

**Periprozedurale Myokardschädigung gemäß der optischen  
Charakterisierung der Neointima und der Behandlungsmodalität  
der In-Stent-Restenose**

Nejva Nano

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. apl. Prof. Dr. Stephan Nekolla
3. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

Die Dissertation wurde am 23.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Hintergrund.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Koronare Herzkrankheit .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Perkutane Koronarintervention.....</b>	<b>7</b>
2.2.1 Geschichte der interventionellen Kardiologie .....	7
<b>2.3 In-Stent-Restenosis .....</b>	<b>8</b>
2.3.1 Medikamentenfreisetzender Stent.....	9
2.3.2 Medikamentenbeschichteter Ballon.....	12
<b>2.4 Neoatherosklerose.....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Optische Kohärenztomographie (OCT) .....</b>	<b>14</b>
2.5.1 Physikalische Grundlagen der OCT.....	14
2.5.2 Durchführung einer OCT- Untersuchung .....	16
2.5.3 Aufbau des OCT-Gerätes.....	17
2.5.4 Klinische Anwendungen der OCT-Bildgebung.....	18
2.5.5 Intravaskulärer Ultraschall.....	20
<b>2.6 Kardiale Biomarker und periprozedurale Myokardschädigung.....</b>	<b>21</b>
<b>3 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>24</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Studienpopulation.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Angiographische und OCT-Bilderfassung und -analyse .....</b>	<b>26</b>
<b>4.3 Biochemische Messungen.....</b>	<b>27</b>
<b>4.4 Statistische Analysen .....</b>	<b>28</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Klinische, angiografische und prozedurale Merkmale .....</b>	<b>30</b>
<b>5.2 Analyse der optischen Kohärenztomographie.....</b>	<b>35</b>
<b>5.3 Kardiale Biomarker und neointimale Gewebemerkmale .....</b>	<b>37</b>

5.4	Klinische Ergebnisse gemäß den optischen Charakteristika der Neointima .....	37
6	Diskussion .....	44
6.1	Stärke und Limitationen .....	46
7	Schlussfolgerungen .....	46
8	Zusammenfassung .....	47
9	Literaturverzeichnis .....	49
10	Anhang .....	57
11	Abbildungsverzeichnis.....	67
12	Tabellenverzeichnis.....	67
13	Danksagung .....	69

## Abkürzungsverzeichnis

ACS.....	"Acute coronary syndrome", akutes Koronarsyndrom
BMS .....	"Bare metal stent", unbeschichteter Metallstent
CAS.....	"Coronary angiography", Koronarangiographie
CK-MB .....	Kreatinkinase-Myokardbande
CRP.....	C-reaktives Protein
cTn .....	Kardiales Troponin
DCB .....	"Drug coated balloon", Medikamentenbeschichteter Ballon
DES.....	"Drug Eluting Stent", Medikamentenfreisetzender Stent
DOC .....	Drive motor and optical controller
FD-OCT .....	"Frequenz-Domain-OCT", Frequenzbereichs-Kohärenz-Tomographie
GMZ.....	Glatte Muskelzellen
hs-TnT.....	Hochsensitives Troponin
ISR .....	"In-stent restenosis", In-Stent-Stenose
IVUS .....	Intravaskulärer Ultraschall
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
MACE.....	"Major adverse cardiac events", schwere kardiale Ereignisse
MI.....	Myokardinfarkt
OCT.....	"Optical coherence tomography", Optische Kohärenztomografie
PES.....	Paclitaxel- freisetzender Stent
PCI .....	„Percutaneous coronary intervention“, perkutane Koronarintervention
PMI .....	"Periprocedural myocardial injury", Periprozedurale Myokardschädigung
SES.....	Sirolimus-freisetzender Stent
TCFA .....	Thin-Cap-Fibroatheroma
TD-OCT.....	"Time-Domain-OCT", Zeitbereichs-Kohärenz-Tomographie
TLR.....	"Target lesion revascularization", Zielläsionrevaskularisation
UDMI .....	Vierte universelle Definition des Myokardinfarkts
URL.....	"Upper reference limit", 99-Perzentil-Referenzgrenze
WF.....	Wachstumsfaktoren



# 1 Einleitung

Die In-Stent-Restenose (ISR) stellt die häufigste Ursache des Stentversagens dar und gilt als „Feind“ des modernen interventionellen Kardiologen [1]. Obwohl die Fortschritte in der Technologie des medikamentenfreisetzen Stents (DES) die Inzidenz der In-Stent-Restenose (ISR) deutlich verringert haben, stellt diese klinische Entität immer noch eine erhebliche Belastung für Patienten dar, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen [2]. Ein kürzlich erstelltes landesweites Patientenregister in den USA ergab, dass die ISR-PCI fast 10 % aller PCI-Eingriffe ausmachte, wobei etwa 25 % der Patienten einen akuten Myokardinfarkt (MI) erlitten [3].

Aus klinischer Sicht ist die ISR mit dem Wiederauftreten von Angina-Pectoris-Symptomen oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) verbunden. Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Erkenntnisse empfehlen die europäischen Leitlinien entweder die DCB- oder die DES-Implantation als Behandlungsoptionen für ISR [4]. Die periprozedurale Myokardschädigung (PMI) ist ein inhärentes Risiko der PCI, das bei einem erheblichen Anteil der Patienten, die sich bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) einer PCI unterziehen, festgestellt wurde [5-10]. Die Verfügbarkeit von empfindlichen Serum-Biomarkern für Myokardschäden wie hochempfindliches Troponin (hsTnT) und Kreatinkinase-Myokardbande (CK-MB) hat die Quantifizierung der PMI ermöglicht. Während große periprozedurale Myonekrosen und MI fast immer mit leicht erkennbaren Komplikationen in der Angiographie korrelieren, wird PMI häufig nach ereignislosen PCI-Verfahren beobachtet. Die prognostischen Auswirkungen der PMI sind nach wie vor umstritten, und die Daten der verfügbaren Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse [5, 6, 8-11].

Mehrere bildgebende Studien im Rahmen einer PCI in nativen Gefäßen haben einen Zusammenhang zwischen PMI und dem Vorhandensein von lipidreichen Plaques oder großen nekrotischen Kernen gezeigt, die eine periphere Embolie mit daraus resultierender mikrovaskulärer Obstruktion begünstigen können [12, 13]. Eine sehr begrenzte Anzahl von Studien hat den Zusammenhang zwischen neointimalen Gewebecharakteristika und PMI nach ISR-PCI untersucht [14, 15]. In den letzten Jahren hat sich die optische Kohärenztomographie (OCT) als wichtiges Instrument zur Charakterisierung

morphologischer Veränderungen des neointimalen Gewebes bei der ISR erwiesen [16]. Diese Veränderungen, die in der Regel in der Nähe von gestenteten Segmenten lokalisiert sind, können unterschiedliche Muster aufweisen, wie homogene und nicht-homogene Veränderungen. Die inhomogenen Gewebemerkmale der Neointima wurden weiter unterteilt in heterogene, geschichtete und neoatherosklerotische Veränderungen [17]. OCT-Validierungsstudien deuten darauf hin, dass diese im OCT definierten neointimalen Muster histopathologische Korrelationen aufweisen, wobei das homogene Muster mit reichlich glatten Muskelzellen identifiziert wird und die anderen Muster eine Vielzahl von histologischen Komponenten signalisieren [18, 19]. Neben den neointimalen Gewebecharakteristika könnte die Art der Behandlung ein zusätzlicher Mechanismus sein, der das Auftreten von PMI im Rahmen einer ISR-PCI beeinflusst. Um die Löslichkeit von Paclitaxel zu verbessern und ein Verklumpen der Partikel auf der DCB-Oberfläche zu verhindern, wird Paclitaxel mit einem hydrophilen Hilfsstoff gemischt. Wie in präklinischen Studien gelegentlich beobachtet wurde, besteht bei der DCB-Angioplastie die Gefahr einer distalen Embolisation der partikelförmigen Ballonbeschichtung, die aus dem antirestenotischen Medikament und dem Hilfsstoff besteht [20].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der zunehmenden neointimalen Inhomogenität und Neoatherosklerose sowie der Behandlungsmodalität (DCB vs. DES) auf das Auftreten von PMI zu untersuchen.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Koronare Herzkrankheit

In den westlichen Industrienationen ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter, so auch in Deutschland. Laut den Daten des statistischen Bundesamt aus dem Jahr 2020 starben 338 001 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen (47 % Männer und 53 % Frauen), was 34 % aller Todesfälle in Deutschland ausmachte [21]. Der häufigste pathophysiologische Mechanismus der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien. Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Atherosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen an der Gefäßintima mit Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen sowie Bindegewebe und Kalziumablagerungen, welche auch mit Veränderungen der Arterienmedia verbunden sind [22]. Diese Prozesse führen zur Bildung von Plaque-Ablagerungen und in der Folge zu Elastizitätsverlust und Lumenverengung der Herzkranzgefäße. Bedingt durch flußlimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. In Abhängigkeit des Schweregrades und der Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie äußern sich die klinischen Beschwerden in Form von stabiler oder unstabiler Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt [23]. Diese Beschwerden treten in der Regel ab einer Koronarstenose von mehr als 75 % auf. Allerdings kann KHK durch die langsame Einengung der Herzkranzgefäße über Jahrzehnte klinisch asymptomatisch bleiben. Die Behandlung der KHK umfasst das Vermeiden von Risikofaktoren und eine symptomatische Therapie bestehend aus medikamentösen, chirurgischen und interventionellen Vorgehen. Die konservative bzw. medikamentöse Therapie dient der Prävention und der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung.

Dazu zählen die Elimination der Risikofaktoren Rauchen und Übergewicht sowie die Einstellung von Hypertonie und Diabetes. Zur medikamentösen Basistherapie gehören Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen, Betablocker und Statine. Zusätzlich können je nach Präsentation eines akuten Koronarsyndrom (ACS) Nitrate, ACE-Hemmer sowie Angiotensin-II- Rezeptorblocker bereitgestellt werden. Treten aufgrund der

Erkrankung klinische Symptome auf bzw. entwickelt sich ein ACS, wird die Indikation zur Revaskularisierung entweder durch eine operative Bypass-Versorgung (Coronary Artery Bypass Graft) oder eine perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) gestellt [24]. Hierbei unterscheidet man zwischen der Ballonangioplastie und der Stentimplantation.

## **2.2 Perkutane Koronarintervention**

Bei der perkutanen Koronarintervention (PCI) handelt es sich um ein Verfahren, das transradial oder transfemoral durch einen Führungskatheter erfolgt, der bis zum Ostium der Ziel-Koronararterie vorgeschoben wird. Durch das Einspritzen eines Kontrastmittels über den Katheter und Durchleuchtung mittels eines Röntgengeräts werden die Äste der Koronararterien sichtbar und dadurch kann die Lage des erkrankten Segments bestimmt werden. Anschließend werden die Engstellen mit Hilfe eines Führungsdrahtes aufgesucht und ein Ballonkatheter (mit röntgenopaker Markierung) auf dem Führungsdraht durch das erkrankte Segment geschoben. Die vorhandene Gefäßengstelle wird durch den Ballonkatheter dilatiert und in vielen Fällen zur Offenhaltung mit einem Stent versehen [25].

### **2.2.1 Geschichte der interventionellen Kardiologie**

Andreas Grüntzig führte in Zürich im Jahr 1977 die erste koronare Angioplastie zur Erweiterung arteriosklerotisch verengter Koronararterien mittels eines Ballonkatheters durch [26]. Durch Behandlung mit Ballonkoronarangioplastie konnten im Laufe der Jahre der Schweregrad und die ischämischen Manifestationen abgesenkt und die Erfolgsrate verbessert werden [27]. Allerdings blieben die Komplikationen nach einer PCI mit dem Ballonkatheter, wie erneute Verschlüsse der bereits dilatierten Koronararterien und das Auftreten einer Restenose, als eine wesentliche Herausforderung dieses Verfahrens bestehen. In den späten 1980er/Anfang der 1990er Jahre trat der frühe (akute) Koronargefäßverschluss bei 4%-8% der Patienten auf, der bei 41% der Fälle zu einem MI führte oder erforderte bei 72% der Fälle eine Koronarchirurgie [28]. Um diesen Problemen entgegenzuwirken, schaffte es Sigwart et al. im Jahr 1987 erstmals einen unbeschichteten, selbstexpandierenden Stent (BMS) mit Hilfe eines Herzkatheters erfolgreich in ein Herzkranzgefäß einzusetzen [29]. Das sollte der Beginn

einer weltweit erfolgreichen Behandlungsmethode sein, die im Laufe der Jahre eine deutliche Reduktion von Restenosen und Reinterventionsraten sowie eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zur PTCA ermöglichte [30].

1993 wurden BMS erstmals in den Vereinigten Staaten zur Behandlung plötzlicher und drohender Gefäßverschlüsse nach fehlgeschlagener Ballonangioplastie zugelassen. Viele Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit der Verwendung des Stents nach fehlgeschlagener Ballonangioplastie zu bestätigen [28]. Dazu gehören die randomisierten klinischen Studien BENESTENT 5 in Europa und STRESS 6 in den Vereinigten Staaten, die eine signifikante Verbesserung der angiographischen und klinischen Ergebnisse durch das koronare Stenting bestätigten. Dies führte dazu, dass sich das Stenting als akzeptierter Standard in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit durchgesetzt hat [31].

Trotz dieser Fortschritte der Anwendung von BMS stellte die Restenose nach der BMS-Implantation weiterhin eine wichtige klinische Herausforderung dar, weil BMS die Restenose reduzierte, sie aber nicht beseitigte. BMS sind mit einer Rate von 10-60 % der ISR assoziiert und die Symptome treten zwischen sechs und zwölf Monaten nach der Stentimplantation auf, was eine wiederholte Revaskularisierung erfordert [32]. Aus diesem Grund sind im Jahr 2003 medikamentenbeschichtete Stents aus dem BMS entwickelt worden, die antiproliferativen Medikamente zur Senkung der ISR-Rate und gleichzeitig die Durchgängigkeit der Koronargefäße erhalten [2].

## **2.3 In-Stent-Restenosis**

Unter In-Stent-Restenose (ISR) versteht man eine Wiederverengung von mehr als 50 % des Gefäßdurchmessers nach einer erfolgten PCI, die durch eine Koronarangiographie bestimmt wird [33]. Sie ist durch Entzündungen, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen (GMZs) sowie extrazelluläre Matrixumformung charakterisiert. Bei der ISR handelt es sich um eine unspezifische Entzündungsreaktion auf eine chronische Gefäßwandverletzung aufgrund der Persistenz der metallischen Streben nach Stentimplantation. Dieser chronischer Wandstress stimuliert die Freisetzung einer großen Menge an Wachstumsfaktoren (WF) und Zytokinen von den aktivierten Makrophagen, GMZs und Thrombozyten [34]. Als Antwort auf die Sekretion von WF migrieren glatte Muskelzellen GMZs und Myofibroblasten von der internen elastischen Lamina über die Tunica media in die Tunica intima [35]. Darüber hinaus

setzen die GMZs viel Zellmatrix und prothrombotische Moleküle frei, die zu einer exzessiven neointimalen Proliferation und Neointima-Hyperplasie führt.

Basierend auf dem Erscheinungsbild nach OCT wurden drei Muster der Neointima beschrieben: homogen, heterogen und layered (geschichtet) [17].

Fallberichte legen nahe, dass diese OCT-Muster der Neointima histopathologische Korrelationen aufweisen, wobei das homogene Muster mit reichlich glatten Muskelzellen kennzeichnet wird und die anderen Muster extrazelluläre Matrix signalisieren. [36, 37]. Das homogene Gewebemuster ist typisch für Bare-Metal-Stents; die anderen Gewebemuster sind bei der DES-Restenose häufiger anzutreffen. Außerdem treten atherosklerotische Veränderungen der Neointima zweimal so häufig bei DES im Vergleich zu BMS auf [38]. Viele Studien haben gezeigt, dass Neoatherosklerose mittels OCT nachgewiesen werden kann, und dass sich die Neointima mit der Zeit in ein lipidreiches Gewebe umwandelt [39, 40].

## **2.3.1 Medikamentenfreisetzender Stent**

Die Komponente des medikamentenfreisetzenden Stents (DES) lassen sich in eine Stent-Plattform, eine Trägersubstanz (Polymer) und das Medikament zur Verhinderung der Restenose unterteilen [41].

### **2.3.1.1 Stentplattform**

Der Stent für das Blutgefäß ist ein röhrenförmiges, gitterartiges und dehnbares Metall- oder Kunststoffgeflecht, das in eine Arterie eingebracht wird. Das Primärziel der Stentimplantation ist es, den dilatierten Gefäßabschnitt offenzuhalten. Der Durchmesser des Stents kann je nach den Gefäßen von 2 bis 4 mm variieren und hat eine Länge zwischen 8 und 38 mm. Der Stent muss zum einen elastisch sein, um die Vasomotion des Koronargefäßes zu ermöglichen und zum anderen eine möglichst hohe Radialkraft und Steifigkeit besitzen, um den Stützeffekt innerhalb der Stenose zu gewährleisten. Das häufigste Material ist eine Kobalt/Chrom-Legierung, die dem Stent Härte, Festigkeit, eine

gewisse Plastizität und Schutz gegen Korrosion verleiht. Neben diesen Eigenschaften ist der Stent röntgendicht und thromboseresistent [42].

### **2.3.1.2 Polymer**

Das Medikament von DES wird an eine Trägersubstanz gebunden, die eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe an die Gefäßwand ermöglicht [43]. Das Polymer hat zwei Hauptaufgaben. Einerseits dient es als Speicherort für das Medikament, das direkt, gleichmäßig und kontrolliert an die verursachende Läsion verabreicht wird und andererseits kann die Beschaffenheit des Polymers die Freisetzungskinetik der Substanz beeinflussen [44]. Dadurch wird die Notwendigkeit einer umfangreichen systematischen Medikamentenverabreichung vermieden und somit wird die lokale neue Intimaproliferation nach der Stentimplantation gehemmt.

