

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Cardiologicum, Hamburg

Prof. Dr. med. M. W. Bergmann

Vaskuläre Heilungsprozesse nach Stentimplantation: OCT-Analyse der Strutapposition und Neointima

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Felix Lesche
aus Karl-Marx-Stadt

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.11.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Martin W. Bergmann

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dirk Westermann

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
FRAGESTELLUNG	9
1 EINLEITUNG	10
1.1 Die koronare Herzerkrankung	10
1.2 Die perkutane Koronarintervention	11
1.2.1 Bare metal stents	12
1.2.2 Drug eluting stents	14
1.2.2.1 Stentplattform	14
1.2.2.2 Polymer	15
1.2.2.3 Wirkstoff.....	15
1.2.3 Erste Generation DES	16
1.2.4 Zweite Generation DES	17
1.2.5 Dritte Generation DES	18
1.2.6 Scaffolds	19
1.2.7 Postimplantationsversorgung.....	20
1.3 Stentthrombose als Spätereignis nach DES-Implantation.....	21
1.3.1 Entstehung und Inzidenz der Stentthrombose.....	21
1.3.2 Einteilung der Stentthrombose.....	23
1.4 Therapie von Spätereignissen	24
1.5 Bildgebung der interventionellen Kardiologie: OCT.....	24
1.6 Quantitative OCT-Auswertung als Surrogatparameter für klinische Spätereignisse? ..	26
1.6.1 Neoarteriosklerose	26
1.6.2 Malapposition	27
2 MATERIAL UND METHODEN	28

2.1	Aufbau des Registers	28
2.2	Technische Grundlagen	29
2.2.1	Physikalische Prinzipien der OCT-Technik.....	29
2.2.2	Aufbau des OCT-Geräts	31
2.3	Durchführung der OCT-Untersuchungen	33
2.3.1	Aufbau der OCT-Bilder	35
2.3.2	Ausschluss von der Analyse	38
2.4	Analyse der OCT-Aufnahmen	39
2.4.1	Durchführung der GSI-Messungen	39
2.4.2	Differenzierung zwischen reifer und unreifer Neointima	47
2.4.3	Ermittlung des Cut-Off-Wertes.....	48
2.4.4	Statistische Auswertung.....	49
3	ERGEBNISSE	51
3.1	Ergebnis der Signalintensität	51
3.2	Vergleich der Neointimastrecke	54
3.3	Vergleich der Untersuchungsgruppen	55
3.3.1	Länge und Durchmesser der Stents	56
3.3.2	Verteilung der Läsionen in den Koronargefäßen	57
3.3.3	Follow-up-Zeitpunkte der Patientengruppen.....	58
3.3.4	Anzahl der Messungen	59
3.4	Verteilung der reifen Neointima im Gefäßverlauf	60
3.5	Klinische Daten der Patientengruppen	62
3.5.1	Klinisches Outcome der Patienten	63
4	DISKUSSION	65
5	ZUSAMMENFASSUNG	84
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	86
7	LITERATURVERZEICHNIS	88

8	DANKSAGUNG	100
9	LEBENS LAUF	101
10	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	104

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiel eines Koronarstents und dessen Implantation.....	13
Abb. 2: Darstellung einer Stenose in der Koronarangiographie.....	13
Abb. 3: Schematischer Aufbau eines DES	15
Abb. 4: Inzidenz der Stentthrombose im zeitlichen Verlauf nach DES-Implantation.....	22
Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Endothelialisierung eines DES und BMS.....	25
Abb. 6: Aufbau des Registers	29
Abb. 7: Aufbau eines Interferometers.....	30
Abb. 8: Vergleich des Auflösungsvermögens von IVUS und OCT	31
Abb. 9: Aufbau des OCT-Geräts.....	32
Abb. 10: Koronarangiographie mit Führungs- und OCT-Katheter sowie <i>Guidewire</i>	34
Abb. 11: Angiographie- und resultierendes OCT-Bild	35
Abb. 12: Übersicht über das OCT-Bild	36
Abb. 13: Aufbau der Gefäßwand.....	37
Abb. 14: Längsschnitt des untersuchten Gefäßbereichs	37
Abb. 15: Struteigenschaften auf dem OCT-Bild	38
Abb. 16: Zum Ausschluss führende OCT-Artefakte.....	39
Abb. 17: Transformation des OCT-Bildes in ein 8-Bit-Format	40
Abb. 18: Größenkalibration des Messbildes.....	41
Abb. 19: Definieren der Messbreite	41
Abb. 20: Kalibration der Farbskala im Messbild	42
Abb. 21: Messung der GSI-Werte der Neointima	43
Abb. 22: Malapposition von Stentstruts.....	44
Abb. 23: Unvollständig bedeckte Struts	44
Abb. 24: Verminderung der Signalintensität bei großer Penetrationstiefe.....	45
Abb. 25: Übersicht über den Ablauf der GSI-Messungen.....	45
Abb. 26: Reife und unreife Neointima auf dem OCT-Bild	48
Abb. 27: Cut-Off-Berechnung anhand von GSI-Daten.....	49
Abb. 28: Ergebnisse der GSI-Messungen nach drei, sechs und neun Monaten	52
Abb. 29: Prozentuale Verteilung der reifen Neointima im Untersuchungszeitraum	53
Abb. 30: Anteil reifer Neointima im Kurzzeit-Follow-up.....	53
Abb. 31: Darstellung der Neointimastrecke innerhalb des Untersuchungszeitraums	54
Abb. 32: Vergleich der Neointimastrecke zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Follow-up	55
Abb. 33: Stentlänge und -durchmesser der Patientengruppen.....	57
Abb. 34: Verteilung der DES in den Koronargefäßen.....	58
Abb. 35: Vergleich der Follow-up-Zeitpunkte beider Patientengruppen	59
Abb. 36: Anzahl der Messungen in den Untersuchungsgruppen	60

Abb. 37: Verteilungsmuster der Neointima in der Gefäßwand eines DES 61
Abb. 38: Aufteilung reifer und unreifer Neointima im Langzeit-Follow-up 62
Abb. 39: Darstellung der Verteilung unreifer Neointima innerhalb der DES 76
Abb. 40: Vergleich des Anteils reifer Neointima bei unterschiedlichen Cut-Off-Werten..... 79

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht der DES-Generationen und Scaffolds 20
Tab. 2: Messwerttabelle mit GSI-Daten eines OCT-Bildes 46
Tab. 3: Messwerttabelle mit GSI-Daten eines analysierten Stents 47
Tab. 4: OCT-Daten der Patientengruppen 56
Tab. 5: Stenteigenschaften der Untersuchungsgruppen 57
Tab. 6: Klinische Patientendaten beider Untersuchungsgruppen 63
Tab. 7: Klinisches Follow-up 12 Monate nach DES-Implantation 64

Fragestellung

Das Auftreten klinischer Ereignisse nach Stentimplantation hat durch die Entwicklung neuer, verbesserter Stentgenerationen entscheidend abgenommen. Jedoch stellen Spät ereignisse weiterhin ein ungelöstes Problem in der Postimplantationsversorgung dar. Hierzu gehören Restenosen, Neoarteriosklerose, Stentfraktur sowie Stentthrombosen (ST). Bei ca. 30 % dieser Ereignisse kommt es im Verlauf zu einem akuten Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) mit der damit assoziierten Mortalität und Morbidität. Hinzu kommt das Risiko einer möglichen Blutung unter dualer Plättchenhemmung nach Stentimplantation. Die Eruiierung von Faktoren, die das Auftreten von klinischen Spät ereignissen erkennen lassen, sowie die Bestimmung einer individualisierten Dauer der dualen Plättchenhemmung sind Gegenstand zahlreicher, aktueller Untersuchungen.

Die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) ist ein invasives Bildgebungsverfahren mit hoher Auflösung, mit der die Endothelialisierung von implantierten Stents in vivo dargestellt werden kann. Durch die Aufarbeitung der Messdaten ist es ebenfalls möglich, zwischen vollständig gereifter und noch unreifer Neointima über den Stents zu unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit werden zwei beschichtete Koronarstents im zeitlichen Verlauf OCT-angiographisch analysiert und mit dem klinischen Outcome der Patienten dieser Arbeit sowie großer randomisierter Studien verglichen.

Die Fragestellung lautet dabei:

- I. Zeigt sich ein Unterschied der beiden beschichteten Stents hinsichtlich des Anteils reifer Neointima?
- II. Korrelieren die OCT-Messdaten repräsentativ mit dem klinischen Outcome der Patienten?
- III. Sind die OCT-Daten Surrogatparameter, die klinische Spät ereignisse frühzeitig erkennen lassen?
- IV. Ist der Cut-Off der GSI-Daten zur Differenzierung zwischen reifer und unreifer Neointima repräsentativ?
- V. Ist eine patientenadaptierte, individualisierte Einnahmedauer der dualen Plättchenhemmung notwendig?

1 Einleitung

In den westlichen Industrienationen sind Herz- und Kreislauferkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache. Etwa 50 % aller Sterbefälle in Europa sind auf Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zurückzuführen (WHO 2012), so auch in Deutschland, wo im Jahr 2015 38,5 % aller Todesfälle durch Erkrankungen des Kreislaufsystems verursacht wurden. Allen voran sind dabei ischämische Veränderungen der Herzkranzgefäße zu nennen, die koronare Herzerkrankung (KHK) (Statistisches Bundesamt 2015).

1.1 Die koronare Herzerkrankung

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien (Ross 1999). Als Atherosklerose bezeichnet man entzündliche Prozesse an der Gefäßwand mit herdförmigen Ablagerungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalzium in der Mediaschicht der Gefäßwand. Diese Vorgänge führen zur Ausbildung eines Atheroms, Plaqueablagerungen und konsekutiv zu einer Lumenverengung (Baretton et al. 2008). Klinische Symptome, die durch ein vermindertes Sauerstoffangebot in den Koronarien ausgelöst werden, treten in der Regel ab einer Gefäßstenose von 75 % auf. Sie äußern sich in Beschwerden wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und ACS. Unter letzterem werden die klinischen Ereignisse einer instabilen Angina pectoris sowie eines akuten Myokardinfarkts zusammengefasst (Roffi et al. 2016).

Die Behandlung der KHK umfasst neben dem Ausschalten und Vermeiden von Risikofaktoren eine symptomatische Therapie bestehend aus medikamentösen, interventionellen sowie ggf. operativen Maßnahmen. Die medikamentöse Therapie dient der Sekundärprophylaxe, wodurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt und im besten Fall blockiert werden soll. Zur Basistherapie gehören dabei Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen, Betablocker und Statine. Zusätzlich wird die KHK mit Nitraten, ACE-Hemmern sowie Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt. Reicht dieser Therapieansatz nicht aus, um die Symptomatik der KHK zu behandeln, bzw. kommt es zur Ausbildung eines ACS, ist eine Revaskularisierung indiziert. Dazu gehören die operative Bypass-Versorgung

(coronary artery bypass graft, CABG) sowie die perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) mit oder ohne Stentimplantation (Roffi et al. 2016).

1.2 Die perkutane Koronarintervention

In den Anfängen der Koronarintervention wurde eine reine Ballonangioplastie durchgeführt, d.h. die Stenose wurde mit einem auf dem Katheter befestigten Ballon lediglich dilatiert. Erstmals wurde der Eingriff der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) von Andreas Grüntzig im Jahre 1977 in Zürich durchgeführt (Gruntzig et al. 1979). Es zeigte sich jedoch, dass aufgedehnte Gefäßabschnitte erneut stenosierten. Durch akutes Recoil, worunter man elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand versteht, und Gefäßwanddissektionen kam es zum Gefäßverschluss innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriff, der einer erneuten notfallmäßigen Intervention bedurfte (Haude et al. 1993, Serruys et al. 1994). Seit dem hat die Subspezialität der interventionellen Kardiologie die Technik zur Erweiterung verengter Herzkranzgefäße stetig verbessert (Heeger et al. 2014, Stone 2014). Dies wird Anhand der nahezu stetig steigenden Anzahl durchgeführter Herzkatheteruntersuchungen verdeutlicht. Wurden 1988 noch 131.407 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland durchgeführt, so waren es 2008 bereits 845.172. In diesem Zeitraum ist die Interventionsquote von 12,88 % auf 35,95 % angestiegen. Bei 89,3 % der im Jahre 2008 durchgeführten Koronarinterventionen handelte es sich um eine Stentimplantation (Buuren 2010). Auch im Jahr 2014 stieg die PCI-Rate um 6 % gegenüber dem Vorjahr an (Kaufmann-Kolle 2015).

Zunächst wurden PCI mit Stentimplantation bei simplen Eingefäßerkrankungen durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, dass auch komplexere Koronarstenosen mit einem Stent versorgt werden können. Die SYNTAX-Studie wurde 2009 veröffentlicht und konnte erstmals belegen, dass die PCI auch bei Patienten mit einfacher Dreifäßerkrankung der Bypass-OP gleichwertig ist. Die Anzahl der Myokardinfarkte und Sterbefälle im Follow-up ein Jahr nach Intervention war dabei in beiden Patientengruppen vergleichbar (Serruys et al. 2009).

Eine erneute Auswertung des klinischen Outcomes der SYNTAX-Studie fünf Jahre nach Intervention analysiert die Rate an schwerwiegenden kardialen sowie zerebrovaskulären Ereignissen (major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE). Dazu gehören sämtliche Myokardinfarkte, Tod jeglicher Genese sowie alle Revaskularisierungen, auch anderer Koronargefäße (Cutlip et al. 2007). Die Studie demonstriert, dass Myokardinfarkte und erneute Revaskularisierungen in der PCI-Gruppe signifikant häufiger vorkommen, wodurch eine signifikant niedrigere MACCE-Rate nach CABG resultiert (Mohr et al. 2013). Die Daten lassen schlussfolgern, dass die operative Bypass-Chirurgie weiterhin die sichere Methode zur dauerhaften Eröffnung verengter Koronargefäße darstellt, vor allem bei komplexen Läsionen. Auch andere aktuelle Studien diskutieren die Sicherheit und das klinische Outcome von PCI und CABG. So kommt die NOBLE-Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Hauptstammstenose von einem CABG profitieren, da die MACCE-Rate fünf Jahre nach operativer Versorgung signifikant geringer ist (Makikallio et al. 2016). Im Gegensatz dazu demonstriert die ebenfalls 2016 veröffentlichte EXCEL-Studie, dass die PCI bei Patienten mit einfacher bzw. mittlerer Komplexität der Stenose gleichwertig gegenüber dem CABG ist. Der primäre Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im Follow-up nach drei Jahren ist zwischen beiden Patientenkollektiven nicht signifikant verschieden (Stone et al. 2016).

1.2.1 Bare metal stents

Die Erkenntnisse über die Problematik der reinen PCTA führten zur Entwicklung von metallischen Gefäßwandstützen, den unbeschichteten Stents (bare metal stent, BMS), die die Gefäße dauerhaft offen halten sollen (siehe Abb. 1). Die elastischen Rückstellkräfte sollen dadurch reduziert und die Dissektionsmembranen nach PTCA komprimiert werden (Sigwart et al. 1987). Im Jahre 1986 wurde erstmals ein unbeschichteter, selbstexpandierender Stent durch Ulrich Sigwart implantiert (Mannebach 1988). Es konnte nachgewiesen werden, dass es nach einer Stentimplantation zu weniger Restenosen und einer geringeren Reinterventionsrate als nach einer PTCA kommt (Serruys et al. 1994).

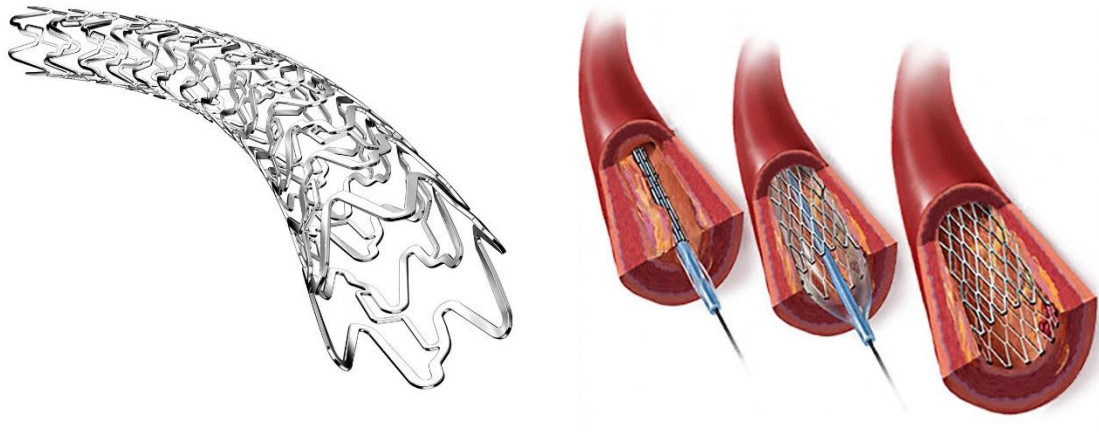


Abb. 1: Beispiel eines Koronarstents und dessen Implantation Links: Entfalteter Koronarstent (MedicalEXPO 2013). Rechts: Schema einer Stentimplantation in vivo mit Hilfe eines Ballonkatheters (Lauber 2015)

Die BENESTENT-Studie konnte erstmalig den Vorteil der BMS gegenüber der reinen PTCA in einem größeren Patientenkollektiv nachweisen. In der Untersuchung kam es im Follow-up sieben Monate nach Stentimplantation zu einer signifikant geringeren angiographischen Restenoserate in der BMS-Gruppe, was zu einem besseren klinischen Outcome führte (Serruys et al. 1994). Gleiche Ergebnisse zeigte die STRESS-Studie, bei der Patienten, die mit einem BMS versorgt worden waren, einen signifikant größeren Gefäßdurchmesser im Follow-up nach sechs Monaten hatten. Auch hier war die Restenoserate signifikant geringer gegenüber der reinen PTCA (Fischman et al. 1994).

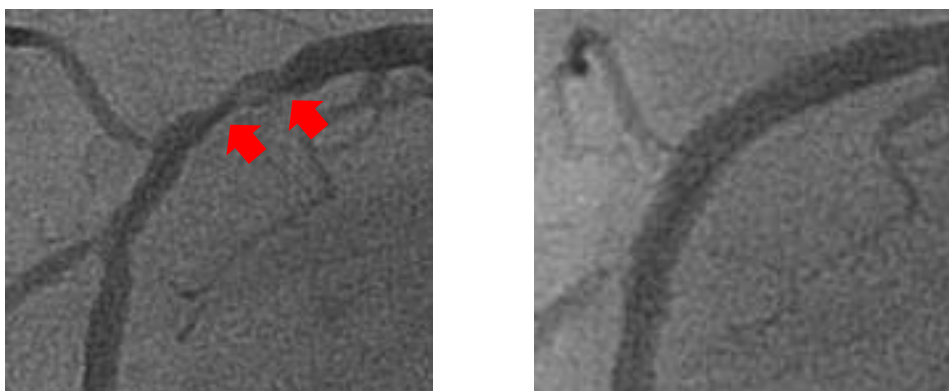


Abb. 2: Darstellung einer Stenose in der Koronarangiographie Links: Koronarstenose an zwei Stellen mit Hilfe von Kontrastmittel sichtbar (Pfeile). Rechts: Nach Stentimplantation ist das Gefäß erneut vollständig eröffnet.

Trotz Unterdrückung der akuten elastischen Rückstellkraft und mechanischer Stabilisierung der Gefäßwand kann es auch nach Implantation von BMS zur Restenose kommen. Durch Verletzungen der Endothelschicht während der Stentimplantation und lokale Entzündungsprozesse werden Oberflächenproteine freigelegt, an die sich Thrombozyten binden können. Es kommt zur Thrombozytenaggregation, Proliferation der Endothelschicht und schließlich zur Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Mediaschicht in die innerste Gefäßwandschicht, der Intima. Über dem Stent entsteht somit eine extrazelluläre Matrix, sogenannte Neointima. Durch eine übermäßige Zunahme der Intimaschicht kommt es zur Lumenverengung und schließlich zur erneuten Restenose des vorher dilatierten Gefäßabschnitts (Kühnl et al. 2006, Tigerstedt et al. 2010). Diese In-Stent-Restenosen treten meist innerhalb von sechs Monaten auf (Cutlip et al. 2002) und äußern sich in über einem Drittel aller Fälle mit Symptomen wie ACS oder stabiler Angina pectoris (Chen et al. 2006).

1.2.2 Drug eluting stents

Medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stent, DES) wurden entwickelt, um lokal einen Wirkstoff zu applizieren, der die übermäßige Neointimabildung nach Stentimplantation hemmt und dadurch die Restenoserate senkt. Sie bestehen in ihrem Aufbau aus drei Komponenten: der Stentplattform, einer Trägersubstanz und dem Medikament (siehe Abb. 3).

1.2.2.1 Stentplattform

Die Stentplattform besteht aus einem Drahtgeflecht, das die Gefäßwand stabilisiert und offen halten soll. Sie besteht meist aus Edelstahl, einer Kobalt-Chrom- oder einer Kobalt-Platin-Legierung. Das Drahtgerüst muss spezifische Anforderungen erfüllen, wie z.B. eine hohe Flexibilität, um den Stent in der Stenose zu platzieren, eine möglichst hohe Radialkraft, um den Stützeffekt innerhalb der Stenose zu gewährleisten, Expandierbarkeit und eine ausreichende Röntgendichte (Sun et al. 2014).

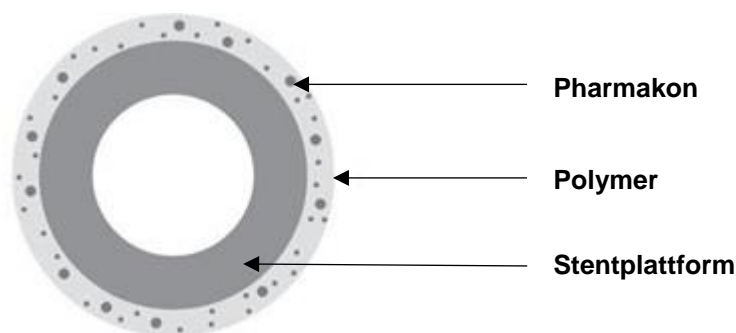


Abb. 3: Schematischer Aufbau eines DES (Abbildung nach Sun et al. 2014)

1.2.2.2 Polymer

Da die Medikamente der DES lipophil sind und somit frei in die Gefäßwand diffundieren, wird eine Trägersubstanz benötigt, die eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe an die Gefäßwand ermöglicht (Abizaid 2007). Der jeweilige Wirkstoff wird mit der Trägersubstanz gemischt und auf die Stentplattform aufgetragen. Die Diffusion durch die Polymerschicht gewährleistet dabei die kontrollierte Freisetzung des Pharmakons. Polymere gehören zur Gruppe der heterogenen Makromoleküle, die aus gleichen oder gleichartigen Monomeren bestehen (Sousa et al. 2003). Man unterscheidet dauerhafte, nicht abbaubare und biodegradierbare Polymere. Vertreter der permanenten Trägersubstanzen sind z.B. Phosphorylcholin und Polyethylen-Vinylacetat. Biodegradierbare Polymere werden nach der Medikamentenfreisetzung vollständig metabolisiert. Vertreter dieser Gruppe sind die Polylactide (Sun et al. 2014).

1.2.2.3 Wirkstoff

Um die übermäßige Neointimabildung zu hemmen, müssen die Medikamente antiproliferativ und migrationshemmend auf die glatten Muskelzellen wirken. Es kann dabei zwischen den Immunsuppressiva und der antineoplastischen Wirkstoffgruppe unterschieden werden. Als Vertreter der Immunsuppressiva ist Sirolimus (Rapamycin) zu nennen. Sirolimus sowie seine Analoga Everolimus und Zotarolimus wirken entzündungshemmend und antiproliferativ. Der Wirkstoff wurde ursprünglich nach Nierentransplantationen verabreicht, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Er wird aus Streptomyceten isoliert und besitzt eine Makrolidstruktur

(Sousa et al. 2003). Die mikrobiologische Wirkung beruht auf einer Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin), woraufhin ein cytokinvermittelter Signaltransduktionsweg unterbrochen wird und sich teilende Zellen beim Übergang von der G1- zur S-Phase im Zellzyklus verharren. Die Zellproliferation kommt somit zum Stillstand (Luo et al. 1996).

Hauptvertreter der antineoplastischen Wirkstoffgruppe ist Paclitaxel. Das Präparat bindet sich an das β -Tubolin des Spindelapparates und stabilisiert es. Dadurch wird der Abbau der Mikrotubuli verhindert, so dass der während der Zellteilung vorhandene Spindelapparat nicht aufgelöst werden kann. Die Zelle geht somit nicht in die nächste Phase des Zellzyklus über (Sousa et al. 2003). Paclitaxel wird ebenfalls zur Behandlung maligner Tumore eingesetzt. Eine Überdosierung des Präparats an der Gefäßwand hat in Tierversuchen zu verzögerten Heilungsprozessen und Entzündungen geführt. Eine kontrollierte Freisetzungskinetik des Wirkstoffs ist nötig, da Paclitaxel ein enges therapeutisches Fenster besitzt (Desai et al. 2006, Abizaid 2007).

1.2.3 Erste Generation DES

Durch die Kombination und Weiterentwicklung der Bestandteile der DES können diese in Gruppen verschiedener Generationen eingeteilt werden (siehe Tab. 1). Vertreter der ersten Generation von DES sind der Sirolimus beschichtete (sirolimus eluting stent, SES) Cypher®-Stent (Cordis, Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA) und der Paclitaxel beschichtete (paclitaxel eluting stent, PES) Taxus®-Stent (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA). Sie bestehen aus einer BMS-Plattform, die mit einem dauerhaften Polymer überzogen ist. Beim PES erfolgt zunächst eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs innerhalb von 48 Stunden, gefolgt von einer reduzierten, längeren PES-Diffusion. Demgegenüber setzt der SES ca. 80 % seines Pharmakons innerhalb von vier Wochen frei (Htay und Liu 2005). SES und PES wurden im Jahr 2003 bzw. 2004 zur medizinischen Nutzung freigegeben (Cassagnol und Saad 2012).

In Studien konnte gezeigt werden, dass es bei der Benutzung von DES zu weniger Reinterventionen nach Stentimplantation als bei BMS kam (Morice et al. 2002,

Moses et al. 2003, Schofer et al. 2003). Die randomisierte Doppelblindstudie SIRIUS verglich den Einsatz eines SES mit dem eines BMS. Die Daten zeigten eine Reduktion der schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiac events, MACE) im Follow-up nach neun Monaten. Das Auftreten einer Restenose sowie die Anzahl an Revaskularisierungen der Zielläsion (target lesion revascularization, TLR) war in der SES-Gruppe signifikant niedriger gegenüber der BMS-Population (Moses et al. 2003). Eine wiederholte Auswertung des Patientenkollektivs nach fünf Jahren zeigte erneut, dass es in der SES-Gruppe zu einer geringeren MACE-Rate kam als in der Gruppe der BMS (Weisz et al. 2009).

Die TAXUS-I-Studie verglich den PES mit einem Patientenkollektiv von BMS nach sechs und zwölf Monaten. Auch hier konnte nachgewiesen werden, dass es in der DES-Gruppe zu weniger In-Stent-Restenosen kam (Grube et al. 2003). In einer weiteren Auswertung zwei Jahre nach Stentimplantation konnte für den PES eine signifikant niedrigere Rate an TLR demonstriert werden (Grube et al. 2007).

Durch die antiproliferativen Wirkstoffe wird die Migration glatter Muskelzellen und somit die übermäßige Neointimabildung verhindert, die zur In-Stent-Restenose führt. Gleichzeitig wird durch diesen Prozess eine möglichst vollständige Stentbedeckung verzögert. Zusätzlich kann das Polymer des DES eine lokale Entzündungsreaktion an der Endothelschicht verursachen. Beide Prozesse führen zu einer gestörten Reendothelialisierung des Stents, erhöhen seine Thrombogenität und begünstigen dadurch die Entstehung einer ST (siehe 1.3) (Joner et al. 2006, Kimura et al. 2010).

1.2.4 Zweite Generation DES

Die zweite Generation der DES soll das Auftreten von ST verhindern und gleichzeitig die Effektivität der Reduktion von In-Stent-Restenosen gewährleisten. Vertreter dieser Gruppe sind der Zotarolimus beschichtete (zotarolimus eluting stent, ZES) Endeavor® Resolute™-Stent (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) sowie der Everolimus beschichtete (everolimus eluting stent, EES) Xience V®-Stent (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA). Sie zeichnen sich durch dünnere Stentstreben, biokompatible Polymere und eine verbesserte

Freisetzungskinetik des Medikaments aus (Akin et al. 2011, Cassagnol und Saad 2012). Der ZES verfügt über eine BioLinx™ Beschichtung, die aus drei verschiedenen Polymeren zusammengesetzt ist und dadurch eine physiologische Zellmembran imitieren soll, die den Stent umgibt. Der Wirkstoff diffundiert dadurch in nahezu gleichbleibender Geschwindigkeit durch das Polymer, was zu konstanten Wirkstoffkonzentrationen an der Gefäßwand führt. In vivo Analysen konnten demonstrieren, dass ca. 85 % der Zotarolimusbeschichtung innerhalb von 60 Tagen freigesetzt werden. Der verbleibende Wirkstoff diffundiert über einen Zeitraum von ca. 180 Tagen (Udipi et al. 2007). Die LESSON-I-Studie stellt den EES einem SES der ersten Generation gegenüber und analysiert das klinische Outcome der Patientengruppen nach 30 Tagen, einem Jahr sowie drei Jahren. Der EES zeigte dabei zu allen drei Follow-up Zeitpunkten eine niedrigere Rate an Myokardinfarkten. Darüber hinaus traten weniger Revaskularisierungen der Gefäße auf, die bereits mit einem DES versorgt worden waren (target vessel revascularization, TVR). Die Überlegenheit des EES hinsichtlich des ST-Risikos konnte somit dargestellt werden (Raber et al. 2011). Zusätzlich konnte in der TWENTE-Studie gezeigt werden, dass ZES und EES vergleichbare ST-Raten im Follow-up nach einem Jahr aufzeigen (von Birgelen et al. 2012).

1.2.5 Dritte Generation DES

Die dritte Generation beschichteter Stents zeichnet sich durch eine noch biokompatiblere Verfügbarkeit der Polymermatrix sowie dünnste Stentstreben aus. Diese Hybridstents bestehen aus einer aktiven und passiven Komponente, die auf die Stentplattform aufgetragen sind. Ein Vertreter dieser Gruppe ist der Orsiro Hybrid SES (O-SES, Biotronik AG, Bülach, Schweiz). Die aktive BIOlute-Komponente besteht aus einem biodegradierbaren Poly-L-Lactid Polymer, das Sirolimus freisetzt. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt dabei zu 50 % innerhalb von 30 Tagen. Nach drei Monaten sind ca. 80 % des Pharmakons in die Koronarwand diffundiert. Eine vollständige Resorption der aktiven Komponente erfolgt innerhalb von 12 bis 24 Monaten (Lam et al. 2014). Die passive proBIO-Beschichtung ummantelt die Stentplattform und soll dadurch negative Interaktionen mit der Gefäßwand verhindern, wie z.B. Entzündungsreaktionen (Pilgrim et al. 2014). Erste

klinische Auswertungen des O-SES zeigten gute angiographische Ergebnisse sowie eine niedrige MACE-Rate im Follow-up (Hamon et al. 2013). Die BIOFLOW-II-Analyse stellte den O-SES einem DES der zweiten Generation gegenüber. Der primäre Endpunkt bestand in der Nichtunterlegenheit des O-SES hinsichtlich des late lumen loss (LLL) nach neun Monaten. Dieser angiographische Messparameter umfasst die Differenz des Gefäßdurchmessers unmittelbar nach Stentimplantation sowie im Follow-up. Es konnte dargestellt werden, dass der O-SES der Kontrollgruppe nicht unterlegen ist (Windecker et al. 2015).

1.2.6 Scaffolds

Die neueste Generation der Gefäßwandstützen verwendet ausschließlich resorbierbare Bestandteile. Die bioresorbierbaren Scaffolds (bioresorbable vascular scaffolds, BVS) werden somit über einen bestimmten Zeitraum vollständig abgebaut, wodurch das Koronargefäß wieder in seinen physiologischen Zustand versetzt werden soll. Ein Vertreter der BVS ist der Absorb™ EES (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA). Erste Ergebnisse im klinischen Follow-up demonstrierten eine vergleichbare Sicherheit des Absorb gegenüber dem Xience-DES der zweiten Generation. Die ABSORB-III-Studie analysierte dafür das Therapieversagen an der Zielläsion (target lesion failure, TLF). Der Begriff fasst Komplikationen zusammen, die auf den versorgten Gefäßabschnitt zurückzuführen sind. Dazu gehören: Tod kardialer Ursache, akuter Myokardinfarkt, der auf das Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterie reproduzierbar ist, TLR und Koronararterien-Bypass (Windecker et al. 2015). Nach einem Jahr waren die TLF-Raten zwischen beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (Ellis et al. 2015). Eine erneute Auswertung im Follow-up zwei Jahre nach BVS-Implantation zeigte jedoch eine signifikant höhere TLF-Rate des BVS gegenüber dem DES bei vergleichbarem ST-Risiko (Fornell 2017). Die Langzeitauswertung ABSORB II drei Jahre nach BVS-Implantation konnte ihren primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit hinsichtlich des LLL nicht erreichen. Der BVS zeigte einen signifikant größeren LLL als der Kontroll-DES der zweiten Generation sowie eine höhere Rate an TLR (Serruys et al. 2016). Auf Grund dieser und weiterer ähnlicher Ergebnisse aktueller

Untersuchungen sind die BVS als Weiterentwicklung der DES ungewiss und bisher nur in klinischen Studien verfügbar (Yamaji et al. 2017).

Tab. 1: Übersicht der DES-Generationen und Scaffolds

Stentname	Hersteller	Stentplattform, Strutdicke	Wirkstoff, Freisetzungskinetik	Polymer, Beschichtungsdicke
1. Generation				
Cypher®	Cordis, Johnson & Johnson	Edelstahl 140 µm	Sirolimus 80 % in ca. 4 w	PEVA, PBMA 1,4 µm/mm ²
Taxus®	Boston Scientific	Edelstahl 132 µm	Paclitaxel Bolus innerhalb 48 h, gefolgt von langsamer Freisetzung	SIBS 1 µm/mm ²
2. Generation				
Endeavor® Resolute Integrity	Medtronic	Cobalt-Chrom 91 µm	Zotarolimus 85 % in ca. 60 d	BioLinx™ 1,6 µm/mm ²
Xience V®	Abbott	Cobalt-Chrom 81 µm	Everolimus 80 % in ca. 30 d	PBMA, PVDF-HFP 1 µm/mm ²
3. Generation				
Orsiro Hybrid	Biotronic	Cobalt-Chrom 60 µm und 80 µm (je nach Diameter)	Sirolimus 50 % in ca. 30 d 80 % in ca. 3 m	BIOLute (PLLA) proBIO (Silicon Carbide) 1,4 µm/mm ²
Scaffold				
Absorb	Abbott Vascular	PLLA 158 µm	Everolimus Scaffold resorbiert nach 2 y	PDLLA 76 µg - 308 µm (je nach Diameter)
PEVA - poly(ethylene-co-vinyl acetate); PBMA - poly (n-butyl methacrylate); SIBS - poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene) PVDF-HFP - poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene); PLLA - Poly-L-Lactide; PDLLA - Poly(D,L-Lactid)				

Quelle: (Htay und Liu 2005, Udipi et al. 2007, Cassagnol und Saad 2012, Panoulas et al. 2015)

1.2.7 Postimplantationsversorgung

Auf Grund der verzögerten Reendothelialisierung der DES und dem damit verbundenen Risiko einer ST ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy, DAPT) ein wesentlicher Bestandteil der Postimplantationsversorgung (Joner et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass nach Implantation eines DES weniger Myokardinfarkte sowie Todesfälle auftreten, wenn eine suffiziente DAPT erfolgt ist (Eisenstein et al. 2007). Durch die meist oral applizierten Pharmaka wird sowohl die Thrombozytenaggregation als auch die Bindung der Thrombozyten an Oberflächenproteine des Endothels gehemmt. