

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter der Technischen Universität
München, Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Direktor: Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

„Intravaskuläre Bildgebung mittels optischer Kohärenztomographie zur Charakterisierung neointimalen Gewebes in Patienten mit Koronaren Herzerkrankungen und In-Stent-Restenose“

Andi Rroku

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Die Dissertation wurde am 04.06.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 08.10.2019 angenommen.

MEINER FAMILIE

Inhaltverzeichnis

Inhaltverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abstract	11
1. Hintergrund	15
1.1 Einführung	15
1.2 Die koronare Herzkrankheit	16
1.2.1 DEFINITION:.....	16
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE:.....	17
1.3 Geschichte der interventionellen Kardiologie	18
1.4 Stent-Modelle	22
1.4.1 Stent Definition	22
1.4.2 Bare-metal Stents (BMS)	23
1.4.3 Drug-Eluting-Stents (DES).....	24
1.4.4 Bioresorbable vascular Scaffolds (=BVS).....	28
1.5 Komplikationen und Probleme nach Stentimplantation	29
1.5.1 Stent-Thrombose.....	30
1.5.2 In-Stent-Restenose	35
1.6 Optische Kohärenztomographie (OCT)	42
1.6.1 Physikalische Grundlagen der OCT.....	42
1.6.2 Klinische Anwendung und Limitationen der OCT	45
1.6.3 OCT vs. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	48
1.6.4 Das Phänomen der ISR mittels OCT.....	51
2. Zielsetzung der Studie	53
3. Material und Methoden	54
3.1 Studienpopulation und Patientenbehandlung	54
3.2 Erfassung und Analyse angiographischer Daten	54
3.3 OCT-Datenerfassung	55
3.4 Auswertung der OCT-Bilder	57
3.4.1 Grundlagen der morphologischen Analyse einer OCT-Akquisition.....	59
3.4.2 Morphologie einer normalen Koronararterie.....	61
3.4.3 Limitationen der OCT-Analyse und typische Artefakte	62
3.4.4 OCT-Analyse von Koronarstents.....	65
3.4.5 Quantitative OCT-Analyse	68
3.5 Qualitative neointimale Charakterisierung und Analyse der Grey-Scale Signalintensität 70	
3.6 Statistische Analyse	73

Inhaltverzeichnis

4.	<i>Ergebnisse</i>	74
4.1	Morphometrische OCT-Analyse	79
4.2	Quantitative neointimale Charakterisierung und Analyse der Grey-Scale Signalintensität 82	
4.3	Neoatherosklerose	84
4.4	Prädiktoren von neointimalen OCT-Mustern und Neoatherosklerose	86
5.	<i>Diskussion</i>	87
5.1	Diskussion der Ergebnisse	87
5.2	Limitationen der Studie	91
6.	<i>Zusammenfassung</i>	92
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	93
8.	<i>Danksagung</i>	107
9.	<i>Lebenslauf</i>	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Separate Darstellung der durch koronare Herzkrankheit bedingten Sterblichkeit pro 100.000 Einwohner bei Frauen und Männern in DE zwischen 1990 und 2003.	17
Abbildung 2: Prinzip der PTCA (=Perkutane transluminale Koronarangiographie)	18
Abbildung 3: Historische Perspektive zur Entwicklung der PCI and koronaren Stentimplantation.....	20
Abbildung 4: Übersicht verschiedener Stenttypen.	21
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Stentimplantation nach Ballonangioplastie	23
Abbildung 6: Überblick der aktuellen DES (=Drug-Eluting Stent) und BVS (=Bioresorbable vascular Scaffolds)	24
Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines DES (=Drug-Eluting Stent).....	25
Abbildung 8: Wirkung der DES auf die Gefäßwand nach der Stentimplantation.	27
Abbildung 9: Inzidenz der Stent-Thrombose nach BMS-Implantation , der ersten Generation der medikamentenbeschichteten Stents (G1 DES) und der zweiten Generation der medikamentenbeschichteten Stents (G2 DES)	31
Abbildung 10: Eine Herzkatheteruntersuchung bei einem Patienten vom PRESTIGE-Register mit einer Stentthrombose des LCx (Left Circumflex coronary artery Ramus circumflexus)...	32
Abbildung 11: Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose.....	34
Abbildung 12: OCT-Merkmale in Patienten mit Ereignis einer Stent-Thrombose.....	35
Abbildung 13: Model zu Klassifizierung von In-Stent Restenose nach Mehran	36
Abbildung 14: Vergleich der Pathogenese der In-Stent Restenose zwischen BMS und DES im Verlauf der Zeit	38
Abbildung 15: Representative histopathologische Fälle mit In-Stent Restenose nach koronarer Stentimplantation.....	39
Abbildung 16: OCT (Optische Kohärenz Tomographie) morphologische Darstellung in Patienten mit In-Stent Restenose nach koronarer Stentsimplantation.....	40
Abbildung 17: Schematische Darstellung eines OCT-Systems.	43

Abbildung 18: Schematische Darstellung eines OCT-Rückzugs mittels FD-OCT System.	45
Abbildung 19: Darstellung eines OCT-Katheters in der rechten Koronararterie (RCA) mit drei Röntgenmarkern	46
Abbildung 20: Plaque Darstellung und Flächenplanimetrie im intravaskulären Ultraschall (IVUS).	49
Abbildung 21: Positionierung des OCT-Katheters und Kalibrierung des Analysensystems.....	56
Abbildung 22: Übersicht eines OCT-Bild im Quer- und Längsschnitt.	58
Abbildung 23: Normale Koronararterie mit 3-Gefäßschichtung.	61
Abbildung 24: Typische Artefakte im OCT	64
Abbildung 25: Vermessung eines Koronarstents. Darstellung des Ablaufs der Messungen an einem BMS in der rechten Koronararterie mit zufriedenstellender Stentstrebenabdeckung und Nachweis von Neointimaprolieration. (A-G)	67
Abbildung 26: Repräsentative Bilder der Befunde optischer Kohärenztomografie bei Patienten mit In-Stent-Restenose.	72
Abbildung 27: Analyse der Grauskala-Signalintensität.....	72
Abbildung 28: Verteilung der Stentexpansionsindex-Werte basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp, wobei eine Stentunterexpansion bei einem Stentexpansionsindex von $< 0,80$ vorliegt.	80
Abbildung 29: Verteilung der homogenen und nicht-homogenen Quadranten basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp der In-Stent-Restenose-Läsion	82
Abbildung 30: Werte der Grauskala-Signalintensität für homogene, nicht-homogene und neoatherosklerotische Quadranten.	84
Abbildung 31: Anteil an Quadranten mit neoatherosklerotischen Veränderungen basierend auf der Stentart und dem Restenosealter.	85
Abbildung 32: Multivariable Analyse der Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose. Grafische Darstellung der Chancenverhältnisse bei nicht-homogenem neointimalen Muster (A) und bei Neoatherosklerose (B)	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptmerkmal Unterschiede der In-Stent-Restenose zwischen BMS und DES.	40
Tabelle 2: Physikalische Eigenschaften von IVUS und OCT.	49
Tabelle 3: Vor- und Nachteile einer IVUS-gesteuerten und OCT-gesteuerten PCI.	50
Tabelle 4: Setting für die automatische Injektion beim OCT-Katheter Einsatz	56
Tabelle 5: OCT-morphologische Analyse: Reflexion und Extinktion	59
Tabelle 6: OCT-morphologische Analyse: Fläche und Begrenzung	59
Tabelle 7: Morphologische charakteristische Bildeigenschaften im OCT	60
Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Patientenpopulation	75
Tabelle 9: Angiographische Charakteristika der Patientenpopulation	77
Tabelle 10: Optische Kohärenztomographie Charakteristika der Patientenpopulation	81

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ARC	Academic Research Council
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare Metal-Stent (unbeschichteter Metallstent)
BVS	Bioresorbierbarer Vaskulär Scaffold
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
DAPT	Duale Antiplättchen=Duale Thrombozytenaggregationshemmung Therapie
DCB	Dry Coated Balloon (medikamentenbeschichteter Balloon)
DES	Dry Eluting Stent (medikamentenbeschichteter Stent)
DS	Diameter Stenosis
EEL	Membrana Elastica Externa
EES	Everolimus – beschichteter Stent = 2.Gen. DES
EHJ	European Heart Journal
EKG	Elektrokardiogramm
EPC	Endothelial Progenitor Cells
ER	Elastic Recoil=Elastische Rückstellkraft
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	Food and Drug Administration
FD-OCT	Frequenzbasierte Optical Kohärenztomographie
GSI	Gray-Scale Signal Intensity=Grauskala Signalintensität
HDL	High-Density Lipoprotein
IEL	Membrana elastica Interna
ISA	Inkomplette Stentapposition; Stentstrebenmalapposition
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravascular Ultrasound

Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Lumenbereich=Lumenarea
LAD	Left anterior descending Artery= auch RIVA genannt
LCx	Lef circumflex Artery= auch RCx genannt
LD	Lumendiameter
LDL	Low-Density Lipoprotein
LLL	Late Lumen Loss
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
MI	Myocardial Infarction=Myokardinfarkt
MLD	Minimal Lumen Diameter
mm	Millimeter
m-TOR	mammalian Target of Rapamycin
NA	Neoatherosklerose
NASB	Non-apposed Side-Branch=Seitenast ohne Apposition
NIH	Neointimale Hyperplasie
nIR	near-infrared
nm	nanometer
N-STEMI	Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenztomographie (=Optical Coherence Tomography)
OR	Odds Ratio
%AS	Prozentbereich der Stenose
PCI	Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention)
%DS	Percent Diameter Stenosis
PES	Paclitaxel-Eluting Stent
PIU	Probe Interface Unit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangiographie
QCA	Quantitative Koronaranalyse (Quantitative Coronary Analysis)
RCA	Rechte Koronararterie
ROI	Region of Interest
RVD	Reference Vessel Diameter
SA	Stentbereich (Stent-Area)

Abkürzungsverzeichnis

SB	Side-Branch
SD	Stentdiameter
SEI	Stentexpansion-Index
SES	Sirolimus-Eluting Stent
ST	Stent-Thrombose
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
TCFA	Thin-Cap-Fibroatheroma
TD-OCT	Time-Domain Optical Kohärenztomographie
TF	Tissue Faktor
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TLR	Target Lesion Vascularisation= Zielgefäßrevaskularisation
µm	Mikrometer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZES	Zotarolimus- beschichtete Stent= 2.Gen. DES

Abstract

ABSTRACT

Background: In-stent Restenosis (ISR) represents a major cause of stent failure. Intravascular imaging techniques under which here mostly to mention Optical coherence tomography (OCT) provides valuable unique additional Information for the characterization of ISR, otherwise not available on angiography.

Purpose: To perform a qualitative and quantitative neointimal characterization of ISR lesions and identify predictors of neointimal patterns and neoatherosclerosis.

Methods: Patients undergoing frequency-domain OCT prior to Percutaneous Coronary Intervention (PCI) for ISR in 3 European centres were included. Qualitative and morphometric OCT analyses were performed in a core laboratory every Millimeter along the entire stented segment. Additional qualitative and quantitative [gray-scale signal intensity (GSI)] analyses were performed on a per quadrant basis at the frame displaying the maximal percentage area stenosis (%AS) as well as the five preceding and following analyzed frames.

Results: A total of 107 patients were included with one lesion being imaged and treated per patient. Predominantly homogeneous lesions included 4.5 (0.0-14.3) % non-homogeneous quadrants while predominantly non-homogeneous ones included 28.1 (20.3-37.5) % homogeneous quadrants. Mean GSI values were significantly different between homogeneous [108.4 (92.5-123.6) U], non-homogeneous [79.9 (61.2-95.9) U] and neoatherosclerosis [88.3 (72.8-104.9) U] quadrants ($p < 0.001$ for all between group comparisons). Stent underexpansion (defined as stent expansion index < 0.80) was observed in 16 (48.5%) and 44 (61.1%) of predominantly non-homogeneous and homogeneous ISR lesions respectively ($p = 0.225$). Presence of any frame with neoatherosclerosis was registered in 33 (30.8%) ISR lesions. Multivariable analysis showed that female sex, maximal neointimal thickness, angiographic ISR pattern and diabetes mellitus independently correlate with neointimal pattern. Among all analyzed variables, time from index stenting procedure (OR for 1-year increase: 1.25; 95% CI: 1.09-1.42; $p = 0.001$) was the only independent predictor of neoatherosclerosis.

Abstract

Conclusions: Despite predominance of one neointimal pattern, there is coexistence of different neointimal qualities in a significant number of ISR lesions. GSI analysis could represent a valuable quantitative adjunct for neointimal characterization. Stent underexpansion, a potentially correctable trigger of ISR, often not detectable on angiography, was frequently identified in both groups. Female sex, maximal neointimal thickness, angiographic pattern of ISR and diabetes mellitus independently correlate with neointimal pattern, while time from index stenting procedure with presence of neoatherosclerosis. Neoatherosclerosis is a time-dependent phenomenon, displaying different time courses in DES compared to BMS, with earlier appearance in the former group.

Abstrakt

Hintergrund: Die Entstehung von In-Stent Restenose (ISR) stellt eine der wichtigsten Limitationen aktueller Koronarstent-Technologie dar. Intravaskuläre Bildgebungstechnologien, in diesem Fall insbesondere die optische Kohärenztomografie (Optical Coherence Tomography, OCT), liefern wertvolle zusätzliche Informationen für die ISR-Charakterisierung, die bei einer Angiografie nicht verfügbar sind.

Zweck: Zweck dieser Studie war die Durchführung einer qualitativen und quantitativen neointimalen Charakterisierung von ISR-Läsionen. Es erfolgt die Ermittlung der pathophysiologischen Ursache der In-Stent Restenose durch neue OCT-Surrogat Parameter innerhalb gestenteter Gefäßabschnitte, mittels neuen multimodalem Beurteilungsprotokoll. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Identifikation von Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose.

Methodik: In dieser Studie wurden Patienten, die sich einer frequenzbasierten OCT (Frequency domain OCT, FD-OCT) vor einer perkutanen Koronarintervention (PCI) bei ISR unterzogen, an drei europäischen Prüfzentren eingeschlossen. Qualitative und morphometrische OCT-Analysen wurden in einem Core Lab jeder Millimeter entlang des gesamten gestenteten Segments durchgeführt. Weitere qualitative und quantitative Analysen in Bezug auf die Grauskala-Signalintensität (GSI) wurden pro Quadranten beim Einzelbild mit dem maximalen Prozentbereich der Stenose (= %AS-Wert) sowie bei den fünf vorangegangenen oder darauffolgenden analysierten Einzelbildern durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt nahmen an der Studie 107 Patienten teil, wobei pro Patienten eine Läsion bildgebungstechnisch erfasst und behandelt wurde. Vorwiegend homogene Läsionen wiesen 4,5 % (0,0–14,3) nicht-homogene Quadranten auf, wohingegen vorwiegend nicht-homogene Läsionen 28,1 % (20,3–37,5) homogene Quadranten aufwiesen. Die durchschnittlichen GSI-Werte unterschieden sich erheblich zwischen homogenen [108,4 (92,5–123,6) U], nicht-homogenen [79,9 (61,2–95,9) U] und neoatherosklerotischen [88,3 (72,8–104,9) U] Quadranten ($p < 0,001$ bei allen gruppenübergreifenden Vergleichen). Eine Stentunterexpansion (d. h. eine Stentexpansion von $< 0,80$) wurde bei 16 (48,5 %) vorwiegend nicht-homogenen und bei 44 (61,1 %) vorwiegend homogenen ISR-Läsionen beobachtet ($p = 0,225$). Das Vorliegen von Einzelbildern mit Neoatherosklerose wurde bei 33 (30,8 %) ISR-Läsionen registriert. Aus der multivariablen Analyse ging hervor, dass das weibliche Geschlecht, die maximale neointimale Dicke, das angiografische ISR-Muster und Diabetes

Abstract

mellitus unabhängig voneinander mit dem neointimalen Muster korrelieren. Von allen analysierten Variablen war das Alter der In-Stent Restenose (OR= Odds Ratio /Jahr: 1,25; 95%-Konfidenzintervall: 1,09–1,42; $p = 0,001$) der einzige unabhängige Prädiktor einer Neoatherosklerose.

Schlussfolgerung: Trotz der Prädominanz eines neointimalen Musters weist eine beträchtliche Anzahl an ISR-Läsionen verschiedene neointimale Eigenschaften auf. Die GSI-Analyse könnte eine wertvolle quantitative Ergänzung für die neointimale Charakterisierung darstellen. Eine Stentunterexpansion, ein potenziell korrigierbarer Auslöser für ISR, der bei einer Angiografie häufig unentdeckt bleibt, wurde regelmäßig in beiden Gruppen identifiziert. Das weibliche Geschlecht, die maximale neointimale Dicke, das angiografische ISR-Muster und Diabetes mellitus korrelieren unabhängig voneinander mit dem neointimalen Muster, wohingegen die seit der Stentimplantation vergangene Zeit mit dem Vorliegen einer Neoatherosklerose assoziiert ist. Die Neoatherosklerose ist ein zeitabhängiges Phänomen mit unterschiedlichen Zeitverläufen bei DES und BMS, wobei sie bei DES früher auftritt.

1. Hintergrund

1.1 Einführung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten. Zahlreiche epidemiologische Studien beobachteten eine globale Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen, welche heute zu den weltweit häufigsten Todesursachen gehören (Gaziano and Wilson 2012). MacKay et al. schätzen den prozentualen Anteil der Todesfälle durch die KHK im Jahr 2030 auf 14,9% bei Männern und 13,1% bei Frauen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit die therapeutischen Ansätze fortlaufend zu verbessern (Gaziano and Wilson 2012).

Die Erfolge der perkutanen transluminalen Koronarangiographie (PTCA), nach Einführung durch Andreas Grüntzig im Jahr 1977, waren über eine lange Zeit durch das Auftreten postinterventioneller Restenosen des behandelten Gefäßes limitiert. Mit der Einführung implantierbarer Koronarstents im Jahr 1994 und begleitender dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) konnte schließlich die klinische Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlungsstrategie weiter verbessert werden.

Mit der Einführung von medikamentenfreisetzenden Koronarstents (DES) im Jahr 2003 konnte man das Auftreten von Restenosen weiterhin reduzieren. Im Vergleich tritt derzeit nach alleiniger Angioplastie bei 20-50% der Patienten eine Restenose nach Intervention auf (Sousa et al. 2003, Serruys et al. 2003). Bei reinen Metallstents (BMS) liegt der Restenoseanteil bei 10-30% und bei medikamentenfreisetzenden Stents (DES) bei 5-15% (Faxon and Bhatt 2012).

Der Vorteil eines DES basiert auf der medikamentösen Inhibierung der Proliferation und Migration neointimaler glatter Muskelzellen im Stentbereich (Axel et al. 1997, Libby and Tanaka 1997). Mehrere randomisierte klinische Studien und Metaanalysen konnten zeigen, dass DES (u.a mit Sirolimus beschichtete Stents) hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen wie Restenosen und der Notwendigkeit von Zielgefäßrevaskularisationen (TLR=Target lesion revascularisation) dem Einsatz von BMS überlegen sind (Kastrati et al. 2007, Stettler et al. 2007).

Hintergrund

Trotzdem werden die Erfolge der DES heute durch das Auftreten von In-Stent-Restenosen (ISR) und Stentthrombosen (ST) relativiert. Das Phänomen der Stentthrombose, was derzeit mit einer Häufigkeit von 0,6%-1,5% auftritt, ist eine noch nicht behobene und gefürchtete Komplikation nach perkutaner Koronarangioplastie (Khattab et al. 2009, Räber et al. 2012, Tada et al. 2013). Nach derzeitigem Kenntnisstand können die mit Polymer beschichteten DES eine Entzündungsreaktion am Gefäß auslösen, welche die Gefahr für Restenosen und ST steigen lässt (Joner et al. 2006, Rittger et al. 2012).

1.2 Die koronare Herzkrankheit

1.2.1 DEFINITION:

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine durch thrombotische und atherosklerotische Ablagerungen hervorgerufene, chronisch verlaufende Erkrankung der epikardialen Herzkrankgefäße.

Das Herz, als muskuläres Hohlorgan, wird von den Herzkranzgefäßen mit Sauerstoff versorgt. Infolge atherosklerotischer Ablagerungen kommt es in den Gefäßen zu einer Einengung der Gefäßwand mit folgendem Elastizitätsverlust. Daraus resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf am Herzmuskel. Dies führt langfristig zu einer Herzmuskelschwäche, der Herzinsuffizienz. Gefürchtetes Akutereignis ist eine Ruptur des koronaren Plaques in einem oder mehreren Koronargefäßen mit Verengung oder Verschluss der herzmuskelversorgenden Arterien- bis hin zum Myokardinfarkt. Das betroffene Herzmuskelareal wird dadurch nicht mehr mit Sauerstoff versorgt und stirbt ab. Zu klinischen Symptomen kommt erst bei einer mindestens 50%-igen Stenosierung des Gefäßes aufgrund dieser Plaquebildung oder nach Entstehung eines koronaren Thrombus. Die klinischen Manifestationen der KHK sind Angina pectoris, das akute Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) sowie plötzlicher Herztod (Worthley et al. 2001).

Die stabile Angina pectoris ist ein durch Belastung oder psychischen Anstrengung hervorgerufener thorakaler Schmerz, der in Ruhe oder nach Gabe eines Nitrats wieder vergeht. Die instabile AP beschreibt jedes Erstereignis der Angina pectoris, zunehmende thorakale Schmerzen, das Nichtansprechen auf verabreichte Nitrate und in Ruhe bestehende thorakale Beschwerden. Eine Erhöhung des Troponin I, ein spezifischer kardialer Marker für muskulären Sauerstoffmangel, unterstützt die Diagnose Myokardinfarkt. Hierbei wird entsprechend anhaltender Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) vom Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (N-STEMI) unterscheiden (Herold 2018).

Hintergrund

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren für die Entstehung der atherosklerotischen Plaques zählen als Hauptfaktoren Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese für einen Herzinfarkt oder das Vorhandensein einer KHK bei Familienangehörigen ersten Grades, Nikotinabusus, Lebensalter (männlich >45 Jahre; weiblich >55 Jahre) sowie eine Erhöhung LDL-Cholesterins (Low-Density-Lipoprotein) und eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins (High-Density-Lipoprotein) (Herold 2018).

1.2.2 EPIDEMIOLOGIE:

Die Herz-Kreislaufkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Nach der Todesursachenstatistik 2003 des Statistischen Bundesamtes starb in Deutschland jeder fünfte Bundesbürger an den Folgen einer ischämischen Herzerkrankung. In Deutschland besteht eine Abnahme der Sterblichkeit an KHK bei bis zu 85-jährigen Menschen, bei gleichzeitig wachsender Sterblichkeit in den höheren Altersklassen. In Bezug auf den demographischen Wandel mit steigender Lebenserwartung und fallenden Geburtenraten, stellt dies einen wichtigen Punkt zur Weiterentwicklung der Prävention und Therapie der Koronaren Herzkrankheit dar (Lowel and Meisinger 2006).

Abbildung 1: Separate Darstellung der durch koronare Herzkrankheit bedingten Sterblichkeit pro 100.000 Einwohner bei Frauen und Männern in DE zwischen 1990 und 2003.

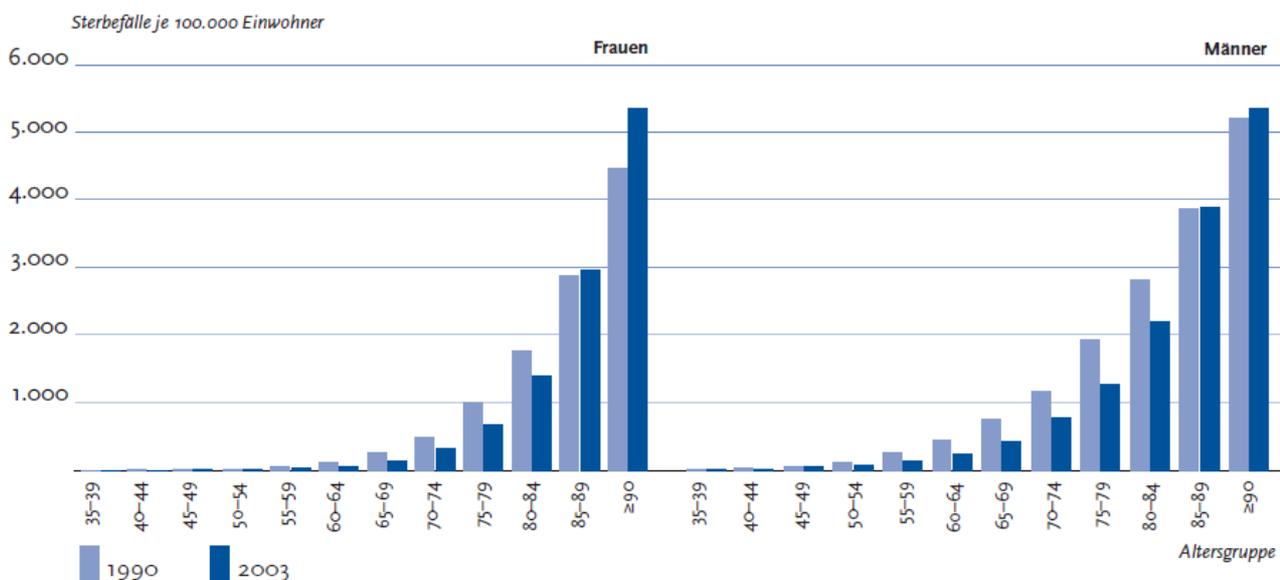
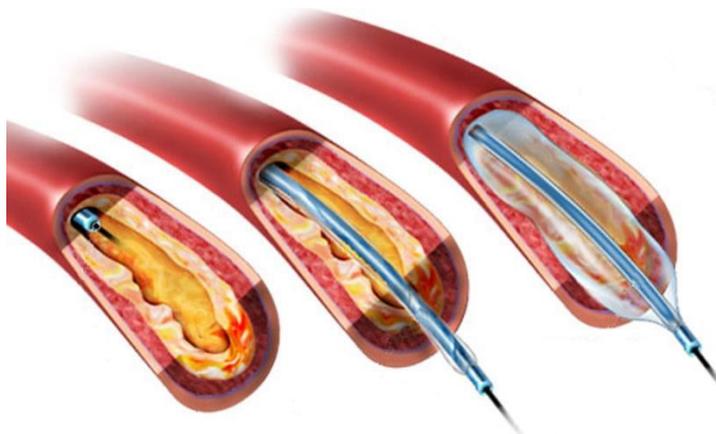


Abbildung 1 : Separate Darstellung der durch koronare Herzkrankheit bedingten Sterblichkeit pro 100.000 Einwohner bei Frauen und Männern in Deutschland zwischen 1990 und 2003 (H Löwel, 2006)

1.3 Geschichte der interventionellen Kardiologie

Die Interventionelle Kardiologie gilt als ein noch junges Fach in der Medizin. Bereits 1929 wurde der erste Kathetereingriff durch Forssman durchgeführt, jedoch nicht den akuten Myokardinfarkt oder eine stabile oder instabile Angina Pectoris (AP) zu therapieren (Braunwald 2003). Erst im Jahre 1977 in Zürich gelang es Grüntzig mit Hilfe eines Ballonkatheters eine Koronarstenose bei einem Patienten erfolgreich zu dilatieren, was die Basis der interventionellen Kardiologie etablierte (King 1998) (**siehe Abbildung 3**). Mit Hilfe der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (=PTCA) werden stenosierte oder verschlossene Koronararterien im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung aufgedehnt. Über die Arteria femoralis oder Arteria radialis wird unter Röntgenkontrolle ein Führungskatheter in das Ostium der linken oder rechten Koronararterie eingeführt und die Koronararterien werden mittels Kontrastmittel dargestellt. Nachdem die Lokalisation der Stenose oder des Verschlusses diagnostiziert ist, wird der Führungsdraht durch den Führungskatheter über die Stenose geschoben. Danach wird ein Ballonkatheter, an dessen distalen Ende sich ein Ballon befindet, durch den Führungsdraht eingeführt. Dieser Ballon wird im Bereich der Stenose mehrfach mit atmosphärischem Druck expandiert. Dadurch werden die betreffenden arteriosklerotischen Plaques komprimiert und an die Gefäßwand gedrückt, was letztendlich einen ungestörten Blutfluss wieder ermöglicht (**siehe Abbildung 2**). Es traten jedoch häufig Komplikationen während der Intervention und im Verlauf erneute Verschlüsse der bereits dilatierten Koronararterien auf (Versaci et al. 1997, Simunovic 2014).

Abbildung 2: Prinzip der PTCA (=Perkutane transluminale Koronarangiographie).



Quelle: (www.kardionet.com)

Hintergrund

Im Folgenden ergaben sich zwei wichtige Punkte, welche die PTCA limitieren (Simunovic 2014):

Nach der Dilatation der Koronararterie mit einem Ballonkatheter kann es durch elastische Rückstellkräfte des aufgedehnten Gefäßes (sog. "elastic recoil") oder durch eine Gefäßwanddissektion innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriff zum akuten Gefäßwandverschluss kommen (Gruntzig et al. 1979, Serruys et al. 1994, Simunovic 2014), welcher eine notfallmäßige Revaskularisation zur Folge hat (Roubin et al. 1992).

Der Heilungsprozess der Gefäßwand nach der PTCA stellt ein weiteres Problem innerhalb der nächsten sechs Monate dar. Dieser Prozess entspricht einer physiologischen Wundheilung, welche in mehreren Phasen abläuft (Forrester et al. 1991). Dabei kommt es durch eine lokale Entzündungsreaktion zur Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen mit anschließender Kollagenbildung, welches als restriktives Remodelling der Gefäßwand bezeichnet wird. Dies führt zur Wiederverengung des dilatierten Gefäßabschnitts bei 30-60% der Patienten und erfordert eine erneute Intervention des Zielgefäßes (Holmes et al. 1984, Serruys et al. 1994, Simunovic 2014).

Um diesen Problemen entgegenzuwirken, schafften es Sigwart et al. in Lausanne und Jaques Puel in Toulouse im Jahr 1986 erstmals eine koronare Gefäßstützte (Stent) mit Hilfe eines Herzkatheters erfolgreich in ein Herzkranzgefäß einzusetzen (Sigwart et al. 1987) (**siehe Abbildung 3**). Das sollte den Wendepunkt einer weltweit erfolgreichen Behandlungsmethode ausprägen. Nach der Präsentation der ersten Stents (**Abbildung 4**) konnte im Laufe der Jahre eine deutliche Risikoreduktion verschiedener Komplikationen sowie die bessere Wirksamkeit im Vergleich zur PTCA bestätigt werden (Fischman et al. 1994, Serruys et al. 1994, Wong et al. 1995, Erbel et al. 1998, Haude et al. 2000, Erbel et al. 2002).

Hintergrund

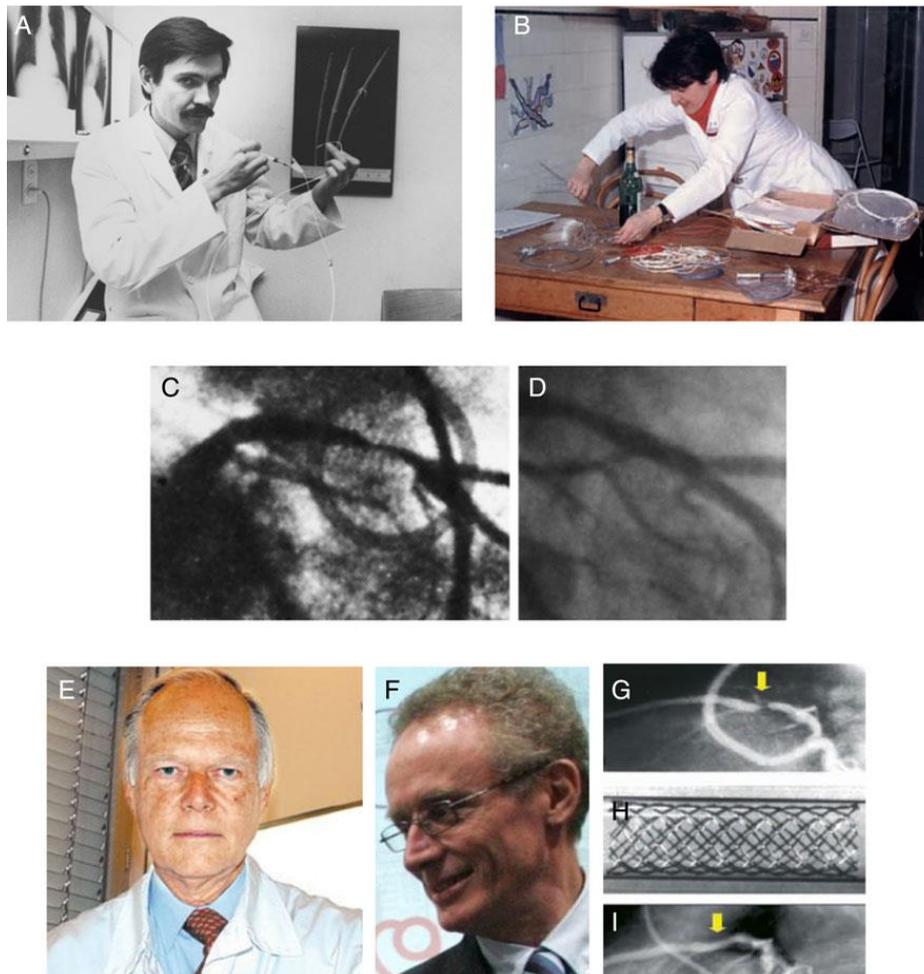


Abbildung 3: Historische Perspektive zur Entwicklung der PCI and koronaren Stentimplantation. *Historische Perspektiven zur Entwicklung von PCI und Koronarstenting. Die erste Koronarangioplastie beim wachen Menschen wurde von Andreas Grünzig (A) am 16. September 1977 mit einem auf seinem Küchentisch (B) gefertigten Ballonkatheter durchgeführt. Der Patient hatte eine hochgradige Stenose der proximalen linken anterioren absteigenden Arterie und das initiale und späte Follow-up-Ergebnis (D) war sehr zufriedenstellend. Die ersten beim Menschen imponierten Koronarstents wurden von Ulrich Sigwart (E) in Lausanne und Jaques Puel (F) in Toulouse im März und April 1986 durchgeführt. Ein Angiogramm eines ersten Patienten zeigt eine hochgradige Stenose der proximalen linken anterioren absteigenden Arterie (G), der mit einem blanken Wallstent (H) mit einem guten akuten Ergebnis (I) behandelt wurde.*

Quelle: "Stent Thrombosis and Restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grünzig Lecture ESC 2014" – (vgl. Byrne et al. 2015) European Heart Journal (2015) 36, 3320–3331 doi:10.1093/eurheartj/ehv511

Hintergrund

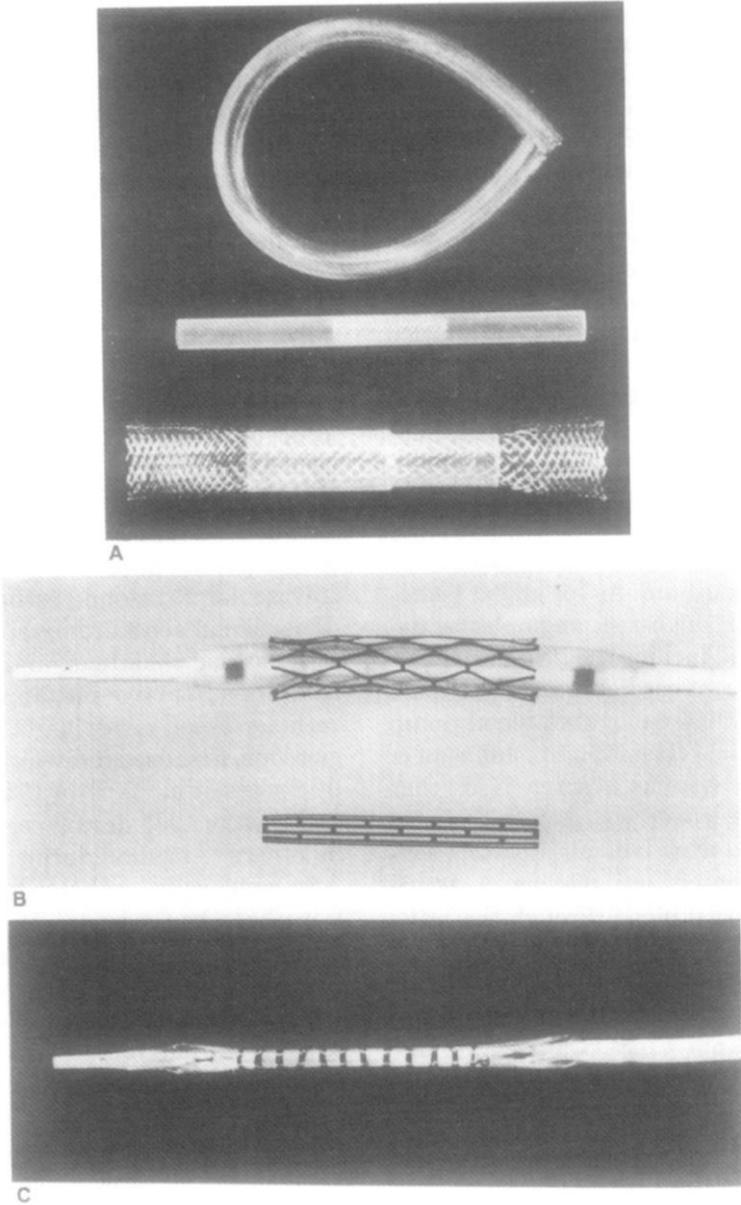


Abbildung 4: Übersicht verschiedener Stenttypen: A: Sigwart Wallstent; B: Palmaz-Schatz Stent; C: Gianturco-Roubin Flex-Stent (vgl. Schatz 1989).

1.4 Stent-Modelle

Die Erfolge der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie durch Andreas Grüntzig wurden schnell durch das Auftreten von Restenosen in dem zuvor dilatierten Gefäß in Frage gestellt (Horlitz et al. 2002). Einen Lösungsansatz hierzu stellte bereits in den 60er Jahren der von Charles Dotter und seinem Kollegen Judkins entwickelte Versuch ein Gefäß mit einer Stütze zu weiten und stabilisieren, dar (Payne 2001).

1.4.1 Stent Definition

Intrakoronare Stents sind zylindrische, hohle Röhrchen mit variablem Design, die kathetergestützt in Gefäßstenosen implantiert werden können, um das Lumen wieder zu vergrößern. Ein Stent besteht aus einem gitterförmigen Gerüst, das zur Aufrechterhaltung einer Gefäßwand dient. Im Jahr 1986 wurden die ersten Koronarstents durch Jaques Puel, Peter Serruys und Ulrich Sigward getestet. Es handelte sich um selbstexpandierende Gefäßstützen. Der erste Prototyp eines koronaren Stents war ein Wallstent, eine Art von Maschennetz, welches aus 16 Stahldrähten bestand. Die Weiterentwicklung des Wallstents folgte dann mit einer breiten klinischen Anwendung des Palmaz-Schatz Stents (**Siehe Abbildung 4**). Hierbei handelte es sich um eine ballonexpandierende Gefäßstütze, deren Überlegenheit gegenüber der Ballonangioplastie hinsichtlich der Verhinderung einer Restenose in Studien belegt werden konnte (Urban et al. 1989, Serruys et al. 1994). In der ISAR-STEREO Studie wurde von einem positiven Effekt auf die Restenoseraten durch dünne Stentstreben berichtet (Kastrati et al. 2001).

Derzeit existieren neben den reinen Metallstents auch medikamentenfreisetzende Koronarstents mit entweder resorbierbarer oder biostabiler Trägerbeschichtung (Polymer) (Scheller B December 2011).

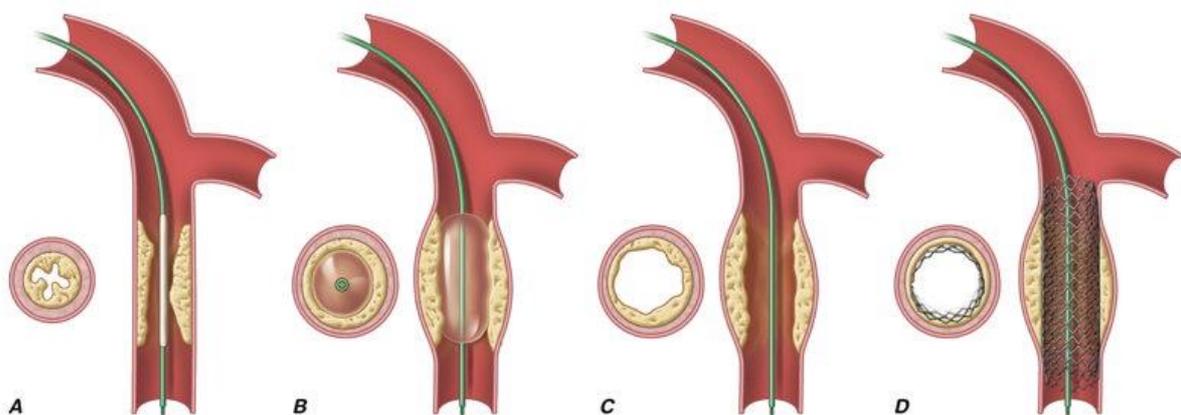
Heutzutage kommen überwiegend Stents zur Anwendung, die ganz elegant mit einem Ballon eingebracht und mit Druck entfaltet werden. (**siehe Abbildung 5**)

1.4.2 Bare-metal Stents (BMS)

Die ersten Stents bestanden aus einem unbeschichteten Drahtgeflecht aus Edelstahl (Bare Metal Stents=BMS). Inzwischen gibt es viele verschiedene Designs und andere Legierungen , wie beispielweise die Kobaltchrom-Legierung , die als klinisch ausführlich erprobtes Material gilt (Kereiakes et al. 2003).

Die BMS wurden dazu entwickelt, den Effekt der Ballondilatation langfristig zu unterstützen. Dissektionen sollten an die Gefäßwand angelegt werden und die elastische Rückstellkräfte des Gefäßes (sog. „Elastic Recoil“) unmittelbar nach der Angioplastie durch den Stent vermindert werden (de Feyter et al. 1994). Nach alleiniger PTCA betrug das Restenoserisiko 40-50% (Nobuyoshi et al. 1988, Kim and Dean 2011).

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Stentimplantation nach Ballonangioplastie (vgl. Harrison Innere Medizin, 18.Auflage – Dietel et al. 2012) .



Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

Obwohl die BMS den sog. Elastic Recoil und das konstriktive Remodelling nach der PTCA verhindern und damit die mechanische Stabilisierung der Gefäßwand ermöglichen, kommt es bei der Gefäßheilung nach der Stentimplantation , bei welcher die Tunica media verletzt wird, gleichzeitig zur Proliferation von glatten Muskelzellen sowie ihrer Migration aus der verletzten Media in die innerste Gefäßschicht, die Intima, wo sie um die liegenden Stentstreben die extrazelluläre Matrix bilden. Im weiteren Verlauf führen diese Vorgänge zu einer Verdickung der Intima (sog. Intimahyperplasie oder „Neointima“) und letztendlich zu einer Restenose, eine Wiederverengung des vorher dilatierten Gefäßabschnitts. Die Symptome einer Restenose bei BMS treten zwischen 6 und 12 Monaten nach der Stentimplantation auf. Die Restenose äußert sich als stabile Angina pectoris oder als akutes Koronarsyndrom, welches in etwa ein Drittel der Fälle darstellt (Chen et al. 2006, Simunovic 2014).

Hintergrund

Die ersten großen randomisierten Studien, die sich mit der Verwendung von BMS an einer größeren Anzahl von Patienten beschäftigt haben, sind die BENESTENT- und STRESS-Studien, die eine 20-30%-ige Reduktion der klinischen und angiographischen Restenoseraten bei BMS gegenüber der PTCA zeigten (Fischman et al. 1994, Serruys et al. 1994). Auf der anderen Seite zeigten Kastrati et al., dass die Restenoseraten bei BMS zwischen 16% und bis sogar 59% variieren. Das höchste Risiko eines Rezidivs besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei Läsionen mit multiplen Stents und bei einem minimalen Lumendurchmesser nach der Stentimplantation unter 3 mm (Kastrati et al. 1997).

1.4.3 Drug-Eluting-Stents (DES)

Medikamentenbeschichtete Stents (eng.: Drug Eluting Stents, DES) werden neben BMS seit 2003, als der erste Drug-Eluting-Stent Cypher von Cordis durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde, im klinischen Alltag eingesetzt. Seit dieser Zeit waren die DES in ständiger Weiterentwicklung und wurden regelmäßig international vorgestellt. Einen Überblick über derzeit verwendete DES und BVS zeigt **Abbildung 6**.

Abbildung 6: Überblick der aktuellen DES (=Drug-Eluting Stents) und BVS (=Bioresorbable vascular Scaffolds) (vgl. Byrne et al. 2015).

Durable polymer-coated stent		Biodegradable polymer-coated stent					Bioresorbable drug-eluting stent
Abbott/ Boston	Medtronic	Biosensors	Terumo	Translumina	Boston	Biotronik	Abbott
Xience/ Promus	Resolute	BioMatrix	Ultimaster	Yukon Choice PC	Synergy	Orsiro	ABSORB
CoCr/PtCr-EES	CoNi-ZES	316L-BES	CoCr-SES	316L-SES	PtCr-EES	CoCr-SES	PLLA-EES

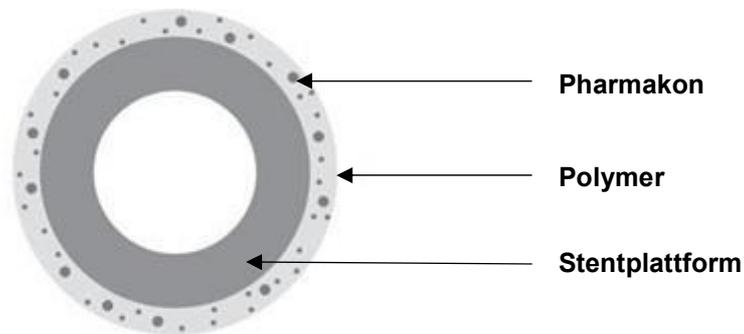
Strut thickness							
81 µm	91 µm	120 µm	80 µm	87 µm	74 µm	60 µm	150 µm

Polymer coating		
Circumferential	Abluminal	Circumferential

Hintergrund

Die meisten DES sind vom Prinzip her ähnlich aufgebaut und bestehen aus drei Komponenten (siehe **Abbildung 7**):

Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines DES (=Drug-Eluting Stent) (vgl. Sun et al. 2014).



- a) Einem Stentgerüst meist aus Edelstahl, Kobalt-Chrom- oder Platin-Chrom-Legierungen zur Stabilisierung der Gefäßwand. Diese Stentplattform bietet eine ausreichend hohe Stützkraft im Bereich der Stenose, eine möglichst hohe Flexibilität zum praktischen Einsatz des Katheters bis zur verschlossenen Stelle, eine Korrosionsbeständigkeit, sowie eine ausreichende Röntgendichte des verwendeten Metalls an (Ormiston et al. 2000, Stoeckel D 2002, Ong and Serruys 2005, Simunovic 2014).

- b) Einem freigesetzten Medikament mit stark lipophiler Eigenschaft, welches sich in der Gefäßwand verteilt und einen immunsuppressiven (bspw. Sirolimus, Everolimus) oder antiproliferativen und migrationshemmenden Effekt auf glatte Muskelzellen hat (bspw. Paclitaxel) (Joner et al. 2006). Sirolimus hemmt die T-Zellproliferation sowie Proliferation glatter Muskelzellen durch das spezifische m-TOR („mammalian target of Rapamycin“) Zielprotein (Tanner et al. 2000). Paclitaxel auf der anderen Seite bindet an das Beta-Tubulin und stört den Abbau von Mikrotubuli und damit die Zellteilung und Migration von glatten Muskelzellen (Abal et al. 2003). Diese Pharmaka sollen die Neointimaprolieration hemmen und damit die Restenosierung des therapierten Koronarsegments minimieren.

Hintergrund

c) Einer Trägersubstanz (zumeist Polymerbeschichtung) zur Beladung und zeit- und dosiskontrollierten Medikamentenfreisetzung. Diese Trägersubstanzen müssen sterilisierbar sein sowie dehnbar im Rahmen der Stentimplantation, ohne sich vom Stent abzulösen. Sie sollten biologisch inert sein ohne inflammatorische und thrombogene Reaktionen an der Gefäßwand auszulösen (Ong and Serruys 2005, Simunovic 2014). Das Trägermaterial für das antiproliferative Medikament kann entweder aus biostabilem (bspw. Xience VTM, CypherTM, PromusTM und EndeavorTM) oder aus resorbierbarem Polymer (bspw. AbsorbTM) sein. Auch andere Substanzen werden als Trägersubstanzen benutzt, wie z.B. Probucol, welches die Abgabe von Sirolimus verzögert. Probucol ist ein lipophiles Antioxidans, welches auch die Neointimabildung vermindert und die Endothelialisierung fördert (Tardif et al. 2003, Byrne et al. 2009, Simunovic 2014).

Durch die Kombination der oben beschriebenen drei Komponenten ergibt sich eine Vielzahl verschiedener Stenttypen mit unterschiedlichen Eigenschaften. **(siehe Abbildung 6)**

Eine übermäßige antiproliferative Wirkung mit Persistenz nicht-abgedeckter, freier Stentstreben im Gefäßlumen führt zu einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse (Joner et al. 2006). Die erste Generation von medikamentenfreisetzenden Stents (Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzende Stents) wurde mit Polymer-assoziierten chronischen Entzündungsprozessen im Gefäß in Verbindung gebracht. Dies war nicht selten die Ursache für eine unvollständige Endothelialisierung der Stentstreben, Gefäßumbauten, Fibrin- und Thrombosauflagerungen und vorzeitige Neoarteriosklerose (Nakazawa et al. 2011).

Nichtsdestotrotz spielte die erste Generation von DES eine wichtige Rolle in der Reduktion der übermäßigen Neointimabildung und damit in der Verhinderung der In-Stent-Restenose. Das freigesetzte Medikament hemmt wirkungsvoll die glatten Gefäßmuskelzellen, aber greift gleichzeitig die schützende, antithrombogene Endothelschicht an (**Abbildung 8**) (Luscher et al. 2007, Wessely et al. 2007). Durch diese im Rahmen der negativen Wirkung des Polymers ausgelöste unspezifische chronische Entzündungsreaktion kommt es zu einer verzögerten und unvollständigen Reendothelialisierung, was im weiteren Verlauf mit einer Zerstörung der Media, Malapposition von Stentstreben und Aneurysmenbildung einhergehen kann (Virmani et al. 2004).

Hintergrund

da die Einheilung des Stents in das Koronargefäß durch das antiproliferative Agens im Vergleich zum BMS verzögert wird. Daher sollten DES bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Stentthrombose, sowie bei fraglicher Medikamentencompliance, erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Clopidogrelunverträglichkeit, geplanter Operation oder Notwendigkeit zur oralen Antikoagulationstherapie zurückhaltend eingesetzt werden. Zudem sollte die Indikation zum Einsatz von DES bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Niereninsuffizienz oder bei diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI und bei biologisch hohem Alter kritisch gestellt werden (Bonzel et al. 2008).

Durch die Verwendung von DES hat sich die Häufigkeit von In-Stent-Restenose deutlich reduziert. So sind hiervon je nach Literatur zwischen 2 und 10% der mit DES therapierten Patienten innerhalb eines Jahres betroffen (Elezi et al. 1998, Meredith et al. 2005, Serruys et al. 2006, Stone et al. 2008). Auf der anderen Seite liegt die jährliche Rate von Stentthrombosen durch den verbesserten Einsatz der antithrombozytären Therapie und der modernen DES der zweiten und dritten Generation zwischen 0,5-1,5% und bis 0.2-0.4% in den weiteren kommenden Jahren (Räber et al. 2012, Tada et al. 2013).

1.4.4 Bioresorbable vascular Scaffolds (=BVS)

Die bioresorbierbaren Scaffolds (BVS) bestehen ausschließlich aus resorbierbaren Bestandteilen und werden somit über einen bestimmten Zeitraum vollständig abgebaut. Das soll das Koronargefäß wieder in seinen physiologischen Zustand versetzen. Ein wichtiger Vertreter der BVS ist der AbsorbTM EES (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA). Die ersten Ergebnisse im klinischen Follow-up demonstrierten eine vergleichbare Sicherheit des Absorbs gegenüber dem Xience (2.Gen DES). Die ABSORB-III-Studie analysierte dafür das Therapieversagen an der Zielläsion (Target Lesion Failure=TLF). Dies bezieht sich auf Komplikationen wie Tod nach kardialer Ursache, akuter Myokardinfarkt, der auf das Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterie reproduzierbar ist, TLR und Koronararterien-Bypass (Windecker et al. 2015). Nach einem Jahr waren die TLF-Raten zwischen beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (Ellis et al. 2015). Eine erneute Auswertung im Follow-up zwei Jahre nach BVS-Implantation zeigte jedoch eine signifikant höhere TLF-Rate des BVS gegenüber dem DES bei vergleichbarem ST-Risiko (Fornell 2017).

Die Langzeitauswertung ABSORB II drei Jahre nach BVS-Implantation konnte ihren primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit hinsichtlich des LLL (Late Lumen Loss) nicht erreichen. Der BVS zeigte einen signifikant größeren LLL als der DES der zweiten Generation der Kontrollgruppe sowie eine höhere Rate an TLR (Serruys et al. 2016).

Hintergrund

Auf Grund dieser und weiterer ähnlicher Ergebnisse aktueller Untersuchungen sind die BVS als Weiterentwicklung des DES ungewiss und bisher nur in klinischen Studien verfügbar.

1.5 Komplikationen und Probleme nach Stentimplantation

Bei den Komplikationen der Stentimplantation kann man zwischen allgemeinen, interventionsbezogenen Risiken, und speziellen Risiken unterscheiden.

Grundlegende Risiken der Koronarangiografie und der Koronarintervention umfassen unter anderem allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel; akutes Nierenversagen, Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle wie Blutung, Hämatom, Aneurysma spurium oder AV-Fistel, Entstehung einer Perikardtamponade, Herzrhythmusstörungen, vasovagale Reaktionen, Katheterfraktur und -embolie, und letztendlich bis zum Tod (Smith, Dove et al. 2001, Lapp 2009, Simunovic 2014). Die Mortalität ist bei elektiven Herzkatheteruntersuchungen sehr gering (ca. 0,01%) und betrifft hauptsächlich Risikopatienten, z.B. mit Hauptstammstenose oder Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV (Lapp 2009).

Komplikationen explizit in Bezug auf die Stentimplantation sind Stentthrombosen, Seitastverschlüsse, Fehlpositionierung des Stents, Stentverlust oder Stentembolisation (heute <1%), unvollständige Stentexpansion und bei PTCA der akute Koronararterienverschluss, z.B. durch Dissektion (Ryan et al. 1993, Lapp 2009, Kim and Dean 2011).

Ein weiteres wichtiges Problem, das im Verlauf nach der PTCA und Stentimplantation auftreten kann, ist die Restenose. Nach alleiniger Ballonangioplastie (PTCA) liegt das Risiko einer Restenose bei 40-50% (Kim and Dean 2011), bei BMS-Implantation ca. bei 15-35% und bei DES-Implantation bei ca. 10-15% (Lapp 2009). Nach BMS Implantation bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus kommen In-Stent-Restenosen in etwa 40% der Fälle vor (Kim and Dean 2011, Simunovic 2014).

Im folgenden Abschnitt wird auf das Phänomen der In-Stent-Restenose und Stent-Thrombosen im engen Zusammenhang eingegangen.

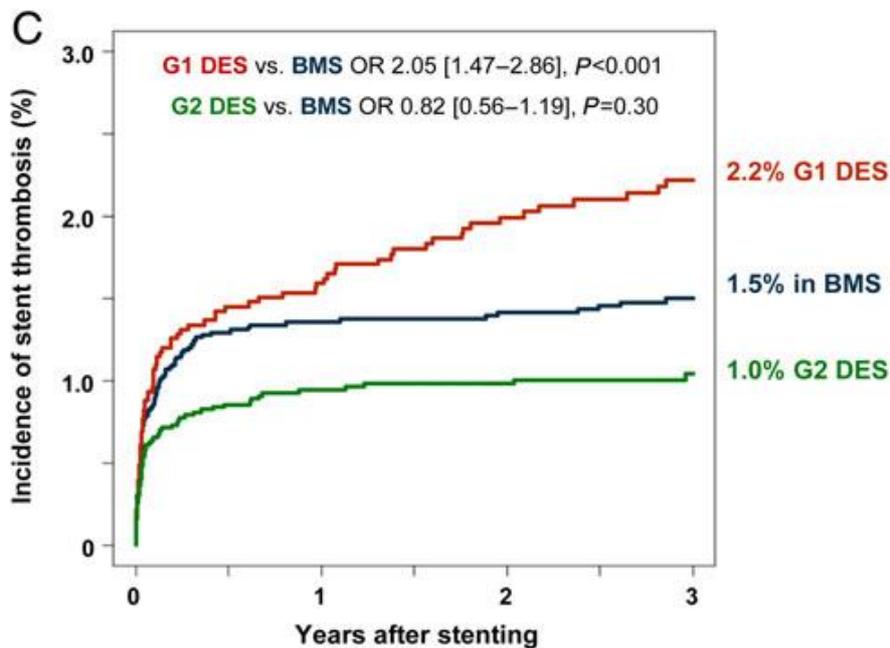
1.5.1 Stent-Thrombose

Die koronare Stentthrombose (ST) ist ein thrombotischer Verschluss einer Koronararterie innerhalb eines implantierten Stents und führt zu einer plötzlichen Durchblutungsstörung. Im schlimmsten Fall stellt sie ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar. Beim Auftreten einer ST erleiden bis zu 90% der Betroffenen einen Myokardinfarkt und bis zu 40% versterben (Iakovou et al. 2005, Mauri, Hsieh et al. 2007).

Die ersten Ereignisse der Stentthrombosen traten bereits innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Implantation der ersten kommerziellen BMS mit einer ST-Rate von 24% ein (Serruys et al. 1991). Deswegen erfolgte am Anfang eine aggressive Antikoagulationstherapie mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), was die ST-Rate auf 3.5% senkte (Cohen et al. 1995). Im späteren Verlauf wurde die duale antithrombozytäre Therapie mit Aspirin und einem ADP-Rezeptorhemmer (initial mit Ticlopidin, danach Clopidogrel bzw. Prasugrel) eingesetzt, welches zu einer weiteren Senkung der ST-Rate auf unter 2% führte (Leon et al. 1998, Bertrand et al. 2000).

Mit der Einführung der DES blieb die ST-Rate ähnlich, wobei insbesondere bei der ersten Generation DES die Gefahr des Auftretens sehr später Stentthrombosen mit einem jährlichen Risiko von 0,5-0,6% innerhalb von fünf Jahren nach Implantation beobachtet wurde (Iakovou et al. 2005, Airoidi et al. 2007, de la Torre-Hernandez et al. 2008, van Werkum et al. 2009, Räber et al. 2012). Aktuell belegen aber Ergebnisse einer Metanalyse von Palmerini et al. eine Überlegenheit der DES der zweiten Generation (Everolimus Kobalt-Chrom Stent), gegenüber DES der ersten Generation (Sirolimus/Cypher und Paclitaxel/Taxus) und unbeschichteten Metallstents hinsichtlich des Auftretens von Stentthrombosen in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren (Palmerini et al. 2012). Die gleichen qualitativen Ergebnisse wurde auch von Tada et al beobachtet (**siehe Abbildung 9**).

Abbildung 9: Inzidenz der Stent-Thrombose nach BMS-Implantation, Implantation der ersten Generation der medikamentenbeschichteten Stents (G1 DES) und Implantation der zweiten Generation der medikamentenbeschichteten Stents (G2 DES). - Quelle: (vgl. Byrne et al. 2015)



Eine einheitliche Definition der Stentthrombose existiert seit 2006. Klinisch werden ST nach den ARC-Kriterien (Academic Research Council) standardisiert und nach ihrem zeitlichen Auftreten eingeteilt (Cutlip et al. 2007).

Das Auftreten einer ST wird hierbei zeitlich differenziert (Byrne et al. 2015):

1. Akut ST – innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation
2. Subakute ST – mehr als 24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation
3. Späte ST – 31 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation
4. Sehr späte ST – länger als 1 Jahr nach Stentimplantation

Außerdem werden die ST nach den diagnostischen Kriterien eingeteilt (Byrne et al. 2015):

1. Definitive ST (angiographischer oder autoptischer Nachweis von Thromben mit/ohne Verschluss im Stent).
2. Wahrscheinliche ST (Nachweis eines Myokardinfarkts im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne Durchführung einer Koronarangiographie oder jeder ungeklärte Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Stentimplantation).
3. Mögliche ST (jeder ungeklärte Tod nach 30 Tagen nach der Stentimplantation).

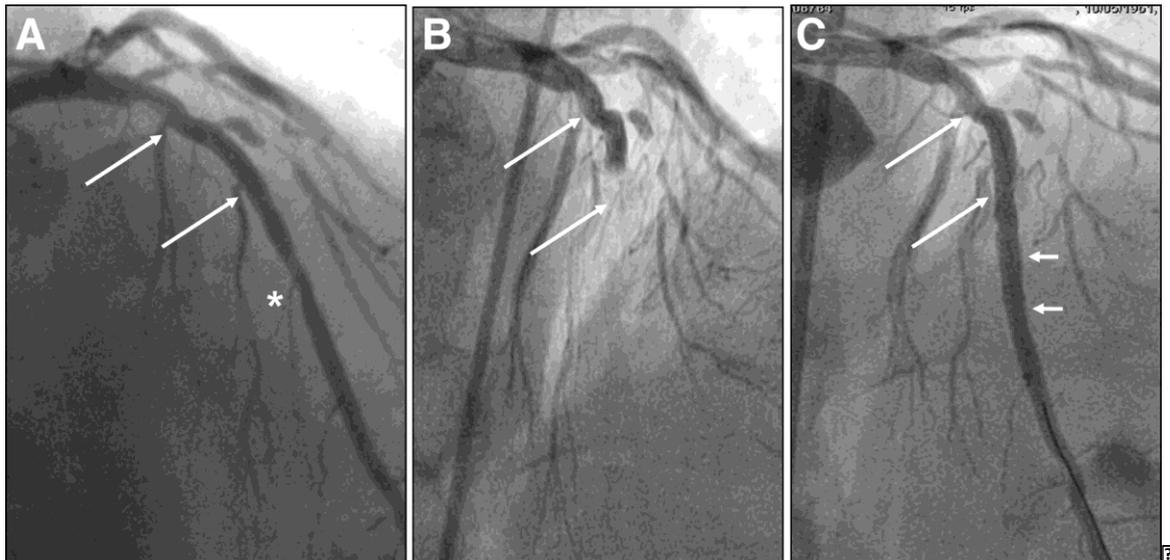


Abbildung 10: Eine Herzkatheteruntersuchung bei einem Patienten vom PRESTIGE-Register mit einer Stentthrombose des LCx (Left Circumflex coronary artery Ramus circumflexus), die erfolgreich rekanalisiert wurde. Teil C (Blutfluss im Bereich des LCx nach der Wiederöffnung des Stents) - Quelle: (vgl. Simunovic 2014).

Die meisten Stentthrombosen treten im Verlauf eines Heilungsprozesses nach der Ballondilatation und Stentimplantation auf. Die Entstehung der Stentthrombose ist multifaktoriell und wird durch prothrombotische Faktoren wie persistierend verlangsamten koronaren Blutfluss, eine unvollständige oder nicht funktionelle Endothelschicht und aktivierte Thrombozyten begünstigt. Die Auslöser der ST sind gemäß dem zeitlichen Auftreten unterschiedlich und können sich grob in prozedurabhängige, patientenbezogene und histopathologische Risikofaktoren unterteilen (Iakovou et al. 2005, Daemen et al. 2007, Luscher et al. 2007, de la Torre-Hernandez et al. 2008, van Werkum et al. 2009, Cayla et al. 2011, Simunovic 2014) (**siehe Abbildung 11**).

Die frühen ST entstehen meistens bei Vorliegen eines lokalen strukturellen Problems wie z.B. Dissektion, Hämatom oder distale Embolisation, welches einen verlangsamten Blutfluss durch die behandelte Koronararterie verursachen. Die Prädiktoren der frühen ST sind schlechte prozedurale Ergebnisse, wie verbleibende Dissektionen und ungenügende Ausdehnung des implantierten Stents (sog. Stentstrebenmalapposition=ISA) wie z.B. beim Vorhandensein von Kalzium-Plaques, unzureichender Thrombozytenaggregationshemmung und akutem Koronarsyndrom bei der Aufnahme der Patienten (Iakovou et al. 2005, de la Torre-Hernandez et al. 2008, van Werkum et al. 2009, Simunovic 2014).

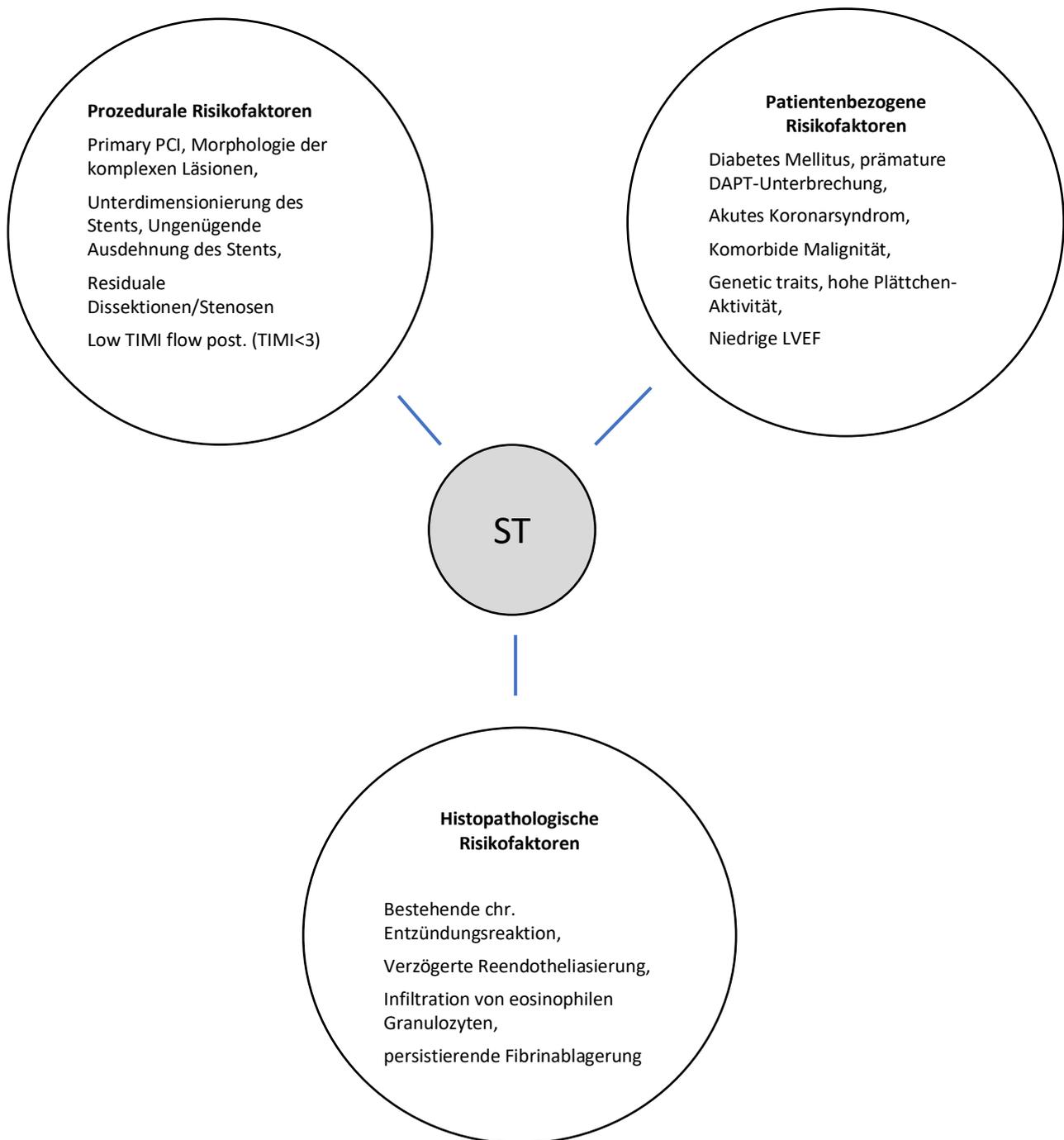
Hintergrund

Auf der anderen Seite sind die Risikofaktoren und Mechanismen für die Entstehung der späten und sehr späten Stentthrombose unterschiedlich. Die eingriffsspezifischen akuten Risikofaktoren und patientenbezogenen Faktoren spielen hier keine Rollen mehr. Der wichtigste Punkt ist der durch das Polymer und/oder Medikament ausgelöste lokale chronische Entzündungsprozess mit verspätetem Abheilen der Intima und verzögerter Reendothelialisierung, persistierenden Fibrinablagerungen und einem verursachten Umbau der Arterienwand mit Ablösung des Stents und einer sog. Sekundären Malapposition (Virmani et al. 2004, Joner et al. 2006, Simunovic 2014). Einen weiteren wichtigen Faktor stellt die Neoatherosklerose mit einer erneuten Plaquesammlung innerhalb der Neointima und oberhalb des Stents dar (Nakazawa et al. 2011). Als zuführende Information kann man durch intrakoronare Bildgebung (OCT=Optical Coherence Tomography) die obig genannten Ursachen besser darstellen (**siehe Abbildung 12**).

Aktuell liegt die jährliche Rate von Stentthrombosen durch den verbesserten Einsatz der antithrombozytären Therapie und der modernen DES der zweiten und dritten Generation zwischen 0,5-1,5% und bei 0.2-0.4% in den weiteren kommenden Jahren (Räber et al. 2012, Tada et al. 2013).

Hintergrund

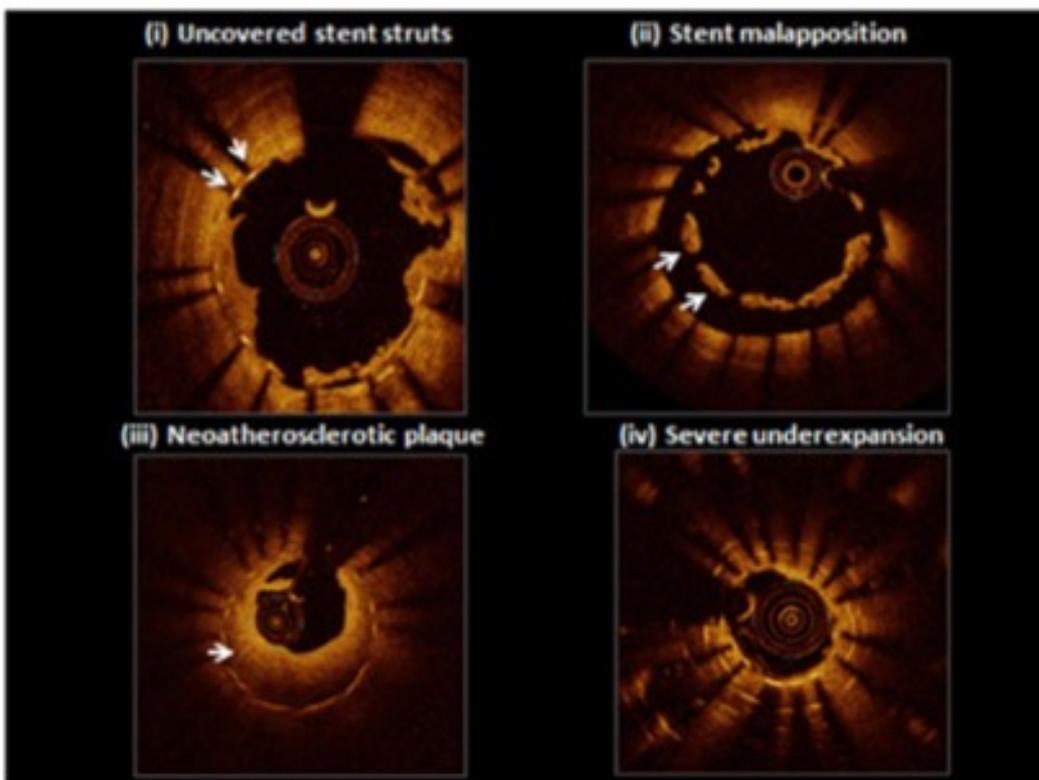
Abbildung 11: Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose. - (vgl. Simunovic 2014, Byrne et al. 2015).



Hintergrund

Abbildung 12: OCT-Merkmale in Patienten mit Ereignis einer Stent-Thrombose - (vgl. Byrne et al. 2015):

(i) persistierende freiliegende Stentstreben spät nach der Implantation; (ii) ausgeprägte Stentfehlapposition im Zielgefäß, die möglicherweise zum Zeitpunkt der Implantation vorhanden war oder aufgrund eines späten positiven Umbaus (sog. positives remodelling) erworben wurde; (iii) neoatherosklerotische Plaquebildung: Diffuse niedrige Signalintensität mit höherer Rückstreuung in tieferen Neointimalschichten kann auf darunter liegendes lipidreiches atherosklerotisches Gewebe hinweisen; (iv) starke Stentunterexpansion an der Stelle der Überlappung mehrerer Stentschichten. - Quelle: (vgl. Byrne et al. 2015).



1.5.2 In-Stent-Restenose

Das Erreichen einer hohen antirestenotischen Effektivität durch DES hat dazu geführt, dass heutzutage bei mehr als 70% der perkutanen Koronarinterventionen ein beschichtetes Stentsystem implantiert wird. Durch die Gefäßverletzung bei der Ballondilatation und Stentimplantation kann es zu einer chronischen Entzündungsreaktion und einem verzögerten Heilungsprozess der arteriellen Gefäßwand kommen. Somit ermöglichen die Aktivierung von Entzündungszellen, Mediatoren der Inflammation und die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen eine potentielle Neointimahyperplasie, was zu einer In-Stent-Restenose (ISR)

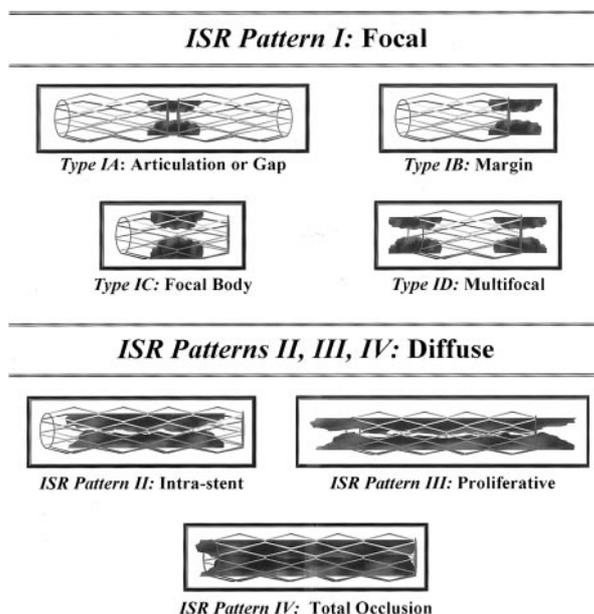
Hintergrund

führt (Camera et al. 2015, Moreira et al. 2015). Im Gegensatz zu Atherosklerose, die sich über Jahre entwickelt, findet die Entstehung von ISR in einem Zeitraum von Wochen bis Monaten statt (Kim and Dean 2011).

Die Wahrscheinlichkeit, eine In-Stent-Restenose nach alleiniger Balloangioplastie zu entwickeln, hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die in 5 folgende Kategorien eingeteilt werden können (Alfonso et al. 2014, Byrne et al. 2015) :

- a) Akuter oder subakuter Prolaps des gestörten Plaques
- b) Elastischer Recoil der arteriellen Gefäßwand
- c) Konstriktive Remodelling
- d) Neointimahyperplasie aus eingewanderten glatten Muskelzellen und von dieser gebildeten extrazellulären Matrix (EZM).
- e) De Novo In-Stent Atherosklerose (=Neoatherosklerosis)

1999 beschrieben Mehran et al. zum ersten Mal eine angiographische Klassifikation von In-Stent Restenosen (ISR), die prognostisch aussagefähig ist bezüglich Target Lesion Revascularisation (TLR). Dabei wird präinterventionell angiographisch sowohl die Länge der Stenose, als auch ihre Lage in Bezug auf den zuvor implantierten Stent beurteilt (Mehran et al. 1999) (**siehe Abbildung 13**).



Schematic image of 4 patterns of introduced classification of ISR in relation to previous dichotomous description of focal vs diffuse ISR. Pattern I contains 4 types (A-D). Patterns II through IV are defined according to geographic position of ISR in relation to previously implanted stent.

Abbildung 13: Model zu Klassifizierung von In-Stent Restenose nach Mehran: Klasse I beinhaltet 4 Untertypen (A-D). Klasse II-IV sind durch ihre Lage bezüglich des zuvor implantierten Stents definiert. (vgl. Mehran et al. 1999).

Hintergrund

- Klasse I : „Fokale ISR“; Stenosen ≤ 10 mm lang und lokalisiert in einem nicht-gestenteten Segment (z.B. Stentgelenk oder Lücke, I A), im Stentkörper (I C), am proximalen oder distalen Stadtrand (aber nicht beides, I B), oder eine Kombination dieser Lokalisationen (multifokale ISR, Typ I D).
- Klasse II: „Diffuse intrastent ISR“; Stenosen > 10 mm lang und beschränkt auf den Stent, ohne über den Stentrand hinauszuragen.
- Klasse III: „Diffuse proliferative ISR“; Stenose > 10 mm lang und ragen über den Stentrand hinaus.
- Klasse IV: ISR mit Kompletverschluss. Stenosen mit TIMI Fluss Grad 0.

Die Polymerbeschichtung von DES kann eine verzögerte Endothelialisierung und inflammatorische Reaktionen verursachen die eventuell zu späten Restenosen führen. Zusätzlich besteht scheinbar durch verzögerte Einheilungsprozesse an der Gefäßwand ein erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen (Holmes et al. 2010, Jochheim 2013). Die verspätete Reendothelialisierung hat eine multifaktorielle Genese. Neben der inflammatorischen Antwort vermutet man eine Hypersensitivität auf das Polymer als einen wichtigen ätiologischen Faktor (Byrne et al. 2009, Niccoli et al. 2010, Jochheim 2013) (**siehe Abbildung 14**). Kennzeichnend für den Verlauf ist die Entstehung einer Immunantwort durch Migration von Makrophagen und Lymphozyten sowie Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wodurch es zur Aktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen und somit zur neointimalen Hyperplasie kommt (Karas et al. 1992, Gordon et al. 1993, Jochheim 2013).

Eine In-Stent-Restenose bei Patienten mit DES wird häufiger beobachtet bei Diabetikern, langstreckigen Stenosen, kleinen Gefäßen, nicht optimalen Interventionsergebnissen und bei bereits stattgehabter ISR (Colombo and Latib 2008). Die Restenose tritt nach DES-Implantation häufiger fokal auf und ist an den Stentenden häufiger als in den mittleren Abschnitten (Alfonso et al. 2008). Gegenüber der geringen In-Stent-Restenoserate bei der ersten Generation der medikamentenfreisetzenden Stents besteht allerdings eine höhere Gefahr der Stentthrombose, welche aufgrund eines plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Herzinfarkt mit einer Mortalität von ca. 30-45% führte (Mauri et al. 2007). Bei der Gegenüberstellung von DES der ersten Generation (SES und PES) belegen Daten der SORT OUT II-Studie aus 2008 und der SIRTAX LATE-Studie aus 2011, mit einem Patientenkollektiv von jeweils über 1000 Patienten, keine Überlegenheit des SES gegenüber dem PES (Galloe et al. 2008, Raber et al. 2011).

Hintergrund

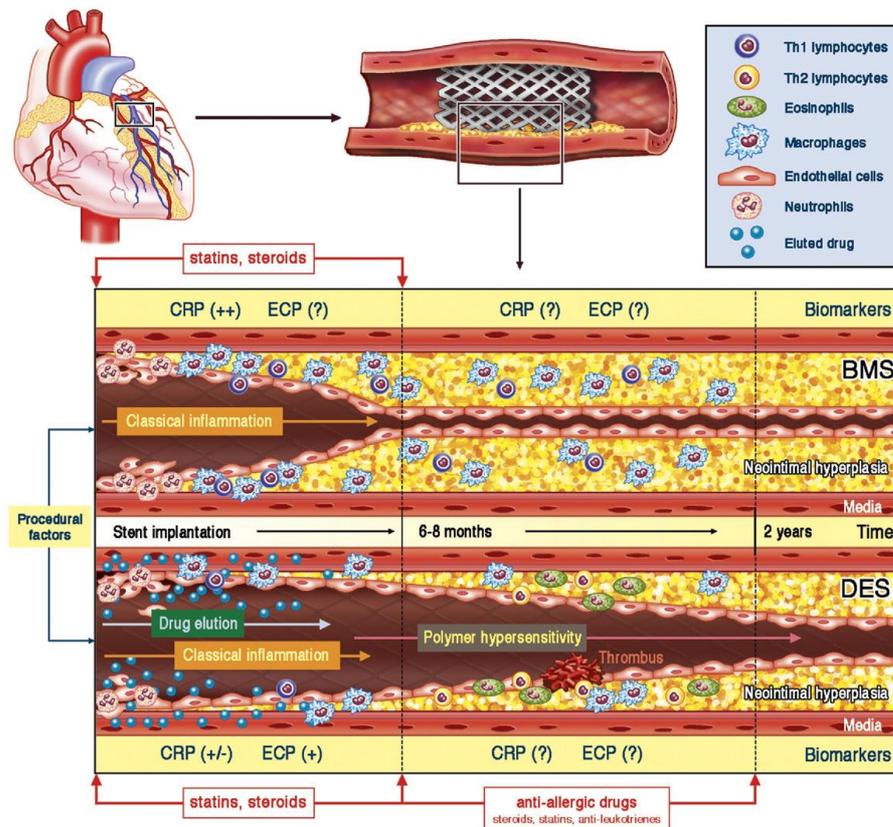


Abbildung 14: Vergleich der Pathogenese der In-Stent-Restenose zwischen BMS und DES im Verlauf der Zeit. - (vgl. Niccoli et al. 2010).

Die ISAR-DESIRE Studie, die SES und PES untereinander, sowie mit der reinen Ballonangioplastie verglichen hat, hatte die folgenden Ergebnisse. Das Vorkommen von ISR war in der Angioplastie-Gruppe mit 44% signifikant höher, als in der PES- (21.7%) und SES- (14.3%) Gruppe. Eine statistisch signifikante Reduktion des LLL (=Late Lumen Loss) bestand zugunsten des SES verglichen mit PES. Aus diesen Ergebnissen ergab sich, dass die Risikogruppen für Restenosierungen wie Raucher und Diabetiker von dem Einsatz eines SES profitieren (Kastrati et al. 2005).

Hintergrund

Sowohl vom pathophysiologischen Standpunkt als auch von der angiografischen und intravaskulären Betrachtung her besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem BMS und dem DES. In den folgenden Abbildungen sieht man ganz klar diesen Unterschied. (**siehe Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17**) (Gonzalo et al. 2009, Byrne et al. 2012, Nakano et al. 2013, Byrne et al. 2015).

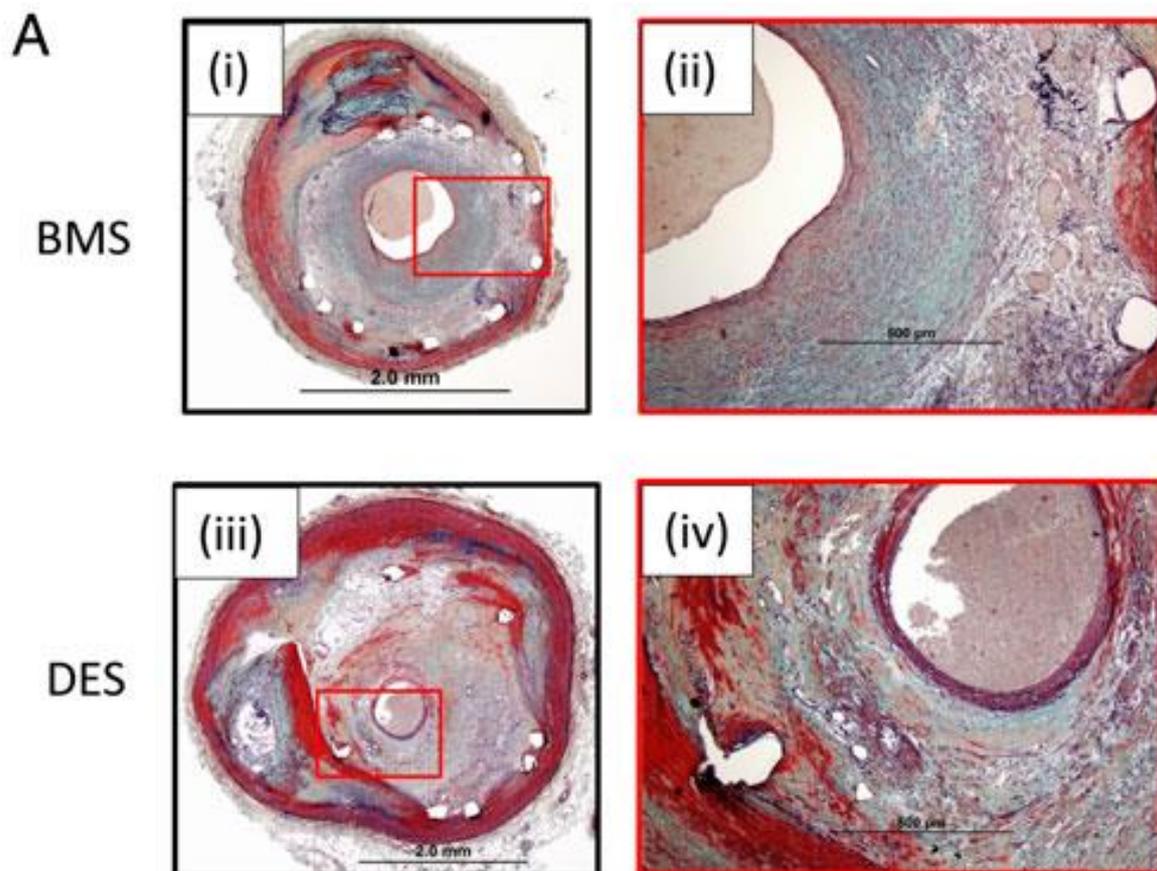


Abbildung 15: Representative histopathologische Fälle mit In-Stent Restenose nach koronärer Stentimplantation - (vgl. Byrne et al. 2015):

(i) gering-gradige Vergrößerung der In-Stent-Restenose in einem Bare-Metal Stent; (ii) hochgradige Vergrößerung zeigt Vorherrschen eines Neointima mit zellreicher glatter Muskelschicht; (iii) gering-gradige Vergrößerung der In-Stent-Restenose in einem sirolimus-eluting Stent; (iv) hochgradige Vergrößerung zeigt ein Stentstreben mit umgebendem proteoglycanreichem Neointimalgewebe und das Vorhandensein von Schaum-Risikofaktoren. – Quelle: Byrne et al. 2015

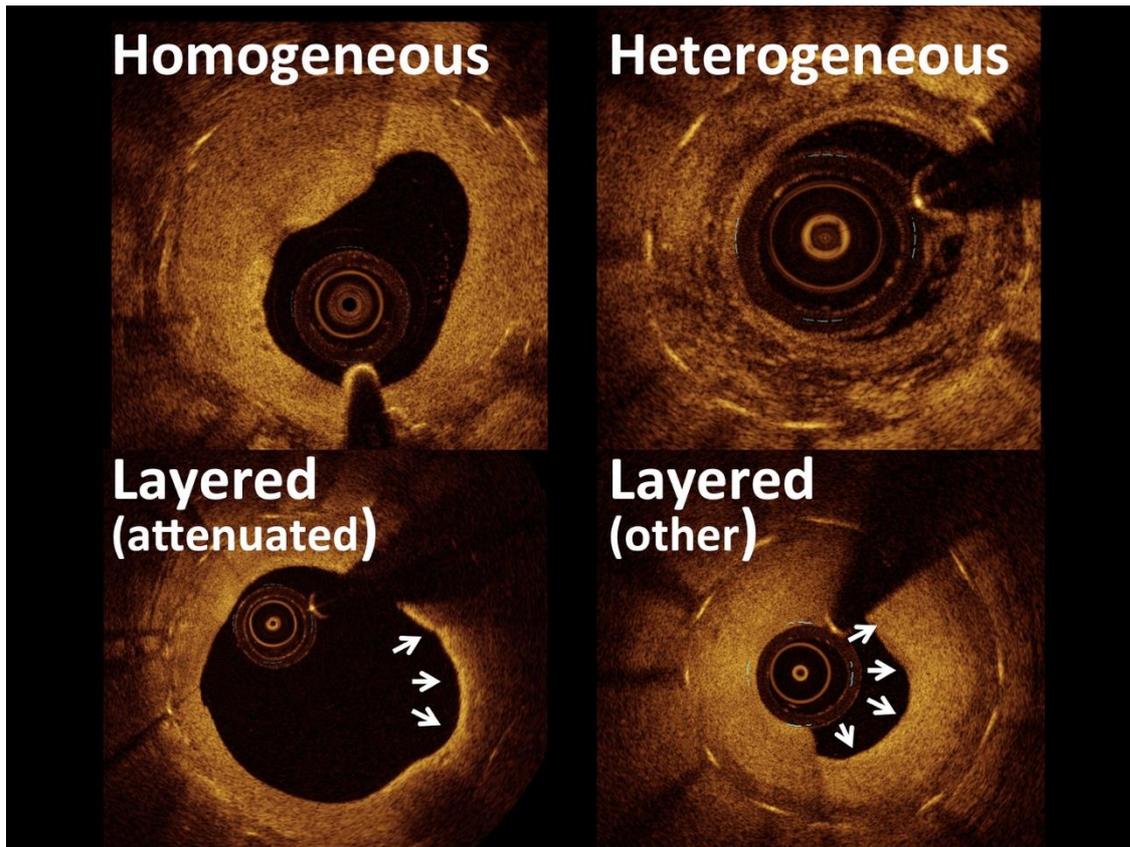


Abbildung 16: OCT (Optische Kohärenz Tomographie) morphologische Darstellung in Patienten mit In-Stent Restenose nach koronarer Stentimplantation; Gewebe mit homogener Signalintensität ist typisch nach BMS und heterogenes; abgeschwächtes oder layered Signalintensitätsgewebe ist typisch nach medikamentenfreisetzenden Stents (DES).

Characteristic	Bare metal stent restenosis	Drug-eluting stent restenosis
<i>Imaging features</i>		
Angiographic appearance	Diffuse pattern more common	Focal pattern more common
Time course of late luminal loss	Late loss maximal by 6–8 months	Ongoing late loss out to 5 years
Optical coherence tomography tissue properties	Homogenous, high-signal band typical	Layered structure or heterogeneous typical
<i>Histopathological features</i>		
Smooth muscle cellularity	Rich	Hypocellular
Proteoglycan content	Moderate	High
Peri-strut fibrin and inflammation	Occasional	Frequent
Complete endothelialisation	3–6 months	Up to 48 months
Thrombus present	Occasional	Occasional
Neoatherosclerosis	Relatively infrequent, late after stenting	Relatively frequent, accelerated course

Tabelle 1: Hauptmerkmal Unterschiede der In-Stent-Restenose zwischen BMS und DES (vgl. Byrne et al. 2015).

Hintergrund

Obwohl die In-Stent-Restenose (=ISR) ist mit einem Wiederauftreten von Symptomen einer stabilen Angina pectoris assoziiert ist, ist bekannt, dass bis zu einem Drittel der Patienten einen Myokardinfarkt oder eine instabile Angina aufweisen und in aktuellen klinischen Studien bei Patienten mit ISR ungefähr 20% davon positive Biomarker für ein akutes Koronarsyndrom (ACS) im Labor zeigen (Chen et al. 2006). Die meisten behandlungsbedürftigen Patienten sind in der Lage, die Katheterintervention zu wiederholen. Die effektivsten Strategien scheinen die wiederholte Implantation eines DES- oder eine Angioplastie der neuen Generation mit medikamentenbeschichteten Ballons zu sein (Alfonso et al. 2014).

1.6 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist ein modernes und innovatives Instrument in der Kardiologie für die intravaskuläre Darstellung der Koronararterien (Leistner et al. 2015). Zum ersten Mal wurde dieses Verfahren von Huang et al. Anfang der 1990er Jahre am Massachusetts Institute of Technology entwickelt. Aufgrund seiner besonders guten Auflösung wurde die OCT ursprünglich im Bereich der Augenheilkunde genutzt, um *ex vivo* die Pathologien der Makula darstellen zu können (Huang et al. 1991). Im Jahr 1996 erfolgte dann die erste Anwendung durch Brezinski et al im Bereich der invasiven Kardiologie als intravaskuläres bildgebendes Verfahren (Brezinski et al. 1996). Aufgrund der optimalen optischen Auflösung, die etwa 10-mal höher ist als dem IVUS (intravascular Ultrasound) ist, ermöglicht die OCT eine optimale Beurteilung von Mikrostrukturen innerhalb der arteriellen Gefäßwand und Generierung von hochauflösenden Gefäßquerschnittsbildern, welche histologischen Präparaten sehr ähnlich sind (Choma et al. 2003, Yamaguchi et al. 2008).

1.6.1 Physikalische Grundlagen der OCT

Die optische Kohärenztomographie ist ein nahinfrarot (NIR=near-infrared) lichtbasiertes Verfahren, das auf ähnliche physikalische Prinzipien zurückgreift wie der intravaskuläre Ultraschall, jedoch zur Bilderzeugung die Aussendung und Messung von Licht aus speziellen Superlumineszenzdiolen statt Schallwellen nutzt. Das Licht breitet sich im Vergleich zum Ultraschall mit wesentlich höherer Geschwindigkeit im Gewebe aus. Technisch ist es aufgrund der extrem kurzen Zeit zwischen Lichtaussendung, Reflexion im Gewebe und Messung nicht möglich, die Laufzeitunterschiede der reflektierten Signale zu messen. Stattdessen verwendet man daher in der OCT zur räumlichen Auflösung des Signals die Prinzipien der Interferenz und Kohärenz (Kawase et al. 2005, Kanovsky et al. 2012).

Kohärenz bezeichnet die Eigenschaft einer Welle, über einen größeren räumlichen oder zeitlichen Bereich hinweg eine definierte Phasenbeziehung aufzuweisen. Dies erfüllt dann die Voraussetzung des Interferenzphänomens. Unter Interferenz versteht man die Wechselwirkung zweier oder mehrere Lichtquellen mit fester Phasenbeziehung. Eine feste Phasenbeziehung bedeutet, dass der Unterschied zwischen den gleichzeitigen Schwingungszuständen zweier Schwingungen konstant bleibt. Die zentrale Einheit des OCT-Systems ist ein Michelson-Interferometer, welches als Lichtquelle die sog. Superlumineszenz-Diode nutzt. Das emittierte Licht liegt im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von 1280-1350 nm (Fujimoto 2003, Bezerra et al. 2009).

Hintergrund

Der von der Lichtquelle erzeugte Lichtstrahl wird durch dieses Interferometer in zwei Lichtsignale gespalten. Dabei wird eine Hälfte des Lichtsignals in Form des Referenzarmes auf einen rotierenden, beweglichen Spiegel geleitet, auf dem den Referenzstrahl gelenkt wird. Die andere Hälfte des Lichtbündels, der Probenarm, wird über eine dünne Glasfaser in das Gewebe gerichtet und die Lichtwellen werden dort entweder absorbiert, abgelenkt oder reflektiert. Die reflektierten Anteile des Probenarms werden über denselben Weg zurück in den Strahlenteiler geleitet und mit dem ebenfalls auf gleichem Wege zurückgelenkten Referenzstrahl überlagert. Nur wenn der Laufweg des vom Gewebe zurückgelenkten Lichts des Probenarms und der Laufweg des Referenzarms exakt übereinstimmen bzw. sich maximal um die Kohärenzlänge der verwendeten Lichtenergie unterscheiden, kann im Detektor die Interferenz gemessen werden. Schließlich wird das OCT-Bild erzeugt (**siehe Abbildung 17**). Die Interferenzintensität entspricht der reflektierten Intensität in der durch die Referenzlaufstrecke vorgegebenen Tiefe (Yamaguchi et al. 2008, Prati et al. 2010, Kubo et al. 2012).

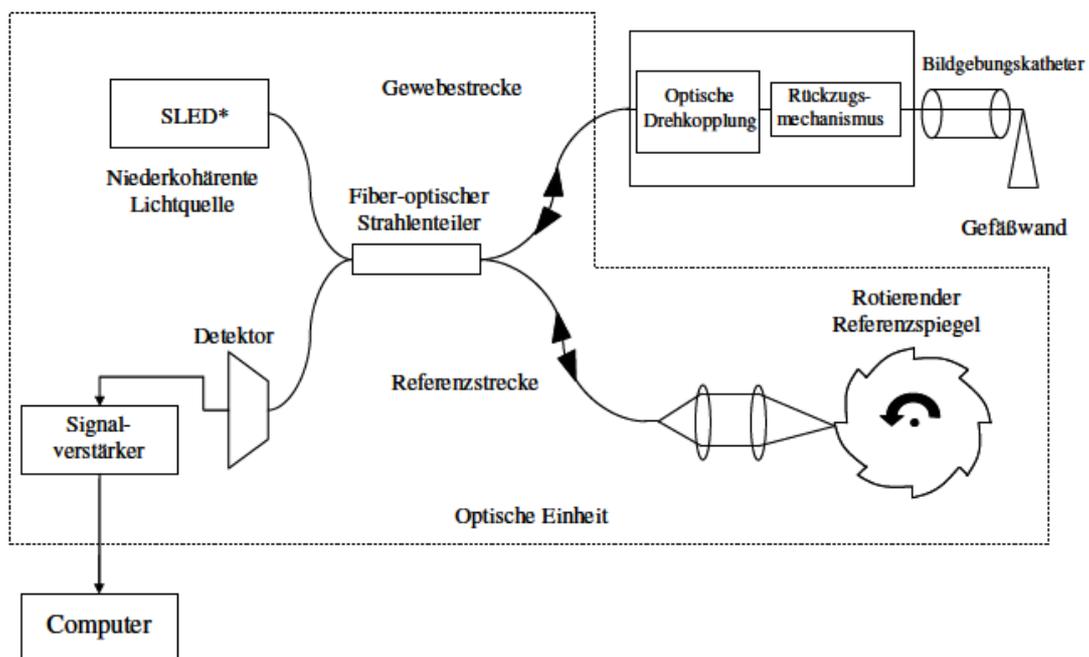


Abbildung 17: Schematische Darstellung eines OCT-Systems. - (vgl. Huang et al. 1991)

Hintergrund

Während der OCT-Durchführung ist es wichtig, die zu untersuchenden Strukturen nicht durch andere korpuskulare Strukturen beeinflussen zu lassen. Daher ist es essentiell für die OCT-Aufnahme, dass die Koronargefäße während der Bilderzeugung blutleer sind, da Erythrozyten zu einer starken Reflexion des Lichts führen und so die Lichtwellen nicht richtig in das Gewebe gelangen (Bezerra et al. 2009).

Man unterscheidet zwischen zeit- und frequenzbasierten OCT-Systemen (time-domain, frequency-domain). In den ersten OCT-Systemen (time-domain) war eine Ballonokklusion zur Erzeugung einer Blutleere im zu untersuchenden Koronargefäß notwendig, was komplikationsträchtig und zeitaufwändig war. Die Einführung der frequenzbasierten OCT-Systeme (FD-OCT) basierend auf dem Fourier'schen Transformationsgesetz stellt einen Meilenstein in der interventionellen Kardiologie dar, da die Bildakquisition über eine Koronarstrecke von bis zu 75 mm in wenigen Sekunden möglich wurde und die kurzzeitige Applikation von Kontrastmittel für eine blutleere Spülung der Koronargefäße ausreichend war (Choma et al. 2003, Bouma et al. 2009).

Je nach Gewebezusammensetzung wird Licht mehr oder weniger stark gestreut oder absorbiert, was die Eindringtiefe entsprechend begrenzt. Das genutzte kurzwellige Licht besitzt eine Wellenlänge von ca. 1300 nm und erreicht so im umliegenden Gewebe eine Penetrationstiefe von 1mm bis 3mm (Bezerra et al. 2009). Im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren wie dem IVUS mit ca. 10 mm ist die Eindringtiefe der OCT wesentlich geringer, da Licht geringer Wellenlänge leichter an Mikrostrukturen gebrochen wird (Tearney et al. 2012). Der wesentliche Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS ist jedoch das hohe Auflösungsvermögen im Bereich von 10-15 μm für die axiale und 20-90 μm für die transversale Auflösung, welches an den Bereich der Histologie heranreicht. Dadurch können Strukturen im Mikrometerbereich klar abgebildet werden (Prati et al. 2010).

1.6.2 Klinische Anwendung und Limitationen der OCT

Wie im obigen Abschnitt erwähnt, präsentierten Brezinski et al in den 1990er Jahren die erste Anwendung der OCT im Bereich der interventionellen Kardiologie, um eine bessere intravaskuläre Darstellung der Koronargefäße schaffen zu können. Der OCT-Katheter wird einfach wie bei einer gewöhnlichen Herzkatheteruntersuchung in das entsprechende Koronargefäß eingeführt und das Zielsegment anschließend mit einer Auflösung von 15-20 μm bis in den Mikrometerbereich dargestellt (Brezinski et al. 1996).

Das OCT-System besteht aus einem OCT-Katheter, einem Dock und einer Konsole. Am OCT-Katheter befindet sich die Sonde, die aus der Lichtquelle, einem Detektor und dem für das Referenzsignal notwendigen Spiegel besteht. Die Sonde rotiert mit einer Rotationsgeschwindigkeit ca. 100 Umdrehungen pro Sekunde während der OCT-Messung um 360°, um die ganze Zirkumferenz der Koronarien abzuscannen (Bezerra et al. 2009) (**siehe Abbildung 18**).

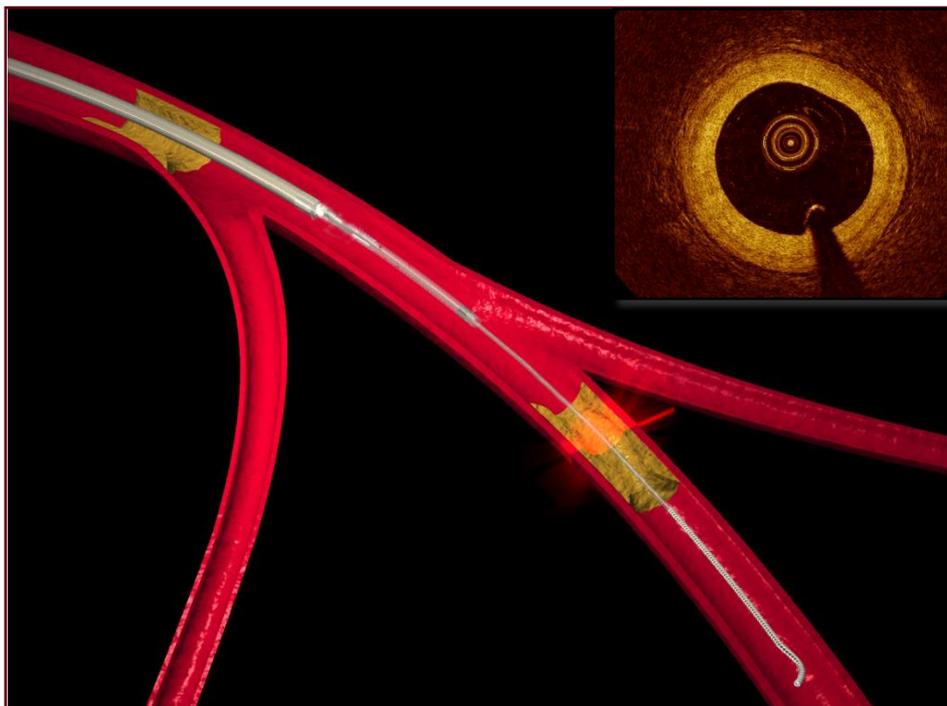


Abbildung 18: Schematische Darstellung eines OCT-Rückzugs mittels FD-OCT System. - (vgl. Leistner et al. 2015)

Alle derzeitigen OCT-Systeme verfügen über einen ausreichenden Support, ermöglicht durch einen Führungskatheter mit einem Mindestdurchmesser von 6 French (6F). Eine vorherige therapeutische Heparinisierung und die intrakoronare Nitratgabe vor der OCT-Untersuchung sind erforderlich. Der OCT-Katheter wird als Monorailkatheter über einen

Hintergrund

Standardkoronardraht (0.014“) in die Koronarien vorgebracht. Nach Einführen des OCT-Katheters sind angiographisch drei Marker sichtbar, von denen der distale Marker das Ende des Katheters, der mittlere den Linsenmarker und der proximale das Ende des OCT-Katheterrückzugs darstellt.

Der OCT-Katheter ist über das Dock mit der Konsole verbunden, die entweder als Extragerät oder integriert in die Angiographieanlage verfügbar ist. Das Dock erzeugt nach Aktivierung und OCT-Katheterkalibrierung einen automatischen Rückzug der OCT-Sonde von distal nach proximal, sodass die Sonde die Koronarien vom Ausgangspunkt bis zum Endpunkt des Rückzugs scannen kann. Ein einzelner Rückzug erfolgt automatisch oder auf manuelle Auflösung dem Kontrastmittelflash folgend mit einer Geschwindigkeit von maximal 20 mm/s und kann in einem Rückzug einen Bereich von bis zu 72 mm Gefäßstrecke aufnehmen. Am Ende des Rückzugs kehrt die Sonde von selbst zum Ausgangspunkt zurück, und der OCT-Katheter kann wieder entfernt werden (Tearney et al. 2012, Roleder et al. 2015) (siehe **Abbildung 19**).

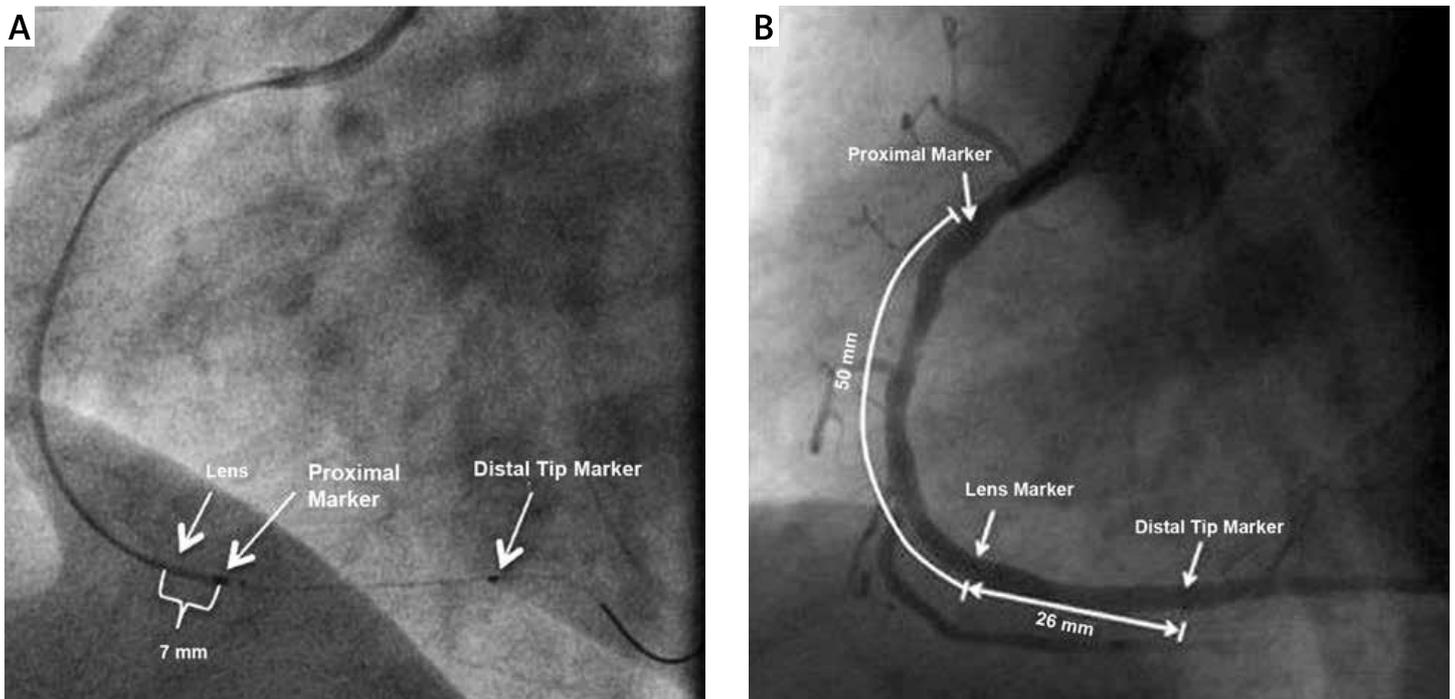


Abbildung 19: Darstellung eines OCT-Katheters in der rechten Koronararterie (RCA) mit 3 Röntgenmarkern: Distaler und proximaler Marker kennzeichnen Anfang und Ende des Monorailkathetersystems; der mittlere Marker markiert die OCT-Linse, die im Rahmen des OCT-Rückzugs eine Strecke bis 72mm zur Darstellung bringen kann. Abbildung A: Darstellung eines Dragonfly intravascular imaging Catheter und Abbildung B: Darstellung eines Dragonfly Duo OCT Imaging Catheter. - Quelle:(vgl. Roleder et al. 2015)

Hintergrund

Für die Darstellung der Gefäßwand mit der OCT soll im Gefäß im besten Fall Blutleere herrschen, da die korpuskulären Blutbestandteile die Bildqualität aufgrund ihrer hohen Rückstreuung stark beeinträchtigen (Bezerra et al. 2009). Um dieses Problem lösen zu können, wurden am Anfang besondere Okklusionskatheter entwickelt, welche das Zielgefäß proximal der zu untersuchenden Region mit Hilfe eines Ballons verschließen und eine anschließende Spülung mit Natrium-Chlorid-Lösung ermöglichen. Die Okklusion und Spülung wird nach 35 Sekunden automatisch gestoppt, um hämodynamische Konsequenzen oder Herzrhythmusstörungen beim Patienten zu vermeiden. Diese Art vom Verfahren bringt drei wichtige Hauptprobleme mit sich.

Erstens, entweder das Zielgefäß ist im Vergleich zum Okklusionsballon zu groß oder es kann aufgrund seiner Nähe zum Gefäßostium (<15mm vom Hauptstamm) proximal nicht okkludiert werden. Zweitens, erreicht trotz erfolgreicher Okklusion des Zielgefäßes keine Blutleere, da das Zielsegment retrograd noch perfundiert wird. Drittens, gelingt die Darstellung mit einem Pullback nur auf einer Länge von 30 mm, was bedeutet, dass langstreckige Läsionen nicht mit einem einzigen Pullback erfasst werden können (Prati et al. 2010).

Dem aktuellen Stand der Forschung entspricht die neuere, nicht-okklusive Technik, indem einige der oben genannten Probleme bei der Generierung von OCT-Bildern beseitigt werden konnten. Hierzu wird ein Führungsdraht über die zu erfassende Läsion vorgeschoben und anschließend eine sehr schnelle OCT-Sonde verwendet, die mit der höchsten stehenden Geschwindigkeit die Bildaufnahme durchführt, während zeitgleich visköse isoosmolare Flüssigkeit über den Führungskatheter appliziert wird (Prati et al. 2010).

Abschließend bleibt die Frage: wozu dient uns eigentlich dieses Verfahren? Und wie würde unser klinischer Alltag durch die OCT verbessert werden?

Der größte Vorteil der OCT als Bilgebungstechnik liegt in ihrer extrem hohen Auflösung, die bis in den Mikrometerbereich reicht. Zu erzielen ist die extrem hohe räumliche Auflösung von 20-40 μm . Aufgrund dieser einzigartigen Detailauflösung ermöglicht die OCT als bisher einziges bildgebendes Verfahren beispielsweise Darstellung der dünnen fibrotischen Kappe eines vulnerablen Plaques, also einer Hochrisikoläsion. Dadurch ist auch die Beurteilung des Rupturrisikos möglich. Mögliche medikamentöse oder interventionelle Therapieverläufe werden auch abgehackt. OCT ist in der Lage, nahezu artefaktfrei gestentete Gefäßabschnitte bezüglich der Stentlage, der Adaptation der Stentstreben an die Gefäßwand und einer möglichen Re-/In-Stent-Stenose zu beurteilen. Ein weiterer Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS ist der kleine Sondendurchmesser von nur 0,4 mm. Dadurch ist es mit der OCT möglich, auch in kleine, distal gelegene Gefäßäste vorzudringen, die dem IVUS-Katheter aufgrund seines verhältnismäßig großen Sondendurchmessers unzugänglich sind.

Hintergrund

Die OCT ermöglicht auch die Erkennung einer Angiogenese, in dem sich in den Mikrogefäßen der Plaque schwarze Höhlen mit einem Durchmesser von 50-100 µm darstellen lässt. Die optische Kohärenztomographie hat auch die Möglichkeit, die inflammatorischen Zellen wie beispielweise Bündel von Lymphozyten zu erkennen. Streifen von Schaumzellen sind wie hochreflektive Bereiche. Wenn Makrophagen innerhalb des Plaques vorhanden sind, dann erscheinen sie als Streifen um die fibrotischen Kappe (Prati et al. 2010, Prati et al. 2012, Tearney et al. 2012).

1.6.3 OCT vs. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Die Ultraschalldiagnostik ist in der Medizin ein häufig verwendetes Verfahren. Die Technik bei intravaskulärer Anwendung unterscheidet sich bis auf die Größe und Geometrie des verwendeten Systems kaum von der Anwendung außerhalb des Körpers. Der IVUS gilt seit den 1990er Jahren als Referenzstandard für die intravaskuläre Diagnostik der Koronararterien. Eine entscheidende Rolle hat er vor allem in der Pathophysiologie der Entstehung der Atherosklerose *in vivo* gespielt (Mudra et al. 1994, Klauss et al. 1995).

Zur Darstellung von Koronargefäßen wird eine Schallfrequenz von 20-50 MHz verwendet, wodurch eine relativ hohe Ortsauflösung bei relativ geringer Gewebepenetration erreicht wird. Mit Hilfe von IVUS lassen sich Gefäßlumen, Media und Adventitia differenzieren, auch wenn die Auflösung mit 150 µm axial und 300 µm lateral weniger gut ist als bei der optischen Kohärenztomographie (Mintz et al. 2001). Der IVUS erlaubt bereits auch eine relativ gute Differenzierung von Gefäßwandbestandteilen wie bspw. der Membrana elastica externa sowie von kalkhaltigen oder lipidhaltigen Plaques (Regar et al. 2000). Der IVUS ermöglicht auch eine sehr detaillierte Darstellung des Wandaufbaus und der Gefäßgeometrie. Daher wird er in vielen Studien als Standard für die Untersuchung von Gefäß- und Stentdimensionen herangezogen (Mintz et al. 2001, Leber et al. 2004).

Ein wichtiger Nachteil der IVUS ist der Sondendurchmesser von 1 mm im Verhältnis zu 0,4 mm bei der OCT, wodurch eine Limitation bei der Überwindung höhergradiger Stenosen bzw. bei der Darstellung peripherer Gefäße entsteht. Mit der OCT ist es durch den geringen Sondendurchmesser hingegen möglich, auch in kleine, distal gelegene Gefäßäste vorzudringen, die dem IVUS-Katheter, aufgrund seines verhältnismäßig großen Sondendurchmessers unzugänglich sind. Ein weiterer Vorteil der OCT gegenüber dem IVUS liegt in der Beurteilbarkeit der Gefäßwand hinter kalkhaltigen Plaques. Mit dem IVUS ist man zwar in der

Hintergrund

Lage, kalkhaltige Plaques zu erkennen, kann jedoch aufgrund der dorsalen Schallauslöschung keinerlei Aussagen über die Wandbeschaffenheit dorsal bzw. lateral des kalkhaltigen Plaques treffen. Mit der OCT ist es prinzipiell möglich, die Gefäßwand auch dorsal von kalkreichen Läsionen zu untersuchen und die Dicke der Gefäßwand exakt zu beurteilen (Prati et al. 2010, Prati et al. 2012, Raber et al. 2018).

Der IVUS erlaubt einerseits eine genaue Darstellung der Ausdehnung atherosklerotischer Plaques und andererseits eine unmittelbare Beurteilung des postprozeduralen Resultats sowie möglicher lokaler Komplikationen nach perkutaner Koronarintervention (PCI). Somit stellt der IVUS ein die Koronarangiographie ergänzendes, hochauflösendes bildgebendes Verfahren dar, das in Klinik und Forschung seit Jahrzehnten Verwendung findet.

	OCT ^a	IVUS ^b
Energy source	Near-infrared light	Ultrasound (20–45 MHz)
Wave-length, μm	1.3	35–80
Resolution, μm	15–20 (axial); 20–40 (lateral)	100–200 (axial); 200–300 (lateral)
Frame rate, frames/s	15–20	30
Pull-back rate, mm/s	1–3	0.5–1
Max. scan diameter, mm	7	15
Tissue penetration, mm	1–2.5	10

Tabelle 2: Physikalische Eigenschaften von IVUS und OCT. - [Quelle: \(vgl. Prati et al. 2010\)](#)

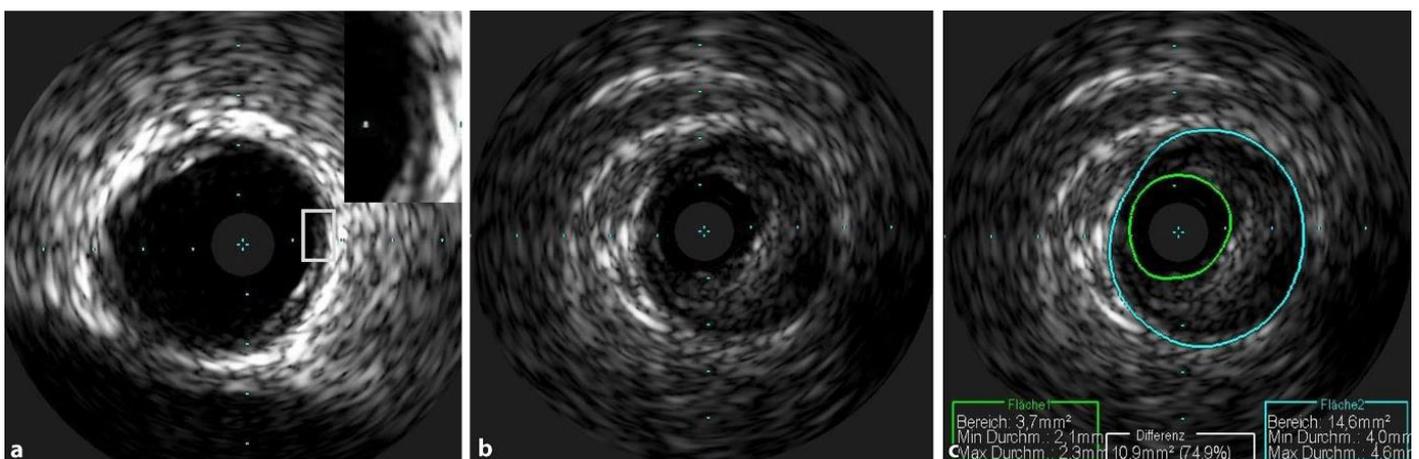


Abbildung 20: Plaque Darstellung und Flächenplanimetrie im intravaskulären Ultraschall (IVUS).

(A) IVUS-Bild eines gesunden Gefäßes. (B) IVUS-Bild eines atherosklerotischen Gefäßes. (C) Flächenplanimetrie entlang des Blut/Intima-Grenze zur Bestimmung des Lumendurchmessers und der Lumenfläche (grün). Flächenplanimetrie entlang der Media/Adventitia-Grenze zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers und der gesamten Gefäßfläche (blau).

IVUS

Advantages

- Extensive clinical experience → IVUS has been used clinically for almost three decades
- Pre-intervention imaging is possible in most patients without pre-dilation
- Penetration to the adventitia allows mid-wall or true vessel stent sizing
- Extensive research regarding impact of IVUS guidance of the procedural result as well as clinical outcomes
- IVUS predictors of restenosis are well established
- Better guidance for CTO techniques (e.g. wire re-entry)

Disadvantages

- Images can be difficult to interpret
- Tissue characterization is limited
- Thrombus detection is challenging
- Assessment of stent-strut tissue coverage not possible (low resolution)
- Assessment of strut malapposition is limited
- Low-resolution of the longitudinal view

OCT

Advantages

- 10× higher resolution compared with IVUS → OCT can detect fine details which are missed by IVUS (edge dissections, tissue coverage of stent struts, and malapposition that is below the resolution of IVUS)
- Better tissue characterization (calcium)
- Better suited for thrombus detection
- Images are clearer and easier to interpret
- OCT predictors of restenosis and stent thrombosis are well established
- More user friendly due to rapid availability of reliable automatic analyses (i.e. accurate lumen profile)

Disadvantages

- Additional contrast
- Flushing is necessary to clear the lumen of blood to visualize the vessel wall
- Pre-dilation may be necessary pre-intervention to allow blood to be flushed from the lumen
- Limited penetration of OCT
- Compared with IVUS, there is limited research evidence on OCT-guided vs. angiography-guided PCI with respect to surrogate endpoints and no RCT powered for clinical outcomes

Tabelle 3: Vor- und Nachteile einer IVUS-gesteuerten und OCT-gesteuerten PCI. - Quelle: (vgl. Raber et al. 2018)

1.6.4 Das Phänomen der ISR mittels OCT

Die In-Stent-Restenose (ISR) ist eine der Hauptursachen für das Versagen von Stents. Dank kontinuierlicher Optimierungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit perkutaner Koronarinterventionen (PCI) sind die Ergebnisse bei einem Großteil der Patienten, die sich einer Stentimplantation unterziehen, höchst zufriedenstellend. Kürzlich durchgeführte randomisierte Studien zeigen diesbezüglich klinisch relevante ISR-Raten von < 5 % nach 12 Monaten (Raungaard et al. 2015). Andererseits sind umfassenden Praxisberichten (einschließlich angiografischer Überwachung) je nach verwendeter Generation an medikamentenbeschichtetem Stent (DES) angiografische Restenoseraten von bis zu 12–15 % zu entnehmen (Cassese et al. 2014). Eine nicht unerhebliche ISR-Restinzidenz in Kombination mit einer steigenden Häufigkeit an immer komplexeren PCI führt daher in absoluter Hinsicht zu einer entsprechenden Anzahl an Patienten mit einem solchen Krankheitsbild.

Basierend auf den optischen Eigenschaften (Schwächung und Streuung) bei der Bildgebung mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) wird neointimales Gewebe in der Regel in drei verschiedene Muster unterteilt: i) homogen, ii) heterogen und iii) layered (Gonzalo et al. 2009). Diese drei ISR-Muster korrelieren vermutlich mit unterschiedlichen histologischen Substraten und führen daher unter Umständen nach der perkutanen Koronarintervention zu abweichenden Ergebnissen (Kufner et al. 2017). Validierungsstudien der neointimalen OCT-Muster in Bezug auf den Goldstandard der Histologie werden allerdings relativ selten durchgeführt. Aus der größten bisher durchgeführten Post-Mortem-Studie, in der eine Koregistrierung von Schnittbildern der OCT und der Histologie von zuvor mit Stents versehenen Koronargefäßen durchgeführt wurde, ging hervor, dass die diagnostische Genauigkeit der OCT bei restenotischen Läsionen tatsächlich höher ist als bei nicht-restenotischen Läsionen (Lutter et al. 2016). Homogene Muster korrelierten stets mit einer großen Menge an glatten Muskelzellen im kollagen-/proteoglykanhaltigen Gewebe, wohingegen heterogene und schichtartige Muster häufig eine Korrelation mit histologischen Komponenten aufwiesen, beispielsweise mit verheilten Rupturen oder Erosionen, Neovaskularisationen an den Streben, variierenden Mengen an glatten Muskelzellen im kollagen-/proteoglykanhaltigen Gewebe sowie mit neointimaler Kalzifikation, Entzündungen mit einer Akkumulation von Riesenzellen, neoatherosklerotischen Schaumzellen, Cholesterinabfällen und Fibrinansammlungen (Lutter et al. 2016). In histologischen Studien konnte außerdem eine ausgeprägte Heterogenität bei der Gefäßverheilung nach der Stentimplantation nachgewiesen werden (Joner et al. 2006, Nakano et al. 2013). Obwohl Korrelationen zwischen OCT-definierten neointimalen Mustern, der zugrundeliegenden Stentart und der Restenosephase (Mehran et al. 1999, Habara et al. 2011, Goto et al. 2013,

Hintergrund

Habara et al. 2013, Song et al. 2017) bereits im Rahmen früherer Studien untersucht wurden, wurde die intraläsionale neointimale Heterogenität bisher nicht systematisch erforscht.

Unser Ziel war es daher, eine OCT-basierte qualitative und quantitative neointimale Charakterisierung durchzuführen sowie Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose in einer großen Patientenpopulation, die sich einer PCI bei ISR unterzieht, zu definieren.

2. Zielsetzung der Studie

Zweck dieser Studie war die Durchführung einer qualitativen und quantitativen neointimalen Charakterisierung von ISR-Läsionen. Es erfolgt die Ermittlung der pathophysiologischen Ursache der In-Stent-Restenose durch neue OCT-Surrogatparameter innerhalb gestenteter Gefäßabschnitte mittels eines neuen multimodalen Beurteilungsprotokolls.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Identifikation von Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation und Patientenbehandlung

An dieser Studie nahmen Patienten mit ischämischer Symptomatik und/oder einer nachgewiesenen Myokardischämie, die sich einer intravaskulären OCT vor einer PCI bei ISR unterzogen an drei europäischen Prüfzentren (Deutsches Herzzentrum München, Deutschland; Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spanien; Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spanien) teil. Die intravaskuläre OCT wurde bei einem Großteil der Patienten vor der PCI durchgeführt. In ausgewählten Fällen (bei einer okklusiven oder subokklusiven ISR) war jedoch eine kleine Ballondilatation erforderlich, um eine optimale Qualität bei der OCT-Bildgebung gewährleisten zu können. Klinische, verfahrenstechnische und bildgebungstechnische Daten wurden erfasst und in einer zentralen Datenbank hinterlegt. Die Art des zugrundeliegenden Stents wurde als unbeschichteter Metallstent (BMS), medikamentenbeschichteter Stent (DES) oder bioresorbierbarer vaskulärer Scaffold (BVS) klassifiziert. Alle Patienten gaben zuvor ihr schriftliches Einverständnis für die koronarangiographische Untersuchungen und die jeweiligen Auswertungen. Trotz des retrospektiven Charakters der Studie erfolgte die Durchführung konform mit den Regeln der Deklaration von Helsinki.

3.2 Erfassung und Analyse angiographischer Daten

Zu Beginn der Studie sowie nach dem Verfahren wurden Angiogramme aufgenommen und offline in einem Kernlabor (ISAResearch Center, München, Deutschland) mithilfe eines automatisierten Kantendetektionssystems (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) beurteilt. Das angiografische Muster der ISR wurde nach Mehran-Klassifizierung als fokal, diffus, proliferativ oder total okklusiv eingestuft (Mehran et al. 1999). Die Messungen wurden an Cineangiogrammen vorgenommen, die nach der intrakoronaren Verabreichung von Nitroglyzerin angefertigt wurden. Die mit Kontrastmittel gefüllte, nicht-verjüngte Katheterspitze wurde zur Kalibrierung verwendet. Eine quantitative Analyse wurde sowohl im „In-Stent“-Bereich als auch im „In-Segment“-Bereich durchgeführt (einschließlich des Segments mit Stent und beider 5-mm-Begrenzungen proximal und distal zum Stent).

3.3 OCT-Datenerfassung

Nach der intrakoronaren Verabreichung von Nitraten wurde eine OCT in einem nicht-okklusiven Bildgebungsverfahren mit handelsüblichen OCT-Bildgebungssystemen im Frequenzbereich (C7XR, Illumien oder Illumien Optis, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) durchgeführt. Kurzzeitig wurde ein schnell austauschbarer Bildgebungskatheter (DragonflyTM oder Dragonfly DuoTM, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) über das Segment mit Stent hinaus eingeführt. Ein OCT-Pullback des gesamten Segments mit Stent einschließlich der proximalen und distalen Referenzstellen wurde unter Kontrastmittelinjektion durch den Führungskatheter bei 3–5 ml/s durchgeführt. Wenn das Segment mit Stent so lang war, dass es mit einem einzigen Pullback nicht erfasst werden konnte, wurde ein weiterer Pullback mit angiografischen Referenzpunkten für die richtige Bildgebungskatheterposition und -ansicht erfasst.

Schrittweises Vorgehen:

1. Ein 6-Fr-Führungskatheter wird über das Ostium des entsprechenden Gefäßes eingeführt. In Ausnahmefällen eignet sich ein 7-Fr-System besser.
2. Ein standardmäßiger Führungsdraht wird distal zur ROI in das Zielgefäß eingeführt.
3. Je nach Antikoagulationsstatus des Patienten wird Heparin 30–40 IE/kg (2000–3000 IE) verabreicht.
4. Das Probe Interface Unit (PIU) wird in einer sterilen Hülse platziert.
5. Die Schutzhülse wird vom OCT-Katheter entfernt.
6. Der Katheter wird am PIU angeschlossen und das Katheterlumen wird durch die Injektion von 1–2 ml purem Kontrastmittel mithilfe der blauen 3-ml-Spritze gespült. Anschließend wird der OCT-Katheter in den Patienten eingeführt. Dadurch wird sichergestellt, dass der Brechungsindex innerhalb des Katheters mit dem Brechungsindex außerhalb des Katheters übereinstimmt.
7. Der Katheter wird automatisch kalibriert („Z-Offset“), unter Umständen ist jedoch eine manuelle Anpassung erforderlich. Die vier Passermarken sollten an der Außenseite des Katheters und nicht an der Außenseite des Lichtwellenleiters ausgerichtet werden. **(siehe Beispielabbildung 21)**
8. Mithilfe einer standardmäßigen Injektionspumpe erfolgt die Gefäßspülung unter Berücksichtigung folgender Parameter:

Tabelle 4: Setting für die automatische Injektion beim OCT-Katheter Einsatz

Gefäß	Durchflussrate	Druck	Injektionsdauer	Max. Volumen
Linke Koronararterie	4 ml/s	400 psi	4 s	15-20 ml
Rechte Koronararterie	3,5 ml/s	400 psi	4 s	15-20 ml

Die Injektion wird bei Schmerzen in der Brust oder Herzrhythmusstörungen sofort unterbrochen.

9. Um eine erfolgreiche Bildgebung zu gewährleisten, sollte darauf geachtet werden, dass der Katheter und das PIU während der Bilderfassung eine gerade Linie bilden.
10. Der OCT-Katheter wird so in das Zielgefäß eingeführt, dass sich der Scankristall mindestens 5 mm distal zur ROI befindet. Hinweis: Die zwei distalen strahlenundurchlässigen Markierungen legen nur das einspurige Segment des Katheters fest. Der Scankristall befindet sich 8 mm proximal zur proximalen Markierung.
11. Auf relevante Komplikationen (Gefäßdissektion und Kammerflimmern) sollte geachtet werden. In erfahrenen Einrichtungen treten diese mit einer Wahrscheinlichkeit von < 1 % auf.

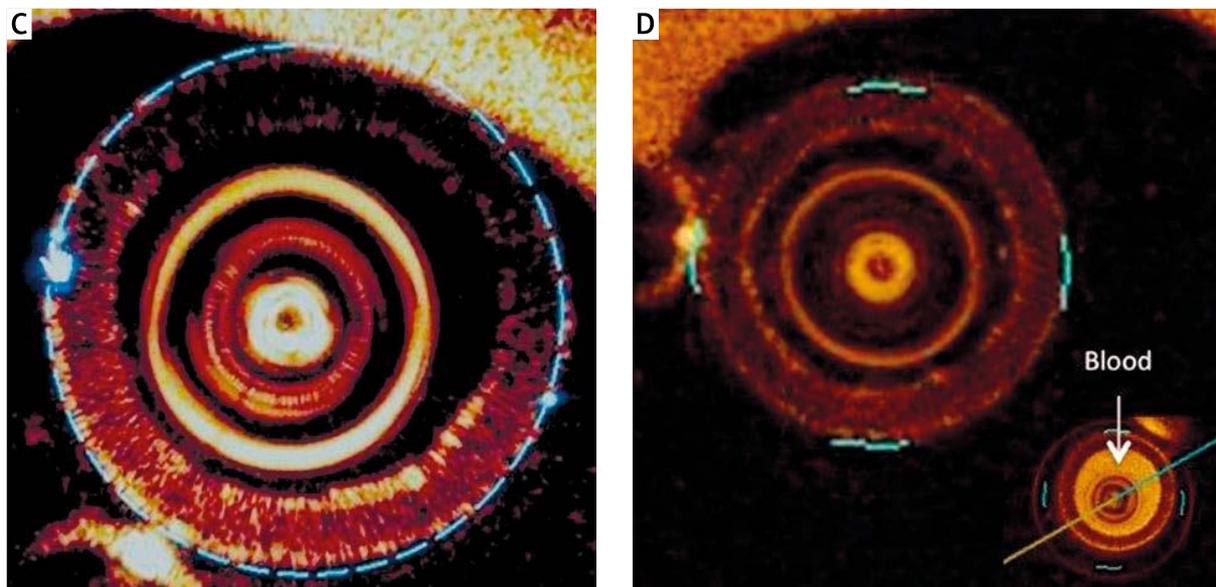


Abbildung 21: Positionierung des OCT-Katheters und Kalibrierung des Analysensystems: C) - Perfekt-Z-Offset, um genaue Messungen zu erhalten. – Die blaue Linie sollte an den Rändern des Katheters positioniert werden. D)-Kein Blut im OCT-Katheter. In der unteren rechten Ecke zeigt der Einsatz das Aussehen des Blutes im Katheter. - Quelle: (vgl.Roleder et al. 2015)

3.4 Auswertung der OCT-Bilder

Die initiale Auswertung der OCT-Daten erfolgte zuerst durch einen medizinischen Doktoranden, welcher hinsichtlich der demographischen und klinischen Befunde verblindet war. Am Ende wurde zur Beurteilung der Inter-Beobachter-Variabilität bei der qualitativen neointimalen Charakterisierung wurde eine Untergruppe von 50 zufällig gewählten Pullbacks von zwei erfahrenen interventionellen Kardiologen unabhängig voneinander analysiert.

Pro OCT-Rückzug, ein automatisierter Rückzug der optischen Messeinheit in der Katheterspitze von distal nach proximal, wurde eine OCT-Aufnahme generiert. Diese stand im Verlauf zur weiteren Bearbeitung offline zur Verfügung. Jede dieser OCT-Aufnahmen wiederum bestand aus einzelnen OCT-Bildern. In dem gestenteten Segment des Koronargefäßes erfolgte pro Millimeter die detaillierte Messung der Neointimaprolieration sowie die Bewertung der Stentstrebenendothelialisierung.

OCT-Bilder schlechter Aufnahmequalität wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei der Durchführung des automatisierten Pullback wurde das Gefäß zeitgleich in Quer- und Längsschnitt dargestellt. Das heißt, dass die Messbilder in zwei Bereiche unterteilt sind (**siehe Abbildung 22**). Im Querschnitt der Messbilder lässt sich das Gefäßlumen, die Gefäßwand sowie der OCT-Katheter erkennen. Das Lumen wird durch den zentral gelegenen, dunklen Bereich abgebildet, der von der Koronarwand zirkulär umschlossen wird. Die Gefäßwand ist durch eine gold-braune Färbung gekennzeichnet und wird in den folgenden Abschnitten im Detail erklärt und dargestellt. Innerhalb des Lumens befindet sich der OCT-Katheter, der durch eine rötliche kreisrunde Fläche erkennbar ist und zusätzlich von einem hellen Lichtbogen mit einem dahinter liegenden Schatten assoziiert wird. Diese Aufhellung wird durch den OCT-Katheter verursacht, der sich unmittelbar neben dem Katheter als Führungshilfe befindet und das emittierte Licht reflektiert. Hinter dem Führungsdraht entsteht dadurch der sog. charakteristische Schatten (**siehe Abbildung 23**).

Im Längsschnitt der OCT-Analyse wird eine vollständige Aufnahme des untersuchten Bereiches vom Koronargefäß von distal nach proximal abgebildet. Dadurch lassen sich Aussagen hinsichtlich der abgebildeten Stentlänge, möglicher Wandveränderungen wie Stenosen, Seitastabgänge oder Dissektionen treffen. Durch die Darstellung von Seitästen lässt sich einen genaueren Bezug zwischen OCT- und Angiografiebild herstellen und damit eine präzise Stentpositionierung erzielen.

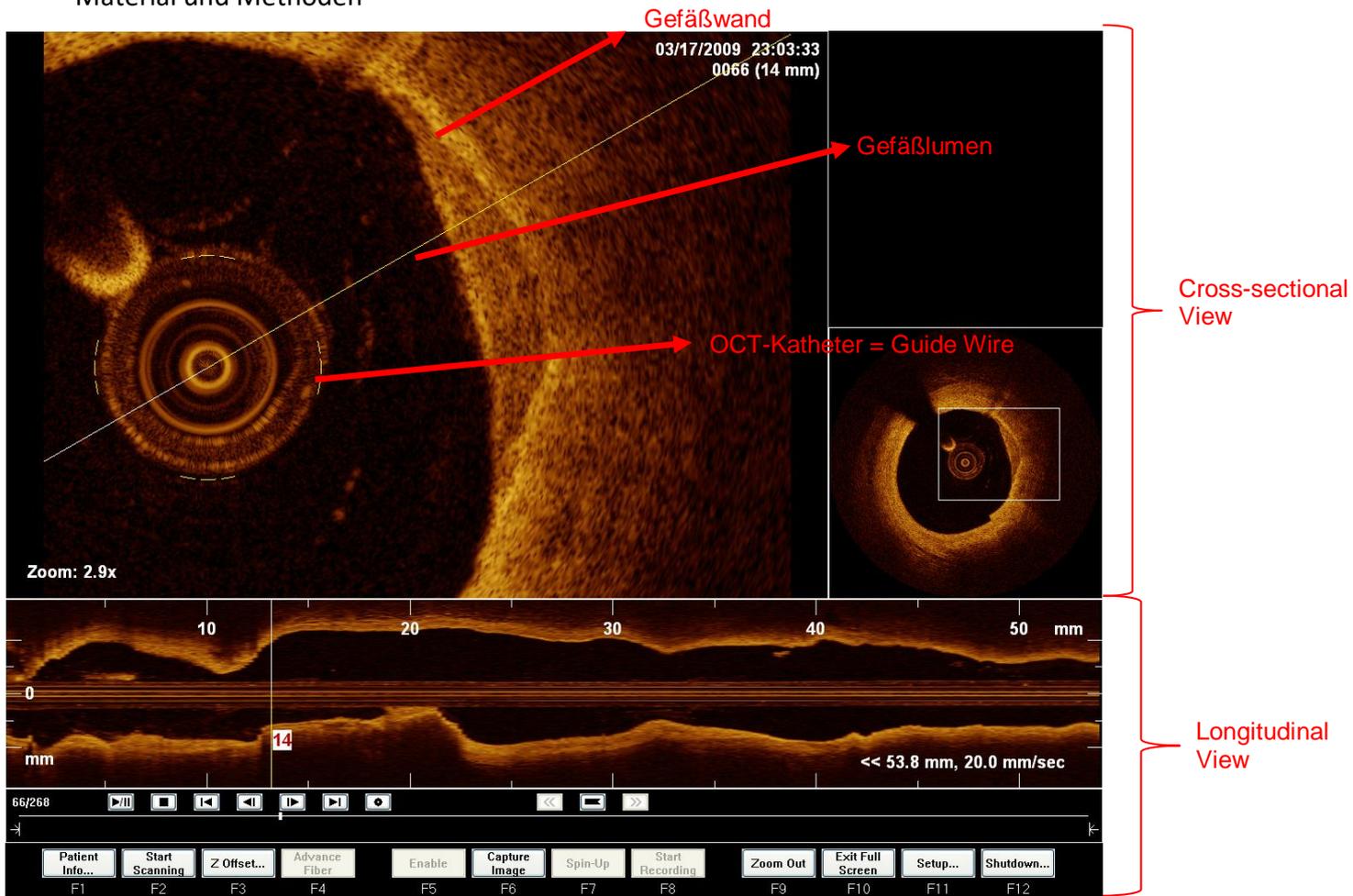


Abbildung 22: Übersicht eines OCT-Bildes im Quer- und Längsschnitt. Im Querschnitt lässt sich Gefäßwand, -lumen sowie OCT-Katheter darstellen. Im unteren Teil ist das untersuchte Gefäßbereich im Längsschnitt abgebildet.

Im OCT-Längsschnitt lässt sich anhand typischer Veränderungen der Lichtreflexion und -streuung das distale und proximale Ende des Stents erkennen, was im folgenden Abschnitt noch genauer beschrieben wird. Stellte sich eines der OCT-Bilder als artifiziell nicht beurteilbar heraus, wurde ein direkt benachbartes Bild herangezogen.

3.4.1 Grundlagen der morphologischen Analyse einer OCT-Akquisition

Die Interpretation von OCT-Querschnittsbildern erfolgt in 3 Schritten mit folgender Systematik (Prati et al. 2010, Prati et al. 2012):

1. Gibt's mögliche Auffälligkeiten im Lumen und/oder in der Gefäßwand?
2. Orientierung an dem regulären Gefäßwandaufbau mit den Schichten Intima, Media und Adventitia:
 - a) Sind die Schichtdicken im Normbereich?
 - b) Variiert die Schichtdicke im aktuell betrachteten Bereich?
 - c) Gibt's mögliche Auffälligkeiten im Lumen und/oder in der Gefäßwand?
3. Identifizieren des Gewebes und der Strukturen anhand von:
 - a) Reflexion und Extinktion
 - b) Fläche und Begrenzung

Reflexion und Extinktion	Starke Reflexion (helle Fläche)	Schwache Reflexion (dunkle Fläche)
Starke Extinktion (starker Schatten)	Helle Fläche, starker Schatten z.B Stent, roter Thrombus Stent: Abschwächung durch Reflexion Thrombus: Abschwächung durch Reflexion und Absorption	Dunkle Fläche, starker Schatten z.B Lipid Abschwächung durch Absorption
Schwache Extinktion (schwacher Schatten)	Helle Fläche, kaum Schatten z.B fibröses Gewebe	Dunkle Fläche, kaum Schatten z.B Kalk

Tabelle 5: OCT-morphologische Analyse: Reflexion und Extinktion

Fläche und Begrenzung	Glatte Begrenzung	Diffuse Begrenzung
Homogene Fläche	z.B roter Thrombus	z.B Lipid
Heterogene Fläche	z.B Kalk	z.B weißer Thrombus

Tabelle 6: OCT-morphologische Analyse: Fläche und Begrenzung

Material und Methoden

Folgt man diesem Ablauf, indem man zunächst die Auffälligkeit in der normalen oder morphologisch veränderten Gefäßwand oder im Lumen lokalisiert und dann Helligkeit, Schatten, Art der Begrenzung und der Fläche analysiert, lassen sich häufig vorkommenden Gewebe mit hoher Sicherheit identifizieren:

Gewebe/Struktur	Lage	Helligkeit	Schatten	Begrenzung	Fläche
Fibröses Gewebe	Gefäßwand	Hell	Gering	Glatt	Homogen
Kalk	Gefäßwand	Dunkel	Gering	Glatt	Heterogen
Lipid	Gefäßwand	Dunkel	Ausgeprägt	Diffus	Homogen
Roter Thrombus	Lumen	Dem OCT-Katheter zugewandte Oberfläche hell	Ausgeprägt	Glatt	Homogen
Weißer Thrombus	Lumen	Hell	Gering	Diffus	Homogen
Stent	Lumen/Gefäßwand	Dem OCT-Katheter zugewandte Oberfläche hell	Ausgeprägt	Glatt	Homogen
Scaffold	Lumen/Gefäßwand	Alle Oberflächen hell, Rest dunkel	Gering	Glatt	Homogen
Führungsdraht	Lumen	Dem OCT-Katheter zugewandte Oberfläche hell	Ausgeprägt	Glatt	

Tabelle 7: Morphologische charakteristische Bildeigenschaften im OCT

3.4.2 Morphologie einer normalen Koronararterie

In nativen Gefäßen und Gefäßabschnitten mit sehr dünnen Plaques (<1,2 mm) zeigt die Koronararterienwand typischerweise eine Dreischichtung im OCT-Bild: die Tunica media stellt sich als dunkles Band dar, welches durch die Membrana elastica Interna (IEL) und Membrana elastica Externa (EEL) begrenzt wird. Die EEL ist sehr häufig schlecht zu differenzieren (Prati et al. 2010).

Die Intima bildet die endotheliale Oberfläche zum Lumen. Durch die innere elastische Lamina grenzt sie an die Media, diese umfasst eine Schicht aus glatten Muskelzellen. Die Media wird von der äußeren elastischen Schicht, Adventitia, umgeben. Dementsprechend stellt sich die Intima in der OCT durch eine starke Reflexion homogen und sehr hell dar. Die ebenfalls homogene Media ist durch eine eher geringe Reflexion charakterisiert. Im Gegensatz findet sich eine starke Reflexion im Bereich der heterogenen Adventitia.

Durch die hohe Auflösung der OCT (axial: 12 µm ; transversal: 20-40 µm) sind Unterschiede der optischen Eigenschaften von Gewebe in der gesunden dreischichtigen Gefäßwand exzellent ohne Absorption und Schatten sichtbar (Prati et al. 2010). Die Dicke der Tunica Media schwankt zwischen 125-350 µm und aufgrund dieser exzellenten Auflösung der OCT leicht erkannt werden. Falles arteriosklerotischen Gefäßveränderungen entstehen, nimmt die Mediadicke zugunsten der Plaque ab. Aufgrund geringer Gewebepenetrationstiefe (1-1,5 mm) bevorzugt man bei tieferliegenden Gefäßumbauvorgängen den IVUS anstatt der OCT (Prati et al. 2010).

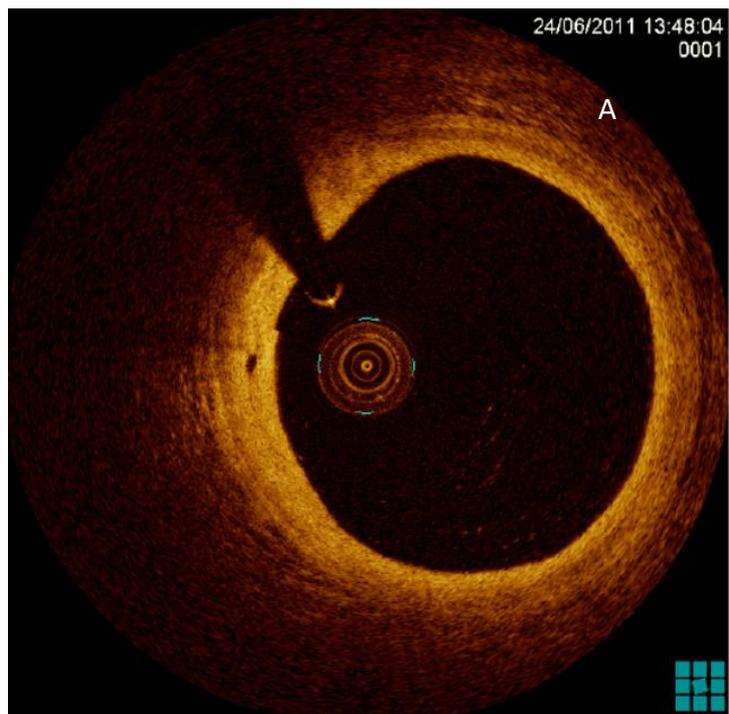
Es wird in der **Abbildung 23** eine OCT-Aufnahme dargestellt, bei welcher die typische 3-Schichtung eines nativen Koronargefäßes zu erkennen ist.

Abbildung 23: Normale Koronararterie mit 3-Gefäßschichtung.

A: Adventitia

M: Media

I: Intima



3.4.3 Limitationen der OCT-Analyse und typische Artefakte

Erythrozyten müssen vollständig aus dem Koronarlumen entfernt werden, um eine optimale Bildqualität zu erzielen. Derzeit verwenden die meisten OCT-Systeme eine Fourier-Domain Interferometrie, welche eine hohe Akquisitionsgeschwindigkeit gewährleistet. Dies gestattet die Anwendung nicht-okklusiver Verfahren zum Entfernen der Erythrozyten aus dem Koronarlumen. Hierzu erfolgt die Injektion von Kontrastmittel über den Führungskatheter entweder manuell oder maschinell. Wie im obigen Abschnitt genannt bei Injektionsautomaten sollte eine Flussrate von 3-4 ml/s und ein Gesamtvolumen von max. 15-20 ml bei einem Druck von 400 PSI bei gleichzeitigem Rückzug des OCT-Katheters erfolgen; dadurch spült das Kontrastmittel die Erythrozyten für die Zeit der Bildakquisition aus dem Koronarlumen.

Bei inkompletter Entfernung zeigen sich Erythrozyten innerhalb des Gefäßlumens als schlierenartige Gebilde, die zu einer Beeinträchtigung der Bildqualität führen. Gelegentlich finden sich auch diffuse Muster einhergehend mit einer eingeschränkten Bildqualität und -auflösung als Ausdruck einer suboptimalen Blutentfernung. Häufigste Ursachen einer inkompletten Spülung sind die nicht optimale Lage des Führungskatheters, ein insuffizientes Injektionsvolumen, eine inadäquate Injektionsrate und höhergradige proximale Läsionen, innerhalb derer der OCT-Katheter das Lumen obstruiert und dadurch das komplette Freispülen des distalen Gefäßsegments verhindert.

Bei größerem Gefäßdurchmesser aufgrund der geringeren Gewebepenetrationstiefe der optischen Kohärenztomographie lässt sich das vollständige Ausmaß von Pathologie in der Tiefe der Gefäßwand nicht immer analysieren.

Die Metallstreben des Stents führen typischerweise zu einer Signalauslöschung. Aufgrund ihres zentrifugalen Verlaufs vom OCT-Katheter macht es manchmal unmöglich die Erfassung der Gewebestrukturen und Pathologien direkt hinter der Stentstrebe. Allerdings verschlechtert dieser Artefakttyp aufgrund der sehr geringen Breite der einzelnen Stentstreben kaum die Bildqualität und Aussagekraft.

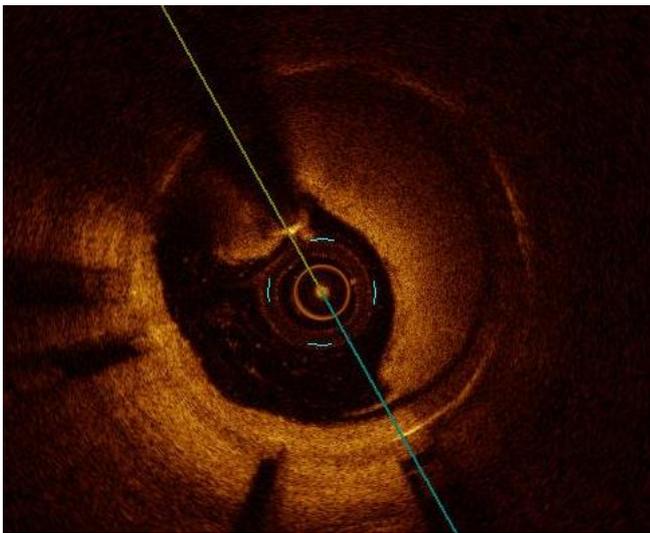
Ein anderes ganz wichtiges Phänomen ist der Sew-Up-Artfakt der Querschnittsbilder. Der wird ebenfalls durch die rotierende Bildgebungssonde verursacht. Positionsänderungen des Katheters innerhalb des Koronarlumens während der Akquise eines Querschnittsbildes führen

Material und Methoden

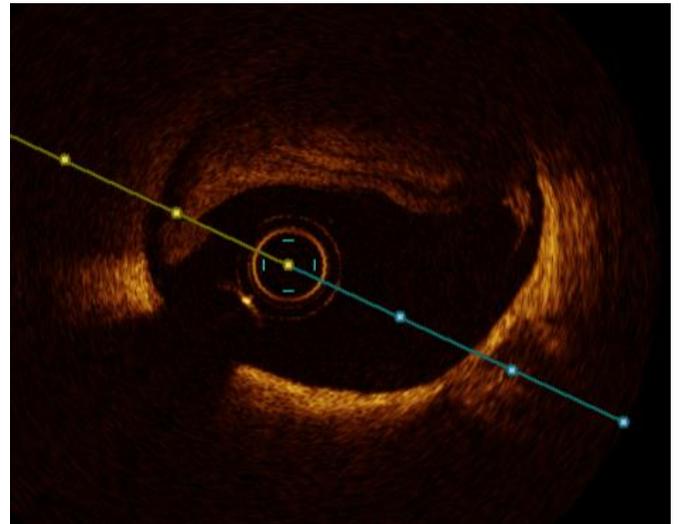
zu Verschiebungen der entsprechenden Konturen (Step-Up- oder Step-Down-Phänomen) (Bezerra et al. 2009).

Strukturen mit sehr intensiver Rückstreuung, z.B. metallische Stenosen, führen zu einer Reflexauslöschung, die häufig senkrecht zum Einfall des optischen Strahls ausgerichtet ist. Dieses Phänomen wird als Sunflower-Effekt bezeichnet und muss sowohl für die Interpretation des Bildes im klinischen Alltag als auch für die quantitative OCT-Analyse beachtet werden (Elahi et al. 2011).

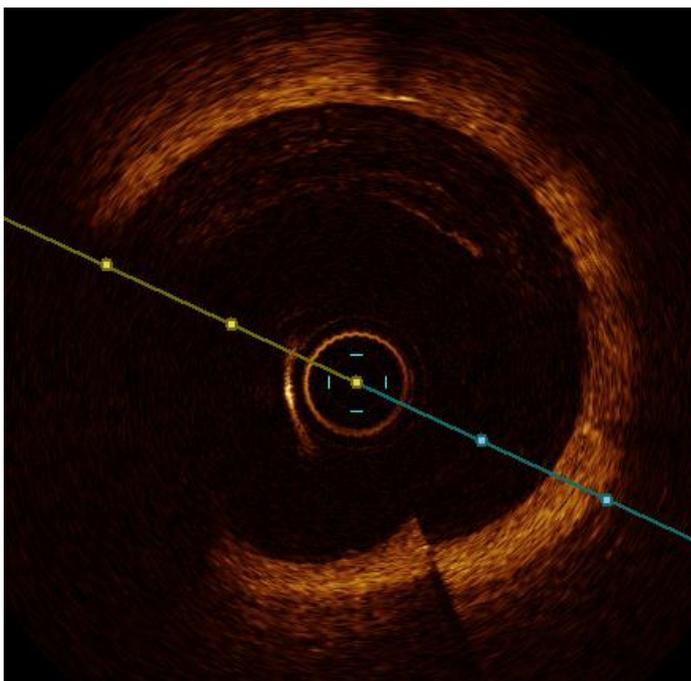
Im Folgenden sind ein paar typische Bildartefakte in **Abbildung 24** dargestellt.



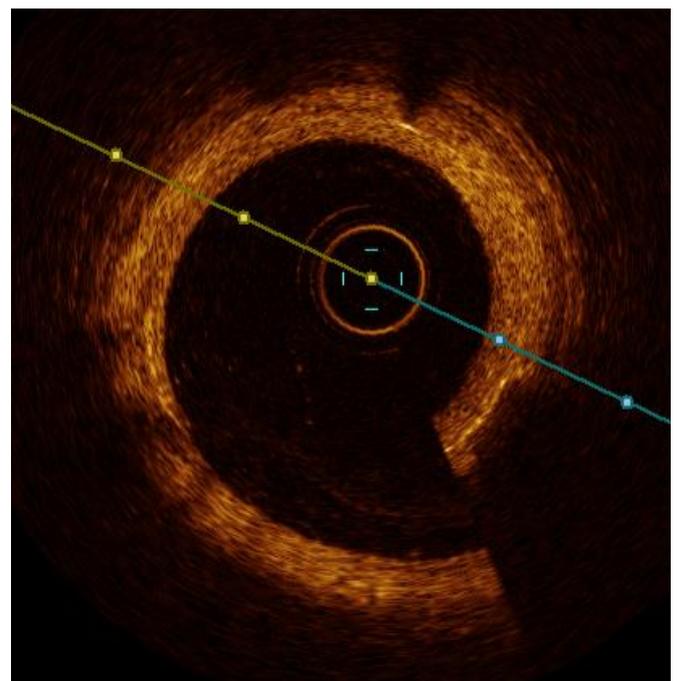
A



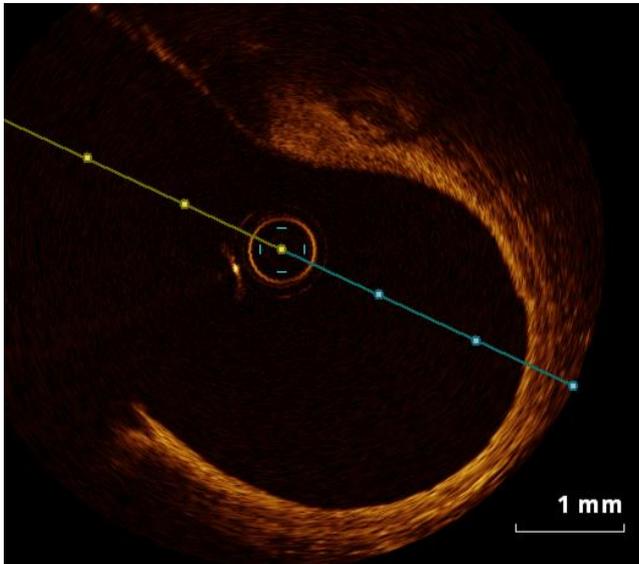
B



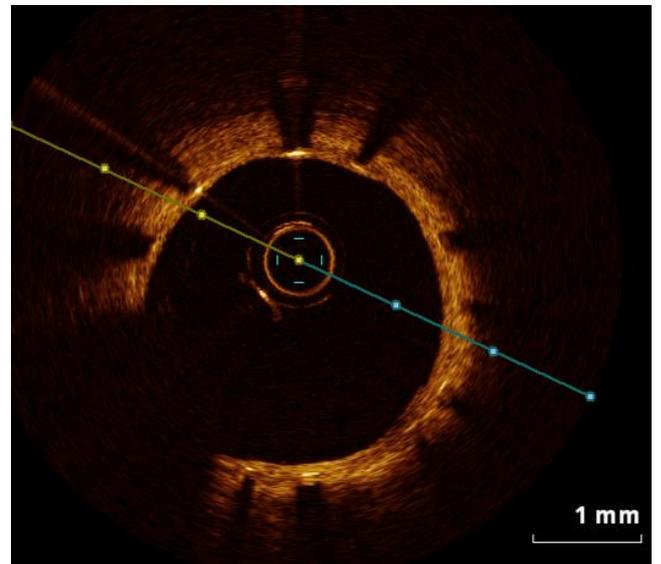
C



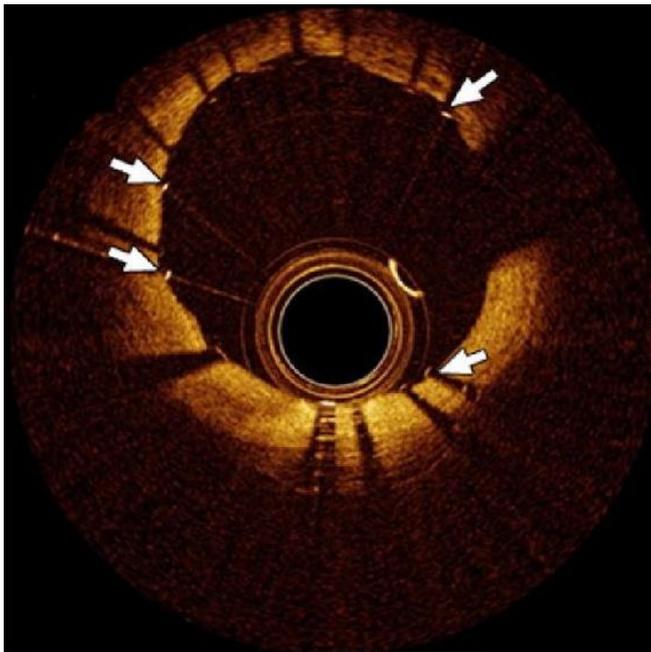
D



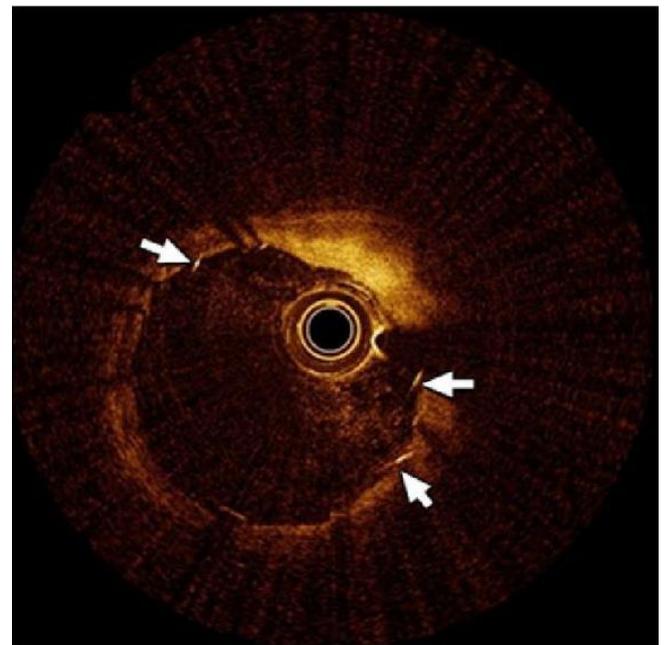
E



F



G



H

Abbildung 24: Typische Artefakte im OCT. (A,B) Unvollständige Blutleere im Zielgefäß, (C,D) Sew-Up-Artefakt, (E) Gefäßquerschnitt nicht vollständig abgebildet, (F) Auslöschung der Bildinformation durch Stentstreben, (G,H) Sunflower-Effekt in einem BMS. – Quelle: (vgl. Elahi et al. 2011).

3.4.4 OCT-Analyse von Koronarstents

Im obigen Abschnitt der technischen Grundlagen der optischen Kohärenztomographie haben wir erwähnt, dass die Menge des rückgestreuten Lichts und damit die Intensität des erzeugten Bildes abhängig von der Größe der Differenz der Brechungsindizes dieser Objekte sind. Deswegen gilt für planare Strukturen wie Stentstreben, dass sie das Licht stärker reflektieren, wenn das Objekt senkrecht zum optischen Strahl lokalisiert ist.

Metallische Stentstreben sind undurchlässig und zeigen sich in Richtung der Lichtquelle signalreich. Auf der abluminalen Seite findet sich ein Schatten, welcher sich orthogonal in das Gewebe fortsetzt und tiefergelegene Gefäßwandstrukturen überdecken kann.

Die Messungen am Querschnitt des Stents entsprechen denen, welche für das Lumen und die Membrana elastica interna bzw. externa durchgeführt werden. Zur Bestimmung der Diameter und Stentfläche lässt sich zudem der maximale Abstand zwischen Stentstrebe und Lumen als Ausdruck der Stentendothelialisierung bzw. Neointimaprolieration ausmessen. Für den Fall, dass eine Stentstrebe der Gefäßwand nicht anliegt, lässt sich außerdem der Malappositionsabstand zwischen Strebe und Wand ermitteln.

Parameter der Neointimaprolieration bei der Querschnittsanalyse:

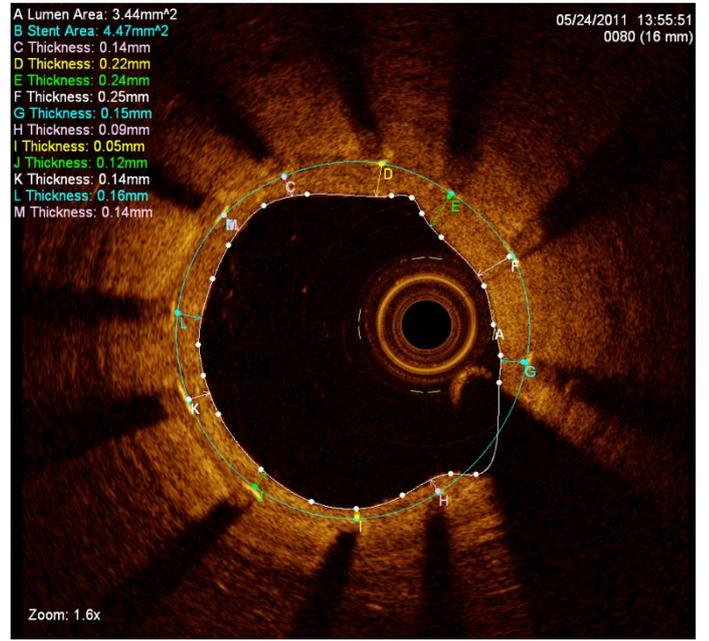
- Lumenfläche (lumen area, LA): Messung des tatsächlichen Gefäßlumens
- Lumendiameter (lumen diameter, LD): Größter und kleinster Gefäßdurchmesser
- Stentfläche (stent area, SA): Messung der tatsächlichen Stentfläche
- Stentdiameter (stent diameter, SD): Größter und kleinster Stentdurchmesser

Beispielbilder zur Messung am Querschnittbild im Studienstentsegment sind im folgenden **Abbildung 25** dargestellt.

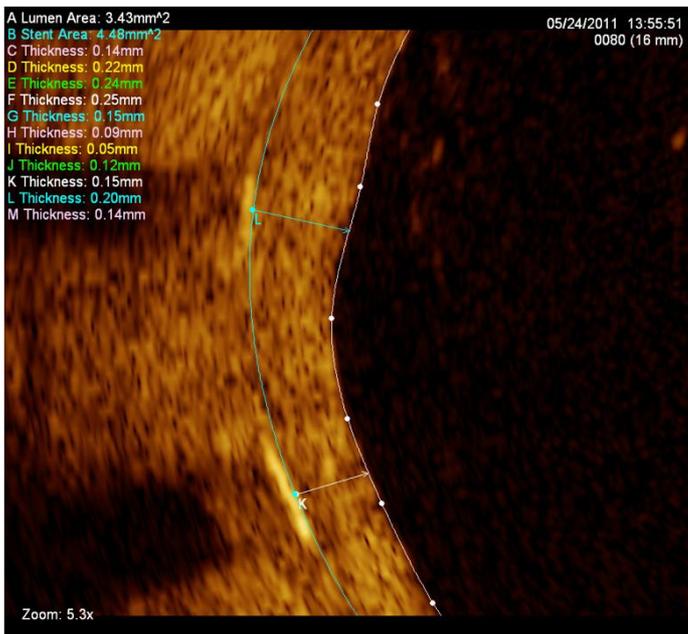
Material und Methoden



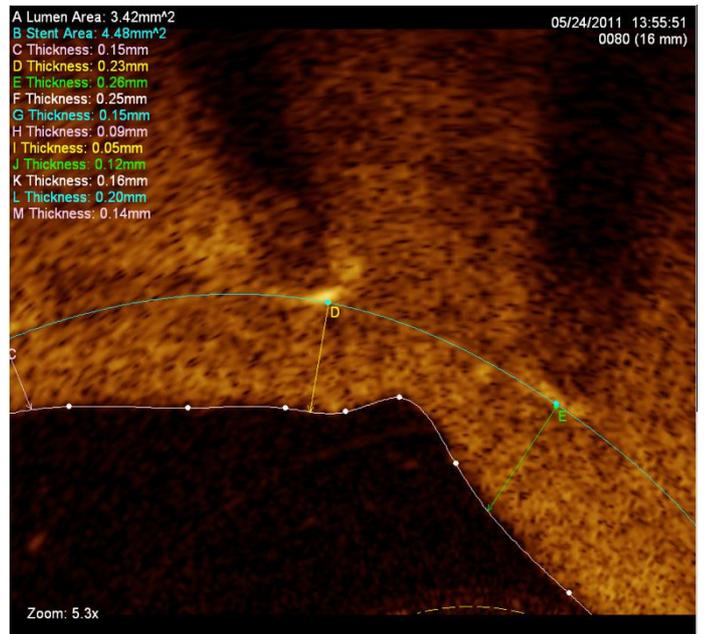
A



B

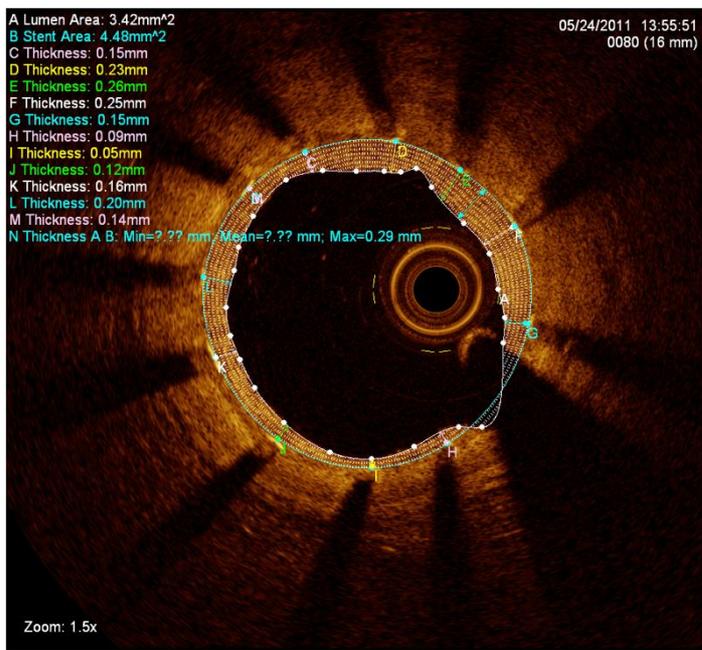


C



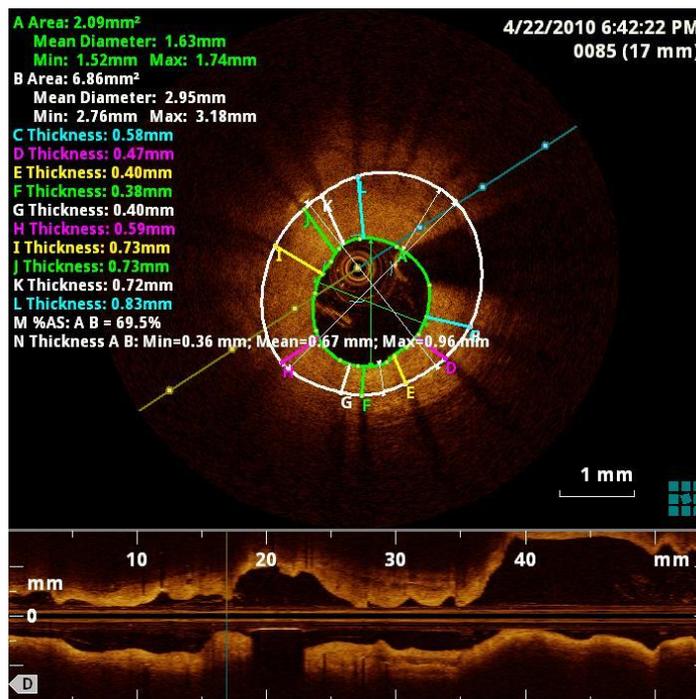
D

Material und Methoden



E

F



G

Abbildung 25: Vermessung eines Koronarstents. Darstellung des Ablaufs der Messungen an einem BMS in der rechten Koronararterie mit zufriedenstellender Stentstrebenabdeckung und Nachweis von Neointimaproliferation. (A-G)

3.4.5 Quantitative OCT-Analyse

Die Rohdaten der OCT-Bilderfassung wurden gesammelt und zur Offline-Analyse an ein zentralisiertes Kernlabor (ISAResearch Center, München, Deutschland) geschickt. Quantitative und morphometrische Analysen wurden alle 1 mm entlang des Segments mit Stent durchgeführt. Zur Quantifizierung wurde spezielle Software (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) verwendet. Die ersten und letzten Einzelbilder der Segmente mit Stent wurden als Einzelbilder definiert, bei denen erkennbare Stentstreben mindestens $\frac{3}{4}$ des Gefäßumfangs einnehmen. Der Lumenbereich (LA), der Stentbereich (SA), der neointimale Bereich und der Prozentbereich der Stenose (%AS) wurden beurteilt und die Informationen wurden für jedes analysierte Einzelbild notiert. Der Referenzbereich wurde berechnet, indem die Summe des proximalen und distalen Referenzlumenbereichs durch zwei geteilt wurde.

2. Wenn der Pullback keine analysierbaren proximalen und/oder distalen Referenzsegmente ohne Stent umfasste, wurde der Referenzbereich von den proximal und/oder distal gestenteten Segmenten abgeleitet. Der Stentexpansionsindex (SEI) wurde berechnet, indem der minimale Stentbereich durch den Referenzbereich geteilt wurde. Eine Stentunterexpansion wurde dabei als eine Expansion mit einem SEI von $< 0,8$ definiert. Die neointimale Dicke (μm) wurde analysiert und für jede Stentstrebe notiert. Stentstreben mit Malapposition wurden als Stents definiert, die weiter in das Lumen ragen, als die Summe der Streben- und Polymerdicke beträgt.

Schrittweises Vorgehen:

1. Aufgrund der Pullback-Methode werden OCT-Aufnahmen mit dem distalen Ende des Stents beginnend hin zum proximalen Ende erfasst.
2. Eine Strebe wird als signalintensiver heller Punkt mit einer typischen dorsalen Schattierung definiert.
3. Als erstes analysierbares Einzelbild gilt das OCT-Einzelbild, das das Zeichnen eines kompletten Umfangs anhand der Strebenkontur ermöglicht, wobei die Streben in mindestens $\frac{3}{4}$ des Umfangs vorhanden sind. Dies wird als distales Stentende angesehen.
4. Darauf folgende OCT-Schnittbilder werden im Abstand von 1 mm analysiert und von einem einzigen verblindeten Analysten auf Strebenabdeckung, -apposition und -protrusion hin untersucht.
5. Als nicht analysierbare Einzelbilder gelten Einzelbilder, bei denen mehr als 45° der Lumenbegrenzung nicht sichtbar sind (z. B. aufgrund eines vorhandenen Seitenastes) bzw. bei denen erhebliche Artefakte vorhanden sind (z. B. aufgrund von nicht

vollständig verdrängtem Blut oder ungleichmäßiger Rotationsverzerrung). Bei nicht analysierbaren Einzelbildern wird alternativ eines der zwei vorangegangenen oder darauffolgenden Einzelbilder mit geeigneter Bildqualität analysiert. Wenn auch diese Einzelbilder nicht analysierbar sind, wird der Grund hierfür dementsprechend notiert (SB = Seitenast [Side Branch], A = Artefakt).

6. Die Lumen- und Stentbereiche werden in jedes Schnittbild eingezeichnet und die Bereiche der inkompletten Stentapposition (ISA) oder neointimalen Hyperplasie (NIH) werden je nach Bedarf berechnet (siehe Punkte 12–16).
7. Die Markierung für jede Strebe wird an der endoluminalen Vorderkante in der Mitte der Längsachse platziert.
8. **Strebenabdeckung:** Die Dicke der Strebenabdeckung wird anhand des Abstands zwischen der Strebenmarkierung und dem Schnittpunkt der Lumenkontur mit der geraden Linie zwischen der endoluminalen Seite der Strebe und dem Gravitationszentrum des Gefäßes gemessen. Eine Stentstrebe gilt als abgedeckt, wenn die neointimale Dicke $\geq 20 \mu\text{m}$ über alle reflektierenden Oberflächen hinweg beträgt. Man spricht von einer kompletten neointimalen Abdeckung, wenn alle Stentstreben mit einer Neointima mit einer Dicke von mehr als $20 \mu\text{m}$ bedeckt sind, und von freigelegten Streben, wenn ein Teil der Strebe im Lumen sichtbar freigelegt ist bzw. wenn eine Oberfläche mit $< 20 \mu\text{m}$ Neointima bedeckt ist.
9. Die **Strebenapposition** wird beurteilt, indem der Abstand zwischen der Strebenmarkierung und dem Schnittpunkt der Lumenkontur mit der Linie zwischen der endoluminalen Seite der Strebe und dem Gravitationszentrum des Gefäßes gemessen wird. Als Strebenmalapposition bezeichnet man einen Abstand $>$ Strebendicke + Polymer + minimale axiale Auflösung der OCT ($20 \mu\text{m}$). Streben am Ostium von Seitenästen ohne dahinterliegende Gefäßwand werden als Streben an Seitenästen ohne Apposition (NASB) gekennzeichnet und bei der Analyse der Apposition nicht berücksichtigt.
10. Als **Strebenprotrusion** bezeichnet man das Herausragen von Streben, welches eher als die Strebenmarkierung denn als die Dicke der Streben + Polymer + minimale axiale Auflösung der OCT ($20 \mu\text{m}$) von der Gefäßwand, jedoch ohne offensichtliche Trennung definiert ist.
11. Bei einer morphometrischen OCT-Analyse werden der Stentbereich, der Lumenbereich, der Stentdurchmesser, der neointimale Bereich, die neointimale Dicke und der Prozentbereich der Stenose berücksichtigt.
12. Als **Stentbereich** bezeichnet man den von den Konturen der Streben begrenzten Umfangsbereich.
13. Als **Lumenbereich** bezeichnet man den von der Vorderkante der die Stentstreben umgebenden hyper-reflektierenden Umfangszone eingegrenzten Bereich.

14. Der **mittlere neointimale Bereich** wird durch die Subtraktion des Lumenbereichs vom Stentbereich berechnet.
15. **Mittlerer Prozentbereich der Stenose** = $[1 - (\text{Lumenbereich}/\text{Stentbereich})] \times 100$
16. Bei Bedarf wird der mittlere Bereich der **inkompletten Stentapposition** durch die Subtraktion des Lumenbereichs vom Stentbereich berechnet.

3.5 Qualitative neointimale Charakterisierung und Analyse der Grey-Scale Signalintensität

Die Charakterisierung des neointimalen Gewebes wurde beim Einzelbild mit dem maximalen %AS-Wert sowie bei den fünf vorangegangenen oder darauffolgenden analysierten Einzelbildern durchgeführt, d. h. ein 10-mm-Segment wurde analysiert, vorausgesetzt der %AS-Wert betrug in jedem Einzelbild mindestens 50 %. Jedes analysierte Einzelbild wurde in vier Quadranten (90°) unterteilt. Die optischen Eigenschaften der Neointima wurden dann für jeden Quadranten unabhängig voneinander charakterisiert. Je nach den optischen Eigenschaften wurde das neointimale Gewebe als homogen (**Abbildung 26A**), heterogen (**Abbildung 26B**) oder layered=schichtartig (**Abbildung 26C**) eingestuft (Gonzalo, Serruys et al. 2009). Atherosklerotische Veränderungen der Neointima (Neoatherosklerose) wurden anhand des Vorliegens mindestens eines der folgenden Elemente definiert: Makrophageninfiltration und/oder lipidhaltiges Gewebe innerhalb des Stents (definiert als eine signaleschwache Region mit diffuser Begrenzung und Signalabschwächung) [**Abbildung 26F**], Fibroatherom mit dünner Kappe (Thin-Cap Fibroatheroma, TCFA) (definiert als Ablagerung mit lipidhaltigem Gewebe mit einer Dicke der fibrösen Kappe von < 65 µm an der dünnsten gemessenen Stelle) [**Abbildung 26G**] und neointimale Kalzifikation [**Abbildungen 26H und 26I**]. Zur Beurteilung der Inter-Beobachter-Variabilität bei der qualitativen neointimalen Charakterisierung wurde eine Untergruppe an 50 zufällig gewählten Pullbacks von zwei erfahrenen interventionellen Kardiologen unabhängig voneinander analysiert (Otsuka et al. 2015).

Neben der qualitativen Analyse wollten wir außerdem eine quantitative Analyse des neointimalen Gewebes anhand der Analyse der Grau-Skala-Signalintensität (GSI) pro Quadranten durchführen. Wir konnten bereits nachweisen, dass die GSI-Analyse eine Charakterisierung der vaskulären Verheilung nach der Implantation eines Koronarstents anhand der genauen Differenzierung zwischen reifem und unreifem neointimalen Gewebe ermöglicht (Malle et al. 2013). Die Analysen wurden unter Verwendung der Software Image J

Material und Methoden

durchgeführt (kostenlos verfügbar unter <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>). Kurz nach der Konvertierung der OCT-Origineleinzelnbilder in Grau-Skalabilder ohne Auflösungsverlust wurden Regions of Interest (ROI) mit einer Breite von 0,5 mm innerhalb der einzelnen Quadranten entlang einer Linie senkrecht zur Lumenkontur von der luminalen Stentkante hin zur Lumenbegrenzung ausgewählt (siehe **Abbildung 27**). Die Signalintensität wurde kalibriert, indem das blutfreie dunkle Lumen als Minimalwert und die Reflektion des Führungsdrahts als Maximalwert festgelegt wurden. Anschließend wurden die Grauskalawerte jedes Pixels innerhalb der ROI von der Software automatisch ermittelt und als Minimal-, Maximal- und Mittelwerte angegeben.

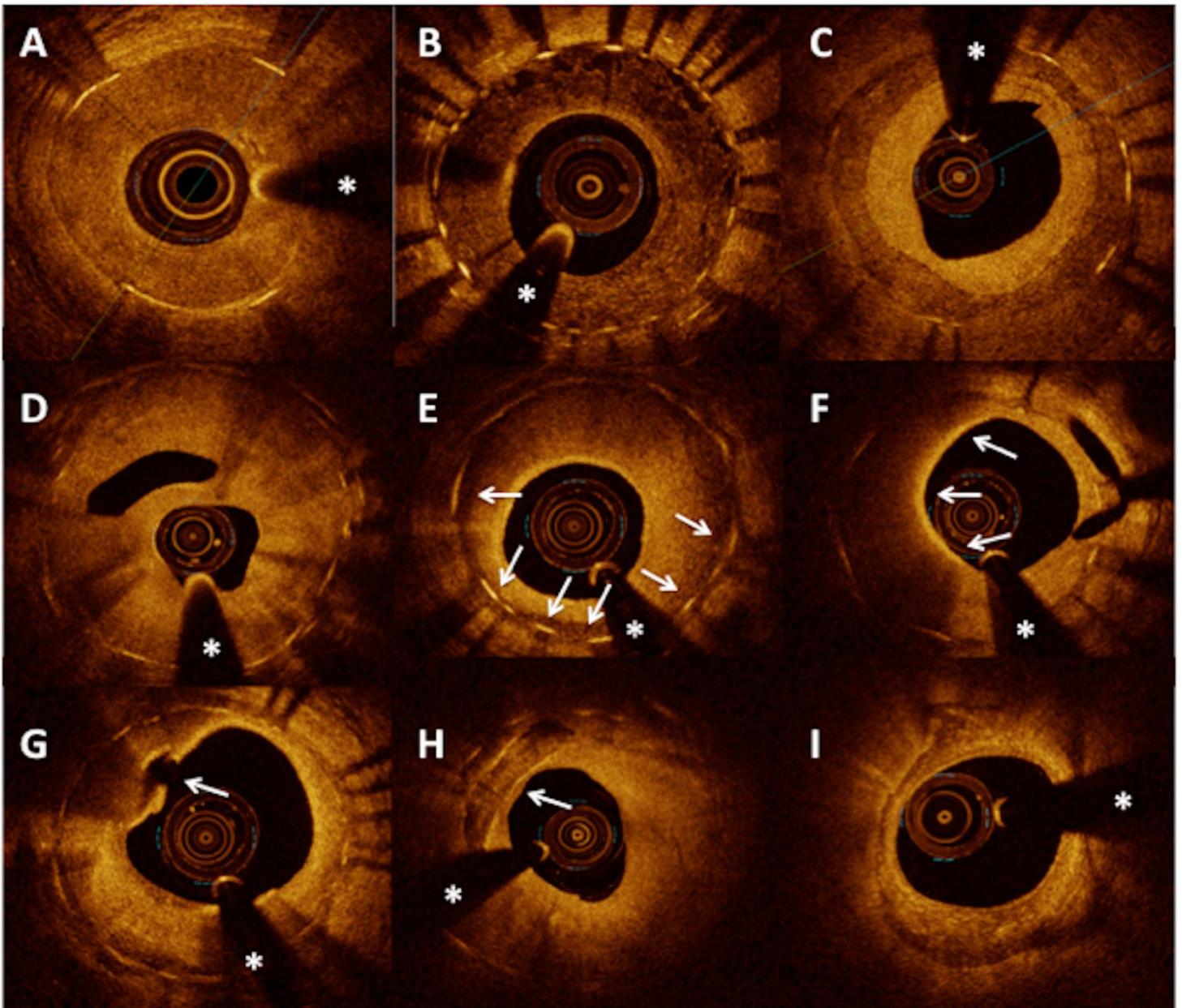


Abbildung 26: Repräsentative Bilder der Befunde optischer Kohärenztomografie bei Patienten mit In-Stent-Restenose.

- A: In-Stent-Restenose mit homogenem neointimalen Muster
- B: In-Stent-Restenose mit heterogenem neointimalen Muster
- C: In-Stent-Restenose mit schichtartigem neointimalen Muster
- D: Stark ausgeprägte In-Stent-Restenose mit einem brückenartigen Aufbau der Neointima
- E: Bereiche mit niedriger Intensität im Bereich der Streben (Pfeile)
- F: Makrophageninfiltration mit einem neointimalen Bogen von 180° (Pfeile von 6 bis 12 Uhr)
- G: Neoatherosklerose und rupturiertes Fibroatherom mit dünner Kappe (Pfeil)
- H: Neointimale Kalzifikation (Pfeil)
- I: Schwerwiegende konzentrische In-Stent-Kalzifikation und Neoatherosklerose mit eingeschränkter Sicht auf die zugrundeliegenden Stentstreben * = Führungsdrahtartefakt

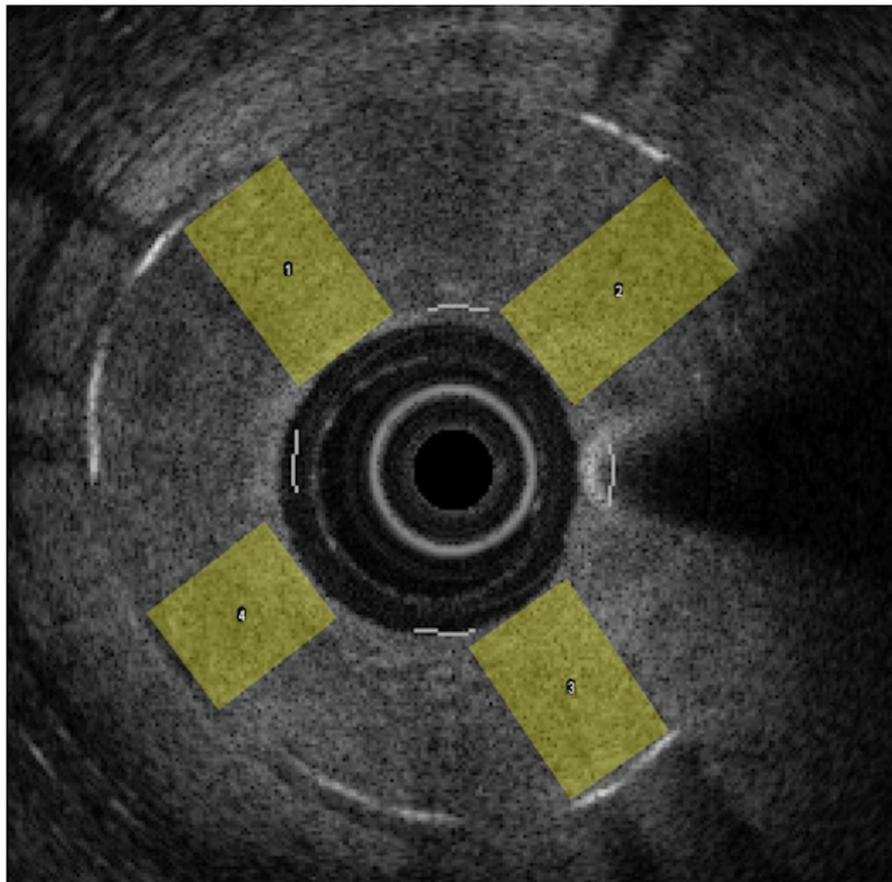


Abbildung 27: Analyse der Grauskala-Signalintensität

Ein in ein Grau-Skalabild umgewandeltes OCT-Schnittbild mit eingeblendeten ROIs in vier verschiedenen Quadranten.

3.6 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten werden je nach Verteilungsmuster der Variable als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Medianwert (25.–75. Perzentilen) angegeben. Kategorische Daten werden als Häufigkeit oder Anteil (%) angegeben. Die Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test untersucht. Abweichungen zwischen den Gruppen wurden mittels t-Test, Wilcoxon-Rangsummentest, Kruskal-Wallis-Test oder einfaktorieller Varianzanalyse für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test (bzw. exaktem Test nach Fisher bei einem erwarteten Zellwert von < 5) für kategorische Variablen beurteilt. Paarweise multiple Vergleiche wurden mittels Tukey-Tests erstellt. Die Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose wurden anhand einer multivariablen Analyse beurteilt. Die Auswahl der Variablen für das multivariable Modell erfolgte mittels LASSO-Regressionmethode (Tibshirani 1997) (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) nach der Eingabe aller relevanten klinischen, angiografischen und OCT-Eigenschaften als Kandidaten (R-Paket glmnet). Der Grad der Übereinstimmung der beiden Prüfer wurde mittels Cohens κ -Test für Konkordanzen quantifiziert. Alle Tests waren zweiseitig und wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % beurteilt. Die statistische Analyse wurde mithilfe der Software R (Version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und SPSS Version 23 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Der vorliegende Bericht bezieht sich auf 107 Patienten, die sich zwischen 2009 und 2015 einer PCI bei ISR unterzogen. 73 Läsionen wiesen eine vorwiegend homogene Neointima und 34 Läsionen eine vorwiegend nicht-homogene Neointima (mit vorwiegend heterogenen sowie schichtartigen Mustern) auf. Pro Patient wurde eine ISR-Läsion bildgebungstechnisch erfasst und behandelt. Die klinischen und angiografischen Eigenschaften der Patientenpopulation zu Beginn der Studie je nach vorwiegendem neointimalen Muster sind entsprechend in **Tabelle 8** und **Tabelle 9** aufgeführt. Im Vergleich zu Patienten mit vorwiegend nicht-homogener Neointima wiesen Patienten mit einer vorwiegend homogenen Neointima ein häufigeres Vorkommen von Diabetes mellitus (26,5 % gegenüber 49,3 %; $p = 0,026$) und Mehrgefäßerkrankungen (52,9 % gegenüber 72,6 %; $p = 0,045$) sowie einen niedrigeren %DS-Wert (71,0 % (64,0–81,0) gegenüber 60,9 % (54,8–69,0); $p = 0,001$) auf. Die übrigen klinischen und angiografischen Eigenschaften waren gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. 41 Patienten (38,3 %) litten an einem akuten Koronarsyndrom.

In Bezug auf die seit der Stentimplantation vergangene Zeit gab es zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede [310 (240–1655) gegenüber 550 (206–2702) Tagen; $p = 0,677$]. Bei den zugrundeliegenden Stentarten handelte es sich bei 37 Patienten (34,6 %) um BMS, bei 64 Patienten (59,8 %) um DES und bei 6 Patienten (5,6 %) um BVS. Aus einer weiteren Klassifizierung der Restenose als Funktion der seit der Stentimplantation vergangenen Zeit ging hervor, dass 47 Patienten (14 BMS, 28 DES und 5 BVS) in der frühen Phase (< 1 Jahr), 20 Patienten (1 BMS, 18 DES und 1 BVS) in der späten Phase (1–3 Jahr) und 40 Patienten (22 BMS und 18 DES) in der sehr späten Phase (> 3 Jahre) eine ISR aufwiesen.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Patientenpopulation

	Vorwiegend non- homogenes Muster (n=34)	Vorwiegend homogenes Muster (n=73)	p-Wert
Alter	69.9 (58.1-76.6)	66.0 (58.1-74.9)	0.597
Frauen	8 (23.5)	9 (12.3)	0.140
Arterielle Hypertonie	26 (76.5)	63 (86.3)	0.206
Hypercholesterinämie	23 (67.6)	59 (80.8)	0.134
Diabetes Mellitus	9 (26.5)	36 (49.3)	0.026
Orale Therapie	4 (11.8)	22 (30.1)	0.039
Insulin-pflichtig	2 (5.9)	10 (13.7)	0.331
Aktive Raucher	3 (8.8)	10 (13.7)	0.545
Ex-Raucher	13 (38.2)	35 (47.9)	0.347
Body mass index, kg/m ²	27.3 (23.8-29.9)	28.1 (25.9-31.2)	0.112
Klinische Präsentation			0.111
Stabile Angina	12 (35.3)	43 (58.9)	
Stumme Ischämie	5 (14.7)	6 (8.2)	
Instabile Angina	9 (26.5)	14 (19.2)	
NSTEMI	7 (20.6)	10 (13.7)	
STEMI	1 (2.9)	0 (0.0)	
Akutes Koronar-Syndrom	17 (50.0)	24 (32.9)	0.089
Frühere MI	22 (64.7)	44 (60.3)	0.661
Frühere CABG	2 (5.9)	4 (5.5)	1.000
LVEF, %	60.0 (53.0-70.0)	60.0 (50.0-65.0)	0.363

Ergebnisse

Daten sind in Zahlen (%) oder median (inter quartile range) präsentiert.

CABG: Coronary artery bypass grafting (=Koronare arterielle Bypass-Graft); LVEF: left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) ; MI: myocardial infarction (=Myokardinfarkt) ; NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction (=Non-ST-Hebungs Myokardinfarkt); STEMI: ST-elevation myocardial (ST-Hebungs Myokardinfarkt) .

Tabelle 9: Angiographische Charakteristika der Patientenpopulation

	Vorwiegend nicht- homogenes Muster (n=34)	Vorwiegend homogenes Muster (n=73)	p-Wert
Ziel-Gefäß			0.620
Hauptstamm (LM)	1 (2.9)	0 (0.0)	
LAD	16 (47.1)	36 (49.3)	
LCx	7 (20.6)	15 (20.5)	
RCA	10 (29.4)	22 (30.1)	
Beteiligte Koronargefäße			0.134
Eins	16 (47.1)	20 (27.4)	
Zwei	6 (17.6)	17 (23.3)	
Drei	12 (35.3)	36 (49.3)	
Multiple Koronare	18 (52.9)	53 (72.6)	0.045
Gefäßerkrankung			
Restenose-Morphologie			0.208
Focal body	17 (50.0)	19 (26.0)	
Focal margin	4 (11.8)	14 (19.2)	
Diffuse intrastent	9 (26.5)	28 (38.4)	
Multifocal	1 (2.9)	3 (4.1)	
Proliferativ	3 (8.8)	9 (12.3)	
QCA			
Länge der Läsion (mm)	11.9 (7.4-18.4)	12.1 (8.7-19.1)	0.763
(RVD) Referenz- Gefäßdurchmesser (mm)	2.84 (2.49-3.13)	2.68 (2.43-2.93)	0.231
% Durchmesser-Stenose (DS)	71.0 (64.0-81.0)	60.9 (54.8-69.0)	0.001

Ergebnisse

AHA/ACC Läsion-Typ			0.243
A	2 (5.9)	0 (0.0)	
B1	9 (26.5)	25 (34.2)	
B2	16 (47.1)	33 (42.2)	
C	7 (20.6)	15 (20.5)	
Ostiale Läsion	2 (5.9)	8 (10.9)	0.498
Bifurkationsläsion	4 (14.7)	21 (28.8)	0.114
Index stent interval (Tage)	310 (240-1655)	550 (206-2702)	0.677
Restenose Alter			0.229
Früh (< 1 Jahr)	19 (55.9)	28 (38.5)	
Spät (1-3 Jahre)	4 (11.8)	16 (21.4)	
Sehr spät (> 3 Jahre)	11 (32.4)	29 (40.1)	
Index stent Typ			0.323
BMS	12 (35.3)	25 (34.2)	
DES	22 (64.7)	42 (57.5)	
BVS	0 (0.0)	6 (8.2)	

Daten sind in Zahlen (%) oder median (inter quartile range) präsentiert.

BMS: Bare metal stent (metal-beschichtetes Stent); BVS: Bioresorbierbare vaskuläre Scaffolds;
 DES: Drug-eluting stent (medikamenten-beschichtetes Stent); DS: Durchmesser-Stenose; LAD:
 Left anterior descending Arterie; LCx: Left Circumflex Arterie; MLD: Minimales
 Lumendurchmesser; %DS: Prozentuale Durchmesser-Stenose; QCA: Qualitative
 Koronaranalyse; RCA: Rechte Koronararterie; RVD: Referenz-Gefäßdurchmesser.

4.1 Morphometrische OCT-Analyse

Die morphometrischen OCT-Daten sind je nach vorwiegend neointimalem Muster in **Tabelle 10** aufgeführt. Die durchschnittliche Stentlänge betrug 26,0 mm (18,2–34,3) bzw. 25,6 mm (18,7–32,2) ($p = 0,763$) und der mittlere Stentbereich betrug 7,10 mm² (5,91–8,71) bzw. 6,04 mm² (5,12–7,26) ($p = 0,009$). Die durchschnittliche Anzahl an analysierten Streben pro Läsion betrug 146,0 (91,5–281,2) bzw. 216,0 (144,0–295,0) ($p = 0,118$).

Der maximale %AS-Wert [73,8 (67,9–85,7) gegenüber 69,9 (60,1–78,9); $p = 0,023$], die Werte für die maximale neointimale Dicke [1090,0 μm (872,5–1235,0) gegenüber 950,0 μm (710,0–1090,0); $p = 0,008$], der neointimale Bereich [2,68 mm² (2,16–4,18) gegenüber 1,99 mm² (1,35–3,19); $p = 0,006$] und der minimale Stentbereich [5,46 mm² (4,52–6,36) gegenüber 4,61 mm² (3,64–5,49); $p = 0,005$] waren in der nicht-homogenen Gruppe höher. Der Stentexpansionsindex lag bei 0,79 (0,70–0,86) bzw. 0,73 (0,62–0,85) ($p = 0,420$), wobei eine Stentunterexpansion bei 16 (48,5 %) bzw. 44 (61,1 %) Läsionen ($p = 0,225$) beobachtet wurde (**siehe Abbildung 28**).

Erwartungsgemäß war der Anteil an freigelegten Streben [Strebenabdeckung: 98,8 % (96,9–100,0) gegenüber 99,2 % (97,1–100,0); $p = 0,568$] und Streben mit Malapposition [0,0 % (0,0–0,0) gegenüber 0,0 % (0,0–0,17); $p = 0,064$] in beiden Gruppen der Patientenpopulation mit ISR ausgesprochen gering.

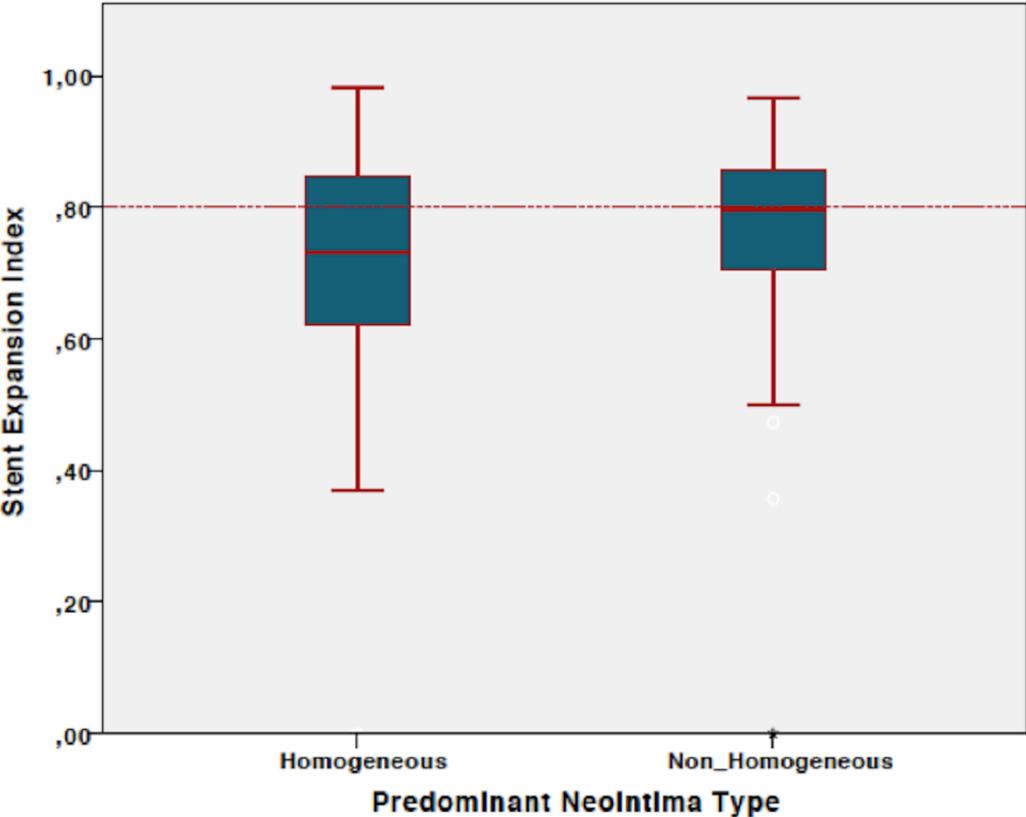


Abbildung 28: Verteilung der Stentexpansionsindex-Werte basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp, wobei eine Stentunterexpansion bei einem Stentexpansionsindex von < 0,80 vorliegt.

Ergebnisse

Tabelle 10: Optische Kohärenztomographie Charakteristika der Patientenpopulation

	Vorwiegend nicht-homogenes Muster (n=34)	Vorwiegend homogenes Muster (n=73)	p-Wert
Stent-Länge (mm)	26.0 (18.2-34.3)	25.6 (18.7-32.2)	0.763
Anzahl der Stentstreben analysiert	146.0 (91.5-281.2)	216.0 (144.0-295.0)	0.118
Min. Stent-Fläche (mm ²)	5.46 (4.52-6.36)	4.61 (3.64-5.49)	0.005
Mean Stent-Fläche (mm ²)	7.10 (5.91-8.71)	6.04 (5.12-7.26)	0.009
Min. Lumen-Fläche (mm ²)	1.69 (0.86-2.47)	1.66 (1.15-2.19)	0.715
Mean Lumen-Fläche (mm ²)	4.25 (2.67-5.93)	3.55 (2.39-5.16)	0.325
Mean Neointimale Dicke (µm)	310.0 (150.0-570.0)	270.0 (140.0-490.0)	0.008
Maximal Neointimale Dicke (µm)	1090.0 (872.5-1235.0)	950.0 (710.0-1090.0)	0.008
Neointima-Fläche (mm ²)	2.69 (1.48-4.52)	2.13 (1.16-3.51)	0.003
Strut coverage (%)	98.8 (96.9-100.0)	99.2 (97.1-100.0)	0.568
Strut Malapposition (%)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.17)	0.064
Mean % Flächenstenose	43.5 (32.7-54.5)	36.6 (26.8-51.1)	0.061
Max. % Flächenstenose	73.8 (67.9-85.7)	69.9 (60.1-78.9)	0.023
Stentexpansionsindex (SEI)	0.809 (0.708-0.856)	0.730 (0.631-0.849)	0.293
Stentunterexpansion	16 (48.5)	44(61.1)	0.225

Daten sind in Zahlen (%) oder median (inter quartile range) präsentiert.

4.2 Quantitative neointimale Charakterisierung und Analyse der Grey-Scale Signalintensität

Aus der quadrantenbasierten qualitativen Analyse des neointimalen Gewebes ging hervor, dass vorwiegend homogene Läsionen 4,5 % (0,0–14,3) nicht-homogene Quadranten aufwiesen, wohingegen vorwiegend nicht-homogene Läsionen 28,1 % (20,3–37,5) homogene Quadranten aufwiesen (**Abbildung 29A und 29B**). In Bezug auf die qualitative neointimale Charakterisierung war die Inter-Beobachter-Variabilität hervorragend (Cohens $\kappa = 0,931$).

Eine GSI-Analyse wurde durchgeführt und mit der entsprechenden qualitativen Analyse in insgesamt 3.648 Quadranten abgeglichen. Homogene Quadranten wiesen die höchsten GSI-Mittelwerte [108,4 (92,5–123,6)] auf, gefolgt von neoatherosklerotischen Quadranten [88,3 (72,8–104,9)], wohingegen nicht-homogene Quadranten die niedrigsten GSI-Mittelwerte [79,9 (61,2–95,9)] aufwiesen. Die einfaktorielle Varianzanalyse sowie paarweise Vergleiche mittels Tukey-Post-hoc-Test führten zu statistisch signifikanten Unterschieden für jeden gruppenübergreifenden Vergleich ($p < 0,001$ bei allen Vergleichen) (**Abbildung 30**).

Abbildung 29: Verteilung der homogenen und nicht-homogenen Quadranten basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp der In-Stent-Restenose-Läsion

A: Anteil der homogenen Quadranten basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp

B: Anteil der nicht-homogenen Quadranten basierend auf dem vorwiegenden Neointimatyp

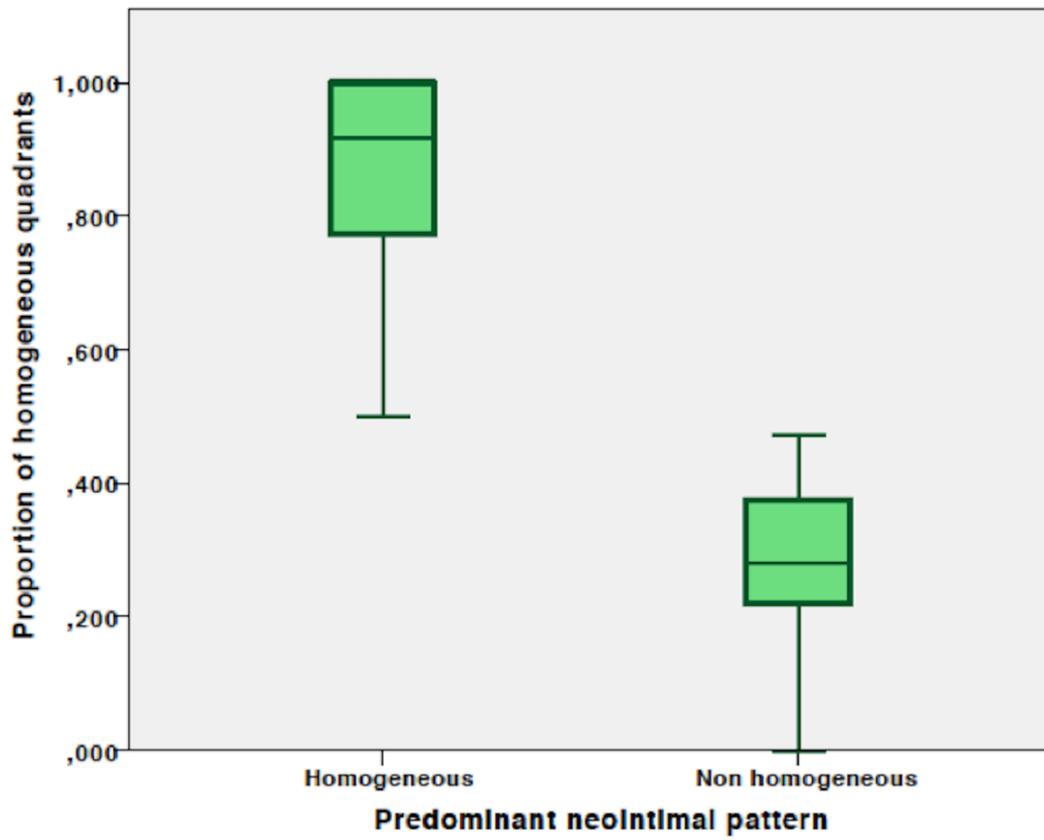


Abbildung 29A

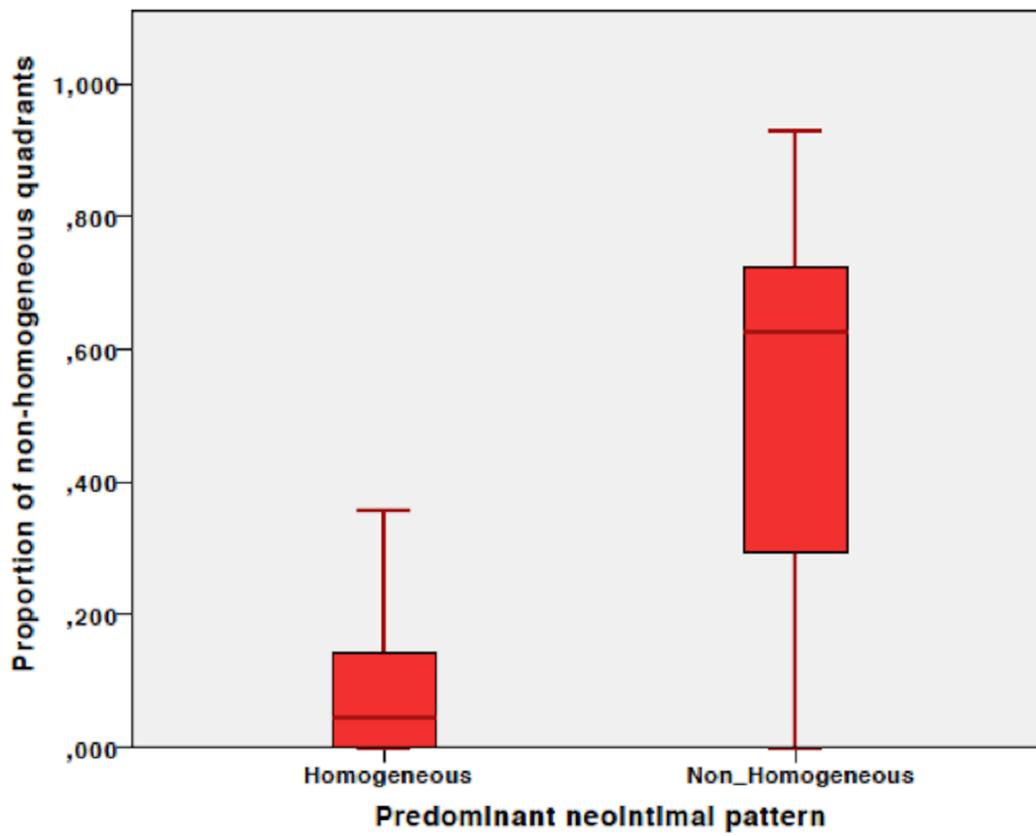
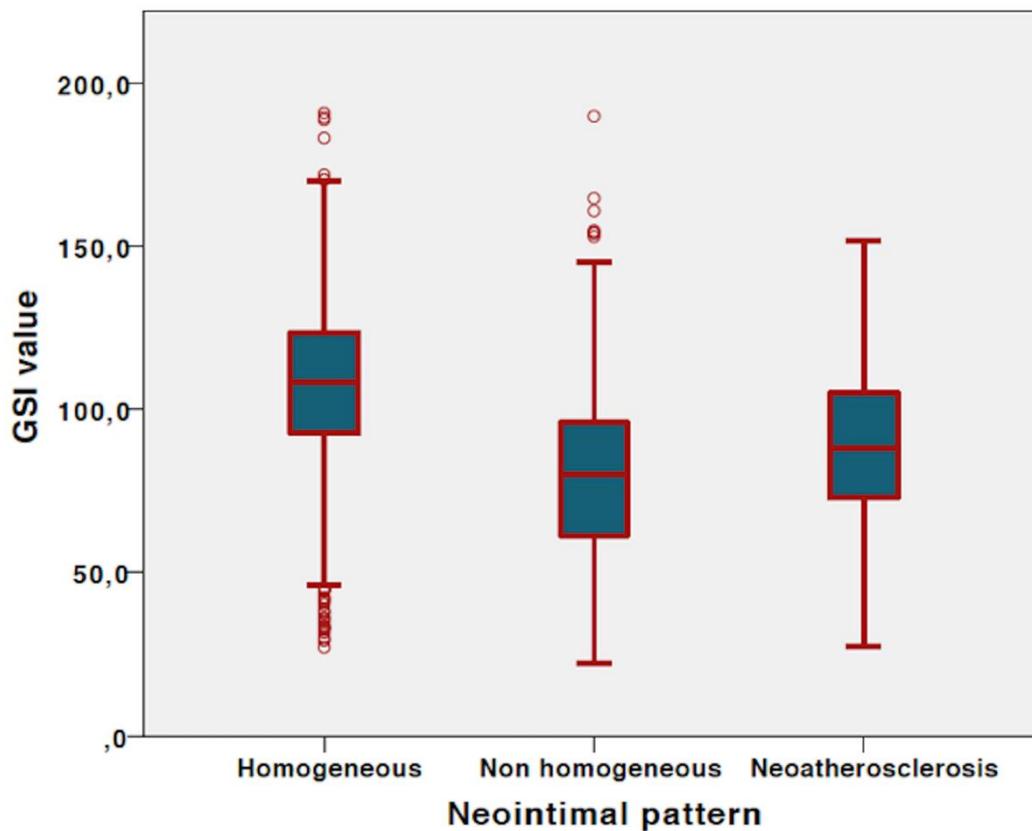


Abbildung 29B

Abbildung 30: Werte der Grauskala-Signalintensität für homogene, nicht-homogene und neoatherosklerotische Quadranten.



4.3 Neoatherosklerose

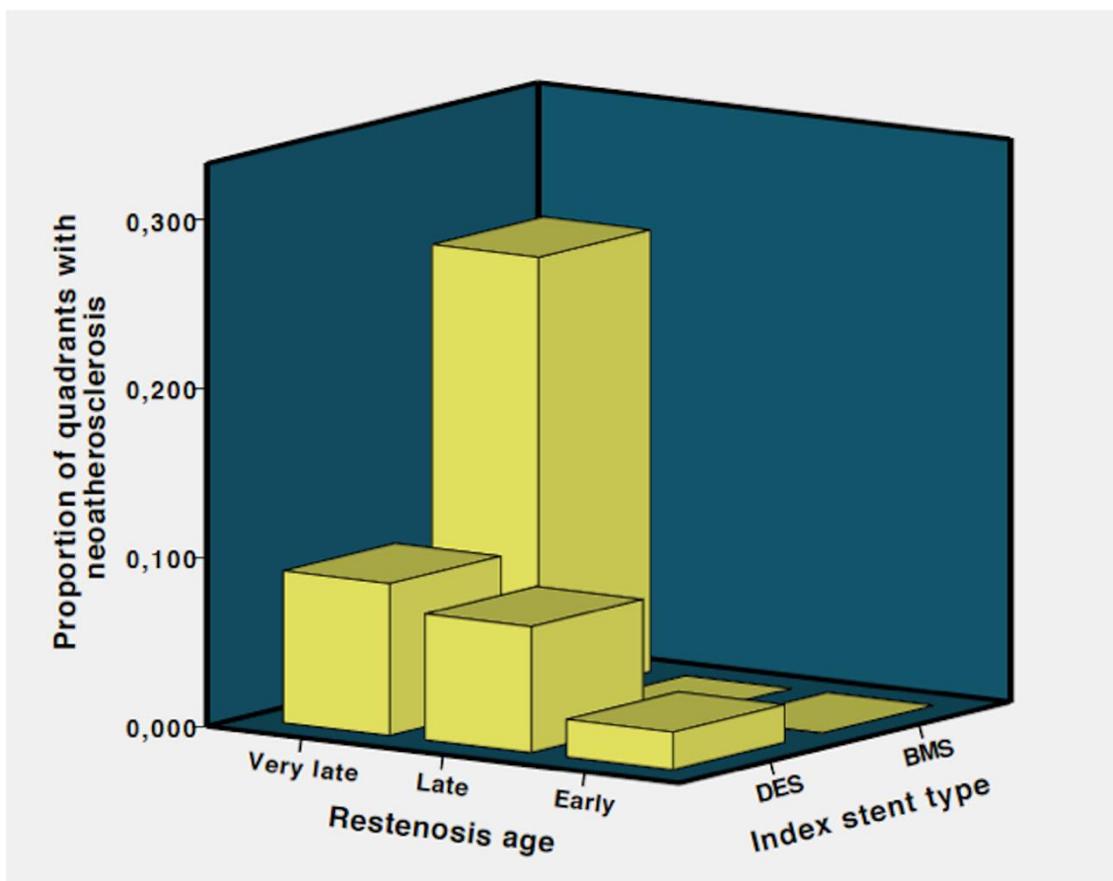
Das Vorliegen von Einzelbildern mit Neoatherosklerose wurde bei 33 (30,8 %) Läsionen registriert. Im Rahmen der Analyse basierend auf der zugrundeliegenden Stentart wurden solche Veränderungen bei 15 (40,5 %) BMS-Läsionen und 18 (25,7 %) DES-Läsionen festgestellt ($p = 0,114$). Bei der Kategorisierung der Läsionen anhand der seit der Stentimplantation vergangenen Zeit wurde das Vorliegen von Einzelbildern mit Neoatherosklerose bei 6 (12,8 %) Läsionen in der frühen Phase, 6 (30,0 %) Läsionen in der späten Phase und 21 (52,5 %) Läsionen in der sehr späten Phase festgestellt ($p < 0,001$). Bei der Analyse des Vorliegens atherosklerotischer Veränderungen basierend auf der zugrundeliegenden Stentart und der seit der Stentimplantation vergangenen Zeit traten einige deutliche Unterschiede zwischen BMS und DES hervor (**siehe Abbildung 31**). Die BMS-Neoatherosklerose trat gehäuft in der sehr späten Phase auf, wobei es innerhalb der ersten drei Jahre keine Hinweise auf solche Veränderungen gab (0 % der BMS-Läsionen in der frühen Phase, 0 % der BMS-Läsionen in der späten Phase und 68,2 % der BMS-Läsionen in der sehr späten Phase; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu traten die DES-ISR-Läsionen bereits früher auf

Ergebnisse

und es kam dann zu einer progressiven Zunahme des Vorliegens einer Neoatherosklerose (18,2 % der DES-Läsionen in der frühen Phase, 31,6 % der DES-Läsionen in der späten Phase und 33,3 % der DES-Läsionen in der sehr späten Phase; $p = 0,393$).

Die quantitative Analyse der Neoatherosklerose (ausgedrückt als Prozentsatz der Quadranten mit Neoatherosklerose pro Läsion) unterschied sich außerdem erheblich zwischen BMS-Läsionen ($15,6 \pm 26,1$ %) und DES-Läsionen ($5,4 \% \pm 11,9$ %) ($p = 0,05$) sowie zwischen ISR-Läsionen in der frühen Phase ($1,6 \pm 5,1$ %), in der späten Phase ($7,1 \pm 12,5$ %) und in der sehr späten Phase ($18,4 \pm 26,0$ %) ($p < 0,001$). Darüber hinaus wies die vorwiegend nicht-homogene Gruppe einen deutlich höheren Anteil an Quadranten mit Neoatherosklerose auf ($0,00$ % ($0,00$ – $48,6$) gegenüber $0,00$ % ($0,00$ – $0,78$); $p = 0,005$).

Abbildung 31: Anteil an Quadranten mit neoatherosklerotischen Veränderungen basierend auf der Stentart und dem Restenosealter.



4.4 Prädiktoren von neointimalen OCT-Mustern und Neoatherosklerose

Die multivariable Analyse ergab, dass das weibliche Geschlecht [Chancenverhältnis: 3,67; 95%-Konfidenzintervall: 1,03–13,2; $p = 0,046$] und die maximale neointimale Dicke (Chancenverhältnis für eine Zunahme von 1 mm: 14,3; 95%-Konfidenzintervall: 2,09–98,57; $p = 0,007$) unabhängig voneinander mit einem nicht-homogenen Muster korrelieren, wohingegen das angiografische ISR-Muster (Chancenverhältnis für diffuse gegenüber fokaler Restenose: 0,24; 95%-Konfidenzintervall: 0,008–0,73; $p = 0,011$) und Diabetes mellitus (Chancenverhältnis: 0,34; 95%-Konfidenzintervall: 0,11–0,98; $p = 0,046$) negativ mit einem solchen Muster korrelieren (**Abbildung 32A**). Von allen analysierten Variablen war die seit der Stentimplantation vergangene Zeit (Chancenverhältnis für einen Anstieg innerhalb von einem Jahr: 1,25; 95%-Konfidenzintervall: 1,09–1,42; $p = 0,001$) der einzige unabhängige Prädiktor für das Vorliegen eines Einzelbilds mit Neoatherosklerose (**Abbildung 32B**).

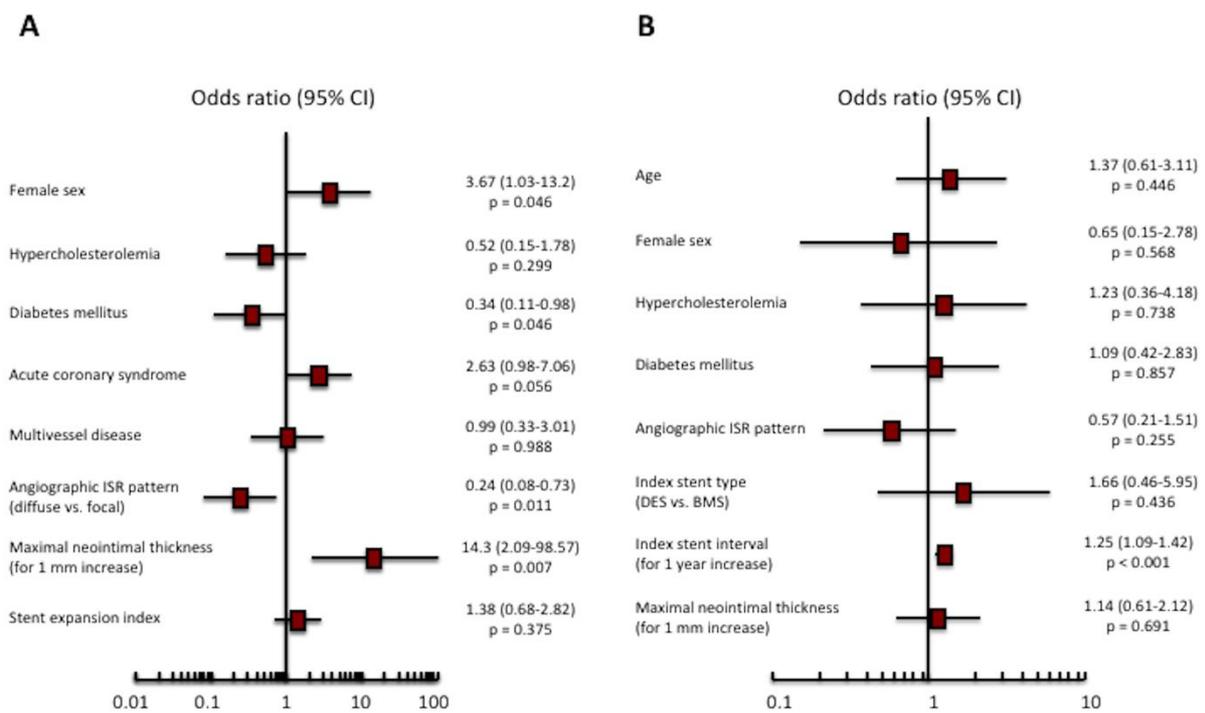


Abbildung 32: Multivariable Analyse der Prädiktoren von neointimalen Mustern und Neoatherosklerose. Grafische Darstellung der Chancenverhältnisse bei nicht-homogenem neointimalen Muster (A) und bei Neoatherosklerose (B). Die Kästchen geben die Punktschätzung an und die linken und rechten Enden der Linien das 95%-KI. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ISR = In-Stent-Restenose, BMS = unbeschichteter Metallstent (Bare Metal Stent), DES = unbeschichteter Metallstent (Bare Metal Stent).

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Trotz immer besserer Patientenergebnisse mit modernen Stentplattformen kommt es zu nicht unerheblichen ISR-Raten, wobei die ISR die häufigste Ursache für das Versagen von Stents darstellt. Sie erfordert regelmäßige Revaskularisationsverfahren und wirkt sich potenziell direkt auf die langfristige Sterblichkeitsrate aus (Cassese et al. 2015).

In den letzten Jahren wurden intravaskuläre Bildgebungsverfahren vermehrt zur Charakterisierung von ISR verwendet, wodurch wertvolle zusätzliche Informationen gesammelt werden konnten, die bei einer Angiografie nicht verfügbar sind. Die OCT zeichnet sich durch eine sehr hohe axiale Auflösung (10–15 μm) aus, ermöglicht jedoch nur eine eingeschränkte Eindringtiefe. Dank der unmittelbaren Nähe zum neointimalen Gewebe und der Verwendung eines Bildgebungskatheters ist die OCT besonders zur Beurteilung von ISR geeignet (Kufner et al. 2017). Die Vorteile einer OCT-gestützten ISR-Behandlung gegenüber einer angiografiegestützten Behandlung liegen in der Ermittlung und konsequenten Verbesserung mechanischer Bestimmungsfaktoren sowie der Möglichkeit, die Behandlungsstrategie je nach den optischen Eigenschaften des neointimalen Gewebes anzupassen. Angesichts der zwei tatsächlich empfohlenen Strategien zur Behandlung von ISR – der wiederholten DES-Implantation gegenüber der Verwendung eines medikamentenbeschichteten Ballons (DCB) (Alfonso et al. 2014, Siontis et al. 2015, Kufner et al. 2017) – birgt die OCT-Charakterisierung des neointimalen Gewebes Vorteile, da sie die Identifikation derjenigen Läsionen ermöglicht, bei denen eine DCB-Angioplastie zu optimalen Ergebnissen führen würde, ohne dass die Implantation eines zusätzlichen Stents erforderlich ist. Insbesondere ISR-Läsionen mit einem vorwiegend homogenen Muster würden theoretisch aufgrund der hohen Anzahl an glatten Muskelzellen die ideale Untergruppe darstellen, bei der medikamentenbeschichtete Ballone erwartungsgemäß zu optimalen angiografischen und klinischen Ergebnissen führen sollten. Frühere retrospektive Berichte stützen diese Hypothese (Tada et al. 2014, Tada et al. 2015). Die optimale Behandlungsstrategie für ISR-Läsionen mit einem vorwiegend heterogenen und schichtartigen Muster wurde bisher hingegen noch nicht klar definiert. Zur Durchführung einer histopathologiebasierten und behandlungsorientierten Klassifizierung wurden die heterogenen und schichtartigen Muster in einer einzigen Kategorie gruppiert, da das zugrundeliegende histologische Substrat für die Ergebnisse nach einer PCI maßgeblich ist (Lutter et al. 2016).

Die wesentlichen Erkenntnisse unserer Studie können folgendermaßen zusammengefasst werden: (i) Trotz der Prädominanz bestimmter neointimaler Muster weist eine beträchtliche Anzahl an Einzelbildern derselben restenotischen Läsion verschiedene Eigenschaften auf. (ii) Das weibliche Geschlecht, Diabetes mellitus, das angiografische ISR-Muster und die maximale neointimale Dicke korrelieren unabhängig voneinander mit dem neointimalen Muster. (iii) Die GSI-Analyse könnte eine wertvolle quantitative Ergänzung für die visuelle neointimale Charakterisierung darstellen. (iv) Neoatherosklerose ist kein ungewöhnlicher Befund. Sie entwickelt sich bei DES früher als bei BMS und scheint in Bezug auf Auftreten und Ausmaß ein zeitabhängiges Phänomen zu sein. (v) Die Rate der Stentunterexpansion war in beiden Gruppen hoch.

Da im Rahmen der meisten bisher durchgeführten Studien (Goto et al. 2013, Tada et al. 2014, Tada et al. 2015, Song et al. 2017) das neointimale Gewebe basierend auf den optischen Eigenschaften eines einzigen Einzelbilds mit dem maximalen Prozentbereich der Stenose bzw. dem minimalen Lumen-Bereich kategorisiert wurde, haben wir, um eine detaillierte Charakterisierung der optischen Eigenschaften des neointimalen Gewebes durchführen zu können, eine erweiterte Analyse angefertigt und dabei das Einzelbild mit dem maximalen Prozentbereich der Stenose sowie die fünf vorangegangenen und darauffolgenden Einzelbilder miteinbezogen, vorausgesetzt, dass in jedem Einzelbild ein 50%-Bereich der Stenose vorlag. Darüber hinaus haben wir unabhängig davon vier 90°-Quadranten in jedem Einzelbild analysiert, was zu einer quadrantenbasierten neointimalen Analyse in einem 10-mm-Segment führte. Wir haben festgestellt, dass neointimale Muster, die sich vom vorwiegenden Muster unterscheiden, zu erheblichen Anteilen in derselben restenotischen Läsion vorhanden sind. (Genauer gesagt wiesen 14,4 % der analysierten Quadranten von Patienten mit einem vorwiegend homogenen neointimalen Muster entweder ein heterogenes oder ein schichtartiges Muster auf, wohingegen 28,2 % der analysierten Quadranten von Patienten mit einem vorwiegend nicht-homogenen Muster ein homogenes Muster aufwiesen.) Daher schien es ratsam, auch die vorangegangenen und darauffolgenden Einzelbilder zu analysieren, um die optischen Eigenschaften der restenotischen Läsionen ordnungsgemäß klassifizieren zu können. Darüber hinaus könnten die vermehrt vorhandenen Muster, die sich vom vorwiegenden Muster unterscheiden, eine Auswirkung auf die Ergebnisse haben, da diese von der zugrundeliegenden Qualität des neointimalen Gewebes abhängen.

Die Tatsache, dass das weibliche Geschlecht, Diabetes mellitus, das angiografische ISR-Muster und die maximale neointimale Dicke unabhängig voneinander mit einer nicht-homogenen Neointima korrelieren, stellt eine wichtige Erkenntnis dar. Aus methodologischer Sicht betrachtet, ist es wichtig, hervorzuheben, dass eine Neointima mit zunehmender Dicke aufgrund der progressiven Schwächung des Lichtstrahls ein vermindertes Rückstreuungsmuster in den äußeren Schichten aufweist, wodurch es fälschlicherweise zu einem nicht-homogenen Erscheinungsbild kommt. In der vorliegenden Studie wurde sorgfältig darauf geachtet, so eine Fehlklassifizierung zu verhindern, was auch aus der hervorragenden Inter-Beobachter-Variabilität hervorgeht.

Aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden histologischen Substrate sowie der Inter-Beobachter-Variabilität wurde die ordnungsgemäße Klassifizierung des neointimalen Gewebes ausführlich diskutiert und reproduzierbarere Strategien wurden befürwortet (Sakakura et al. 2014). Auf der Grundlage dieser unerfüllten Anforderungen und unseres bereits erbrachten Nachweises, dass die GSI-Analyse die Charakterisierung der vaskulären Verteilung nach der Implantation eines Koronarstents anhand der genauen Differenzierung zwischen reifem und unreifem neointimalen Gewebe ermöglicht, wollten wir die GSI-Werte pro Quadrant mit den neointimalen Mustern abgleichen, um zusätzlich eine quantitative Analyse des neointimalen Gewebes zu erhalten. Aus den Ergebnissen dieser Analyse ging hervor, dass die durchschnittlichen GSI-Werte sich deutlich zwischen den neointimalen Kategorien unterscheiden. Diese Ergebnisse liefern erste Belege für die Bedeutung der GSI-Analyse für die Charakterisierung zur Ergänzung der qualitativen Analyse. Ob eine detailliertere quantitative Charakterisierung, beispielsweise anhand einer Kombination aus GSI-Analyse und Analyse der Schwächungsrate, uns eine präzisere Klassifizierung des neointimalen Gewebes ermöglicht, muss noch untersucht werden (Rheude et al. 2017).

Die Neoatherosklerose spielt sowohl bei der Pathogenese der ISR sowie der Stentthrombose eine Rolle (Alfonso et al. 2012, Alfonso et al. 2013, Adriaenssens et al. 2017). Obwohl die Neoatherosklerose bei BMS in absoluter Hinsicht häufiger auftrat, sollte bei diesem Befund berücksichtigt werden, dass die Implantationsdauer bei BMS im Vergleich zu DES deutlich länger ist (3347 (222,3–4308) gegenüber 389,5 (207,8–1302,8) Tagen; $p = 0,005$). Tatsächlich stützen unsere Erkenntnisse eine starke Zeitabhängigkeit neoatherosklerotischer Veränderungen mit einem progressiven Anstieg deren Inzidenz bei fortschreitender Zeit seit der Stentimplantation. Von allen analysierten Variablen war die seit der Stentimplantation

Diskussion

vergangene Zeit der einzige unabhängige Prädiktor einer De-novo-Atherosklerose im Segment mit Stent. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen bisheriger Register überein, aus denen hervorging, dass die Dauer der Nachuntersuchung den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung einer Neoatherosklerose darstellt (Otsuka et al. 2015). Die frühere Entstehung einer Neoatherosklerose bei DES im Vergleich zu BMS ist eine wichtige Erkenntnis, da sie die Erkenntnisse bisheriger histopathologischer Berichte basierend auf ausgewählten Autopsiefällen widerspiegelt (Nakazawa et al. 2011). Der vorgeschlagene Mechanismus für eine solche beschleunigte Neoatherosklerose bei DES umfasst eine verspätete Endothelialisierung und eine andauernde endotheliale Dysfunktion mit konsequent erhöhter Permeabilität der Plasmalipoproteine (Otsuka et al. 2015).

Die Stentunterexpansion ist schon lange als wesentlicher mechanischer Faktor für das Auslösen einer ISR nach der Implantation von BMS bzw. DES anerkannt (Fujii et al. 2004, Alfonso et al. 2012). In unserer Patientenpopulation lag bei 48,5 % der nicht-homogenen Gruppe und 61,1 % der homogenen Gruppe eine Stentunterexpansion vor. Diese Erkenntnisse sind in therapeutischer Hinsicht äußerst nachteilig, da die Erkennung einer Stentunterexpansion unverzüglich zu einer aggressiven Ausdehnung mit nicht-konformen Ballons oder gelegentlich zur Verwendung nicht-konformer Ballons unter sehr hohem Druck führen sollte. Aus früheren Studien ging hervor, dass die IVUS-gestützte Optimierung der Stentexpansion mit einer besseren ereignisfreien Überlebensrate als bei der angiografiegestützten Optimierung zusammenhängt (Ahn et al. 2014, Zhang et al. 2018).

Durch die OCT-gestützte Optimierung der Stentimplantation kann außerdem ein Grad an Stentexpansion gewährleistet werden, der mit dem einer IVUS-gestützten Strategie vergleichbar ist (Maehara et al. 2015, Ali et al. 2016).

5.2 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse des vorliegenden Berichts sollten einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Zum einen sollte eine potenzielle Selektionsverzerrung bei der Patientenauswahl in Betracht gezogen werden, da sich die Studienpopulation aus Patienten entweder mit Symptomatik und/oder mit einer nachgewiesenen induzierbaren Myokardischämie zusammensetzte. Zweitens handelt es sich hierbei um eine retrospektive Studie, weshalb die Ergebnisse als hypothesengenerierend interpretiert werden sollten. Drittens könnte, obwohl sorgfältig darauf geachtet wurde, eine Fehlklassifizierung der Restenose-Muster zu verhindern und die neoatherosklerotischen Veränderungen ordnungsgemäß zu kategorisieren, was aus der überaus hervorragenden Inter-Beobachter-Variabilität hervorgeht, eine Restvariabilität vorliegen, da über die klare Definition solcher Entitäten derzeit noch diskutiert wird.

6. Zusammenfassung

Die In-Stent-Restenose (ISR) als Prozess ist eine der Hauptursachen für das Versagen von Stents. Deswegen haben wir versucht mittels intravaskulären Bildgebungsverfahren, in diesem Fall die optische Kohärenztomographie (OCT), eine qualitative und quantitative neointimale Charakterisierung von ISR-Läsionen durchzuführen; und die pathophysiologische Ursache dieses Phänomens mittels neuer OCT-Surrogat Parameter innerhalb des gestenteten Areal zu ermitteln.

In dieser Studie nahmen 107 Patienten an drei europäischen Prüfzentren teil, die sich zwischen 2009 und 2015 einer frequenzbasierten OCT (FD-OCT) vor einer PCI bei ISR unterzogen.

Bei Patienten mit ISR ermöglicht die OCT eine detaillierte und reproduzierbare neointimale Charakterisierung. Unsere Erkenntnisse zeigen, dass ein vorwiegendes neointimales Muster gemeinsam mit nicht unerheblichen Anteilen an anderen Mustern in derselben restenotischen Läsion vorliegen kann und dass die GSI-Analyse eine wertvolle quantitative Ergänzung für die isolierte visuelle neointimale Charakterisierung darstellt. Das weibliche Geschlecht, die maximale neointimale Dicke, das angiografische ISR-Muster und Diabetes mellitus korrelieren unabhängig voneinander mit dem neointimalen Muster, wohingegen die seit der Stentimplantation vergangene Zeit mit dem Vorliegen einer Neoatherosklerose assoziiert ist. Eine Stentunterexpansion, ein potenziell korrigierbarer Auslöser für ISR, der bei einer Angiografie häufig unentdeckt bleibt, wurde regelmäßig in beiden Gruppen identifiziert. Außerdem ist die Neoatherosklerose ein zeitabhängiges Phänomen mit unterschiedlichen Zeitverläufen bei DES und BMS, wobei sie bei DES früher auftritt. Ob anhand der OCT-gestützten neointimalen Charakterisierung individuelle Behandlungsstrategien für Patienten mit ISR erarbeitet werden können, muss im Rahmen speziell angelegter randomisierter klinischer Studien untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

Abal, M., J. M. Andreu and I. Barasoain (2003). "Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action." Curr Cancer Drug Targets **3**(3): 193-203.

Adriaenssens, T., M. Joner, T. C. Godschalk, N. Malik, F. Alfonso, E. Xhepa, D. De Cock, K. Komukai, T. Tada, J. Cuesta, V. Sirbu, L. J. Feldman, F. J. Neumann, A. H. Goodall, T. Heestermans, I. Buysschaert, O. Hlinomaz, A. Belmans, W. Desmet, J. M. Ten Berg, A. H. Gershlick, S. Massberg, A. Kastrati, G. Guagliumi, R. A. Byrne and I. Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (2017). "Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort)." Circulation **136**(11): 1007-1021.

Ahn, J. M., S. J. Kang, S. H. Yoon, H. W. Park, S. M. Kang, J. Y. Lee, S. W. Lee, Y. H. Kim, C. W. Lee, S. W. Park, G. S. Mintz and S. J. Park (2014). "Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies." Am J Cardiol **113**(8): 1338-1347.

Airoldi, F., A. Colombo, N. Morici, A. Latib, J. Cosgrave, L. Buellesfeld, E. Bonizzoni, M. Carlino, U. Gerckens, C. Godino, G. Melzi, I. Michev, M. Montorfano, G. M. Sangiorgi, A. Qasim, A. Chieffo, C. Briguori and E. Grube (2007). "Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment." Circulation **116**(7): 745-754.

Alfonso, F., R. A. Byrne, F. Rivero and A. Kastrati (2014). "Current treatment of in-stent restenosis." J Am Coll Cardiol **63**(24): 2659-2673.

Alfonso, F., J. Dutary, M. Paulo, N. Gonzalo, M. J. Perez-Vizcayno, P. Jimenez-Quevedo, J. Escaned, C. Banuelos, R. Hernandez and C. Macaya (2012). "Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis." Heart **98**(16): 1213-1220.

Alfonso, F., F. Fernandez-Vina, M. Medina and R. Hernandez (2013). "Neoatherosclerosis: the missing link between very late stent thrombosis and very late in-stent restenosis." J Am Coll Cardiol **61**(12): e155.

Alfonso, F., M. J. Perez-Vizcayno, R. Hernandez, A. Bethencourt, V. Marti, J. R. Lopez-Minguez, J. Angel, A. Iniguez, C. Moris, A. Cequier, M. Sabate, J. Escaned, P. Jimenez-Quevedo, C. Banuelos, A. Suarez, C. Macaya and R.-I. Investigators (2008). "Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study." J Am Coll Cardiol **52**(20): 1621-1627.

Alfonso, F., J. Sandoval, A. Cardenas, M. Medina, C. Cuevas and N. Gonzalo (2012). "Optical coherence tomography: from research to clinical application." Minerva Med **103**(6): 441-464.

Ali, Z. A., A. Maehara, P. Genereux, R. A. Shlofmitz, F. Fabbiocchi, T. M. Nazif, G. Guagliumi, P. M. Meraj, F. Alfonso, H. Samady, T. Akasaka, E. B. Carlson, M. A. Leeser, M. Matsumura, M. O. Ozan, G. S. Mintz, O. Ben-Yehuda, G. W. Stone and I. I. O. P. Investigators (2016).

"Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial." Lancet **388**(10060): 2618-2628.

Axel, D. I., W. Kunert, C. Göggelmann, M. Oberhoff, C. Herdeg, A. Küttner, D. H. Wild, B. R. Brehm, R. Riessen, G. Köveker and K. R. Karsch (1997). "Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery." Circulation **96**(2): 636-645.

Beijk, M. A. and J. J. Piek (2007). "XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent." Expert Rev Med Devices **4**(1): 11-21.

Bertrand, M. E., H. J. Rupprecht, P. Urban, A. H. Gershlick and C. Investigators (2000). "Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)." Circulation **102**(6): 624-629.

Bezerra, H. G., M. A. Costa, G. Guagliumi, A. M. Rollins and D. I. Simon (2009). "Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications." JACC Cardiovasc Interv **2**(11): 1035-1046.

Bezerra, H. G., M. A. Costa, G. Guagliumi, A. M. Rollins and D. I. Simon (2009). "Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review: Clinical and Research Applications." JACC Cardiovasc Interv **2**(11): 1035-1046.

Bonzel, T., R. Erbel, C. W. Hamm, B. Levenson, F. J. Neumann, H. J. Rupprecht and R. Zahn (2008). "[Percutaneous coronary interventions (PCI)]." Clin Res Cardiol **97**(8): 513-547.

Bouma, B. E., S. H. Yun, B. J. Vakoc, M. J. Suter and G. J. Tearney (2009). "Fourier-domain optical coherence tomography: recent advances toward clinical utility." Curr Opin Biotechnol **20**(1): 111-118.

Braunwald, E. (2003). "The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future." J Am Coll Cardiol **42**(12): 2031-2041.

Brezinski, M. E., G. J. Tearney, B. E. Bouma, S. A. Boppart, M. R. Hee, E. A. Swanson, J. F. Southern and J. G. Fujimoto (1996). "Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography." Am J Cardiol **77**(1): 92-93.

Byrne, R. A., M. Joner and A. Kastrati (2015). "Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014." Eur Heart J **36**(47): 3320-3331.

Byrne, R. A., M. Joner, T. Tada and A. Kastrati (2012). "Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging." Minerva Cardioangiol **60**(5): 473-489.

Byrne, R. A., J. Mehilli, R. Iijima, S. Schulz, J. Pache, M. Seyfarth, A. Schomig and A. Kastrati (2009). "A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents." Eur Heart J **30**(8): 923-931.

Camera, M., V. Toschi, M. Brambilla, M. Lettino, L. Rossetti, P. Canzano, A. Di Minno and E. Tremoli (2015). "The Role of Tissue Factor in Atherothrombosis and Coronary Artery Disease: Insights into Platelet Tissue Factor." Semin Thromb Hemost **41**(7): 737-746.

- Cassese, S., R. A. Byrne, S. Schulz, P. Hoppman, J. Kreutzer, A. Feuchtenberger, T. Ibrahim, I. Ott, M. Fusaro, H. Schunkert, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2015). "Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting." *Eur Heart J* **36**(2): 94-99.
- Cassese, S., R. A. Byrne, T. Tada, S. Piniack, M. Joner, T. Ibrahim, L. A. King, M. Fusaro, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2014). "Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography." *Heart* **100**(2): 153-159.
- Cayla, G., J. S. Hulot, S. A. O'Connor, A. Pathak, S. A. Scott, Y. Gruel, J. Silvain, J. B. Vignalou, Y. Huerre, A. de la Briolle, F. Allanic, F. Beygui, O. Barthelemy, G. Montalescot and J. P. Collet (2011). "Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis." *JAMA* **306**(16): 1765-1774.
- Chen, M. S., J. M. John, D. P. Chew, D. S. Lee, S. G. Ellis and D. L. Bhatt (2006). "Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity." *Am Heart J* **151**(6): 1260-1264.
- Choma, M., M. Sarunic, C. Yang and J. Izatt (2003). "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography." *Opt Express* **11**(18): 2183-2189.
- Cohen, D. J., H. M. Krumholz, C. A. Sukin, K. K. Ho, R. B. Siegrist, M. Cleman, R. R. Heuser, J. A. Brinker, J. W. Moses, M. P. Savage and et al. (1995). "In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators." *Circulation* **92**(9): 2480-2487.
- Colombo, A. and A. Latib (2008). "[Treatment of drug-eluting stent restenosis with another drug-eluting stent: do not fail the second time!]." *Rev Esp Cardiol* **61**(11): 1120-1122.
- Cutlip, D. E., S. Windecker, R. Mehran, A. Boam, D. J. Cohen, G. A. van Es, P. G. Steg, M. A. Morel, L. Mauri, P. Vranckx, E. McFadden, A. Lansky, M. Hamon, M. W. Krucoff, P. W. Serruys and C. Academic Research (2007). "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions." *Circulation* **115**(17): 2344-2351.
- Daemen, J., P. Wenaweser, K. Tsuchida, L. Abrecht, S. Vaina, C. Morger, N. Kukreja, P. Juni, G. Sianos, G. Hellige, R. T. van Domburg, O. M. Hess, E. Boersma, B. Meier, S. Windecker and P. W. Serruys (2007). "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study." *Lancet* **369**(9562): 667-678.
- de Feyter, P. J., P. P. de Jaegere and P. W. Serruys (1994). "Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty." *Am Heart J* **127**(3): 643-651.
- de la Torre-Hernandez, J. M., F. Alfonso, F. Hernandez, J. Elizaga, M. Sanmartin, E. Pinar, I. Lozano, J. M. Vazquez, J. Botas, A. Perez de Prado, J. M. Hernandez, J. Sanchis, J. M. Nodar, A. Gomez-Jaume, M. Larman, J. A. Diarte, J. Rodriguez-Collado, J. R. Rumoroso, J. R. Lopez-Minguez, J. Mauri and E. S. Group (2008). "Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos)." *J Am Coll Cardiol* **51**(10): 986-990.
- Elahi, S., J. J. Mancuso, T. E. Milner and M. D. Feldman (2011). "Sunflower artifact in OCT." *JACC Cardiovasc Imaging* **4**(11): 1220-1221.
- Elezi, S., A. Kastrati, A. Wehinger, H. Walter, H. Schühlen, M. Hadamitzky, J. Dirschinger, F. J. Neumann and A. Schomig (1998). "Clinical and angiographic outcome after stent placement for chronic coronary occlusion." *Am J Cardiol* **82**(6): 803-806, A809.

Ellis, S. G., D. J. Kereiakes, D. C. Metzger, R. P. Caputo, D. G. Rizik, P. S. Teirstein, M. R. Litt, A. Kini, A. Kabour, S. O. Marx, J. J. Popma, R. McGreevy, Z. Zhang, C. Simonton, G. W. Stone and A. I. Investigators (2015). "Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease." N Engl J Med **373**(20): 1905-1915.

Erbel, R., M. Haude, H. W. Hopp, D. Franzen, H. J. Rupprecht, B. Heublein, K. Fischer, P. de Jaegere, P. Serruys, W. Rutsch and P. Probst (1998). "Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group." N Engl J Med **339**(23): 1672-1678.

Erbel, R., T. Konorza, M. Haude, N. Dages and D. Baumgart (2002). "[Future of interventional cardiology in the treatment of coronary artery disease]." Herz **27**(6): 471-480.

Faxon, D. and D. L. Bhatt (2012). Perkutane koronare Intervention und andere interventionelle Verfahren. Perkutane koronare Intervention und andere interventionelle Verfahren. Berlin : ABW Wissenschaftsverlag.

Finn, A. V., M. Joner, G. Nakazawa, F. Kolodgie, J. Newell, M. C. John, H. K. Gold and R. Virmani (2007). "Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization." Circulation **115**(18): 2435-2441.

Fischman, D. L., M. B. Leon, D. S. Baim, R. A. Schatz, M. P. Savage, I. Penn, K. Detre, L. Veltri, D. Ricci, M. Nobuyoshi and et al. (1994). "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators." N Engl J Med **331**(8): 496-501.

Fornell, D. (2017). "Bioresorbable Stent Comparable to Xience at Two Year, But With Adverse Trends.", from URL:<https://www.dicardiology.com/article/bioresorbable-stent-comparable-xience-two-year-adverse-trends> [Stand: 02.04.2017 21:45].

Forrester, J. S., M. Fishbein, R. Helfant and J. Fagin (1991). "A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies." J Am Coll Cardiol **17**(3): 758-769.

Fujii, K., G. S. Mintz, Y. Kobayashi, S. G. Carlier, H. Takebayashi, T. Yasuda, I. Moussa, G. Dangas, R. Mehran, A. J. Lansky, A. Reyes, E. Kreps, M. Collins, A. Colombo, G. W. Stone, P. S. Teirstein, M. B. Leon and J. W. Moses (2004). "Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis." Circulation **109**(9): 1085-1088.

Fujimoto, J. G. (2003). "Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging." Nat Biotechnol **21**(11): 1361-1367.

Galloe, A. M., L. Thuesen, H. Kelbaek, P. Thayssen, K. Rasmussen, P. R. Hansen, N. Bligaard, K. Saunamaki, A. Junker, J. Aaroe, U. Abildgaard, J. Ravkilde, T. Engstrom, J. S. Jensen, H. R. Andersen, H. E. Botker, S. Galatius, S. D. Kristensen, J. K. Madsen, L. R. Krusell, S. Z. Abildstrom, G. B. Stephansen, J. F. Lassen and S. O. I. Investigators (2008). "Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial." JAMA **299**(4): 409-416.

Gaziano, J. M. and P. W. Wilson (2012). "Cardiovascular risk assessment in the 21st century." JAMA **308**(8): 816-817.

Gonzalo, N., P. W. Serruys, T. Okamura, H. M. van Beusekom, H. M. Garcia-Garcia, G. van Soest, W. van der Giessen and E. Regar (2009). "Optical coherence tomography patterns of stent restenosis." Am Heart J **158**(2): 284-293.

- Gordon, P. C., C. M. Gibson, D. J. Cohen, J. P. Carrozza, R. E. Kuntz and D. S. Baim (1993). "Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment." J Am Coll Cardiol **21**(5): 1166-1174.
- Goto, K., H. Takebayashi, Y. Kihara, A. Hagikura, Y. Fujiwara, Y. Kikuta, K. Sato, S. Kodama, M. Taniguchi, S. Hiramatsu and S. Haruta (2013). "Appearance of neointima according to stent type and restenotic phase: analysis by optical coherence tomography." EuroIntervention **9**(5): 601-607.
- Gruntzig, A. R., A. Senning and W. E. Siegenthaler (1979). "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty." N Engl J Med **301**(2): 61-68.
- Habara, M., M. Terashima, K. Nasu, H. Kaneda, K. Inoue, T. Ito, S. Kamikawa, T. Kurita, N. Tanaka, M. Kimura, Y. Kinoshita, E. Tsuchikane, H. Matsuo, K. Ueno, O. Katoh and T. Suzuki (2011). "Difference of tissue characteristics between early and very late restenosis lesions after bare-metal stent implantation: an optical coherence tomography study." Circ Cardiovasc Interv **4**(3): 232-238.
- Habara, M., M. Terashima, K. Nasu, H. Kaneda, D. Yokota, T. Ito, T. Kurita, T. Teramoto, M. Kimura, Y. Kinoshita, E. Tsuchikane, Y. Asakura and T. Suzuki (2013). "Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **14**(3): 276-284.
- Haude, M., H. W. Hopp, H. J. Rupprecht, B. Heublein, M. Sigmund, J. vom Dahl, W. Rutsch, U. Tebbe, R. Erbel and S.-B. s. group (2000). "Immediate stent implantation versus conventional techniques for the treatment of abrupt vessel closure or symptomatic dissections after coronary balloon angioplasty." Am Heart J **140**(5): e26.
- Herold, G. (2018). Koronare Herzerkrankungen - Herold Innere Medizin.
- Holmes, D. R., Jr., D. J. Kereiakes, S. Garg, P. W. Serruys, G. J. Dehmer, S. G. Ellis, D. O. Williams, T. Kimura and D. J. Moliterno (2010). "Stent thrombosis." J Am Coll Cardiol **56**(17): 1357-1365.
- Holmes, D. R., Jr., R. E. Vlietstra, H. C. Smith, G. W. Vetrovec, K. M. Kent, M. J. Cowley, D. P. Faxon, A. R. Gruentzig, S. F. Kelsey, K. M. Detre and et al. (1984). "Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute." Am J Cardiol **53**(12): 77C-81C.
- Horlitz, M., U. Sigwart and J. Niebauer (2002). "Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options." Int J Cardiol **83**(3): 199-205.
- Huang, D., E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito and et al. (1991). "Optical coherence tomography." Science **254**(5035): 1178-1181.
- Iakovou, I., T. Schmidt, E. Bonizzoni, L. Ge, G. M. Sangiorgi, G. Stankovic, F. Airolidi, A. Chieffo, M. Montorfano, M. Carlino, I. Michev, N. Corvaja, C. Briguori, U. Gerckens, E. Grube and A. Colombo (2005). "Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents." JAMA **293**(17): 2126-2130.
- Jochheim, D. (2013). Prospektiv, randomisierter Vergleich eines polymerfreien Sirolimus und eines polymerbasierenden Zotarolimus- freisetzenden Stent bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. MuniH, TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN: 67.

- Joner, M., A. V. Finn, A. Farb, E. K. Mont, F. D. Kolodgie, E. Ladich, R. Kutys, K. Skorija, H. K. Gold and R. Virmani (2006). "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk." J Am Coll Cardiol **48**(1): 193-202.
- Kanovsky, J., O. Bocek, P. Cervinka, T. Ondrus and P. Kala (2012). "Optical coherence tomography in interventional cardiology—Research field or future daily routine?" Cor et Vasa **54**(3): e167-e175.
- Karas, S. P., M. B. Gravanis, E. C. Santoian, K. A. Robinson, K. A. Anderberg and S. B. King, 3rd (1992). "Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis." J Am Coll Cardiol **20**(2): 467-474.
- Kastrati, A., J. Mehilli, J. Dirschinger, F. Dotzer, H. Schuhlen, F. J. Neumann, M. Fleckenstein, C. Pfafferott, M. Seyfarth and A. Schomig (2001). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial." Circulation **103**(23): 2816-2821.
- Kastrati, A., J. Mehilli, J. Pache, C. Kaiser, M. Valgimigli, H. Kelbaek, M. Menichelli, M. Sabate, M. J. Suttorp, D. Baumgart, M. Seyfarth, M. E. Pfisterer and A. Schomig (2007). "Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents." N Engl J Med **356**(10): 1030-1039.
- Kastrati, A., J. Mehilli, N. von Beckerath, A. Dibra, J. Hausleiter, J. Pache, H. Schuhlen, C. Schmitt, J. Dirschinger, A. Schomig and I.-D. S. Investigators (2005). "Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial." JAMA **293**(2): 165-171.
- Kastrati, A., A. Schomig, S. Elezi, H. Schuhlen, J. Dirschinger, M. Hadamitzky, A. Wehinger, J. Hausleiter, H. Walter and F. J. Neumann (1997). "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement." J Am Coll Cardiol **30**(6): 1428-1436.
- Kawase, Y., K. Hoshino, R. Yoneyama, J. McGregor, R. J. Hajjar, I. K. Jang and M. Hayase (2005). "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 **31**(10): 1343-1349.
- Kereiakes, D. J., D. A. Cox, J. B. Hermiller, M. G. Midei, W. B. Bachinsky, E. D. Nukta, M. B. Leon, S. Fink, L. Marin, A. J. Lansky and I. Guidant Multi-Link Vision Stent Registry (2003). "Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy." Am J Cardiol **92**(4): 463-466.
- Khattab, A. A., C. W. Hamm, J. Senges, R. Toelg, V. Geist, T. Bonzel, M. Kelm, B. Levenson, C. A. Nienaber, T. Pfannebecker, G. Sabin, S. Schneider, U. Tebbe, F. J. Neumann, G. Richardt and R. German Cypher (2009). "Sirolimus-eluting stent treatment at high-volume centers confers lower mortality at 6-month follow-up: results from the prospective multicenter German Cypher Registry." Circulation **120**(7): 600-606.
- Kim, M. S. and L. S. Dean (2011). "In-stent restenosis." Cardiovasc Ther **29**(3): 190-198.
- King, S. B., 3rd (1998). "The development of interventional cardiology." J Am Coll Cardiol **31**(4 Suppl B): 64B-88B.
- Klauss, V., H. Mudra, P. Uberfuhr and K. Theisen (1995). "Intraindividual variability of cardiac allograft vasculopathy as assessed by intravascular ultrasound." Am J Cardiol **76**(7): 463-466.

- Kubo, T., A. Tanaka, H. Kitabata, Y. Ino, T. Tanimoto and T. Akasaka (2012). "Application of optical coherence tomography in percutaneous coronary intervention." Circ J **76**(9): 2076-2083.
- Kufner, S., M. Joner, S. Schneider, R. Tolg, B. Zrenner, J. Repp, A. Starkmann, E. Xhepa, T. Ibrahim, S. Cassese, M. Fusaro, I. Ott, C. Hengstenberg, H. Schunkert, M. Abdel-Wahab, K. L. Laugwitz, A. Kastrati, R. A. Byrne and I.-D. Investigators (2017). "Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial." JACC Cardiovasc Interv **10**(13): 1332-1340.
- Kufner, S., E. Xhepa, C. Lutter, S. Cassese and M. Joner (2017). "Optical coherence tomography in drugeluting stent restenosis: a technique in need of a strategy." Minerva Cardioangiol **65**(1): 61-67.
- Kukreja, N., Y. Onuma and P. W. Serruys (2009). "Xience V everolimus-eluting coronary stent." Expert Rev Med Devices **6**(3): 219-229.
- Lapp, H. (2009). Das Herzkatheterbuch. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Leber, A. W., A. Knez, A. Becker, C. Becker, F. von Ziegler, K. Nikolaou, C. Rist, M. Reiser, C. White, G. Steinbeck and P. Boekstegers (2004). "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 **43**(7): 1241-1247.
- Leistner, D. M., U. Landmesser and G. M. Fröhlich (2015). "FD-OCT and IVUS for detection of incomplete stent apposition in heavily calcified vessels: novel insights." Open Heart **2**(1).
- Leon, M. B., D. S. Baim, J. J. Popma, P. C. Gordon, D. E. Cutlip, K. K. Ho, A. Giambartolomei, D. J. Diver, D. M. Lasorda, D. O. Williams, S. J. Pocock and R. E. Kuntz (1998). "A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators." N Engl J Med **339**(23): 1665-1671.
- Libby, P. and H. Tanaka (1997). "The molecular bases of restenosis." Prog Cardiovasc Dis **40**(2): 97-106.
- Lowel, H. and C. Meisinger (2006). "[Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany]." Med Klin (Munich) **101**(10): 804-811.
- Luscher, T. F., J. Steffel, F. R. Eberli, M. Joner, G. Nakazawa, F. C. Tanner and R. Virmani (2007). "Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications." Circulation **115**(8): 1051-1058.
- Lutter, C., H. Mori, K. Yahagi, E. Ladich, M. Joner, R. Kutys, D. Fowler, M. Romero, J. Narula, R. Virmani and A. V. Finn (2016). "Histopathological Differential Diagnosis of Optical Coherence Tomographic Image Interpretation After Stenting." JACC Cardiovasc Interv **9**(24): 2511-2523.
- Maehara, A., O. Ben-Yehuda, Z. Ali, W. Wijns, H. G. Bezerra, J. Shite, P. Genereux, M. Nichols, P. Jenkins, B. Witzenbichler, G. S. Mintz and G. W. Stone (2015). "Comparison of Stent Expansion Guided by Optical Coherence Tomography Versus Intravascular Ultrasound: The ILUMIEN II Study (Observational Study of Optical Coherence Tomography [OCT] in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve [FFR] and Percutaneous Coronary Intervention)." JACC Cardiovasc Interv **8**(13): 1704-1714.

- Malle, C., T. Tada, K. Steigerwald, G. J. Ughi, T. Schuster, M. Nakano, S. Massberg, J. Jehle, G. Guagliumi, A. Kastrati, R. Virmani, R. A. Byrne and M. Joner (2013). "Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography." Arterioscler Thromb Vasc Biol **33**(6): 1376-1383.
- Manfred Dietel, N. S., Martin Zeitz (14.06.2012). Harrisons Innere Medizin - 18. Auflage., ABW Wissenschaftsverlag.
- Mauri, L., W. H. Hsieh, J. M. Massaro, K. K. Ho, R. D'Agostino and D. E. Cutlip (2007). "Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents." N Engl J Med **356**(10): 1020-1029.
- Mehran, R., G. Dangas, A. S. Abizaid, G. S. Mintz, A. J. Lansky, L. F. Satler, A. D. Pichard, K. M. Kent, G. W. Stone and M. B. Leon (1999). "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." Circulation **100**(18): 1872-1878.
- Meredith, I. T., J. Ormiston, R. Whitbourn, I. P. Kay, D. Muller, R. Bonan, J. J. Popma, D. E. Cutlip, P. Fitzgerald, R. Prpic and R. E. Kuntz (2005). "First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial." EuroIntervention **1**(2): 157-164.
- Mintz, G. S., S. E. Nissen, W. D. Anderson, S. R. Bailey, R. Erbel, P. J. Fitzgerald, F. J. Pinto, K. Rosenfield, R. J. Siegel, E. M. Tuzcu and P. G. Yock (2001). "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 **37**(5): 1478-1492.
- Moreira, D. M., R. L. da Silva, J. L. Vieira, T. Fattah, M. E. Lueneberg and C. A. Gottschall (2015). "Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease." Am J Cardiovasc Drugs **15**(1): 1-11.
- Mudra, H., V. Klauss, R. Blasini, M. Kroetz, J. Rieber, E. Regar and K. Theisen (1994). "Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter." Circulation **90**(3): 1252-1261.
- Nakano, M., F. Otsuka, K. Yahagi, K. Sakakura, R. Kutys, E. R. Ladich, A. V. Finn, F. D. Kolodgie and R. Virmani (2013). "Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics." Eur Heart J **34**(42): 3304-3313.
- Nakazawa, G., F. Otsuka, M. Nakano, M. Vorpahl, S. K. Yazdani, E. Ladich, F. D. Kolodgie, A. V. Finn and R. Virmani (2011). "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **57**(11): 1314-1322.
- Niccoli, G., R. A. Montone, G. Ferrante and F. Crea (2010). "The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation." J Am Coll Cardiol **56**(22): 1783-1793.
- Nobuyoshi, M., T. Kimura, H. Nosaka, S. Mioka, K. Ueno, H. Yokoi, N. Hamasaki, H. Horiuchi and H. Ohishi (1988). "Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients." J Am Coll Cardiol **12**(3): 616-623.
- Ong, A. T. and P. W. Serruys (2005). "Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents." Nat Clin Pract Cardiovasc Med **2**(12): 647-658.

Ormiston, J. A., S. R. Dixon, M. W. Webster, P. N. Ruygrok, J. T. Stewart, I. Minchington and T. West (2000). "Stent longitudinal flexibility: a comparison of 13 stent designs before and after balloon expansion." Catheter Cardiovasc Interv **50**(1): 120-124.

Otsuka, F., R. A. Byrne, K. Yahagi, H. Mori, E. Ladich, D. R. Fowler, R. Kutys, E. Xhepa, A. Kastrati, R. Virmani and M. Joner (2015). "Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment." Eur Heart J **36**(32): 2147-2159.

Palmerini, T., G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, C. Stettler, D. Sangiorgi, F. D'Ascenzo, T. Kimura, C. Briguori, M. Sabate, H. S. Kim, A. De Waha, E. Kedhi, P. C. Smits, C. Kaiser, G. Sardella, A. Marullo, A. J. Kirtane, M. B. Leon and G. W. Stone (2012). "Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis." Lancet **379**(9824): 1393-1402.

Payne, M. M. (2001). "Charles Theodore Dotter. The father of intervention." Tex Heart Inst J **28**(1): 28-38.

Prati, F., G. Guagliumi, G. S. Mintz, M. Costa, E. Regar, T. Akasaka, P. Barlis, G. J. Tearney, I. K. Jang, E. Arbustini, H. G. Bezerra, Y. Ozaki, N. Bruining, D. Dudek, M. Radu, A. Erglis, P. Motreff, F. Alfonso, K. Toutouzas, N. Gonzalo, C. Tamburino, T. Adriaenssens, F. Pinto, P. W. Serruys and C. Di Mario (2012). "Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures." Eur Heart J **33**(20): 2513-2520.

Prati, F., E. Regar, G. S. Mintz, E. Arbustini, C. Di Mario, I. K. Jang, T. Akasaka, M. Costa, G. Guagliumi, E. Grube, Y. Ozaki, F. Pinto and P. W. Serruys (2010). "Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis." Eur Heart J **31**(4): 401-415.

Prati, F., E. Regar, G. S. Mintz, E. Arbustini, C. Di Mario, I. K. Jang, T. Akasaka, M. Costa, G. Guagliumi, E. Grube, Y. Ozaki, F. Pinto, P. W. Serruys and O. C. T. R. D. Expert's (2010). "Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis." Eur Heart J **31**(4): 401-415.

Räber, L., M. Magro, G. G. Stefanini, B. Kalesan, R. T. van Domburg, Y. Onuma, P. Wenaweser, J. Daemen, B. Meier, P. Jüni, P. W. Serruys and S. Windecker (2012). "Very Late Coronary Stent Thrombosis of a Newer-Generation Everolimus-Eluting Stent Compared With Early-Generation Drug-Eluting Stents." A Prospective Cohort Study **125**(9): 1110-1121.

Raber, L., G. S. Mintz, K. C. Koskinas, T. W. Johnson, N. R. Holm, Y. Onuma, M. D. Radu, M. Joner, B. Yu, H. Jia, N. Menevau, J. M. de la Torre Hernandez, J. Escaned, J. Hill, F. Prati, A. Colombo, C. di Mario, E. Regar, D. Capodanno, W. Wijns, R. A. Byrne, G. Guagliumi and E. S. C. S. D. Group (2018). "Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: Endorsed by the Chinese Society of Cardiology." Eur Heart J.

Raber, L., L. Wohlwend, M. Wigger, M. Togni, S. Wandel, P. Wenaweser, S. Cook, A. Moschovitis, R. Vogel, B. Kalesan, C. Seiler, F. Eberli, T. F. Luscher, B. Meier, P. Juni and S.

- Windecker (2011). "Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial." Circulation **123**(24): 2819-2828, 2816 p following 2828.
- Raungaard, B., L. O. Jensen, H. H. Tilsted, E. H. Christiansen, M. Maeng, C. J. Terkelsen, L. R. Krusell, A. Kaltoft, S. D. Kristensen, H. E. Botker, L. Thuesen, J. Aaroe, S. E. Jensen, A. B. Villadsen, P. Thayssen, K. T. Veien, K. N. Hansen, A. Junker, M. Madsen, J. Ravkilde, J. F. Lassen and O. Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical (2015). "Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial." Lancet **385**(9977): 1527-1535.
- Regar, E., F. Werner, U. Siebert, J. Rieber, K. Theisen, H. Mudra and V. Klauss (2000). "Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries." Am Heart J **139**(4): 632-637.
- Rheude, T. A., E. Xhepa and R. A. Byrne (2017). "Markedly different tissue types on optical coherence tomography imaging in a patient with multiple lesion drug-eluting stent in-stent restenosis." Catheter Cardiovasc Interv **89**(6): E181-E184.
- Rittger, H., M. Arnold, M. Schmid, S. Zimmermann and W. G. Daniel (2012). "Koronarintervention." Herz **37**(2): 123-127.
- Roleder, T., J. Jakala, G. L. Kaluza, L. Partyka, K. Proniewska, E. Pociask, W. Zasada, W. Wojakowski, Z. Gasior and D. Dudek (2015). "The basics of intravascular optical coherence tomography." Postepy Kardiologii Interwencyjnej **11**(2): 74-83.
- Roubin, G. S., A. D. Cannon, S. K. Agrawal, P. J. Macander, L. S. Dean, W. A. Baxley and J. Breland (1992). "Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty." Circulation **85**(3): 916-927.
- Ryan, T. J., W. B. Bauman, J. W. Kennedy, D. J. Kereiakes, S. B. King, 3rd, B. D. McCallister, S. C. Smith, Jr. and D. J. Ulliyot (1993). "Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)." Circulation **88**(6): 2987-3007.
- Sakakura, K., M. Joner and R. Virmani (2014). "Does neointimal characterization following DES implantation predict long-term outcomes?" JACC Cardiovasc Imaging **7**(8): 796-798.
- Schatz, R. A. (1989). "A view of vascular stents." Circulation **79**(2): 445-457.
- Scheller B, L. B., Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C, Schächinger V, Elsässer A. (December 2011). "Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter." Der Kardiologe: 411-435.
- Serruys, P. W., B. Chevalier, Y. Sotomi, A. Cequier, D. Carrie, J. J. Piek, A. J. Van Boven, M. Dominici, D. Dudek, D. McClean, S. Helqvist, M. Haude, S. Reith, M. de Sousa Almeida, G. Campo, A. Iniguez, M. Sabate, S. Windecker and Y. Onuma (2016). "Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial." Lancet **388**(10059): 2479-2491.

- Serruys, P. W., P. de Jaegere, F. Kiemeneij, C. Macaya, W. Rutsch, G. Heyndrickx, H. Emanuelsson, J. Marco, V. Legrand, P. Materne and et al. (1994). "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group." N Engl J Med **331**(8): 489-495.
- Serruys, P. W., P. Ruygrok, J. Neuzner, J. J. Piek, A. Seth, J. J. Schofer, G. Richardt, M. Wiemer, D. Carrie, L. Thuesen, E. Boone, K. Miquel-Herbert and J. Daemen (2006). "A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial." EuroIntervention **2**(3): 286-294.
- Serruys, P. W., B. H. Strauss, K. J. Beatt, M. E. Bertrand, J. Puel, A. F. Rickards, B. Meier, J. J. Goy, P. Vogt, L. Kappenberger and et al. (1991). "Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent." N Engl J Med **324**(1): 13-17.
- Sigwart, U., J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre and L. Kappenberger (1987). "Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty." N Engl J Med **316**(12): 701-706.
- Simunovic, I. (2014). Inzidenz und Prädiktoren der Stentthrombose in Bare-Metal-Stents und Drug-Eluting-Stents. Muni, TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN: 63.
- Siontis, G. C., G. G. Stefanini, D. Mavridis, K. C. Siontis, F. Alfonso, M. J. Perez-Vizcayno, R. A. Byrne, A. Kastrati, B. Meier, G. Salanti, P. Juni and S. Windecker (2015). "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis." Lancet **386**(9994): 655-664.
- Smith, S. C., Jr., J. T. Dove, A. K. Jacobs, J. W. Kennedy, D. Kereiakes, M. J. Kern, R. E. Kuntz, J. J. Popma, H. V. Schaff, D. O. Williams, R. J. Gibbons, J. P. Alpert, K. A. Eagle, D. P. Faxon, V. Fuster, T. J. Gardner, G. Gregoratos, R. O. Russell, S. C. Smith, Jr., C. American College of and A. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Revise the Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary (2001). "ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (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)." J Am Coll Cardiol **37**(8): 2215-2239.
- Song, L., G. S. Mintz, D. Yin, M. H. Yamamoto, C. Y. Chin, M. Matsumura, A. J. Kirtane, M. A. Parikh, J. W. Moses, Z. A. Ali, R. A. Shlofmitz and A. Maehara (2017). "Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study." EuroIntervention **13**(3): 294-302.
- Sousa, J. E., P. W. Serruys and M. A. Costa (2003). "New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I." Circulation **107**(17): 2274-2279.
- Sousa, J. E., P. W. Serruys and M. A. Costa (2003). "New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II." Circulation **107**(18): 2383-2389.
- Stettler, C., S. Wandel, S. Allemann, A. Kastrati, M. C. Morice, A. Schomig, M. E. Pfisterer, G. W. Stone, M. B. Leon, J. S. de Lezo, J. J. Goy, S. J. Park, M. Sabate, M. J. Suttorp, H. Kelbaek, C. Spaulding, M. Menichelli, P. Vermeersch, M. T. Dirksen, P. Cervinka, A. S. Petronio, A. J. Nordmann, P. Diem, B. Meier, M. Zwahlen, S. Reichenbach, S. Trelle, S. Windecker and P. Juni (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." Lancet **370**(9591): 937-948.

Stoeckel D, B., C. and Duda, S. (2002). "A survey of stent designs." Minim Invasive Ther Allied Technol **11**(4): 137-147.

Stone, G. W., M. Midei, W. Newman, M. Sanz, J. B. Hermiller, J. Williams, N. Farhat, K. W. Mahaffey, D. E. Cutlip, P. J. Fitzgerald, P. Sood, X. Su, A. J. Lansky and S. I. Investigators (2008). "Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial." JAMA **299**(16): 1903-1913.

Sun, D., Y. Zheng, T. Yin, C. Tang, Q. Yu and G. Wang (2014). "Coronary drug-eluting stents: from design optimization to newer strategies." J Biomed Mater Res A **102**(5): 1625-1640.

Tada, T., R. A. Byrne, I. Simunovic, L. A. King, S. Cassese, M. Joner, M. Fusaro, S. Schneider, S. Schulz, T. Ibrahim, I. Ott, S. Massberg, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2013). "Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients." JACC Cardiovasc Interv **6**(12): 1267-1274.

Tada, T., K. Kadota, S. Hosogi, K. Miyake, H. Amano, M. Nakamura, Y. Izawa, S. Kubo, T. Ichinohe, Y. Hyoudou, H. Eguchi, Y. Hayakawa, S. Otsuru, D. Hasegawa, Y. Shigemoto, S. Habara, H. Tanaka, Y. Fuku, H. Kato, T. Goto and K. Mitsudo (2014). "Association between tissue characteristics evaluated with optical coherence tomography and mid-term results after paclitaxel-coated balloon dilatation for in-stent restenosis lesions: a comparison with plain old balloon angioplasty." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **15**(3): 307-315.

Tada, T., K. Kadota, S. Hosogi, K. Miyake, M. Ohya, H. Amano, Y. Izawa, T. Kanazawa, S. Kubo, T. Ichinohe, Y. Hyoudou, Y. Hayakawa, M. M. Sabbah, S. Otsuru, D. Hasegawa, S. Habara, H. Tanaka, Y. Fuku, H. Katoh, T. Goto and K. Mitsudo (2015). "Association between tissue characteristics assessed with optical coherence tomography and mid-term results after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis lesions: a comparison between balloon angioplasty, paclitaxel-coated balloon dilatation, and drug-eluting stent implantation." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **16**(10): 1101-1111.

Tanner, F. C., M. Boehm, L. M. Akyurek, H. San, Z. Y. Yang, J. Tashiro, G. J. Nabel and E. G. Nabel (2000). "Differential effects of the cyclin-dependent kinase inhibitors p27(Kip1), p21(Cip1), and p16(Ink4) on vascular smooth muscle cell proliferation." Circulation **101**(17): 2022-2025.

Tardif, J. C., J. Gregoire, L. Schwartz, L. Title, L. Laramee, F. Reeves, J. Lesperance, M. G. Bourassa, P. L. L'Allier, M. Glass, J. Lambert, M. C. Guertin and I. Canadian Antioxidant Restenosis Trial (2003). "Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions." Circulation **107**(4): 552-558.

Tearney, G. J., E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H. G. Bezerra, B. Bouma, N. Bruining, J.-m. Cho, S. Chowdhary, M. A. Costa, R. de Silva, J. Dijkstra, C. Di Mario, D. Dudeck, E. Falk, M. D. Feldman, P. Fitzgerald, H. Garcia, N. Gonzalo, J. F. Granada, G. Guagliumi, N. R. Holm, Y. Honda, F. Ikeno, M. Kawasaki, J. Kochman, L. Koltowski, T. Kubo, T. Kume, H. Kyono, C. C. S. Lam, G. Lamouche, D. P. Lee, M. B. Leon, A. Maehara, O. Manfrini, G. S. Mintz, K. Mizuno, M.-a. Morel, S. Nadkarni, H. Okura, H. Otake, A. Pietrasik, F. Prati, L. Räber, M. D. Radu, J. Rieber, M. Riga, A. Rollins, M. Rosenberg, V. Sirbu, P. W. J. C. Serruys, K. Shimada, T. Shinke, J. Shite, E. Siegel, S. Sonada, M. Suter, S. Takarada, A. Tanaka, M. Terashima, T. Troels, S. Uemura, G. J. Ughi, H. M. M. van Beusekom, A. F. W. van der Steen, G.-A. van Es, G. van Soest, R. Virmani, S. Waxman, N. J. Weissman and G. Weisz (2012). "Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence

Tomography Studies: A Report From the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation." Journal of the American College of Cardiology **59**(12): 1058-1072.

Tibshirani, R. (1997). "The lasso method for variable selection in the Cox model." Stat Med **16**(4): 385-395.

Urban, P., U. Sigwart, S. Golf, U. Kaufmann, H. Sadeghi and L. Kappenberger (1989). "Intravascular stenting for stenosis of aortocoronary venous bypass grafts." J Am Coll Cardiol **13**(5): 1085-1091.

van Werkum, J. W., A. A. Heestermans, A. C. Zomer, J. C. Kelder, M. J. Suttorp, B. J. Rensing, J. J. Koolen, B. R. Brueren, J. H. Dambrink, R. W. Hautvast, F. W. Verheugt and J. M. ten Berg (2009). "Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry." J Am Coll Cardiol **53**(16): 1399-1409.

Versaci, F., A. Gaspardone, F. Tomai, F. Crea, L. Chiariello and P. A. Gioffre (1997). "A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery." N Engl J Med **336**(12): 817-822.

Virmani, R., G. Guagliumi, A. Farb, G. Musumeci, N. Grieco, T. Motta, L. Mihalcsik, M. Tespili, O. Valsecchi and F. D. Kolodgie (2004). "Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?" Circulation **109**(6): 701-705.

Virmani, R., F. D. Kolodgie and A. Farb (2004). "Drug-eluting stents: are they really safe?" Am Heart Hosp J **2**(2): 85-88.

Wessely, R., B. Blauch, R. S. Belaiba, S. Merl, A. Gorch, A. Kastrati and A. Schomig (2007). "Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery." Thromb Haemost **97**(6): 1003-1012.

Windecker, S., M. Haude, F. J. Neumann, K. Stangl, B. Witzenbichler, T. Slagboom, M. Sabate, J. Goicolea, P. Barragan, S. Cook, C. Piot, G. Richardt, B. Merkely, H. Schneider, J. Bilger, P. Erne, R. Waksman, S. Zaugg, P. Juni and T. Lefevre (2015). "Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial." Circ Cardiovasc Interv **8**(2): e001441.

Wong, S. C., D. S. Baim, R. A. Schatz, P. S. Teirstein, S. B. King, 3rd, R. C. Curry, Jr., R. R. Heuser, S. G. Ellis, M. W. Cleman, P. Overlie and et al. (1995). "Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz Stent Study Group." J Am Coll Cardiol **26**(3): 704-712.

Worthley, S. G., J. I. Osende, G. Helft, J. J. Badimon and V. Fuster (2001). "Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes." Mt Sinai J Med **68**(3): 167-181.

Yamaguchi, T., M. Terashima, T. Akasaka, T. Hayashi, K. Mizuno, T. Muramatsu, M. Nakamura, S. Nakamura, S. Saito, M. Takano, T. Takayama, J. Yoshikawa and T. Suzuki (2008). "Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting." Am J Cardiol **101**(5): 562-567.

Zhang, J., X. Gao, J. Kan, Z. Ge, L. Han, S. Lu, N. Tian, S. Lin, Q. Lu, X. Wu, Q. Li, Z. Liu, Y. Chen, X. Qian, J. Wang, D. Chai, C. Chen, X. Li, B. D. Gogas, T. Pan, S. Shan, F. Ye and S.-L. Chen (2018). "Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting

Literaturverzeichnis

Stent Implantation: The ULTIMATE Trial." Journal of the American College of Cardiology **72**(24): 3126-3137.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, der mir das Thema für meine Doktorarbeit überließ, mir mit den vielfältigen Anregungen und Ratschlägen während der gesamten Zeit geholfen hat. Insbesondere danke ich ihm dafür, dass er mir die Möglichkeit bot, die Grundlagen der klinischen Studien kennen- und verstehen zu lernen, und damit mein Interesse für diese zu wecken. Weiterhin dank ich Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, für die Möglichkeit an seiner Klinik meine Dissertationsarbeit durchführen zu können.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem persönlichen Mentor, PhD. Dr. med. Robert. A. Byrne und meinen anderen zwei Oberärzten PD. Dr. med. Sebastian Kufner und Dr. med. Erion Xhepa, die mir mit stetiger Hilfsbereitschaft, Geduld und wertvollem Rat zur Seite standen und entscheidend für das Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stent-/QCAgruppe, ganz besonders Dr. med Jonathan Michel, Dr. Roishin Colleran, Dr. Himanshu Rai, Frau Susanne Pineck und Frau Nonni Rifatov, möchte ich für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Betreuung und Durchführung der Studie ganz herzlich danken.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern Alma Cabej Rroku und Llesh Rroku, und meinen Freunden für ihre uneingeschränkte, bedingungslose Unterstützung. Ohne euch wäre mein Studium, mein Leben und diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke vom Herzen für alles.

9. Lebenslauf

Andi Rroku

Geboren: 09.11.1990 Lezhe, Albanien
Familienstand: ledig
Anschrift: Franklinstr.16, 10587 Berlin
Tel.: +49 176 35896065
Email: andi-rr@hotmail.com



Bildungsweg (Studium und Schulbildung)

17.10.2011- 01.07.2018	Studium der Humanmedizin an der LMU, München
05.06.2018	3.ter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung - LMU,München
08.05.2017	2.ter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung - LMU,München
19.03.2014	Physikum (1.ter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung– LMU,München)
2010-2011	STUDIENKOLLEG an der FU BERLIN in Kooperation mit der CHARITE Universitätsmedizin → Schwerpunkt: M-KURS ... siehe Zeugnis
05.11.2009- 05.07.2010	Eurasia-Institut Berlin (Deutschsprachkurs) → C1 Niveau und DSH-Sprachniveau (Prädikat = 1.2)
2005-2009	TURGUT ÖZAL COLLEGE; Tirane, Albanien ABITUR-Abschlussnote = 1.0

Berufliche Tätigkeit

Seit 11.2018 - aktuell **Assistenzarzt** in der Abteilung für Kardiologie, Charité
Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Kardiologie
– Campus Benjamin Franklin; Direktor: Prof. Dr. med Ulf
Landmesser

Klinische und Praktische Erfahrung

25.12.2017- 15-04-2018 **PJ- Innere Medizin:** Klinikum Rechts der Isar und Deutsches
Herzzentrum, München; Direktor : Univ.-Prof. Dr. med Roland
M.Schmid (MED II – Rechts der ISAR) und Prof. Dr. med
Heribert Schunkert (DHZ)

Lebenslauf

- 30.10.2017- 24.12.2017 **PJ- Chirurgie:** Abteilung Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, und Transplantationschirurgie Klinikum Grosshadern, München; Chefarzt: Prof.dr.med Jens Werner
- 04.09.2017-29.10.2017 **PJ- Chirurgie:** Abteilung Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Stadtspital Triemli , Zürich ; Chefarzt: Prof.dr.med Markus Weber Abteilung Herzchirurgie unter der Betreuung vom Leitenden Oberarzt Prof. Dr. med Omer Dzemali.
- 07.08.2017- 01.09.2017 **PJ- Anästhesiologie:** Deutsches Herzzentrum (Kardioanästhesie), München; Direktor Prof. Dr. med Peter Tassani-Prell
- 15.05.2017- 01.09.2017 **PJ- Anästhesiologie:** Klinikum Rechts der Isar, München; Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Schneider
- 15.02.2016-15.03.2016 **Famulatur Innere Medizin:** Deutsches Herzzentrum München → CPU (Chest-Pain-Unit) – kardiologische Notaufnahmestation
- 03.08.2015-01.09.2015 **Famulatur Notaufnahme:** Krankenhaus Klinikum Grosshadern, München → Interdisziplinäre Nothilfe und Notaufnahme-Station
- 12.02.2015-13.03.2015 **Famulatur Chirurgie:** Krankenhaus Barmherziger Brüder, München → Allgemein-, Viszeral-, und Gefäßchirurgie
- 01.09.2014-01.10.2014 **Hausarzt-Famulatur:** Praxis Dr.Dorigoni, München → Allgemeinmedizin und hausärztliche Versorgung
- 07.08.2012-07.09.2012 **Medizinisches Praktikum,** General Mother Teresa Krankenhaus-Tirane, Albanien; Kardiologie-Abteilung unter der Betrachtung vom As.Prof.Sokol Myftiu
- 11.07.2011-09.09.2011 **Medizinisches Praktikum,** General Mother Teresa Krankenhaus-Tirane,Albanien; Hämato-,Onko-Abteilung unter der Betrachtung vom As.Prof.Arben Ivanaj

Weiterbildung

- 08.2014-10.2018 **ISAResearch Center beim Deutschen Herzzentrum München - Promotion** - Mitglied der Doktorandengruppe in der Interventionellen Kardiologie unter Betreuung **von PROF.DR.MED ADNAN KASTRATI, Phd Dr.med Robert Byrne und PD Dr.med Sebastian Kufner.**
- Schwerpunkt:** OCT Projekt der Instent Restenosis und PRESTIGE-STENT Thrombosis Studygroup der QCA („**Qualitative und quantitive neointimal characterization by OCT in patients presenting with In-Stent-Restenosis**“) – klinische-experimentelle Doktorarbeit

Lebenslauf

- 02.2018-heute **Young-DZHK Mitglieder der MHA (Munich Heart Alliance)**
- 01.11.2013-06.12.2013 **Physiologie Praktikum** (Physiologisches Institut, München) → Studentischer Tutor in der NeurophysiologieAbteilung (LMU-Vorklinik)
- 2015-2017 **Studentische Hilfskraft** – ISAResearch Center beim Deutschen Herzzentrum München
- Sommersemester 2015 **ATLS-PROGRAMM (Advanced Trauma Life Support)** → Institute for Emergency Medicine and Management in Medicine LMU (Klinikum Innenstadt)
- Sommersemester 2016 **Wahlfach-Minimal Invasive Chirurgie**, Klinikum Großhadern München → Schwerpunkte: PEG-Transfer, Precision Cutting, Ligating-Loop, Suture with Intracorporeal Knot.
- 18.-19.12 2017 **20.Münchener Nahtkurs - Moderne Naht- und Anastomosentechniken in der Viszeral- und Gefäßchirurgie – KLINIKUM GROSSHADERN MÜNCHEN**

Lehre

- 09.2015-05.2018 **Doktorandensprecher (ISAResearch Center) beim Deutschen Herzzentrum München**-Vertreter der Doktoranden beim DHZ im Rahmen vom Promotionsprogramm von der TUM.
- 2016-2017 **Crashkurs-Tutor bei LMU, München**-Studentischer Tutor für Modul-1 Studenten im Rahmen des medizinischen Curriculums München
- 10.2015-11.2016 **Teaching-Mentor GAIA (Gemeinsam aktiv für interkulturellen Austausch)** → Studentischer Tutor im Rahmen Vom LMU-Co.Med Programm.
- 04.2016-07.2017 **Juniormentor bei LMU, München** → Studentischer Mentor im Rahmen der MECUM- MENTOR, Mentoren Programm von der LMU, Leiter vom Clinical-Skills Kurs für Medizinstudenten.

Engagement

- 25.08. – 29.08.2018 **ESC-Congress Munich 2018** → Beteiligung als wissenschaftlicher Mitarbeiter der ISAResearch Center des DHZ München.
- Moderated Poster Presentation with Abstract-Title:**
“Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent-restenosis”

Lebenslauf

- 27.08. – 31.08.2016 [ESC-Congress Rome 2016](#) → Beteiligung als wissenschaftlicher Mitarbeiter der ISAResearch Center des DHZ München.
- 16.07.2017 [Bioresorbable Scaffolds](#) → [EUROPCR EDU Online-Course](#)
- 20.10.2017 [Radial Approach: The essentials \(New\)](#) → [EUROPCR EDU Online-Course](#)

Liste der Veröffentlichungen:

- [“Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent restenosis”](#). – Erion Xhepa, Robert A. Byrne, Fernando Rivero, Andi Rroku, Javier Cuesta, Gjin Ndrepepa, Sebastian Kufner, Teresa Bastante Valiente, Salvatore Cassese, Marcos Garcia-Guimaraes, Anna Lena Lahmann, Himanshu Rai, Heribert Schunkert, Michael Joner, María José Pérez-Vizcayno, Nieves Gonzalo, Fernando Alfonso, Adnan Kastrati. - [Clin Res Cardiol](#). 2019 Feb 19. doi: 10.1007/s00392-019-01439-5. [Epub ahead of print]
- [“P2273 Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent restenosis”](#) - Abstract (August 2018) [European Heart Journal](#) 39(suppl_1) DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.P2273
- [“Subintimal Versus Intraplaque Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusions: Mid-Term Angiographic and OCT Findings From the ISAR-OCT-CTO Registry.”](#) - [JACC: Cardiovascular Interventions](#) [Volume 12, Issue 19, October 2019](#) DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.049
- [“TCT-97 Subintimal Versus Intraplaque Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusions Mid-Term Angiographic and Optical Coherence Tomography Findings from the ISAR-OCT-CTO Registry”](#) - [Journal of the American College of Cardiology](#) [Volume 74, Issue 13 Supplement, October 2019](#) DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.141