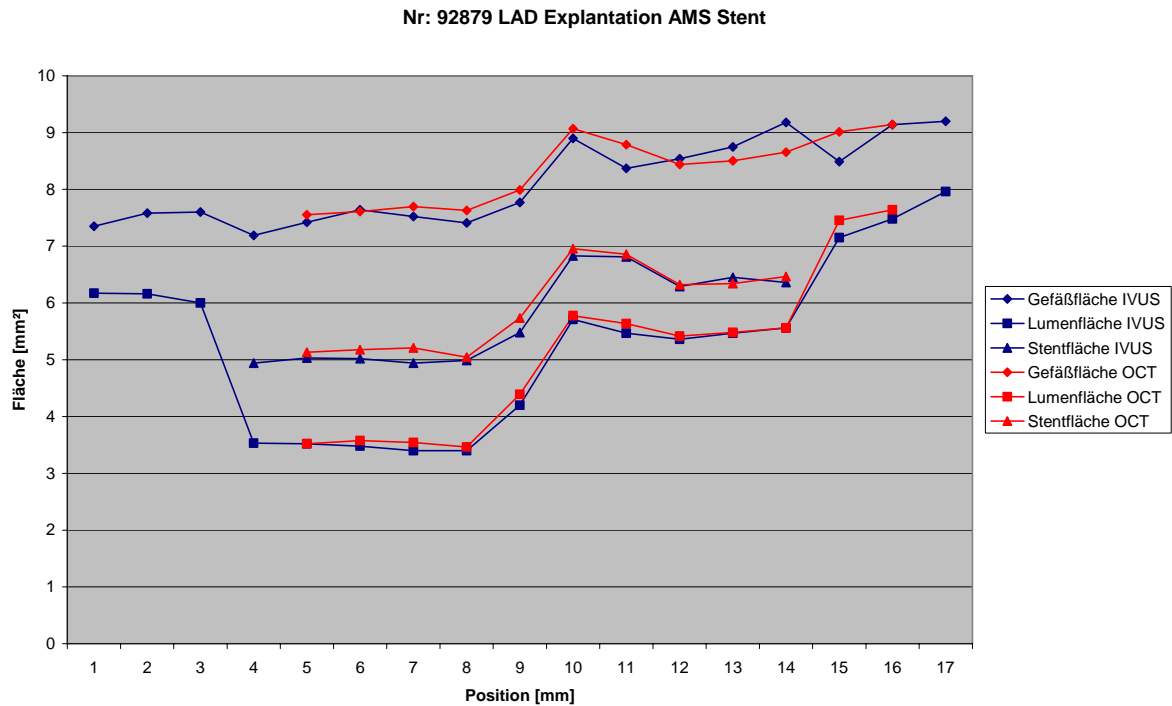
**Abbildung 46:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die RCA von Tier 92879.



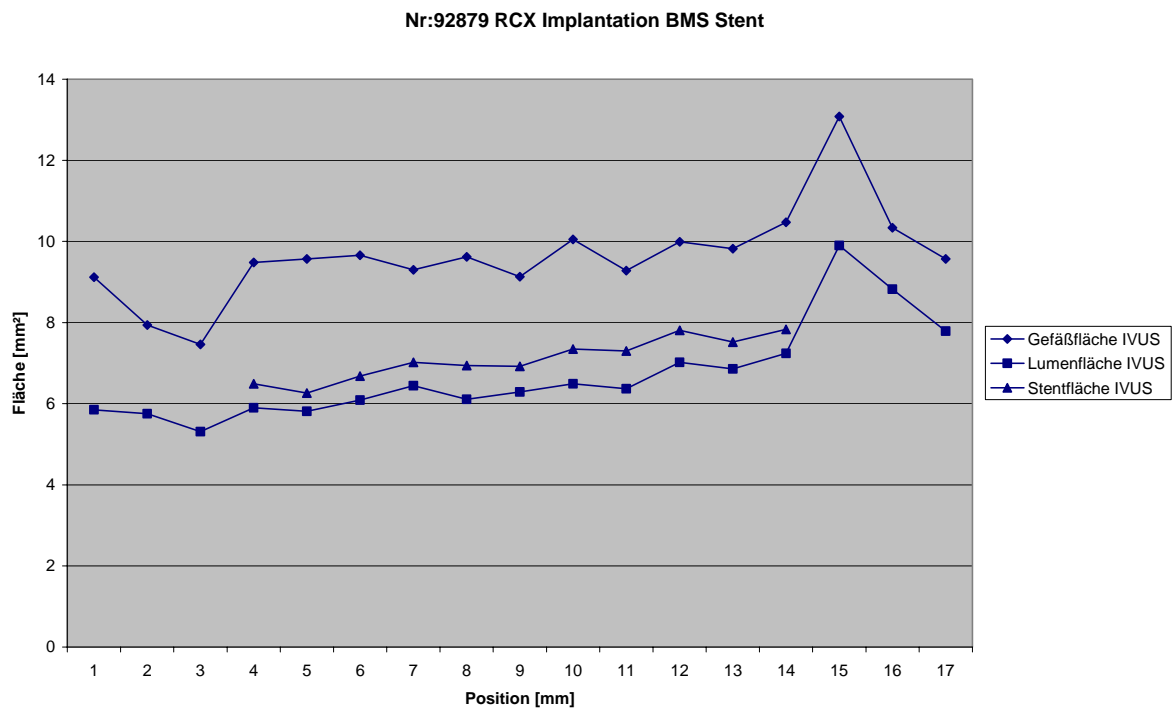
**Abbildung 47:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines AMS in die RCA von Tier 92879.



**Abbildung 48:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines AMS in die LAD von Tier 92879.

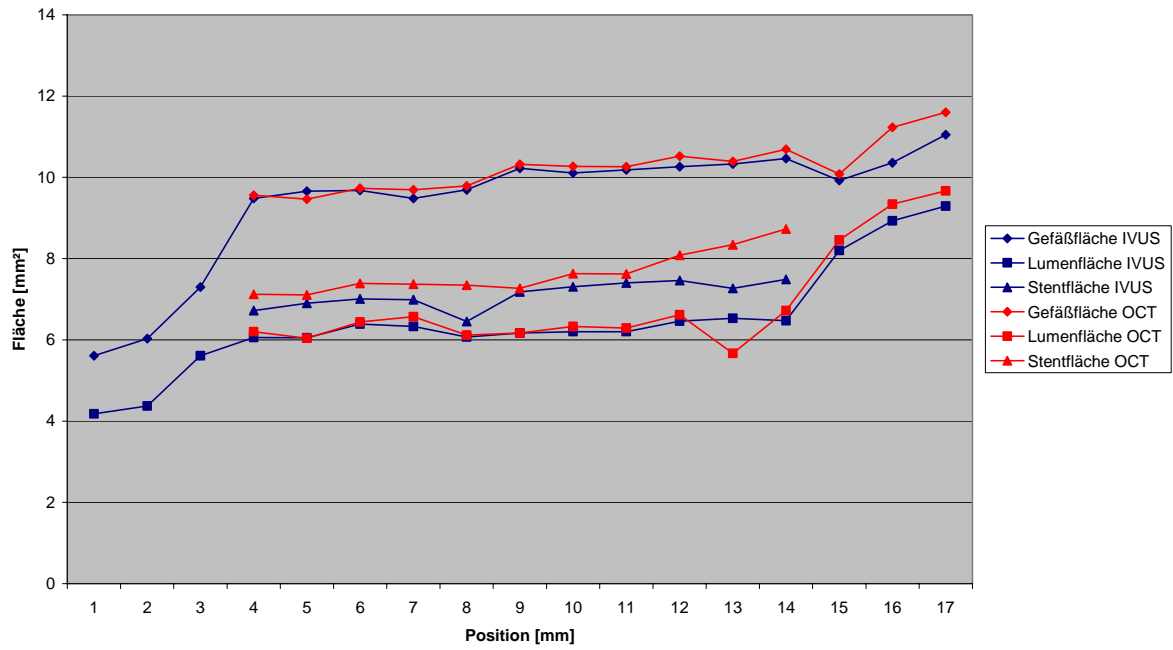


**Abbildung 49** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines AMS in die LAD von Tier 92879.



**Abbildung 50:** Longitudinale Darstellung der IVUS-Messungen unmittelbar nach Implantation eines BMS in die RCX von Tier 92879.

Nr: 92879 RCX Explantation BMS Stent



**Abbildung 51:** Longitudinale Darstellung der OCT- und IVUS-Messungen vier Wochen nach Implantation eines BMS in die RCX von Tier 92879.



## 8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AMS	absorbierbarer Metalstent
BMS	herkömmlicher Stahlstent („bare metal stent“)
CT	Computertomographie
DICOM	digital imaging and communications in medicine
i.m.	intramuskulär
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
LAD	Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra („left anterior descending“)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl der untersuchten Gefäße
OCT	optische Kohärenztomographie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra
SD	Standardabweichung
QCA	quantitative Koronarangiographie

## **9 Danksagung**

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von 2007 bis 2009 an der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Klinikum Innenstadt angefertigt.

Herrn Prof. Dr. V. Klaub danke ich für die Überlassung der Ressourcen der Klinik sowie die wohlwollende Förderung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Johannes Rieber für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Begeisterung für die Wissenschaft und seine Kreativität werden mir stets Vorbild sein. Sein Wissen und Fähigkeiten bei der Planung der Versuche, deren Durchführung und Analyse haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. E. Wittchow von der Firma Biotronik für die gute Zusammenarbeit.

Ebenfalls bedanke möchte ich mich bei Herrn PD Dr. O. Meissner, Dr. A. König, Frau B. Gül sowie den Schwestern des Herzkatheterlabors, die mich stets geduldig und tatkräftig unterstützt haben.

Der größte Dank aber gilt meiner Familie und Kathrin.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

- Name: Holger Hetterich
- Geburtsdatum: 26.09.1981
- Geburtsort: Nürnberg
- Eltern: Herbert Hetterich  
Karoline Hetterich

### Schulische Ausbildung

- 09/88 – 07/92 Volksschule Großmehring
- 09/92 – 06/01 Christoph-Scheiner-Gymnasium Ingolstadt
- 06/01 Allgemeine Hochschulreife, Gesamtnote: 1,2

### Wehrdienst

- 07/01 – 08/01 Marineunteroffizierschule Plön
- 09/01 – 10/01 Segelschulschiff „Gorch Fock“
- 11/01 – 03/02 Sanitätsakademie der Bundeswehr München  
Dienstgrad: Obergefreiter  
Abschlusszertifikat: Offizierpatent der Sanitätstruppe

### Studium

- 04/02 – 06/08 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 04/04 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote: 1,0
- 06/08 2. Teil der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote: 1,0
- 06/08 Erteilung der Approbation als Arzt

### Berufliche Tätigkeit

- Seit 08/08 Assistenzarzt in der Abteilung für Kardiologie  
Medizinische Poliklinik - Innenstadt  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München