Allerdings spielt das Polymer bei der Induktion der Entzündungsreaktion auch eine große Rolle. Nachdem das Medikament seine Wirkung entfaltet hat und abgegeben wurde, bleibt jedoch ein permanentes Polymer auf der Stentoberfläche vorhanden, das dauerhaft einen direkten Kontakt zur Gefäßwand hat [45]. Dabei entsteht eine Hypersensibilitätsreaktion durch den Stent, die zur Hyperproliferation der Neointima und Gefäßwandremodelling führt. Dieser Prozess erhöht die Thrombogenität und über die Jahre kann es auch zu späten Stentverschlüssen kommen [46, 47]. Die Entwicklung neuer Polymere mit verbesserter Biokompatibilität sowie die Stents mit bioabsorbierbaren Polymerbeschichtungen scheinen das langfristige Einheilungsverhalten zu verbessern und die Auslösung einer dauerhaften mechanischen Verletzung der Gefäßwände zu eliminieren [48].

### **2.3.1.3 Wirkstoff**

Um die Proliferation des Endothels und der glatten Muskelzellen und die ISR zu hemmen, verwendet man antiproliferative Medikamente, die langsam in die Wand des Koronargefäßes diffundieren [49]. Sirolimus ist der Hauptvertreter der Immunsuppressiva, während Paclitaxel der Hauptvertreter der antineoplastischen Mittel ist. Sirolimus, sowie seine Strukturanaloga Everolimus, Biolimus und Zotarolimus, sind Antagonisten der wichtigsten Proteinkinase „Mammalian Target of Rapamycin“, die in der Zellproliferation und Angiogenese eine

entscheidende Rolle für den Übergang der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus spielt [50]. Im Vergleich dazu wirkt Paclitaxel dem Aufbau und der Stabilisierung der Mikrotubuli während der Metaphase der Mitose entgegen. Er bindet an  $\beta$ -Tubulin und verhindert somit die Depolymerisation. Bei beiden dieser Medikamente wird der Zellzyklus unterbrochen und der Zelltod durch Apoptose eingeleitet [51]. Beide Medikamente wirken allerdings nicht zelltypspezifisch, sodass die Endothelialisierung des Stents durch Endothelzellen ebenfalls inhibiert wird, denn nach dem Einbringen des Stents in das Gefäß soll dieser durch die Endothelzellen überwachsen werden [52]. Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung des Medikaments in der Gefäßwand besteht die Gefahr der Anheftung und Aggregation von Thrombozyten bei den Stentstreben ohne Endothelbedeckung. Darüber hinaus fördern Sirolimus und Paclitaxel durch die Induktion der Expression von Gewebefaktoren die Aktivierung der Gerinnungskaskade [53]. Das hat eine andauernde Einnahme der dauerhaften Anti-Thrombozyten-Therapie nach der Stentimplantation zur Folge.

„Sirolimus- freisetzender Stent (SES)“ und „Paclitaxel- freisetzender Stent (PES)“ gehören zu der ersten Generation von DES. Die kontrollierte und anhaltende Wirkstofffreisetzung in den ersten 10 bis 30 Tagen nach der Implantation ist entscheidend für die antirestenotische Wirksamkeit von DES. Beim PES erfolgt die schnelle Freisetzung des Medikaments innerhalb 48 Stunden gefolgt von einer reduzierten längeren PES-Diffusion, während beim SES 80 % des Pharmakons in den ersten 4 Wochen freigesetzt wird [54]. Randomisierte Studien zeigten bei der Benutzung von DES der frühen Generation im Vergleich zu BMS eine signifikante Reduktion des Auftretens der In-Stent-Restenose und eine konsistente Reduzierung der Notwendigkeit einer wiederholten Revaskularisierung um 50-70 %.

Die antiproliferativen Substanzen verursachten aber auch einige Schwierigkeiten. Die Behandlung mit DES führte zu einem hohen Thromboserisiko nach der DES-Implantation und zu erhöhten Raten von späten und sehr späten thrombotischen Ereignissen. Die Gründe dafür sind zum einen die Verzögerung der arteriellen Heilung des gestenteten Segments und zum anderen die Entzündungsreaktion auf dauerhafte Polymerbeschichtungen [38, 55]. Daher wurden die DES der zweiten Generation mit Polymeren entwickelt, die biokompatibler oder biologisch abbaubarer waren oder sogar fehlten, um eine möglichst gering ausgeprägte chronische Gefäßwandentzündung zu erzeugen [2]. Aufgrund der größeren Flexibilität, der dünneren Stentstreben, der biokompatiblen Polymere und der verbesserten



Wirkstofffreisetzung sind die DES der zweiten Generation, der Everolimus beschichtende Stent und der Zotarolimus beschichtete Stent, die am häufigsten verwendeten Koronarstents.

### **2.3.2 Medikamentenbeschichteter Ballon**

Obwohl die Einführung von DES das Auftreten der aggressiven neointimalen Proliferation dramatisch reduziert hat, bleibt die Behandlung der ISR nach Stentimplantation ein großes klinisches Problem. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von technischen Entwicklungen eingeführt, darunter die Einführung von medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter (DCB) [56].

Der Vorteil der Behandlung mit DCB ist die sofortige und gleichmäßige antiproliferative Wirkstoffabgabe direkt an die Gefäßwand durch einen kurzen Kontakt von 30-60 Sekunden, ohne dass das permanente Polymer in das Koronargefäß eingebracht wird. [57]. Da DCB mit lipophilen Wirkstoffen wie dem Zytostatikum Paclitaxel beschichtet sind, verbleibt das Medikament bis zu 3-6 Monate (1 % nach 6 Monaten) in der Gefäßwand und ermöglicht eine adäquate Reendothelialisierung und eine wirksame Hemmung der Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen [58]. Darüber hinaus war eine konkrete Verkürzung der Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bemerkbar. Durch diese einzigartigen Eigenschaften der DCB-Behandlung hat DCB eine vergleichbare Wirksamkeit wie DES bei der Behandlung von ISR gezeigt [59, 60].

Neulich zeigte eine Studie unserer Gruppe eine signifikante Interaktion zwischen der neointimalen Gewebecharakterisierung mittels OCT und der Behandlungsmodalität bei Patienten mit ISR, die mit DCB oder DES behandelt wurden. Es besteht ein Vorteil der DES-Behandlung gegenüber DCB in der Gruppe mit hoher Inhomogenität der Neointima. Jedoch wurde kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten in der Gruppe mit niedriger Inhomogenität beobachtet [61].

## **2.4 Neoatherosklerose**

Neoatherosklerose wird histologisch durch lipidbeladene, schaumige Makrophagen mit oder ohne Komplikationen eines nekrotischen Kerns und/oder einer Kalzifizierung innerhalb der

beginnenden Neointimabildung im Bereich des gestenteten Gefäßabschnittes identifiziert [38]. Die Bildung von aus Makrophagen stammenden Schaumzellanhäufungen in der Nähe der Stentstreben oder des Lumens ist die häufigste und früheste Läsion der Neoatherosklerose. Wenn diese Schaumzellanhäufungen in den apoptotischen Zelltod übergehen, entwickeln sich nekrotische Kerne und fortgeschrittene fibroatheromatöse Plaques [62]. Ähnlich wie bei der nativen Atherosklerose kann die fortgeschrittene Infiltration von schaumigen Makrophagen zu einer Verdünnung der fibrotischen Kappe führen. Das kann die Bildung von Thin-Cap-Fibroatheroma (TCFA) begünstigen, die anfällig für In-Stent-Plaqueruptur ist.

Ein weiteres Merkmal der Neoatherosklerose ist die Verkalkung, die von einer Mikroverkalkung bis hin zu verkalkten Plaques reichen kann. Außerdem können Blutungen in den entstandenen Plaques und Fibrinablagerungen um Stentstreben vorhanden sein. Diese neoatherosklerotischen Veränderungen im Stent stellen einen instabilen und fortschreitenden Krankheitszustand dar, der im Laufe der Zeit sowohl bei BMS als auch bei DES für eine bestimmte Anzahl von Stentversagen wie ISR, akutes Koronarsyndrom und Stentthrombose verantwortlich sein kann [63].

Während sich die Atherosklerose in nativen Arterien über Jahrzehnte entwickelt, scheint die Neoatherosklerose ein viel schnellerer Prozess zu sein. Als wichtiger pathogenetischer Faktor ist eine langfristige verzögerte arterielle Heilung, welche durch eine unvollständige Regeneration des Endothels nach Stentimplantation zu einer übermäßigen Aufnahme von zirkulierenden Lipiden der Gefäßwand führt und eine gesteigerte Entzündungsreaktion hervorruft. Dieser Prozess beeinflusst die Ausbildung von Schaumzellen und eine beschleunigte Atherosklerose im Bereich der Neointima. Durch die detaillierte Visualisierung des neointimalen Gewebes kann die OCT-Bildgebung einzigartige Einblicke in die Ätiologie der In-Stent-Restenose liefern und bei der Entscheidung helfen, ob eine weitere Stentimplantation erforderlich ist und welche Behandlungsstrategie am besten für den Patienten ist.

## 2.5 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein neuartiges, auf Licht basierendes Verfahren zur invasiven hochauflösenden Darstellung der Koronararterien in histologischer Qualität. Die OCT wurde ursprünglich im Jahr 1991 von Huang am *Massachusetts Institute of Technology* entwickelt und zeigte die ex-vivo-Bildgebung der Retina im Bereich der Augenheilkunde [64]. Die erste intravaskuläre Anwendung im Bereich der invasiven Kardiologie erfolgte in den späten 1990er Jahren [65]. Da diese lichtbasierte Bildgebungsmodalität im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS) eine 10-mal höhere Auflösung und eine 40-mal schnellere Bildaufnahme bietet, ermöglicht OCT die Gewebecharakterisierung mit größerer Detailgenauigkeit zu identifizieren [66]. Die hochauflösenden Bilder der OCT wecken ein intensives Interesse daran, diese Bildgebungstechnik sowohl für klinische als auch für Forschungszwecke einzusetzen.

### 2.5.1 Physikalische Grundlagen der OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet Nah-Infrarot-Licht, um hochauflösende Bilder von Koronararterien zu erzeugen und kann als optisches Analogon zum intravaskulären Ultraschall angesehen werden, bei dem Licht anstelle von Schall verwendet wird [64]. Bei der OCT-Bildgebung kommt eine Interferometertechnik zum Einsatz, die auf Zeitverzögerungsmessungen des vom Gewebe reflektierten oder zurückgestreuten Lichts beruht. Das emittierte Licht liegt im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von etwa  $1,3 \mu\text{m}$ , das für das menschliche Auge unsichtbar ist. Der Lichtstrahl eines OCT-Systems wird von einem Interferometer, das zur Entfernungsmessung reflektierter Medien dient, in zwei Strahlengänge aufgeteilt. Man erhält einen Referenzstrahl und einen Messstrahl. Der Referenzstrahl wird auf einen Spiegel gerichtet, der ihn zurück zum Interferometer reflektiert. Der Messstrahl wandert zum Probengewebe, wird dann vom Gewebe reflektiert, gebrochen oder absorbiert und kehrt schließlich zum Interferometer zurück (Abbildung 1). Durch die verschiedenen Strecken und Medien, die beide Strahlengänge durchlaufen, entsteht eine Phasenverschiebung und Laufwegunterschiede. Wenn der Laufweg des vom Gewebe reflektierten Probestrahls mit dem Laufweg des Referenzstrahls übereinstimmen oder sich

maximal unterscheiden, entsteht eine Interferenz, die im Detektor gemessen wird. D. h. je nachdem, ob eine konstruktive oder destruktive Interferenz zwischen den Wellen besteht wird das OCT-Bild aufgebaut [67]).

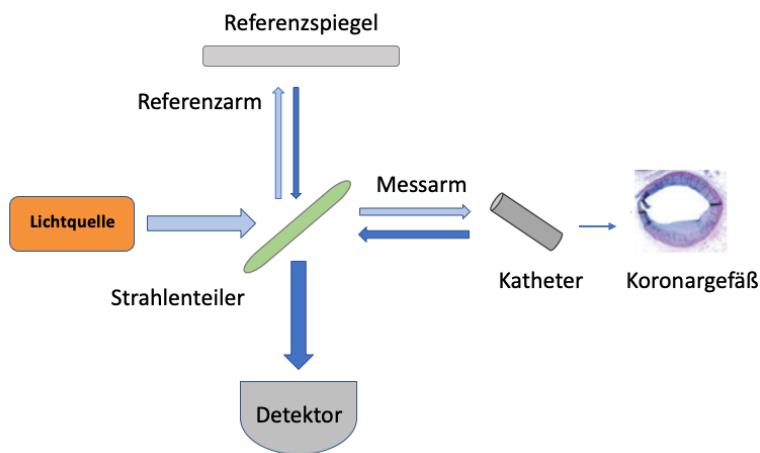


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines OCT-Systems

Für die koronare Bildgebung wird OCT mit einem intrakoronaren Katheter durchgeführt, der Nahinfrarotlicht auf die Koronararterienwände lenkt und dann die Stärke und die Echozeitverzögerung des reflektierten Lichtsignals misst, um ein Bild zu erzeugen.

Es gibt zwei Arten von OCT-Systemen, nämlich die Zeitbereichs-OCT-Systeme der ersten Generation (TD-OCT) und die seit kurzem verfügbaren Frequenzbereichs-OCT-Systeme der zweiten Generation (FD-OCT) [68, 69].

Da das Nahinfrarotlicht vom Blut abgeschwächt wird, ist es erforderlich, dass bei einer OCT-Aufnahme Blut aus dem Lumen entfernt wird [69]. Die Haupteinschränkungen der ersten TD-OCT-Systeme waren die Notwendigkeit eines proximal des abgebildeten Segments aufgeblasenen Okklusionsballons, um Blut aus dem Gefäß zu entfernen und die relative kurze Dauer der Bildaufnahme aufgrund der begrenzten Bildfrequenz. Außerdem liegt die Eindringtiefe des TD-OCT je nach Gewebetyp in der Regel zwischen 1 und 3 mm, was bei großen Läsionen die Visualisierung verhindert [70]. Um die technischen Einschränkungen der TD-OCT zu überwinden, wurde eine neue Generation von OCT-Systemen, die als FD-OCT-Bildgebungsverfahren bezeichnet werden, entwickelt. Aufgrund der höheren Bildgebungsgeschwindigkeit wird die spiralförmige Rückzugs-Bilderfassung mit dem FD-OCT in erster Linie mit nicht-okklusiven Spültechniken zur Blutentnahme aus der Arterie

durchgeführt. FD-OCT-Bildgebungsverfahren verwenden einen festen Referenzspiegel und einstellbare Lichtquellen mit variabler Wellenlänge zwischen 1250 und 1350 nm anstelle der im TD-OCT verwendeten Breitband-Lichtquelle. Dadurch kann das FD-OCT-System im Vergleich zum TD-OCT-System eine schnellere Bilderfassung mit etwas tieferer Eindringtiefe und größerem Scanbereich ermöglichen, wobei die Notwendigkeit eines Okklusionsballons beseitigt ist. Infolgedessen ist es durch die intermittierende Injektion von transparenter Flüssigkeit durch einen Führungskatheter für einige Sekunden möglich, Koronarbilder von guter Qualität zu erhalten [70, 71].

## **2.5.2 Durchführung einer OCT- Untersuchung**

Das FD-OCT wird meist mit der nicht okklusiven Spültechnik durchgeführt, die eine Reduktion der potenziellen Myokardischämie und Gefäßverletzungen durch Balloninflation ermöglicht. Bei Patienten, die sich einer OCT-Bildgebung unterziehen, ist eine systemische Antikoagulation mit Heparin erforderlich, bevor der Führungsdraht in das Gefäß eingeführt wird. Als Punktionsort wird die rechte Femoralarterie ausgewählt. Außerdem ist vor jeder OCT-Bildgebung eine Kalibrierung durchzuführen, um Fehler bei OCT-Messungen zu vermeiden. Zuerst wird ein intrakoronarer Standard-Führungsdraht (0,014 Zoll) verwendet, um die Zielläsion zu durchqueren; dann wird der OCT-Bildgebungskatheter distal zur Läsion im entsprechenden Koronargefäß über dem Führungsdraht positioniert. Es ist dabei darauf zu achten, dass der Führungskatheter koaxial und tief im Ostium eingeführt wird, um qualitativ hochwertige Bilder zu erhalten. Außerdem kann vor der Bildgebung eine manuelle Injektion eines kleinen Kontrastmittelbolus zur Überprüfung einer guten Positionierung des Führungskatheters gegeben werden. Die richtige Position des Führungskatheters kann auch mit Hilfe der Angiographie dargestellt werden, weil 3 Marker des Katheters angiographisch sichtbar sind, nämlich der distale Marker am Ende des Katheters, der mittlere Linsenmarker und der proximale Marker, der das Ende des Kathetersrückzugs darstellt. Die Aufnahme kann damit beginnen. Das OCT-Gerät startet den Rückzug automatisch während der gleichzeitigen Kontrastmittelinjektion durch den Führungskatheter. Zur Optimierung der Bildqualität dient am besten die automatische Kontrastmittelinjektion, da der Rückzug nur dann automatisch beginnen würde, wenn distal eine Blutspur erkannt wird. Nach dem Rückzug kehrt die Glasfaser in die Ausgangsposition zurück und eine neue Messung kann durchgeführt werden.

Es können mehrere Rückzüge bei jeder Untersuchung stattfinden und am Ende kann der Katheter wieder entfernt werden.

Mehrere technische Entwicklungen der letzten Zeit haben die Bildgebungszeiten dramatisch verkürzt, was zu einer sehr kurzen Injektion und einer optimalen Bildaufnahme geführt hat.

### **2.5.3 Aufbau des OCT-Gerätes**

Das OCT-Gerät besteht aus einer optischen Einheit (Drive Motor und Optical Controller - DOC) und einem Computer. Für die Untersuchung wird der OCT-Katheter an das DOC des OCT-Geräts angeschlossen. Ein OCT-Katheter enthält eine fiberoptische Glasfaser mit einer Linse an ihrem distalen Ende, um den Strahl zu fokussieren und seitlich in die Gefäßwand zu lenken [68]. Der Katheter ist mit einer Drehverbindung mit einer Motoreinheit verbunden, die zur Drehung der Faser dient. Dadurch wird die Glasfaser im Katheter mit Hilfe des DOC um 360° mit einer konstanten Rotationsgeschwindigkeit von 100 Umdrehungen/s gedreht und automatisch von proximal nach distal zurückgezogen. [68, 72] Das DOC dient zur Weiterleitung der Lichtquelle und als Antriebsmotor für die Faser des Motors. Schließlich wird das reflektierte Lichtsignal in einer OCT-Konsole erfasst und in digitale Signale umgewandelt. Ein kürzlich eingeführtes Ilumien Optis OCT-System nutzt einen schnellen automatischen Rückzug, um bis zu 75 mm Koronarsegmente mit einer Geschwindigkeit von 35 mm/s abzubilden, die der Computer in ca. 275 Bilder aufzeichnet. Die einmal aufgenommenen Bilder können in axialen und longitudinalen Ansichten überprüft werden, um eine Analyse der koronaren Anatomie und Pathologie zu ermöglichen (Abbildung 2).

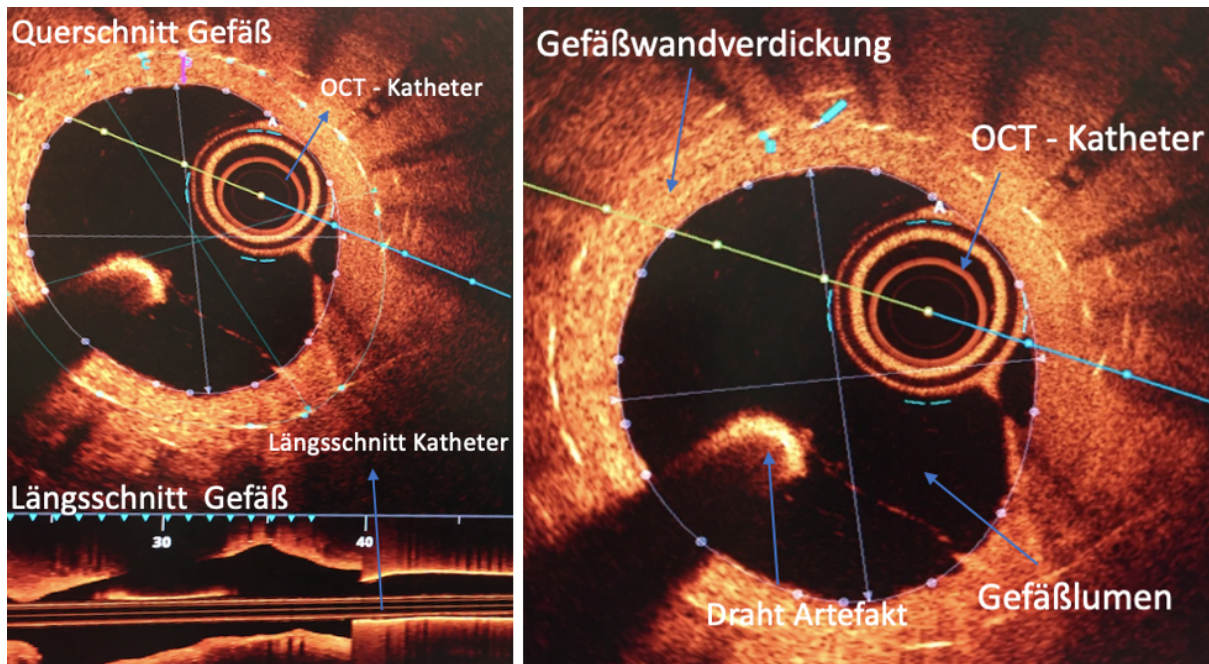


Abbildung 2: Bildsequenz im OCT in axialen und longitudinalen Ansichten

Diese Abbildungen sind aus unseren Daten entnommen.

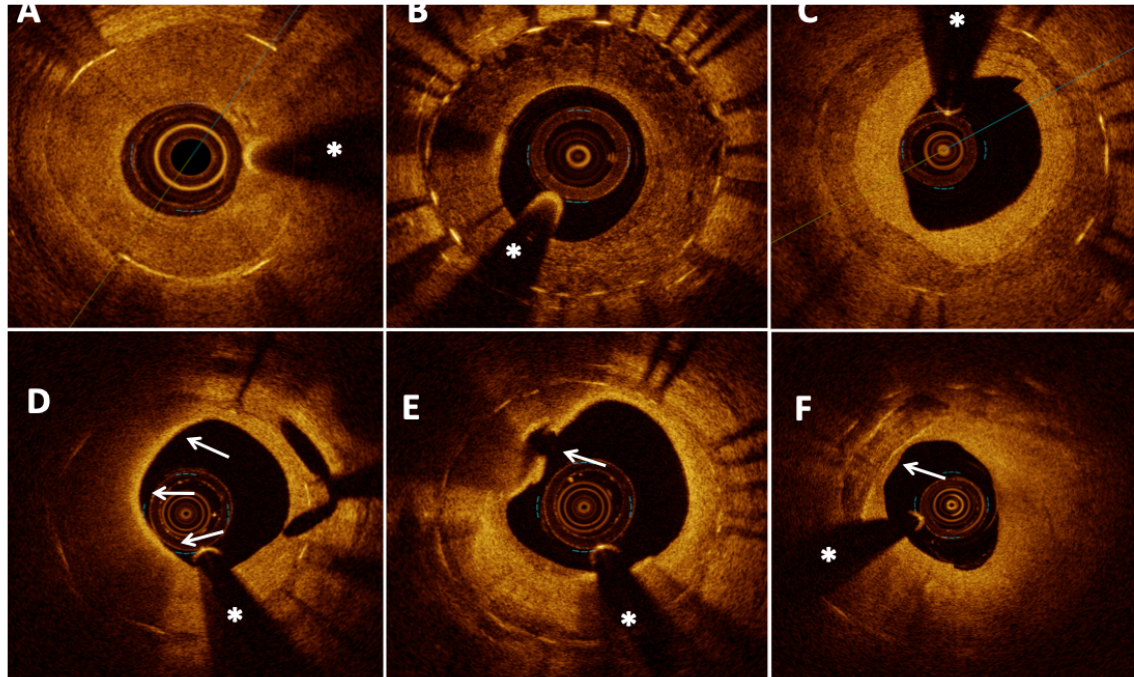
## 2.5.4 Klinische Anwendungen der OCT-Bildgebung

OCT kann viele wichtige zelluläre und subzelluläre Merkmale sichtbar machen, die für die Atherogenese, die Plaqueruptur, die Thrombose und die neointimale Heilung nach der Stentimplantation in situ relevant sind, und dadurch die Verfahrensplanung für PCI beeinflussen (Abbildung 3).

Bei der Plaque-Charakterisierung können in der OCT drei Arten von atherosklerotischen Koronarplaques unterschieden werden, wie z.B. faserige, kalzifizierte und lipidreiche Plaques, die ein hohes Risiko für eine Ruptur und ein daraus resultierendes ACS aufweisen. Bei Vorhandensein dieser Plaques erscheint das Lumen in der Regel verengt und die geschichtete Struktur der Gefäßwand ist gestört. Faserige Plaque erscheint auf der OCT-Bildgebung als eine relativ homogene, signalreiche Region. Kalzifizierte Plaque ist durch einen signalarmen Bereich mit scharf begrenzten Rändern gekennzeichnet. Im Vergleich dazu erscheint die lipidreiche Plaque als signalschwache Region mit diffusen Rändern und einer darüber liegenden signalreichen Schicht und faserigen Kappe [73]. Die Bereiche niedriger Intensität mit schlecht definierten Konturen entsprechen dem nekrotischen Kern. In

der OCT kann auch das TCFA als lipidreiche Plaque mit einer minimalen Dicke der faserigen Kappe visualisiert werden, das nachweislich gut mit der Histologie korreliert [74, 75]. Mikrogefäße innerhalb der Intima können in der OCT als Mikrokanäle mit winzigen schwarzen Löchern dargestellt werden, deren Proliferation vor kurzem als häufiges Merkmal einer vulnerablen Plaque identifiziert wurde [76]. Zudem ist der andere einzigartige Aspekt der OCT der Nachweis von Makrophagen. In der OCT erkannte Makrophagen wurden als "heller Fleck" und als signalreiche punktierte Regionen beobachtet [77]. Die Degradation der fibrösen Kappenmatrix durch diese ist mit atherosklerotischer Plaque-Instabilität assoziiert. Darüber hinaus wird ein Thrombus in der OCT als eine hervorstehende Masse identifiziert, die an einer luminalen Oberfläche befestigt ist oder innerhalb des Lumens schwimmt. Während der PCI können mit der OCT die präprozedurale Koronarplaque-Morphologie und die akuten Auswirkungen der Koronarintervention (Dissektion, Gewebeprolaps, Thromben und unvollständige Stentapposition) beurteilt werden. Neuere Studien zeigen, dass die Charakteristika des restenotischen Gewebes zwischen BMS und DMS völlig unterschiedlich sind [17, 77]. Daher kann das OCT eine wichtige Rolle bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils neuartiger DES-Generationen spielen.





- A: Homogenes neointimales Muster  
 B: Heterogenes neointimales Muster  
 C: Geschichtetes neointimales Muster  
 D: Makrophageninfiltration mit einem 180°-Neointimalbogen (Pfeile von 6 bis 12 Uhr)  
 E: Neoatherosklerose und rupturiertes Dünnschichtfibroatherom (Pfeil)  
 F: Neointimale Verkalkung (Pfeil) Führungsdraht-Artefakt (\*)

Abbildung 3: Repräsentative Bilder von Befunden der optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit In-Stent-Restenose [61]

Diese Abbildungen sind aus unseren Daten entnommen.

### 2.5.5 Intravaskulärer Ultraschall

Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) ist ein Katheter-basiertes Verfahren, das hochauflösende Querschnittsbilder des Herzkranzgefäßes in vivo liefert und seit fast 3 Jahrzehnten klinisch eingesetzt wird. Die Koronararterie wird mit einem Katheter untersucht, der einen Miniatur-Ultraschalldetektor enthält. Da der Schallkopf bei der koronaren Bildgebung nahe an der Arterienwand liegt, werden hohe Ultraschallfrequenzen im Bereich von 20 bis 60 MHz verwendet. Die axiale und laterale Auflösung liegt typischerweise im Bereich von 70-120  $\mu\text{m}$  (axial) und 100-250  $\mu\text{m}$  (lateral), was zu einer Eindringtiefe in die Gefäßwand von  $> 5$  mm führt [78]. Der IVUS-Wandler wandelt elektrische Energie in akustische Energie durch ein druckelektrisches kristallines Material um und erzeugt dadurch Schallwellen. [79]. Wenn ein Ultraschallimpuls auf eine Grenze zwischen zwei Geweben trifft, z.B. zwischen Fett und

Muskeln, wird der Strahl teilweise reflektiert und teilweise durchgelassen. Eine Reihe von Faktoren, darunter die Intensität des übertragenen Signals, die Dämpfung des Signals durch das Gewebe, die Dichte des Gewebes, die Entfernung vom Schallkopf zum Ziel und der Winkel des Signals zum Ziel beeinflussen die Intensität des reflektierten Ultraschalls. Daher kehrt nur ein kleiner Prozentsatz des emittierten Signals zum Wandler zurück. Das empfangene Signal wird in elektrische Energie umgewandelt und an ein externes Signalverarbeitungssystem zur grafischen Darstellung gesendet. Die meisten klinischen Zentren verwenden ein Rückziehsystem, um den Katheter nach seinem ersten Einsatz distal des interessierenden Bereichs mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s zurückzuziehen.

Die IVUS-Bildgebung liefert präzise Messungen der Koronarwand und des Lumens und ermöglicht die Identifizierung verschiedener Plaquetypen nach ihrem Lipidgehalt, Fibrinkalzium und nekrotischem Gewebe [80]. Allerdings ist die räumliche Auflösung des IVUS für die Identifizierung von Thromben, Neovaskularisationen oder Makrophagen und die Beurteilung neointimaler Abdeckung noch begrenzt [81]. Ein anderer wichtiger Nachteil der IVUS liegt in der fehlenden Darstellbarkeit von stark verkalkten und gestenteten Gefäßbereichen, da sowohl der Kalk als auch das Stentmaterial die Ultraschallwellen vollständig absorbieren, was Absorptionsartefakte und teilweise komplette Auslöschungen in den Abbildungen verursachen kann.

## **2.6 Kardiale Biomarker und periprozedurale Myokardschädigung**

Nach dem Absterben der Herzmuskelzellen werden verschiedene Myozytenproteine in den Blutkreislauf abgegeben, die als Myonekrose-Marker bezeichnet werden. Zu diesen Biomarkern gehören: kardiale Troponine T und I (TnT und TnI); CK-MB, Myoglobin, Glutamin-Oxalat-Transaminase, Laktatdehydrogenase und andere Marker der Myokardschädigung. Troponin und CK-MB sind die klinisch wichtigsten Biomarker, die sowohl für die Diagnose als auch für die prognostische Beurteilung der Myokardschädigung verwendet werden [82]. In den letzten Jahren werden Troponine jedoch aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität immer häufiger zur Früherkennung von Myokardschädigung eingesetzt. Troponin wird in den aktuellen Leitlinien für die Diagnose der periprozeduralen

Myokardschädigung dem CK-MB vorgezogen. Fortschritte in der Testtechnologie haben zur Entwicklung hochempfindlicher kardialer Troponin- Assays geführt. Die neueste Generation hochempfindlicher Assays ist in der Lage, kardiale Troponinkonzentrationen bei der Mehrzahl der gesunden Personen nachzuweisen, was eine genaue Identifizierung des normalen Referenzbereichs und der oberen Referenzgrenze von 99 Perzentil ermöglicht hat. Bei hs-cTnT/I-Tests müssen bei der Interpretation der Ausgangswerte (vor der PCI) einige spezifische patientenbezogene Faktoren berücksichtigt werden. Chronische Erhöhungen der hs-cTnT/I-Werte können bei bis zu 30 % der Patienten aufgrund von Komorbiditäten und Risikofaktoren wie chronischen Nierenerkrankungen, Diabetes, strukturellen Herzerkrankungen, Skelettmuskelerkrankungen, bösartigen Erkrankungen und fortgeschrittenem Alter auftreten [83].

Laut der vierten universellen Definition des MI (UDMI) im Jahr 2018 wurde der PCI-bedingte Myokardinfarkt (Typ 4a) als eine Erhöhung der cTn-Werte um mehr als das Fünffache der 99-Perzentil-URL bei Patienten mit normalen Ausgangswerten definiert. Bei Patienten mit erhöhtem cTn vor der Intervention, bei denen die cTn-Werte stabil sind ( $\leq 20\%$  Konzentrationsänderung) oder fallen, muss das postprozedurale cTn um  $> 20\%$  auf einen absoluten Wert ansteigen. Die absolute cTn-Konzentration muss weiterhin mindestens über dem Fünffachen der 99. Perzentil-ULN liegen [84]. Darüber hinaus sollte es Hinweise auf eine neue Myokardischämie geben, entweder durch EKG-Veränderungen, bildgebende Verfahren oder durch verfahrensbedingte Komplikationen.

Als Hinweis auf eine periprozedurale Myokardschädigung betrachtete man einen Anstieg der cTn-Werte ( $> 99.$  Perzentil-URL) bei Patienten mit normalen Ausgangswerten ( $\leq 99.$  Perzentil-URL) oder eine  $\geq 20\%$  Zunahme des eines zuvor stabilen oder fallenden erhöhten Ausgangswertes über der 99. Perzentil-URL [84]. Die Früherkennung einer periprozeduralen Myokardschädigung nach PCI hat wichtige klinische Auswirkungen für die Patienten. Die Ätiologie der periprozeduralen Myokardschädigung und des Typ 4a MI ist multifaktoriell und kann aus verfahrensbedingten Komplikationen resultieren, die mit einer verminderten Koronardurchblutung einhergehen. Frühere Studien haben gezeigt, dass aufgrund einer distalen Embolisation von Mikropartikeln, die aus der Zielläsion freigesetzt werden oder eines Seitenastverschlusses der Gefäße das Risiko einer Myokardschädigung erhöht ist [11, 85]. Geringe Erhöhungen der kardialen Biomarker können auch aufgrund von

Plaquaauflösungen und regionalen Gefäßverletzungen auftreten, ohne dass es zu offensichtlichen koronarangiografischen Komplikationen kommt.

Frühere Studien haben gezeigt, dass größere Erhöhungen von CKMB ( $> 5$ -mal die Obergrenze von normal [ULN]) unabhängig mit der Mortalität nach elektiver PCI korrelieren [86, 87]. Obwohl in Studien nachgewiesen wurde, dass erhöhte CK-MB- oder cTn-Werte nach einer PCI mit dem späteren MACE-Risiko assoziiert sind, hat cTn (und hs-cTn) in den meisten Zentren die Verwendung von CK-MB ersetzt. Laut einem aktuellen Konsensdokuments der ESC/EAPCI deutet eine post-PCI cTn-Erhöhung von  $> 5 \times 99$ . Perzentil-URL innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff auf das Auftreten einer prognostisch relevanten, schweren periprozeduralen Myokardschädigung bei Fehlen einer neuen Myokardischämie (neue ischämische EKG-Veränderungen oder angiografische Hinweise auf eine flusslimitierende Komplikation) hin. In diesem Konsensdokument wurden Patienten mit post-PCI cTn-Erhöhungen  $> 1$ , und  $\leq 5 \times 99$ . Perzentil-URL als Patienten mit einer leichten periprozeduralen Myokardschädigung definiert [10].

Eine kürzlich veröffentlichte große gepoolte Analyse auf Patientenebene zeigte, dass sowohl die schwere periprozedurale Myokardschädigung als auch Typ 4a MI unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach PCI bei CCS-Patienten mit normalen cTn-Basisspiegeln sind. Der Zusammenhang zwischen der cTn-Erhöhung nach der PCI und der 1-Jahres-Mortalität war signifikant ab  $\geq 3 \times 99$ . Perzentil URL [9].

### **3 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist, die Auswirkungen der zunehmenden neointimalen Inhomogenität und Neoatherosklerose mittels optischer Kohärenztomographie sowie der Behandlungsmodalität der In-Stent-Restenose auf das Auftreten einer periprozeduralen Myokardschädigung zu untersuchen.

## 4 Methoden

### 4.1 Studienpopulation

In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer intravaskulären OCT mit anschließender DCB-Angioplastie oder DES-Implantation bei ISR in der Abteilung für Kardiologie am Deutschen Herzzentrum München unterzogen [88]. Um Erhöhungen der kardialen Biomarker gesichert dem PCI-Verfahren zuordnen zu können, wurden nur Patienten mit normalen Ausgangswerten von hs-cTnT ( $\leq 99$ . Perzentil obere Referenzgrenze [URL]) oder stabilen/abfallenden erhöhten Ausgangswerten ( $\geq 99$ . Perzentil URL) gemäß UDMI [7] eingeschlossen.

Die PMI wurde nach den Kriterien des 4. UDMI und eines aktuellen Konsensdokuments der ESC/EAPCI definiert [10]. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten wurde ein Anstieg des hs-cTnT  $> 99$ . Perzentil URL als leichte PMI und ein Anstieg des hs-cTnT  $> 5 \times 99$ . Perzentil URL als schwere PMI eingestuft (Abbildung 4). Bei Patienten mit stabiler/abnehmender Ausgangswerten für hs-cTnT war ein Anstieg von hs-cTnT  $> 20$  % des Ausgangswertes für die Diagnose einer PMI erforderlich. Vor jedem Eingriff wurde eine Einwilligungserklärung eingeholt. Die klinische Nachuntersuchung erfolgte durch einen Besuch in der Arztpraxis, einen telefonischen Kontakt oder einen strukturierten Follow-up-Brief. Die Entscheidung über die Behandlungsmodalität lag beim Operateur.

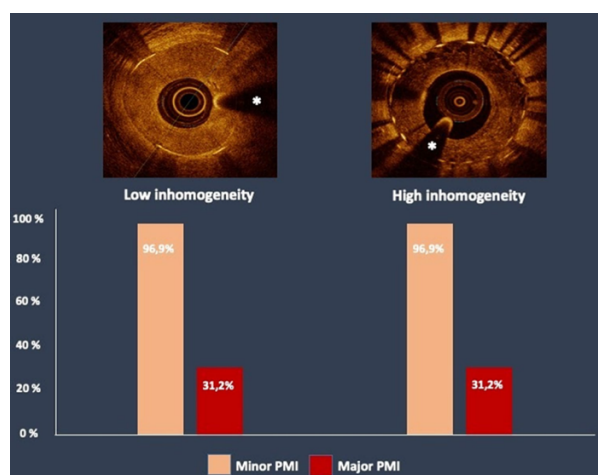


Abbildung 4 Grafische Darstellung der Inzidenz der leichten und schweren periprozeduralen Myokardschädigung in den Gruppen mit geringer und hoher Inhomogenität.

## 4.2 Angiographische und OCT-Bilderfassung und -analyse

Die Angiographieaufnahmen zu Beginn und nach dem Eingriff sowie die OCT-Rohdaten wurden in einem Zentrallabor (ISAResearch Center, München, Deutschland) mit einem automatisierten Kantendetektionssystem (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) aufgenommen und ausgewertet. Das angiographische Muster der ISR wurde entsprechend der Mehran'schen Klassifikation in fokal, diffus, proliferativ oder total okklusiv klassifiziert [33]. Die OCT-Bilder wurden in nicht okklusiver Technik mit einem Frequenzbereichs-OCT-System (C7 XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) nach intrakoronarer Verabreichung von 100 bis 200 mg Nitroglyzerin über konventionelle Führungskatheter aufgenommen. Ein 0,014-Zoll-Angioplastie-Führungsdraht wurde distal im Zielgefäß positioniert, und der OCT-Katheter (C7 Dragonfly, St. Jude Medical) wurde über das gestentete Segment hinaus vorgeschoben. Das gesamte gestentete Segment wurde mit einer integrierten automatischen motorisierten Rückzugsvorrichtung gescannt und die fortlaufenden Bilder wurden für eine spätere Analyse digital gespeichert. Es wurde eine kontinuierliche Spülung mit Kontrastmittel mit einer Rate von 4 bis 5 mL/s für 3 bis 4 Sekunden durchgeführt, um eine praktisch blutfreie Umgebung zu schaffen und die Bilderfassung auszulösen. Alle OCT-Bilder wurden zur quantitativen und morphometrischen Analyse an das Zentrallabor geschickt und sorgfältig auf ihre Qualität geprüft. Stents mit minderwertiger Bildqualität, die durch Artefakte mit unzureichender Blut-Clearance entstanden oder wenn ein Teil des Stents nicht sichtbar war, wurden ausgeschlossen. Alle Bilder wurden alle 1 mm entlang des gesamten Stentsegments mit einer speziellen Software zur automatischen Konturerkennung (OCT-Systemsoftware B.0.1, St. Jude Medical) analysiert. Für die morphometrische Analyse wurden Standarddefinitionen der Querschnittsfläche und des Durchmesser verwendet. Es wurden die Lumenfläche, die Stentfläche, die neointimale Fläche, die neointimale Dicke und die prozentuale Fläche der Stenose ausgewertet (Abbildung 5). Frühere Studien berichteten über eine beträchtliche neointimale Intraläsions-Heterogenität [19]. Die Charakterisierung des neointimalen Gewebes erfolgte an dem Bild, das den maximalen Prozentsatz der neointimalen Stenose anzeigte, sowie an den 5 vorhergehenden und nachfolgenden analysierten Bildern. Jedes Bild wurde in vier Quadranten (90°) unterteilt, und die gestenteten Segmente wurden dann qualitativ bewertet. Das neointimale Gewebe wurde als homogen oder inhomogen



kategorisiert, wobei die letztere Kategorie heterogene, geschichtete oder neoatherosklerotische Quadranten umfasst. Atherosklerotische Veränderungen der Neointima wurden durch das Vorhandensein einer oder mehrerer der folgenden Merkmale definiert: Makrophageninfiltration, lipidbeladenes Gewebe innerhalb des Stents oder neointimale Verkalkung [8, 63].

Um die Auswirkungen des zunehmenden Vorhandenseins inhomogener Quadranten auf den PMI zu untersuchen, wurde die Studienpopulation auf der Grundlage der mittleren Verteilung inhomogener Quadranten in eine Gruppe mit geringer Inhomogenität und eine Gruppe mit hoher Inhomogenität unterteilt; die Untergruppe der Patienten mit hoher Inhomogenität wurde weiter in Untergruppen mit geringer und hoher Neoatherosklerose unterteilt.

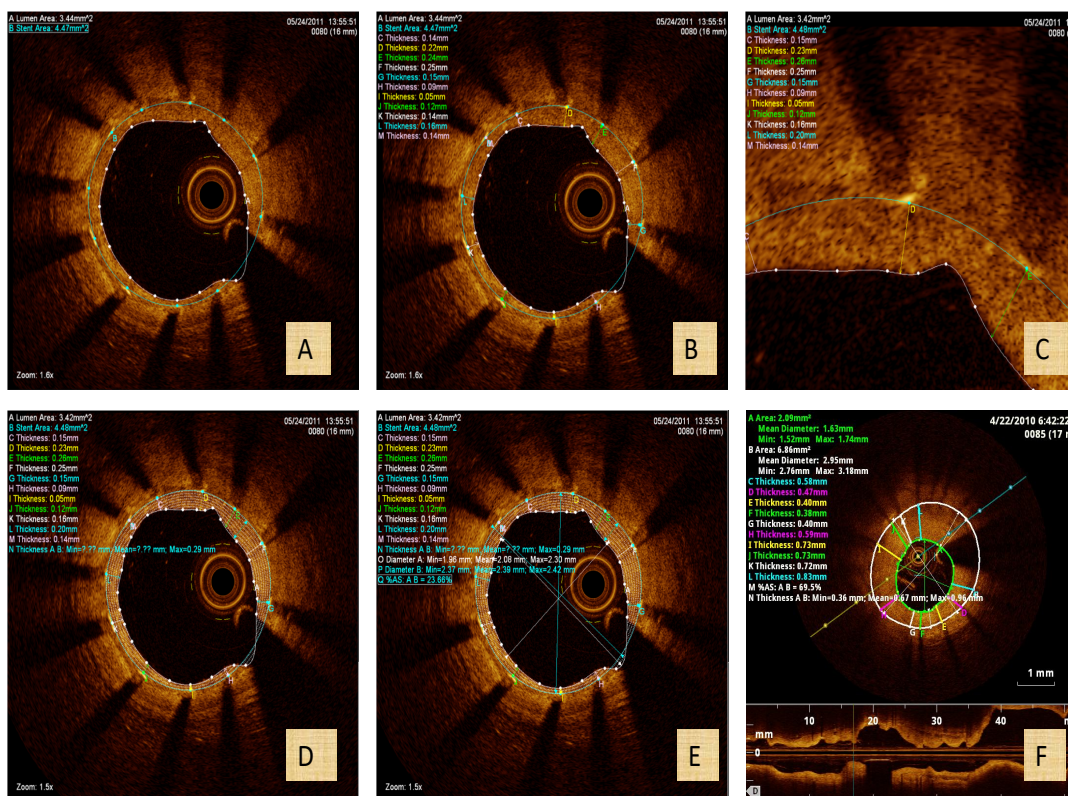


Abbildung 5: Ablauf der Messungen am Querschnittbild einer BMS-ISR in der rechten Koronararterie (A-F)

Diese Abbildungen sind unseren Daten entnommen.

### 4.3 Biochemische Messungen

Die Blutproben für die hs-cTnT-Messungen wurden in Röhrchen mit Lithium-Heparin-Antikoagulans zum Zeitpunkt der Aufnahme, 3-6 Stunden nach der PCI, in 6-Stunden-



Intervallen bei steigenden Werten und danach täglich entnommen. Der Höchstwert wurde als die höchste postprozedurale hs-TnT- und CK-MB-Konzentration definiert. Innerhalb von 30 Minuten wurde das Blut bei Raumtemperatur zentrifugiert und der Plasmaüberstand wurde sofort abgetrennt und analysiert. Die Plasmakonzentration von hs-cTnT wurde mit einem hochempfindlichen Assay (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) auf einem Cobas e411 Immunoanalysegerät basierend auf der Elektrochemilumineszenz-Technologie (Roche Diagnostics) gemessen. Nach den Anweisungen des Herstellers liegt die Grenze für diesen Assay bei  $\leq 3$  ng/L, was der Konzentration entspricht, unterhalb der mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % analytische Proben gefunden werden. Die funktionelle Sensitivität beträgt  $\leq 13$  ng/L, was dem 99. Perzentil der Verteilung einer Referenzkontrollgruppe mit einer analytischen Ungenauigkeit von nicht mehr als 10 % entspricht. Die 99. obere Referenzgrenze beträgt 14 ng/L. Die katalytische Aktivität von CK-MB (EC 2.7.3.2; Adenosintriphosphat: Kreatin-N-Phosphotransferase) im Plasma wurde mit einem COBAS INTEGRA-System (Roche Diagnostics) bestimmt. Nach Immunschwächung mit Antikörpern gegen die CK-M-Untereinheit wird die CK-B-Aktivität mit einer von der International Federation of Clinical Chemistry empfohlenen Methode bestimmt. Die Aktivität der CK-B-Untereinheit wird bestimmt und mit 2 multipliziert, um eine Schätzung der CK-MB-Aktivität zu erhalten. Die ULN bei Erwachsenen in unserem Labor beträgt 24 U/L. Der Ausgangswert und der Höchstwert des hs-cTnT und CK-MB nach dem Verfahren wurden für die aktuelle Analyse verwendet. Die Biomarker-Messungen wurden von Laborpersonal durchgeführt, das die klinischen Daten der Patienten nicht kannte.

#### **4.4 Statistische Analysen**

Kontinuierliche Daten werden je nach Verteilungsmuster der Variablen als Mittelwert  $\pm$  SD oder Median (25. - 75. Perzentile) angegeben. Kategoriale Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten (%) angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Student's t-Test oder dem Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen und dem Pearson  $\chi^2$ -Test (oder dem exakten Fischer-Test, wenn die erwartete Zellzahl der Kontingenztafel  $< 5$  war) für kategoriale Variablen verglichen. Um der Clusterung der Daten Rechnung zu tragen, wurde für die Analyse der OCT-Daten ein lineares gemischtes Modell verwendet. Das Modell enthielt einen Fixed-Effects-Term (neointimales Muster) und

einen Random Intercept als Random-Effects-Term für den Patienten im Falle der Analyse auf Bild-Ebene und als verschachtelter Random-Effects-Term für den Patienten und Bildelement für die Analyse auf Strebenebene.

Ein multivariablen Modell, das neben dem visuellen Muster der Neointima auch klinische, angiografische und verfahrenstechnische Grundmerkmale einbezog, wurde durchgeführt, um den potenziellen unabhängigen Einfluss des neointimalen Musters der ISR auf Veränderungen des hs-cTnT zu bewerten. Ein Interaktionstest wurde durchgeführt, um festzustellen, ob die Beziehung zwischen den visuellen Charakteristika der Neointima und dem Auftreten von PMI durch die Behandlungsmodalität der ISR beeinflusst wurde. Das ereignisfreie Überleben wurde für jedes klinische Ergebnis nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Hazard Ratios (HR) mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (95%CI) wurden anhand von Cox-Proportional-Hazard-Modellen berechnet. Alle Tests waren zweiseitig und wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % ausgewertet. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikpaket R 3.6 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Klinische, angiografische und prozedurale Merkmale

Teile dieser Dissertation wurden in der Fachzeitschrift *Clinical Research in Cardiology* veröffentlicht [88]. Insgesamt wurden 128 Patienten eingeschlossen, die sich einer PCI zur Behandlung der ISR unterzogen. Alle Patienten wurden in zwei Gruppen mit geringer ( $n = 64$ ) und hoher ( $n = 64$ ) Inhomogenität anhand des Medianwertes der Verteilung der inhomogenen Quadranten eingeteilt. Die klinischen, angiografischen und verfahrenstechnischen Daten entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt.

Abgesehen vom Zielkoronargefäß wurden keine Unterschiede in den klinischen, angiografischen oder verfahrenstechnischen Merkmalen zwischen den Gruppen festgestellt.

Bei den Teilnehmern handelte es sich überwiegend um Männer mittleren Alters, übergewichtig, mit einer familiären Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und sie litten an einer Mehrgefäßerkrankung. Die Behandlungsmodalität war bei 45 Patienten (35,2 %) eine DES-Implantation und bei 83 Patienten (64,8 %) eine DCB-Angioplastie. Der zugrunde liegende Stent, der aufgrund einer ISR eine erneute PCI erforderte, war meistens ein DES. Schließlich wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Parametern der quantitativen Koronaranalyse (QCA) zwischen den Gruppen festgestellt. In den ergänzenden Tabellen 1 und 2 sind die klinischen, angiografischen und verfahrenstechnischen Merkmale nach Behandlungsmodalität aufgeführt und in den ergänzenden Tabellen 3 und 4 sind dieselben Merkmale nach Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher neointimaler Inhomogenität aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes

	Geringe Inhomogenität N=64	Hohe Inhomogenität N=64	p-Wert
Alter, Jahre	66.8±10.8	68.3±8.9	0.380
Geschlecht, männlich	10 (15.6)	13 (20.3)	0.645
Körpermassenindex, kg/ m <sup>2</sup>	28.6±3.8	28.4±4.6	0.787
Raucher	13 (20.3)	10 (15.6)	0.645
Ex-Raucher	20 (31.2)	23 (35.9)	0.708
Hypercholesterinämie	43 (67.2)	44 (68.8)	1.000
Arterieller Bluthochdruck	61 (95.3)	63 (98.4)	0.619
Diabetes mellitus	29 (45.3)	28 (43.8)	1.000
Orale Therapie	16 (25.0)	16 (25.0)	1.000
Insulin-Therapie	11 (17.2)	6 (9.4)	0.298
Vorherige Koronararterien-Bypass-Operation	10 (15.6)	12 (18.8)	0.815
Vorheriger Myokardinfarkt	34 (53.1)	30 (46.9)	0.596
Klinische Präsentation			0.206
Stumme Ischämie	16 (25.0)	14 (21.9)	
Stabile Angina pectoris	37 (57.8)	45 (70.3)	
Instabile Angina pectoris	11 (17.2)	5 (7.8)	

Anzahl der erkrankten Herzkranzgefäße			0.621
Ein Gefäß	6 (9.4)	8 (12.5)	
Zwei Gefäße	10 (15.6)	13 (20.3)	
Drei Gefäße	48 (75.0)	43 (67.2)	
Mehr-Gefäß-Erkrankung	58 (90.6)	56 (87.5)	0.777
Linksventrikuläre Auswurf- fraktion, %	52.7±10.0	51.9±10.3	0.786

Tabelle 2: Angiografische und prozedurale Merkmale gemäß der Charakterisierung des neointimalen Gewebes

	Geringe Inhomogenität N=64	Hohe Inhomogenität N=64	p-value
Zielgefäß			0.033
Hauptstamm	0 (0.0)	3 (4.7)	
Ramus interventricularis anterior	30 (46.9)	30 (46.9)	
Ramus circumflexus	11 (17.2)	19 (29.7)	
Arteria coronaria dextra	23 (35.9)	12 (18.8)	
Morphologie der Restenose			0.106
Fokaler Rand	2 (3.1)	5 (7.8)	
Fokaler Kern	32 (50.0)	30 (46.9)	
Multifokal	10 (15.6)	2 (3.1)	
Diffus intrastent	18 (28.1)	23 (35.9)	
Proliferativ	1 (1.6)	1 (1.6)	
Vollständiger Verschuß	1 (1.6)	3 (4.7)	
Index Stent Intervall, Tage	364 [197-1024]	384 [196-1663]	0.982
Liegender Stent-Typ			0.072
unbeschichteter Stent	2 (3.1)	5 (7.8)	
Medikamentenbeschichteter Stent	48 (75.0)	51 (79.7)	
Bioresorbierbares Gefäßgerüst	8 (12.5)	1 (1.6)	
Unbekannt	6 (9.4)	7 (10.9)	
Ostiale Läsion	12 (18.8)	17 (26.6)	0.398
Bifurkationsläsion	19 (29.7)	25 (39.1)	0.352

Quantitative Koronarangiographie			
Länge der Läsion, mm	12.4±5.7	14.0±7.4	0.177
Durchmesser des Referenzgefäßes, mm	3.0±0.5	2.9±0.5	0.268
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	1.2±0.4	1.1±0.4	0.557
Präprozedurale Durchmesserstenose, %	60.9±11.5	63.4±13.1	0.256
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	2.5±0.5	2.5±0.5	0.863
Postprozedurale Durchmesserstenose, %	19.6±10.3	20.3±7.9	0.673
Prädilatation	58 (90.6)	56 (90.3)	1.000
Nominaler Ballondurchmesser, mm	3.4±0.5	3.4±0.6	0.966
Maximaler Ballondruck, atm	16.0±4.4	15.8±4.4	0.825
Modalität der Behandlung			0.267
Medikamentenbeschichteter Ballon	38 (59.4)	45 (70.3)	
Medikamentenfreisetzender Stent	26 (40.6)	19 (29.7)	
Maximaler Stentdurchmesser, mm	3.3±0.5	3.4±0.6	0.300
Gesamtlänge des Stents, mm	29.1±14.0	30.4±14.0	0.752
Anzahl der Stents	1.2±0.4	1.2±0.4	0.769
Stent-Typ			0.087
Biolimus-beschichteter Stent	1 (1.6)	0 (0.0)	
Everolimus-beschichtender Stent	25 (39.1)	16 (25.0)	
Paclitaxel-beschichtender Stent	0 (0.0)	1 (1.6)	
Sirolimus-beschichtender Stent	0 (0.0)	2 (3.1)	

Die Daten werden als Anzahl (%), Mittelwert±SD (Standardabweichung) oder als Median [25. bis 75. Perzentile] angegeben.

## **5.2 Analyse der optischen Kohärenztomographie**

Die morphometrischen OCT-Daten, die den neointimalen Gewebemerkmale entsprechen, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die morphometrische Analyse umfasste insgesamt 2315 Bilder (22.338 Stents) in der Gruppe mit geringer Inhomogenität und 2175 Bilder (21.191 Stents) in der Gruppe mit hoher Inhomogenität. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Stentdurchmesser/Fläche, Lumendurchmesser/Fläche oder neointimale Dicke/Fläche.

Die morphometrischen OCT-Daten nach neointimalen Gewebemerkmale sind in den ergänzenden Tabellen 5 und 6 für die Untergruppen mit DCB- bzw. DES-Behandlung dargestellt, während die ergänzende Tabelle 7 die morphometrischen OCT-Daten nach dem Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher neointimaler Inhomogenität zeigt.



Tabelle 3: Charakteristika der optischen Kohärenztomographie nach dem Ausmaß der Inhomogenität

	Geringe Inhomogenität n=64	Hohe Inhomogenität n=64	p-Wert
Analysierte Bilder	2315	2175	-
Analysierte Streben	22338	21191	-
Mittlere Stentfläche, mm <sup>2</sup>	6.38 (5.04-8.37)	6.44 (4.96-7.83)	0.273
Mittlerer Stentdurchmesser, mm	2.85 (2.53-3.26)	2.86 (2.51-3.15)	0.342
Minimaler Stentdurchmesser, mm	2.70 (2.38-3.09)	2.70 (2.37-2.98)	0.271
Maximaler Stentdurchmesser, mm	2.99 (2.66-3.45)	3.01 (2.65-3.36)	0.430
Mittlere Lumenfläche, mm <sup>2</sup>	4.39 (2.93-6.25)	3.96 (2.84-5.85)	0.243
Mittlerer Lumen-Durchmesser, mm	2.36 (1.92-2.81)	2.24 (1.89-2.72)	0.308
Minimaler Lumen-Durchmesser, mm	2.17 (1.75-2.57)	2.06 (1.71-2.49)	0.317
Maximaler Lumen-Durchmesser, mm	2.56 (2.08-3.08)	2.43 (2.09-2.97)	0.322
Mittlere Flächenstenose, %	28.78 (13.97-45.92)	31.18 (15.88-49.08)	0.595
Neointimale Fläche, mm <sup>2</sup>	1.65 (0.90-2.86)	1.88 (1.00-3.03)	0.922
Mittlere neointimale Dicke, µm	170.0 (80.0-320.0)	170.0 (90.0-320.0)	0.396
Strebenabdeckung, %	93.1	93.1	0.113
Malapposition der Streben, %	0.7	1.3	0.279
Mittlerer Abstand der Malapposition, µm	150.0 (130.0-200.0)	180.0 (130.0-300.0)	0.519

## **5.3 Kardiale Biomarker und neointimale Gewebemerkmale**

### **Veränderungen der kardialen Biomarker je nach neointimaler Gewebecharakteristika und Behandlungsmodalität**

Tabelle 4 zeigt die Veränderungen der hs-cTnT- und CK-MB-Werte sowie die Inzidenz von einer leichten und schweren PMI in Abhängigkeit von der Prävalenz inhomogener Quadranten und der Behandlungsmethode (DCB vs. DES). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der hs-cTnT- oder CK-MB-Werte oder der Inzidenz von leichten und schweren PMI, weder in Bezug auf die Prävalenz inhomogener Quadranten noch in Bezug auf die Behandlungsmodalität. Auch nach Anpassung für potenzielle Störfaktoren korrelierte die Art des neointimalen Gewebes nicht mit Veränderungen des hs-cTnT ( $p = 0,468$ ). Die kumulativen Häufigkeitsverteilungskurven für den Ausgangswert, den Höchstwert nach dem Eingriff und die Veränderungen von hs-cTnT und CK-MB in den Gruppen mit geringer und hoher Inhomogenität sind in Abb. 6 und 7 dargestellt. Schließlich wurden in der Untergruppe der Patienten mit hoher neointimaler Inhomogenität keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Höchstwerte oder Veränderungen von hs-cTnT oder CK-MB in Abhängigkeit vom Ausmaß der Neatherosklerose festgestellt.

## **5.4 Klinische Ergebnisse gemäß den optischen Charakteristika der Neointima**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf MACE (42,7 vs. 28,7%; HR 1,66 [95% CI, 0,85-3,24],  $p = 0,14$ ) (Abb. 8), Todesfälle oder MI (7,5 vs. 4,6%; HR 1,40 [95% CI, 0,24-8,41],  $p = 0,71$ ) (Abb. 8), oder klinisch bedingte TLR (40,1 vs. 24,4%; HR 1,84 [95% CI, 0,91-3,74],  $p = 0,092$ ) (Abb. 10) zwischen den Gruppen mit geringer und hoher neointimaler Inhomogenität.

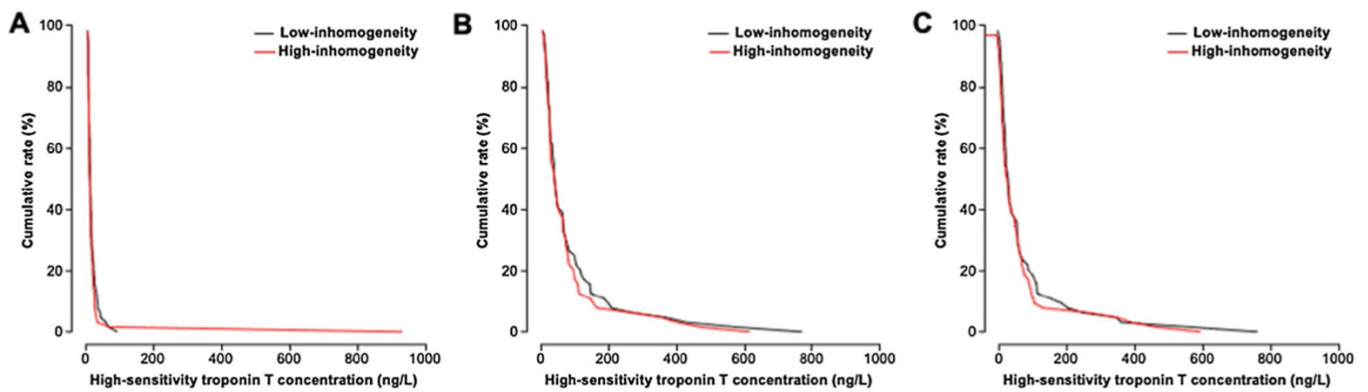


Abbildung 6: Kumulative Häufigkeitsverteilungskurven für den Ausgangswert (A), den Höchstwert nach dem Eingriff (B) und die Delta-Konzentration (C) des hochempfindlichen kardialen Troponin T

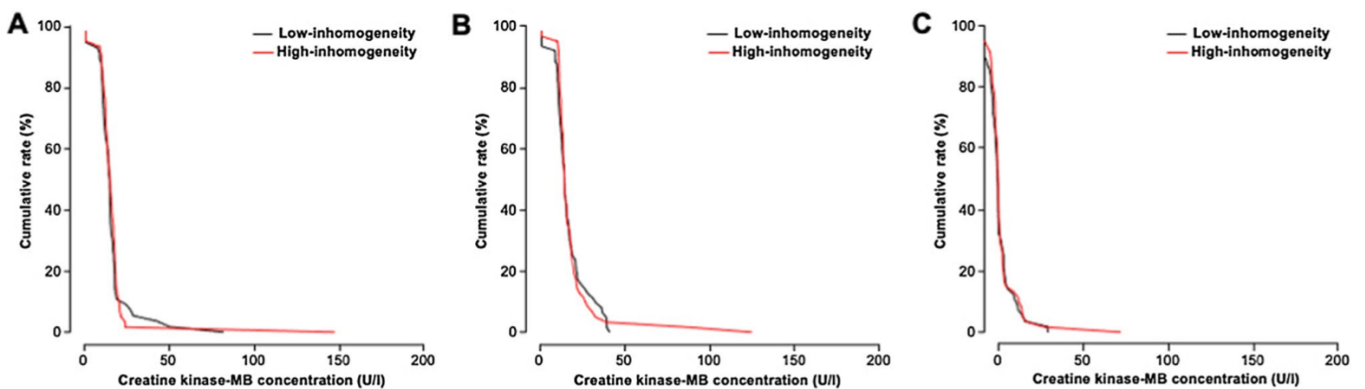


Abbildung 7: Kumulative Häufigkeitsverteilungskurven für den Ausgangswert (A), den Höchstwert nach dem Eingriff (B) und die Delta-Konzentration (C) der Kreatinkinase-MB

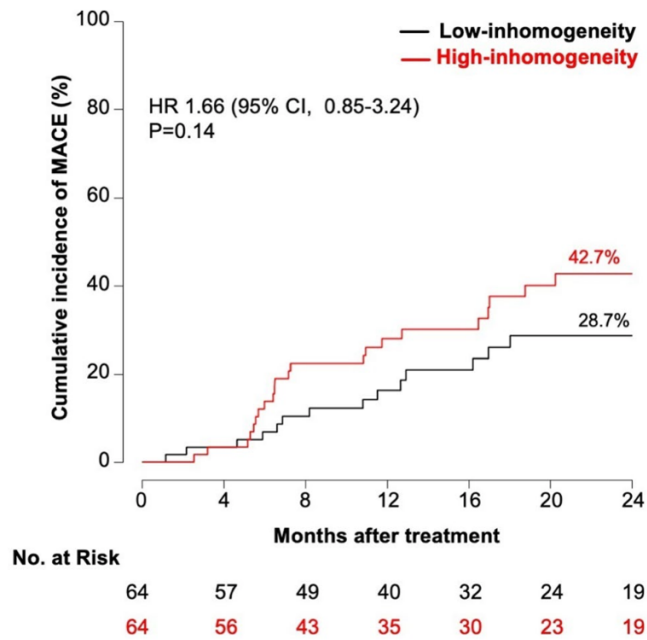


Abbildung 8: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz schwerer kardialer Ereignisse entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes

CI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio; MACE= schwere unerwünschte kardiale Ereignisse

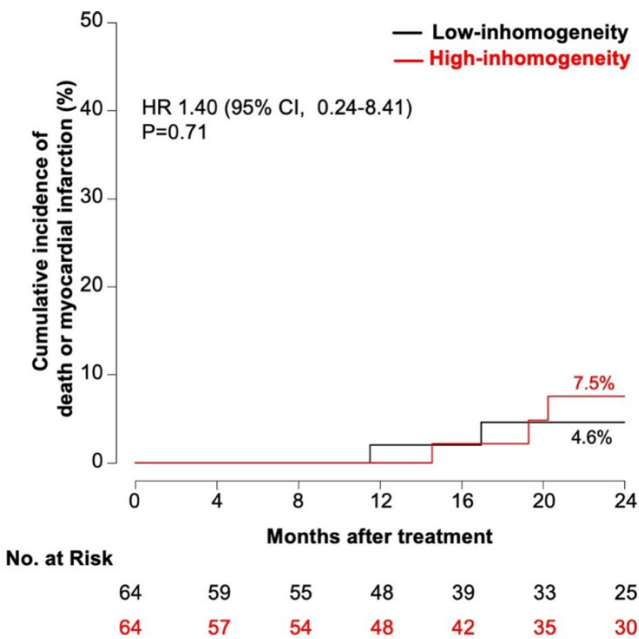


Abbildung 9: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes

CI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio; MI=Myokardinfarkt

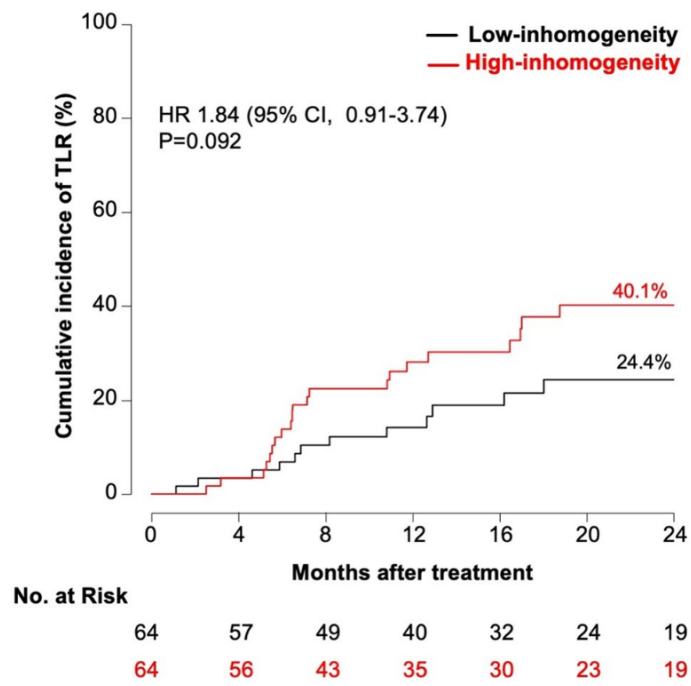


Abbildung 10: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz der Zielläsion-Revaskularisierung je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes

CI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio; TLR=Zielläsion-Revaskularisation

Tabelle 4: Biomarkerwerte je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes und/oder Behandlungsmodalität

<b>Kardiale Biomarker-Werte je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes</b>			
	Geringe Inhomogenität N=64	Hohe Inhomogenität N=64	p-Wert
Ausgangswert hs-cTnT, ng/L	10.0 [7.0-18.2]	11.5 [8.0-18.0]	0.697
Höchstwert des hs-cTnT nach dem Verfahren, ng/L	40.5 [23.5-99.8]	40.5 [23.2-80.2]	0.728
Delta hs-cTnT, ng/L	28.0 [12.0-65.8]	25.5 [9.8-65.0]	0.355
Schwere PMI	20 (31.2%)	20 (31.2%)	1.000
Ausgangswert CK-MB, U/l	14.9 [11.2-17.4]	15.3 [12.4-18.0]	0.416
Höchstwert nach dem Eingriff CK-MB, U/l	14.5 [11.2-20.1]	14.4 [12.3-18.7]	0.684
Delta CK-MB, U/l	-0.2 [-2.9-3.4]	-0.1 [-1.80-2.6]	0.562
<b>Kardiale Biomarker-Werte je nach Behandlungsmodalität</b>			
	Medikamentenbeschichteter Ballon N=83	Medikamentenfreisetzender Stent N=45	p-Wert
Ausgangswert hs-cTnT, ng/L	10.0 [7.0-18.5]	12.0 [8.0-18.0]	0.288
Höchstwert des hs-cTnT nach dem Verfahren, ng/L	39.0 [22.5-79.0]	46.0 [24.0-99.0]	0.445
Delta hs-cTnT, ng/L	27.0 [10.0-64.0]	28.0 [11.0-73.0]	0.795
Schwere PMI	24 (28.9%)	16 (35.6%)	0.566
Ausgangswert CK-MB, U/l	15.2 [11.6-17.7]	14.5 [11.7-17.9]	0.853
Höchstwert nach dem Eingriff CK-MB, U/l	14.4 [12.3-18.3]	14.5 [11.4-21.4]	0.882
Delta CK-MB, U/l	0.0 [-1.8-2.8]	-0.6 [-2.7-3.0]	0.653

<b>Kardiale Biomarker-Werte entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der mit einem medikamentenbeschichteten Ballon behandelten Untergruppe</b>			
	Geringe Inhomogenität N=38	Hohe Inhomogenität N=45	p-Wert
Ausgangswert hs-cTnT, ng/L	9.5 [7.0-23.5]	10.0 [7.0-14.0]	0.985
Höchstwert des hs-cTnT nach dem Verfahren, ng/L	44.0 [26.5-113.0]	30.0 [20.0-66.0]	0.075
Delta hs-cTnT, ng/L	31.0 [18.2-82.2]	18.0 [9.0-55.0]	0.031
Schwere PMI	13 (34.2%)	11 (24.4%)	0.462
Ausgangswert CK-MB, U/l	15.2 [11.7-17.5]	15.3 [11.9-17.8]	0.936
Höchstwert nach dem Eingriff CK-MB, U/l	14.6 [12.1-20.6]	14.4 [12.4-17.5]	0.731
Delta CK-MB, U/l	0.0 [-2.6-3.4]	-0.10 [-1.7-2.3]	0.842
<b>Kardiale Biomarker-Werte je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der mit einem medikamentenfreisetzenden Stent behandelten Untergruppe</b>			
	Geringe Inhomogenität N=26	Hohe Inhomogenität N=19	p-value
Ausgangswert hs-cTnT, ng/L	11.5 [8.0-15.5]	13.0 [8.5-21.5]	0.295
Höchstwert des hs-cTnT nach dem Verfahren, ng/L	33.5 [22.0-73.0]	73.0 [33.0-130.0]	0.061
Delta hs-cTnT, ng/L	19.0 [11.0-56.2]	48.0 [17.5-96.0]	0.215
Schwere PMI	7 (26.9%)	9 (47.4%)	0.271
Ausgangswert CK-MB, U/l	14.5 [11.0-15.4]	15.4 [12.7-20.2]	0.278
Höchstwert nach dem Eingriff CK-MB, U/l	13.6 [10.9-18.9]	16.2 [11.7-22.9]	0.242
Delta CK-MB, U/l	-1.0 [-4.1-2.2]	0.2 [-1.9-3.2]	0.304

<b>Kardiale Biomarker-Werte in der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität, entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose</b>			
	Geringe Neoatherosklerose N=33	Hohe Neoatherosklerose N=31	p-Wert
Ausgangswert hs-cTnT, ng/L	12.0 [8.0-19.0]	9.0 [6.0-14.0]	0.049
Höchstwert des hs-cTnT nach dem Verfahren, ng/L	33.0 [26.0-97.0]	47.0 [22.5-75.5]	0.989
Delta hs-cTnT, ng/L	15.0 [6.0-73.0]	31.0 [14.5-57.5]	0.295
Schwere PMI	15.3 [12.4-17.4]	15.2 [12.5-18.6]	0.697
Ausgangswert CK-MB, U/l	14.5 [12.4-19.3]	14.4 [11.6-18.3]	0.693
Höchstwert nach dem Eingriff CK-MB, U/l	-0.1 [-1.8-3.4]	-0.0 [-1.7-1.2]	0.673



## 6 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen: (1) Die Inzidenz von PMI nach PCI bei ISR ist hoch und weitgehend vergleichbar mit der Inzidenz von PMI nach PCI in nativen Gefäßen; (2) es bestand kein Zusammenhang zwischen zunehmender neointimaler Inhomogenität und dem Auftreten von PMI; (3) innerhalb der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität hatten neoatherosklerotische Veränderungen keinen Einfluss auf das Auftreten von PMI; (4) das Auftreten von PMI wurde nicht durch die Behandlungsmodalität (DCB oder DES) von ISR-Läsionen beeinflusst.

Über PMI wurde bei einem hohen Anteil von Patienten nach ansonsten ereignislosen PCI-Verfahren bei stabiler KHK berichtet [5-9]. Die Inzidenz der PMI variiert jedoch erheblich, je nachdem, welcher kardiale Biomarker und welche Definition verwendet wird. Obwohl es einen starken und unabhängigen Zusammenhang zwischen den kardialen Ausgangswerten und der Mortalität gibt, bietet die PCI-bedingte hs-TnT-Erhöhung keine prognostischen Informationen, die über die Ausgangswerte hinausgehen [8, 11]. Die Rolle der CK-MB-Konzentration wurde aufgrund ihrer geringen Sensitivität eingeschränkter und in den letzten Jahren allmählich durch hs-TnT ersetzt [89]. Darüber hinaus ist die prognostische Relevanz der PMI aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse Gegenstand anhaltender Kontroversen [5, 6, 8, 9, 11], und die Cutoff-Werte für die Definition der PMI basieren meist auf Konsensmeinungen von Experten [7, 90]. Auf der Grundlage der Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Poolanalyse auf Patientenebene (PMI-Inzidenz nach dem 4. UDMI von 52,8 und 79,8 % bei Beschränkung auf hs-cTn) [9] wurde in einem aktuellen Konsensdokument eine Unterteilung in prognostisch relevante, schwere PMI und leichte PMI vorgenommen [10]. Unter Verwendung dieser Definition betrug die Inzidenz der hs-cTnT-basierten, schweren PMI in der vorliegenden Studie  $\approx 30\%$ , was das relevante Auftreten von PMI nicht nur in nativen Gefäßen, sondern auch bei ISR-PCI bestätigt (Abb. 4).

Die Zahl der Studien, die neointimale Gewebemerkmale und das Auftreten von PMI im Rahmen einer PCI bei ISR untersucht haben, ist äußerst eingeschränkt [14, 15]. Kimura et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen den neointimalen Gewebemerkmale mittels OCT sowie Koronarangiographie (CAS) und dem Auftreten einer PMI bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, die sich einer ISR-PCI unterzogen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass das Auftreten von Atheromatose mittels CAS ein unabhängiger Prädiktor für

PMI ist und weiter mit dem Fortschreiten der Neoatherosklerose korreliert [15]. Die Autoren berichteten über eine dünnere fibröse Kappe und eine höhere Inzidenz von Fibroatheromen mit dünner Kappe in Läsionen mit PMI im Vergleich zu solchen ohne PMI. In der multivariaten Analyse korrelierte jedoch nur das atheromatöse Erscheinungsbild bei der Koronarangiographie unabhängig mit der PMI. Die Mechanismen, die zu diesen Ergebnissen führen, könnten durch die fragile Struktur der Läsionen (mit lipidreicher Neointima, TCFA oder neointimalem Zerreißmaterial) erklärt werden, die während der PCI leicht zerstört werden und anschließend durch distale Embolisierung und mikrovaskuläre Beeinträchtigung PMI verursachen.

Lee et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PMI (definiert als CK-MB > 99. Perzentil-URL) und optischen Charakteristika des neointimalen Gewebes bei 125 Patienten, die sich wegen ISR einer PCI unterzogen. In dieser Studie war die Inzidenz der post-PCI CK-MB-Erhöhung bei Patienten mit Neoatherosklerose höher als bei Patienten ohne Neoatherosklerose (34.2 % vs. 8.0 %). Die Autoren fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Ausprägung von neoatherosklerotischen Veränderungen sowie dünnhäutigem Fibroatheroma und dem Auftreten von PMI.[14].

Im Gegensatz zu unserer vorliegenden Studie, in der eine detaillierte, Quadranten-basierte Multi-Frame-Charakterisierung der Neointima mit systematischen prä- und postprozeduralen hs-cTnT-Messungen kombiniert wurde, konnten wir keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten leichter oder schwerer PMI zwischen Patienten mit hoher und geringer neointimaler Inhomogenität feststellen. Außerdem hatte eine zunehmende Ausprägung neoatherosklerotischer Veränderungen keinen Einfluss auf das Auftreten von PMI. Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie war das Fehlen signifikanter Unterschiede beim Auftreten von PMI nach der ISR-Behandlung mit DCB im Vergleich zur Behandlung mit DES. In der Tat könnte die DCB-Angioplastie mit dem Risiko einer distalen Embolisation der Ballonbeschichtung, bestehend aus antirestenotischem Medikament und hydrophilem Hilfsstoff, verbunden sein [20]. Bei der Untersuchung von nachgeschalteten mikrovaskulären Betten in präklinischen Studien wurde gelegentlich eine distale Embolisation von Mikropartikeln der Matrixbeschichtung festgestellt. In einer früheren Studie unserer Gruppe wurde jedoch kein Unterschied in der mit hs-TnT bewerteten subklinischen Myokardnekrose zwischen der Behandlungstherapie mit DCB, DES und Ballonangioplastie festgestellt [91]. Unsere Ergebnisse zeigten übereinstimmend, dass das

aus dem OCT abgeleitete neointimale Gewebemuster in Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität keinen relevanten Unterschied in das Auftreten von PMI unter Verwendung der beiden kardialen Marker hs-TnT und CK-MB zeigte. Zudem sprechen diese Ergebnisse für die Sicherheit der DCB-Behandlung bei ISR.

## **6.1 Stärke und Limitationen**

Die Stärken dieser Arbeit sind folgende: erstens erfolgte eine detaillierte Quadranten-basierte Multiframe-Charakterisierung des neointimalen Gewebes mittels OCT für jede ISR-Läsion. Zweitens wird die störende Wirkung von Ausgangswerten durch die Verwendung von Delta-Troponin oder Delta-CKMB anstatt nur des Höchstwertes als Biomarker für den prozedurbedingten Biomarkeranstieg vermieden. Einige Einschränkungen der vorliegenden Arbeit sind zu erwähnen. Erstens handelte es sich um eine retrospektive Studie, so dass es bei der Entscheidung zur Durchführung der intravaskulären Bildgebung zu einer auswahlbedingten Verzerrung gekommen sein könnte. Zweitens könnte eine weitere Beeinträchtigung durch die vom Operateur gewählte Behandlungswahl eingeführt worden sein. Drittens war diese Studie nicht geeignet, um Mortalitätsunterschiede in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer PMI festzustellen.

## **7 Schlussfolgerungen**

Bei Patienten, die sich wegen ISR einer PCI unterzogen, gab es keinen Zusammenhang zwischen zunehmender neointimaler Inhomogenität oder zunehmenden neoatherosklerotischen Veränderungen und dem Auftreten von PMI. Das Auftreten von PMI wurde nicht durch die Behandlungsmodalität (DCB vs. DES) der ISR-Läsionen beeinflusst. Dieses Ergebnis spricht für die Sicherheit der DCB-Behandlung bei ISR.

## 8 Zusammenfassung

Intravaskuläre Bildgebungsstudien bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) an nativen Gefäßen haben einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein lipidreicher Plaques oder großer nekrotischer Kerne und dem Auftreten der periprozeduralen Myokardschädigung (PMI) gezeigt. Es gibt jedoch nur wenige Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen neointimalen Gewebemerkmale und PMI nach PCI von Läsionen mit In-Stent-Restenose (ISR). Die Behandlungsmodalität der ISR, entweder mit einem medikamentenbeschichteten Ballon (DCB) oder einem medikamentenfreisetzenden Stent (DES), könnte einen weiteren Mechanismus darstellen, der die PMI im Rahmen einer ISR-PCI beeinflusst.

In dieser Arbeit wurden Patienten (n=128) aus der Abteilung für Kardiologie des Deutschen Herzzentrums München aufgenommen, die normale oder stabile/abnehmende Ausgangswerte von Troponin T und Kreatinkinase-Myokardbande aufwiesen und nach der Behandlung der ISR mit DES oder DCB mittels intravaskulärer OCT untersucht wurden.

Bei ISR-Läsionen ermöglicht die OCT eine detaillierte Charakterisierung morphologischer Veränderungen des neointimalen Gewebes. Das neointimale Gewebe wurde als homogen oder inhomogen kategorisiert, wobei die letztere Kategorie heterogene, geschichtete oder neoatherosklerotische Veränderungen umfasst.

Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der neointimalen Inhomogenität oder der Ausprägung neoatherosklerotischer Veränderungen und dem Auftreten von PMI. Trotz des Hinweises auf eine distale partikuläre Embolisation der DCB-Matrixbeschichtung in präklinischen Studien hatte die Behandlungsmodalität der ISR (DCB- oder DES) keinen Einfluss auf das Auftreten von PMI, was die Sicherheit der DCB-Angioplastie für die Behandlung der ISR unterstützt. Größere und prospektive Studien sollten in Zukunft durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

## Summary

Intravascular imaging studies of percutaneous coronary interventions (PCI) on native vessels have shown an association between the presence of lipid-rich plaques or large necrotic cores and the incidence of periprocedural myocardial injury (PMI). However, there is limited evidence on the association between neointimal tissue characteristics and PMI after PCI of lesions with in-stent restenosis (ISR). The treatment modality of ISR with either a drug-eluting balloon (DCB) or a drug-eluting stent (DES) may represent another mechanism influencing PMI in the setting of ISR-PCI.

In this work, patients (n=128) from the Department of Cardiology, in German Heart Center Munich, who had normal or stable/decreasing baseline troponin T and CK-MB and were examined by intravascular OCT after treatment of ISR with DES or DCB were included.

In ISR lesions, OCT allows detailed characterization of morphological changes in the neointimal tissue. Neointimal tissue was categorized as homogeneous or inhomogeneous, with the latter category including heterogeneous, stratified, or neoatherosclerotic changes. Our results showed no significant association between degree of neointimal inhomogeneity or expression of neoatherosclerotic changes and PMI occurrence. Despite evidence of distal particulate embolization of DCB matrix coating in preclinical studies, the treatment modality of ISR (DCB or DES) did not impact the occurrence of PMI. These findings provide further support for the safety of DCB angioplasty for the treatment of ISR. Future larger and prospective studies should be performed to confirm our findings.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina, and B. Cortese, "Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment," (in eng), *J Thorac Dis*, vol. 8, no. 10, pp. E1150-e1162, Oct 2016, doi: 10.21037/jtd.2016.10.93.
- [2] R. A. Byrne, M. Joner, and A. Kastrati, "Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 36, no. 47, pp. 3320-31, Dec 14 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.
- [3] I. D. Moussa *et al.*, "Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States," *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no. 13, pp. 1521-1531, Sep 29 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.002.
- [4] F. J. Neumann *et al.*, "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 2, pp. 87-165, Jan 7 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [5] G. Ndrepepa *et al.*, "High-Sensitivity Troponin T and Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention," *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 21, pp. 2259-2268, Nov 29 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.059.
- [6] M. Zeitouni *et al.*, "Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting," *Eur Heart J*, vol. 39, no. 13, pp. 1100-1109, Apr 1 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx799.
- [7] K. Thygesen *et al.*, "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)," *Circulation*, vol. 138, no. 20, pp. e618-e651, Nov 13 2018, doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
- [8] H. M. Garcia-Garcia *et al.*, "Impact of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevation on Mortality Following Elective Percutaneous Coronary Intervention," (in eng), *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 12, no. 19, pp. 1954-1962, Oct 14 2019, doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.014.
- [9] J. Silvain *et al.*, "Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data," *Eur Heart J*, vol. 42, no. 4, pp. 323-334, Jan 21 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa885.
- [10] H. Bulluck *et al.*, "Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)," *Eur Heart J*, vol. 42, no. 27, pp. 2630-2642, Jul 15 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab271.
- [11] G. Ndrepepa *et al.*, "Prognostic Value of High-sensitivity Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease," (in eng spa), *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 69, no. 8, pp. 746-53, Aug 2016, doi: 10.1016/j.rec.2016.04.002.

- [12] T. Lee *et al.*, "Impact of coronary plaque morphology assessed by optical coherence tomography on cardiac troponin elevation in patients with elective stent implantation," *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 4, no. 4, pp. 378-86, Aug 2011, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962506.
- [13] M. Hoshino *et al.*, "Multimodality coronary imaging to predict periprocedural myocardial necrosis after an elective percutaneous coronary intervention," *Coron Artery Dis*, vol. 29, no. 3, pp. 237-245, May 2018, doi: 10.1097/MCA.0000000000000595.
- [14] S. Y. Lee *et al.*, "Optical coherence tomography-based predictors for creatine kinase-myocardial band elevation after elective percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 85, no. 4, pp. 564-72, Mar 2015, doi: 10.1002/ccd.25643.
- [15] S. Kimura *et al.*, "Impact of optical coherence tomography- and coronary angiography-assessed neointimal tissue characteristics on occurrence of periprocedural myonecrosis in patients with in-stent restenosis," (in eng), *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 32, no. 10, pp. 1483-94, Oct 2016, doi: 10.1007/s10554-016-0941-x.
- [16] S. Kufner, E. Xhepa, C. Lutter, S. Cassese, and M. Joner, "Optical coherence tomography in drug-eluting stent restenosis: a technique in need of a strategy," (in eng), *Minerva Cardioangiol*, vol. 65, no. 1, pp. 61-67, Feb 2017, doi: 10.23736/s0026-4725.16.04241-9.
- [17] N. Gonzalo *et al.*, "Optical coherence tomography patterns of stent restenosis," (in eng), *Am Heart J*, vol. 158, no. 2, pp. 284-93, Aug 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004.
- [18] C. Lutter *et al.*, "Histopathological Differential Diagnosis of Optical Coherence Tomographic Image Interpretation After Stenting," (in eng), *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 9, no. 24, pp. 2511-2523, Dec 26 2016, doi: 10.1016/j.jcin.2016.09.016.
- [19] E. Xhepa *et al.*, "Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent restenosis," (in eng), *Clin Res Cardiol*, vol. 108, no. 9, pp. 1059-1068, Sep 2019, doi: 10.1007/s00392-019-01439-5.
- [20] R. A. Byrne, M. Joner, F. Alfonso, and A. Kastrati, "Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease," (in eng), *Nat Rev Cardiol*, vol. 11, no. 1, pp. 13-23, Jan 2014, doi: 10.1038/nrcardio.2013.165.
- [21] "Statistisches Bundesamt," ed. Wiesbaden, 2020.
- [22] Baretton, *Pathologie*. Elsevier Urban und Fischer, 2008, p. 495.
- [23] J. P. Collet *et al.*, "2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation," (in eng), *Eur Heart J*, Aug 29 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- [24] F. J. Neumann *et al.*, "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization," (in eng), *EuroIntervention*, vol. 14, no. 14, pp. 1435-1534, Feb 20 2019, doi: 10.4244/eijy19m01\_01.
- [25] R. Dietz and B. Rauch, "[Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of

- Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery],\" (in ger), *Z Kardiol*, vol. 92, no. 6, pp. 501-21, Jun 2003. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefässchirurgie (DGTHG).
- [26] A. Gruntzig, \"Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis,\" (in eng), *Lancet*, vol. 1, no. 8058, p. 263, Feb 4 1978, doi: 10.1016/s0140-6736(78)90500-7.
- [27] K. M. Kent *et al.*, \"Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute,\" (in eng), *Am J Cardiol*, vol. 49, no. 8, pp. 2011-20, Jun 1982, doi: 10.1016/0002-9149(82)90223-5.
- [28] L. T. Newsome, M. A. Kutcher, and R. L. Royster, \"Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention,\" (in eng), *Anesth Analg*, vol. 107, no. 2, pp. 552-69, Aug 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e3181732049.
- [29] R. A. Schatz, J. C. Palmaz, F. O. Tio, F. Garcia, O. Garcia, and S. R. Reuter, \"Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog,\" (in eng), *Circulation*, vol. 76, no. 2, pp. 450-7, Aug 1987, doi: 10.1161/01.cir.76.2.450.
- [30] P. W. Serruys *et al.*, \"A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group,\" (in eng), *N Engl J Med*, vol. 331, no. 8, pp. 489-95, Aug 25 1994, doi: 10.1056/nejm199408253310801.
- [31] D. L. Fischman *et al.*, \"A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators,\" (in eng), *N Engl J Med*, vol. 331, no. 8, pp. 496-501, Aug 25 1994, doi: 10.1056/nejm199408253310802.
- [32] R. Hoffmann and G. S. Mintz, \"Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention,\" (in eng), *Eur Heart J*, vol. 21, no. 21, pp. 1739-49, Nov 2000, doi: 10.1053/euhj.2000.2153.
- [33] R. Mehran *et al.*, \"Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome,\" (in eng), *Circulation*, vol. 100, no. 18, pp. 1872-8, Nov 2 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872.
- [34] J. Thyberg, U. Hedin, M. Sjölund, L. Palmberg, and B. A. Bottger, \"Regulation of differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells,\" (in eng), *Arteriosclerosis*, vol. 10, no. 6, pp. 966-90, Nov-Dec 1990, doi: 10.1161/01.atv.10.6.966.
- [35] P. Libby, D. Schwartz, E. Brogi, H. Tanaka, and S. K. Clinton, \"A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression,\" (in eng), *Circulation*, vol. 86, no. 6 Suppl, pp. Iii47-52, Dec 1992.
- [36] T. Kume *et al.*, \"Visualization of neointima formation by optical coherence tomography,\" (in eng), *Int Heart J*, vol. 46, no. 6, pp. 1133-6, Nov 2005, doi: 10.1536/ihj.46.1133.



- [37] H. Nagai, H. Ishibashi-Ueda, and K. Fujii, "Histology of highly echolucent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stent restenosis," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 75, no. 6, pp. 961-3, May 1 2010, doi: 10.1002/ccd.22267.
- [38] G. Nakazawa *et al.*, "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, no. 11, pp. 1314-22, Mar 15 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
- [39] M. Takano *et al.*, "Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no. 1, pp. 26-32, Dec 29 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.032.
- [40] J. Hou *et al.*, "Development of lipid-rich plaque inside bare metal stent: possible mechanism of late stent thrombosis? An optical coherence tomography study," (in eng), *Heart*, vol. 96, no. 15, pp. 1187-90, Aug 2010, doi: 10.1136/hrt.2010.194381.
- [41] G. D. Dangas, B. E. Claessen, A. Caixeta, E. A. Sanidas, G. S. Mintz, and R. Mehran, "In-stent restenosis in the drug-eluting stent era," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 56, no. 23, pp. 1897-907, Nov 30 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028.
- [42] D. Sun, Y. Zheng, T. Yin, C. Tang, Q. Yu, and G. Wang, "Coronary drug-eluting stents: from design optimization to newer strategies," (in eng), *J Biomed Mater Res A*, vol. 102, no. 5, pp. 1625-40, May 2014, doi: 10.1002/jbm.a.34806.
- [43] A. Abizaid, "Sirolimus-eluting coronary stents: a review," (in eng), *Vasc Health Risk Manag*, vol. 3, no. 2, pp. 191-201, 2007, doi: 10.2147/vhrm.2007.3.2.191.
- [44] N. Kukreja, Y. Onuma, J. Daemen, and P. W. Serruys, "The future of drug-eluting stents," (in eng), *Pharmacol Res*, vol. 57, no. 3, pp. 171-80, Mar 2008, doi: 10.1016/j.phrs.2008.01.012.
- [45] A. Kastrati, "Drug for a while, polymer for life: Is it a good solution?," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 71, no. 3, pp. 340-1, Feb 15 2008, doi: 10.1002/ccd.21491.
- [46] T. F. Lüscher *et al.*, "Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications," (in eng), *Circulation*, vol. 115, no. 8, pp. 1051-8, Feb 27 2007, doi: 10.1161/circulationaha.106.675934.
- [47] E. Camenzind, P. G. Steg, and W. Wijns, "Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern," (in eng), *Circulation*, vol. 115, no. 11, pp. 1440-55; discussion 1455, Mar 20 2007, doi: 10.1161/circulationaha.106.666800.
- [48] T. Simard, B. Hibbert, F. D. Ramirez, M. Froeschl, Y. X. Chen, and E. R. O'Brien, "The evolution of coronary stents: a brief review," (in eng), *Can J Cardiol*, vol. 30, no. 1, pp. 35-45, Jan 2014, doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.012.
- [49] M. Joner *et al.*, "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, no. 1, pp. 193-202, Jul 4 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042.

- [50] Y. Luo, S. O. Marx, H. Kiyokawa, A. Koff, J. Massagué, and A. R. Marks, "Rapamycin resistance tied to defective regulation of p27Kip1," (in eng), *Mol Cell Biol*, vol. 16, no. 12, pp. 6744-51, Dec 1996, doi: 10.1128/mcb.16.12.6744.
- [51] J. E. Sousa, P. W. Serruys, and M. A. Costa, "New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I," (in eng), *Circulation*, vol. 107, no. 17, pp. 2274-9, May 6 2003, doi: 10.1161/01.Cir.0000069330.41022.90.
- [52] C. M. Matter *et al.*, "Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells," (in eng), *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 48, no. 6, pp. 286-92, Dec 2006, doi: 10.1097/01.fjc.0000248233.22570.8b.
- [53] B. E. Stähli *et al.*, "Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation," (in eng), *Circ Res*, vol. 99, no. 2, pp. 149-55, Jul 21 2006, doi: 10.1161/01.RES.0000233379.92010.fd.
- [54] T. Htay and M. W. Liu, "Drug-eluting stent: a review and update," (in eng), *Vasc Health Risk Manag*, vol. 1, no. 4, pp. 263-76, 2005, doi: 10.2147/vhrm.2005.1.4.263.
- [55] L. Räber *et al.*, "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," (in eng), *Circulation*, vol. 123, no. 24, pp. 2819-28, 6 p following 2828, Jun 21 2011, doi: 10.1161/circulationaha.110.004762.
- [56] B. Cortese and A. Bertolotti, "Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: a comprehensive review of preclinical and clinical data," (in eng), *Int J Cardiol*, vol. 161, no. 1, pp. 4-12, Nov 1 2012, doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.855.
- [57] B. Cortese *et al.*, "Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 83, no. 3, pp. 427-35, Feb 15 2014, doi: 10.1002/ccd.25149.
- [58] W. A. Gray and J. F. Granada, "Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis," (in eng), *Circulation*, vol. 121, no. 24, pp. 2672-80, Jun 22 2010, doi: 10.1161/circulationaha.110.936922.
- [59] S. Windecker *et al.*, "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 35, no. 37, pp. 2541-619, Oct 1 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [60] G. C. Siontis *et al.*, "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis," *Lancet*, vol. 386, no. 9994, pp. 655-64, Aug 15 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60657-2.
- [61] E. Xhepa *et al.*, "Clinical outcomes by optical characteristics of neointima and treatment modality in patients with coronary in-stent restenosis," (in eng), *EuroIntervention*, Sep 8 2020, doi: 10.4244/eij-d-20-00662.
- [62] K. Yahagi *et al.*, "Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis," (in eng), *Nat Rev Cardiol*, vol. 13, no. 2, pp. 79-98, Feb 2016, doi: 10.1038/nrcardio.2015.164.

- [63] F. Otsuka *et al.*, "Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 36, no. 32, pp. 2147-59, Aug 21 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv205.
- [64] D. Huang *et al.*, "Optical coherence tomography," (in eng), *Science*, vol. 254, no. 5035, pp. 1178-81, Nov 22 1991, doi: 10.1126/science.1957169.
- [65] M. E. Brezinski *et al.*, "Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography," (in eng), *Am J Cardiol*, vol. 77, no. 1, pp. 92-3, Jan 1 1996, doi: 10.1016/s0002-9149(97)89143-6.
- [66] T. Kume *et al.*, "Assessment of coronary intima--media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound," (in eng), *Circ J*, vol. 69, no. 8, pp. 903-7, Aug 2005, doi: 10.1253/circj.69.903.
- [67] Demtröder, *Experimentalphysik 2, Elektrizität und Optik*. Springer-Verlag, Berlin, 2004.
- [68] G. J. Tearney *et al.*, "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," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 59, no. 12, pp. 1058-72, Mar 20 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.
- [69] H. G. Bezerra, M. A. Costa, G. Guagliumi, A. M. Rollins, and D. I. Simon, "Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications," (in eng), *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 2, no. 11, pp. 1035-46, Nov 2009, doi: 10.1016/j.jcin.2009.06.019.
- [70] H. C. Lowe, J. Narula, J. G. Fujimoto, and I. K. Jang, "Intracoronary optical diagnostics current status, limitations, and potential," (in eng), *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 4, no. 12, pp. 1257-70, Dec 2011, doi: 10.1016/j.jcin.2011.08.015.
- [71] F. Prati *et al.*, "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," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 31, no. 4, pp. 401-15, Feb 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehp433.
- [72] T. Roleder *et al.*, "The basics of intravascular optical coherence tomography," (in eng), *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, vol. 11, no. 2, pp. 74-83, 2015, doi: 10.5114/pwki.2015.52278.
- [73] H. Yabushita *et al.*, "Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography," (in eng), *Circulation*, vol. 106, no. 13, pp. 1640-5, Sep 24 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
- [74] O. C. Raffel, T. Akasaka, and I. K. Jang, "Cardiac optical coherence tomography," (in eng), *Heart*, vol. 94, no. 9, pp. 1200-10, Sep 2008, doi: 10.1136/hrt.2007.130765.
- [75] T. Kume *et al.*, "Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography," (in eng), *Am Heart J*, vol. 152, no. 4, pp. 755.e1-4, Oct 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2006.06.030.

- [76] F. D. Kolodgie *et al.*, "Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 349, no. 24, pp. 2316-25, Dec 11 2003, doi: 10.1056/NEJMoa035655.
- [77] G. J. Tearney *et al.*, "Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography," (in eng), *Circulation*, vol. 107, no. 1, pp. 113-9, Jan 7 2003, doi: 10.1161/01.cir.0000044384.41037.43.
- [78] A. Maehara, G. S. Mintz, and N. J. Weissman, "Advances in intravascular imaging," (in eng), *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 2, no. 5, pp. 482-90, Oct 2009, doi: 10.1161/circinterventions.109.868398.
- [79] G. S. Mintz *et al.*, "American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 37, no. 5, pp. 1478-92, Apr 2001, doi: 10.1016/s0735-1097(01)01175-5.
- [80] E. Regar *et al.*, "Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries," (in eng), *Am Heart J*, vol. 139, no. 4, pp. 632-7, Apr 2000, doi: 10.1016/s0002-8703(00)90040-1.
- [81] L. Räber *et al.*, "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," (in eng), *EuroIntervention*, vol. 14, no. 6, pp. 656-677, Aug 20 2018, doi: 10.4244/eijy18m06\_01.
- [82] J. Herrmann, "Peri-procedural myocardial injury: 2005 update," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 26, no. 23, pp. 2493-519, Dec 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi455.
- [83] A. Prasad, C. S. Rihal, R. J. Lennon, M. Singh, A. S. Jaffe, and D. R. Holmes, Jr., "Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients," (in eng), *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 1, no. 1, pp. 10-9, Aug 2008, doi: 10.1161/circinterventions.108.765610.
- [84] K. Thygesen *et al.*, "[Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]," (in pol), *Kardiol Pol*, vol. 76, no. 10, pp. 1383-1415, 2018, doi: 10.5603/kp.2018.0203. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).
- [85] G. G. Babu, J. M. Walker, D. M. Yellon, and D. J. Hausenloy, "Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 32, no. 1, pp. 23-31, Jan 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehq393.
- [86] J. P. Ioannidis, E. Karvouni, and D. G. Katritsis, "Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 42, no. 8, pp. 1406-11, Oct 15 2003, doi: 10.1016/s0735-1097(03)01044-1.
- [87] J. F. Saucedo *et al.*, "Long-term clinical events following creatine kinase--myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 35, no. 5, pp. 1134-41, Apr 2000, doi: 10.1016/s0735-1097(00)00513-1.

- [88] N. Nano *et al.*, "Periprocedural myocardial injury according to optical characteristics of neointima and treatment modality of in-stent restenosis," *Clin Res Cardiol*, vol. 111, no. 7, pp. 827-837, Jul 2022, doi: 10.1007/s00392-022-02024-z.
- [89] G. Ndrepepa *et al.*, "Comparative prognostic value of postprocedural creatine kinase myocardial band and high-sensitivity troponin T in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 91, no. 2, pp. 215-223, Feb 1 2018, doi: 10.1002/ccd.27105.
- [90] I. D. Moussa *et al.*, "Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, no. 17, pp. 1563-70, Oct 22 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.720.
- [91] R. Colleran *et al.*, "Changes in high-sensitivity troponin after drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis," (in eng), *EuroIntervention*, vol. 13, no. 8, pp. 962-969, Oct 20 2017, doi: 10.4244/eij-d-16-00939.

## 10 Anhang

Ergänzende Tabelle 1: Klinische Merkmale nach Behandlungsmodalität der In-Stent-Restenose

	Medikamentenbeschichteter Ballon N=83	Medikamentenfreisetzender Stent N=45	p-Wert
Alter, Jahre	67.5±9.8	67.7±10.0	0.945
Geschlecht, männlich	17 (20.5)	6 (13.3)	0.444
Körpermassenindex, kg/ m <sup>2</sup>	28.5 (4.1)	28.4 (4.3)	0.952
Raucher	12 (14.5)	11 (24.4)	0.244
Ex-Raucher	29 (34.9)	14 (31.1)	0.809
Hypercholesterinämie	53 (63.9)	34 (75.6)	0.248
Arterieller Bluthochdruck	81 (97.6)	43 (95.6)	0.612
Diabetes mellitus	40 (48.2)	17 (37.8)	0.344
Orale Therapie	18 (21.7)	14 (31.1)	0.336
Insulin-Therapie	15 (18.1)	2 (4.4)	0.058
Vorherige Koronararterien- Bypass-Operation	15 (18.1)	7 (15.6)	0.908
Vorheriger Myokardinfarkt	42 (50.6)	22 (48.9)	1.000
Klinische Präsentation			0.600
Stumme Ischämie	20 (24.1)	10 (22.2)	
Stabile Angina pectoris	51 (61.4)	31 (68.9)	
Instabile Angina pectoris	12 (14.5)	4 (8.9)	

Anzahl der erkrankten Herzkranzgefäße			0.876
Ein Gefäß	9 (10.8)	5 (11.1)	
Zwei Gefäße	14 (16.9)	9 (20.0)	
Drei Gefäße	60 (72.3)	31 (68.9)	
Mehr-Gefäß-Erkrankung	74 (89.2)	40 (88.9)	1.000
Linksventrikuläre Auswurfraction, %	53.2±8.7	49.5±13.3	0.367

Die Daten werden als Anzahl (%) oder Mittelwert±SD (Standardabweichung) angegeben.

Ergänzende Tabelle 2: Angiografische und verfahrenstechnische Merkmale nach  
Behandlungsmodalität der In-Stent-Restenose

	Medikamentenbeschichteter Ballon N= 83	Medikamentenfreisetzender Stent N= 45	p-Wert
Zielgefäß			0.050
Hauptstamm	2 (2.4)	1 (2.2)	
Ramus interventricularis anterior	33 (39.8)	27 (60.0)	
Ramus circumflexus	25 (30.1)	5 (11.1)	
Arteria coronaria dextra	23 (27.7)	12 (26.7)	
Morphologie der Restenose			0.449
Fokaler Rand	5 (6.0)	2 (4.4)	
Fokaler Kern	43 (51.8)	19 (42.2)	
Multifokal	8 (9.6)	4 (8.9)	
Diffus intrastent	25 (30.1)	16 (35.6)	

Proliferativ	0 (0.0)	2 (4.4)	
Vollständiger Verschuß	2 (2.4)	2 (4.4)	
Index Stent Intervall, Tage	295 [197-1030]	428 [202-2017]	0.277
Liegender Stent-Typ			<0.001
unbeschichteter Stent	3 (3.6)	4 (8.9)	
Medikamentenbeschichteter Stent	74 (89.2)	25 (55.6)	
Bioresorbierbares Gefäßgerüst	1 (1.2)	8 (17.8)	
Unbekannt	5 (6.0)	8 (17.8)	
Ostiale Läsion	24 (28.9)	5 (11.1)	0.038
Bifurkationsläsion	33 (39.8)	11 (24.4)	0.122
Quantitative Koronarangiographie			
Länge der Läsion, mm	12.1±5.6	15.1±7.9	0.027
Durchmesser des Referenzgefäßes, mm	3.0±0.5	3.0±0.5	0.926
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	1.2±0.4	1.1±0.4	0.733
Präprozedurale Durchmesserstenose, %	61.7±12.1	62.9±12.8	0.629
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	2.3±0.4	2.8±0.5	<0.001
Postprozedurale Durchmesserstenose, %	24.3±7.5	12.1±6.1	<0.001
Prädilatation	76 (92.7)	38 (86.4)	0.340
Nominaler Ballondurchmesser, mm	3.3±0.4	3.5±0.7	0.046
Maximaler Ballondruck, atm	15.0±4.4	17.6±4.0	0.001



Die Daten werden als Anzahl (%), Mittelwert±SD (Standardabweichung) oder als Median [25. bis 75. Perzentile] angegeben.

Ergänzende Tabelle 3: Klinische Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose

	Geringe Neoatherosklerose N=33	Hohe Neoatherosklerose N=31	p-Wert
Alter, Jahre	68.4±7.0	68.3±10.6	0.987
Geschlecht, männlich	6 (18.2)	7 (22.6)	0.900
Körpermassenindex, kg/ m <sup>2</sup>	29.1±3.9	27.6±5.1	0.184
Raucher	4 (12.1)	6 (19.4)	0.504
Ex-Raucher	12 (36.4)	11 (35.5)	1.000
Hypercholesterinämie	22 (66.7)	22 (71.0)	0.919
Arterieller Bluthochdruck	33 (100.0)	30 (96.8)	0.484
Diabetes mellitus	14 (42.4)	14 (45.2)	1.000
Orale Therapie	5 (15.2)	11 (35.5)	0.112
Insulin-Therapie	5 (15.2)	1 (3.2)	0.198
Vorherige Koronararterien-Bypass-Operation	8 (24.2)	4 (12.9)	0.400
Vorheriger Myokardinfarkt	19 (57.6)	11 (35.5)	0.129
Klinische Präsentation			0.184
Stumme Ischämie	10 (30.3)	4 (12.9)	
Stabile Angina pectoris	20 (60.6)	25 (80.6)	
Instabile Angina pectoris	3 (9.1)	2 (6.5)	

Anzahl der erkrankten Herzkranzgefäße			0.385
Ein Gefäß	6 (18.2)	2 (6.5)	
Zwei Gefäße	7 (21.2)	6 (19.4)	
Drei Gefäße	20 (60.6)	23 (74.2)	
Mehr-Gefäß-Erkrankung	27 (81.8)	29 (93.5)	0.259
Linksventrikuläre Auswurf- fraktion, %	51.3±11.2	52.7±9.5	0.723

Die Daten werden als Anzahl (%) oder Mittelwert±SD (Standardabweichung) angegeben.

Ergänzende Tabelle 4: Angiografische und verfahrensbezogene Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose

	Geringe Neoatherosklerose N= 33	Hohe Neoatherosklerose N= 31	p-Wert
Zielgefäß			0.702
Hauptstamm	2 (6.1)	1 (3.2)	
Ramus interventricularis anterior	17 (51.5)	13 (41.9)	
Ramus circumflexus	8 (24.2)	11 (35.5)	
Arteria coronaria dextra	6 (18.2)	6 (19.4)	
Morphologie der Restenose			1.000
Fokaler Rand	3 (9.1)	2 (6.5)	
Fokaler Kern	15 (45.5)	15 (48.4)	
Multifokal	1 (3.0)	1 (3.2)	
Diffus intrastent	12 (36.4)	11 (35.5)	

Proliferativ	1 (3.0)	0 (0.0)	
Vollständiger Verschuß	1 (3.0)	2 (6.5)	
Index Stent Intervall, Tage	295 [189-847]	479 [209-1751]	0.196
Liegender Stent-Typ			0.805
unbeschichteter Stent	2 (6.1)	3 (9.7)	
Medikamentenbeschichteter Stent	27 (81.8)	24 (77.4)	
Bioresorbierbares Gefäßgerüst	0 (0.0)	1 (3.2)	
Unbekannt	4 (12.1)	3 (9.7)	
Ostiale Läsion	9 (27.3)	8 (25.8)	1.000
Bifurkationsläsion	13 (39.4)	12 (38.7)	1.000
Quantitative Koronarangiographie			
Länge der Läsion, mm	13.7±6.7	14.2±8.19	0.785
Durchmesser des Referenzgefäßes, mm	2.9±0.5	2.9±0.6	0.635
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	1.1±0.4	1.1±0.4	0.791
Präprozedurale Durchmesserstenose, %	64.3±12.7	62.5±13.6	0.598
Postprozeduraler minimaler Lumendurchmesser, mm	2.4±0.4	2.5±0.6	0.734
Postprozedurale Durchmesserstenose, %	21.2±7.2	19.3±8.5	0.363
Prädilatation	30 (93.8)	26 (86.7)	0.418
Nominaler Ballondurchmesser, mm	3.4±0.5	3.3±0.6	0.425

Maximaler Ballondruck, atm	15.8±4.5	15.9±4.3	0.940
Modalität der Behandlung			0.071
Medikamentenbeschichteter Ballon	27 (81.8)	18 (58.1)	
Medikamentenfreisetzender Stent	6 (18.2)	13 (41.9)	
Maximaler Stentdurchmesser, mm	3.5±0.4	3.4±0.7	0.335
Gesamtlänge des Stents, mm	33.0±16.8	29.2±13.1	0.640
Anzahl der Stents	1.3±0.5	1.1±0.3	0.294
Stent-Typ			0.070
Everolimus-beschichtender Stent	6 (18.2)	10 (32.3)	
Paclitaxel-beschichtender Stent	0 (0.0)	1 (3.2)	
Sirolimus-beschichtender Stent	0 (0.0)	2 (6.5)	

Die Daten werden als Anzahl (%), Mittelwert±SD (Standardabweichung) oder als Median [25. bis 75. Perzentile] angegeben.

Ergänzende Tabelle 5: Optische Kohärenztomographie-Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der Untergruppe, die mit einem medikamentenbeschichteten Ballon behandelt wurde

	Geringe Inhomogenität N=38	Hohe Inhomogenität N=45	p-Wert
Analysierte Bilder	1463	1683	-
Analysierte Streben	14605	16898	-
Mittlere Stentfläche, mm <sup>2</sup>	6.48 (5.05-8.72)	6.64 (5.14-8.10)	0.577
Mittlerer Stentdurchmesser, mm	2.87 (2.53-3.32)	2.90 (2.55-3.20)	0.718
Minimaler Stentdurchmesser, mm	2.74 (2.38-3.15)	2.74 (2.41-3.02)	0.712

Maximaler Stentdurchmesser, mm	3.05 (2.66-3.54)	3.06 (2.68-3.44)	0.723
Mittlere Lumenfläche, mm <sup>2</sup>	4.40 (2.88-6.44)	4.14 (2.97-6.06)	0.508
Mittlerer Lumen-Durchmesser, mm	2.36 (1.91-2.85)	2.29 (1.93-2.77)	0.643
Minimaler Lumen-Durchmesser, mm	2.15 (1.74-2.62)	2.10 (1.75-2.54)	0.706
Maximaler Lumen-Durchmesser, mm	2.58 (2.05-3.12)	2.48 (2.13-3.02)	0.598
Mittlere Flächenstenose, %	30.25 (15.03-46.27)	29.91 (15.36-47.76)	0.834
Neointimale Fläche, mm <sup>2</sup>	1.73 (0.95-3.11)	1.84 (1.00-3.08)	0.889
Mittlere neointimale Dicke, µm	170.0 (80.0-320.0)	170.0 (80.0-300.0)	0.856
Strebenabdeckung, %	92.8	92.0	0.450
Malapposition der Streben, %	0.9	1.5	0.349
Mittlerer Abstand der Malapposition, µm	150.0 (130.0-210.0)	180.0 (130.0-320.0)	0.641

Die Daten werden als Anzahl (%), Mittelwert±SD (Standardabweichung) oder als Median [25. bis 75. Perzentile] angegeben.

Ergänzende Tabelle 6: Optische Kohärenztomographie-Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der Untergruppe, die mit einem medikamentenfreisetzenden Stent behandelt wurde

	Geringe Inhomogenität N=26	Hohe Inhomogenität N=19	p-Wert
Analysierte Bilder	852	492	-
Analysierte Streben	7733	4293	-
Mittlere Stentfläche, mm <sup>2</sup>	6.17 (5.03-7.91)	5.85 (4.50-7.08)	0.117
Mittlerer Stentdurchmesser, mm	2.80 (2.52-3.17)	2.73 (2.39-3.00)	0.128

Minimaler Stentdurchmesser, mm	2.66 (2.37-2.99)	2.59 (2.24-2.85)	0.093
Maximaler Stentdurchmesser, mm	2.92 (2.65-3.33)	2.87 (2.52-3.15)	0.186
Mittlere Lumenfläche, mm <sup>2</sup>	4.38 (3.00-5.98)	3.57 (2.34-4.9)	0.189
Mittlerer Lumen-Durchmesser, mm	2.36 (1.95-2.75)	2.11 (1.71-2.50)	0.199
Minimaler Lumen-Durchmesser, mm	2.19 (1.76-2.53)	1.96 (1.57-2.32)	0.193
Maximaler Lumen-Durchmesser, mm	2.54 (2.14-2.94)	2.30 (1.88-2.76)	0.223
Mittlere Flächenstenose, %	26.02 (12.97-44.03)	35.57 (18.7-54.55)	0.584
Neointimale Fläche, mm <sup>2</sup>	1.56 (0.78-2.64)	1.96 (0.99-2.94)	0.760
Mittlere neointimale Dicke, µm	170.0 (80.0-310.0)	210.0 (110.0-410.0)	0.050
Strebenabdeckung, %	93.6	97.6	<0.001
Malapposition der Streben, %	0.4	0.7	0.791
Mittlerer Abstand der Malapposition, µm	150.0 (130.0-190.0)	200.0 (140.0-240.0)	0.757

Die Daten werden als Anzahl (%), Mittelwert±SD (Standardabweichung) oder als Median [25. bis 75. Perzentile] angegeben.

Ergänzende Tabelle 7: Optische Kohärenztomographie-Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose

	Geringe Inhomogenität N=33	Hohe Inhomogenität N=31	p-Wert
Analysierte Bilder	1209	966	-
Analysierte Streben	11863	9328	-
Mittlere Stentfläche, mm <sup>2</sup>	6.45 (4.91-7.88)	6.41 (5.05-7.76)	0.808
Mittlerer Stentdurchmesser, mm	2.86 (2.50-3.16)	2.85 (2.54-3.14)	0.817

Minimaler Stentdurchmesser, mm	2.70 (2.35-2.98)	2.70 (2.39-2.98)	0.923
Maximaler Stentdurchmesser, mm	3.00 (2.64-3.39)	3.01 (2.67-3.35)	0.733
Mittlere Lumenfläche, mm <sup>2</sup>	4.20 (2.98-6.09)	3.71 (2.71-5.55)	0.197
Mittlerer Lumen-Durchmesser, mm	2.30 (1.94-2.78)	2.17 (1.85-2.65)	0.192
Minimaler Lumen-Durchmesser, mm	2.13 (1.76-2.57)	2.00 (1.66-2.39)	0.160
Maximaler Lumen-Durchmesser, mm	2.49 (2.13-3.01)	2.36 (2.01-2.91)	0.240
Mittlere Flächenstenose, %	26.34 (14.97-44.69)	37.28 (19.38-53.44)	0.168
Neointimale Fläche, mm <sup>2</sup>	1.67 (0.91-2.60)	2.18 (1.12-3.56)	0.115
Mittlere neointimale Dicke, µm	160.0 (80.0-290.0)	200.0 (100.0-360.0)	0.072
Strebenabdeckung, %	92.2	94.4	0.282
Malapposition der Streben, %	1.4	1.3	0.995
Mittlerer Abstand der Malapposition, µm	160.0 (130.0-280.0)	220.0 (150.0-335.0)	0.890

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines OCT-Systems.....	15
Abbildung 2: Bildsequenz im OCT in axialen und longitudinalen Ansichten .....	18
Abbildung 3: Repräsentative Bilder von Befunden der optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit In-Stent-Restenose [61] .....	20
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Inzidenz der leichten und schweren periprozeduralen Myokardschädigung in den Gruppen mit geringer und hoher Inhomogenität.....	25
Abbildung 5: Ablauf der Messungen am Querschnittbild einer BMS-ISR in der rechten Koronararterie (A-F).....	27
Abbildung 6: Kumulative Häufigkeitsverteilungskurven für den Ausgangswert (A), den Höchstwert nach dem Eingriff (B) und die Delta-Konzentration (C) des hochempfindlichen kardialen Troponin T .....	38
Abbildung 7: Kumulative Häufigkeitsverteilungskurven für den Ausgangswert (A), den Höchstwert nach dem Eingriff (B) und die Delta-Konzentration (C) der Kreatinkinase-MB.....	38
Abbildung 8: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz schwerer kardialer Ereignisse entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes.....	39
Abbildung 9: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes .....	39
Abbildung 10: Kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz der Zielläsion-Revaskularisierung je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes .....	40

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes.....	31
Tabelle 2: Angiografische und prozedurale Merkmale gemäß der Charakterisierung des neointimalen Gewebes.....	33



Tabelle 3: Charakteristika der optischen Kohärenztomographie nach dem Ausmaß der Inhomogenität .....	36
--	----

Tabelle 4: Biomarkerwerte je nach Charakterisierung des neointimalen Gewebes und/oder Behandlungsmodalität.....	41
---	----

## **Anhang**

Ergänzende Tabelle 1: Klinische Merkmale nach Behandlungsmodalität der In-Stent-Restenose .....	57
---	----

Ergänzende Tabelle 2: Angiografische und verfahrenstechnische Merkmale nach Behandlungsmodalität der In-Stent-Restenose .....	58
---	----

Ergänzende Tabelle 3: Klinische Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose .....	60
---	----

Ergänzende Tabelle 4: Angiografische und verfahrensbezogene Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose ...	61
---	----

Ergänzende Tabelle 5: Optische Kohärenztomographie-Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der Untergruppe, die mit einem medikamentenbeschichteten Ballon behandelt wurde .....	63
--	----

Ergänzende Tabelle 6: Optische Kohärenztomographie-Merkmale entsprechend der Charakterisierung des neointimalen Gewebes in der Untergruppe, die mit einem medikamentenfreisetzenden Stent behandelt wurde .....	64
---	----

Ergänzende Tabelle 7: Optische Kohärenztomographie-Merkmale der Untergruppe mit hoher neointimaler Inhomogenität entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose.....	65
---	----

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich noch ganz herzlich bei einigen wichtigen Personen bedanken, die direkt oder indirekt zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schunkert, dem Klinikdirektor der Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit meine Dissertation an dieser Klinik zu schreiben.

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des ISAResearch Centers, für die Überlassung des Themas und die wertvollen fachlichen Hinweise und Ratschläge. Seine warme und freundliche Persönlichkeit hat mich ermutigt, in seinem Büro vorbeizuschauen, wann immer ich etwas zu besprechen hatte. Durch die langen und lehrreichen Feedbackgespräche konnte ich erste Einblicke in die klinische Forschung gewinnen. Seine kontinuierliche Unterstützung, Optimismus und Vertrauen waren stets motivierend und erleuchtend.

Herrn Dr. med. Erion Xhepa, dem Betreuer dieser Arbeit, bin ich ganz besonders dankbar für die geduldige Betreuung und Unterstützung bei der Meisterung der praktischen Herausforderungen der wissenschaftlichen Arbeit. Mit kontinuierlichem Engagement, ständiger Ansprechbarkeit und konstruktiver Kritik stand er mir in allen Belangen hilfsbereit und zuverlässig zur Seite.

Ein herzlicher Dank geht auch an meinen Betreuer, Herrn PD. Dr. med. Sebastian Kufner für seine immerzu freundliche Hilfsbereitschaft und fachliche Kompetenz, mit der er uns beim Doktorandentreffen begegnet ist.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stent-/QCAgruppe, die an dieser Studie beteiligt waren, Frau Susanne Pineck, Dr. Himanshu Rai, Dr. Roisin Colleran, Frau Nonni Rifatov und anderen Doktoranden, insbesondere Dr. med. Jola Bresha, für die hilfreiche Unterstützung und die schöne Zeit im Studium. Außerdem möchte ich mich bei allen Patienten dieser Studie bedanken, deren Teilnahme die in dieser Arbeit enthaltene Forschung ermöglicht hat.

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen Eltern, meiner Schwester Jana und insbesondere meinem Partner Stefan für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums danken.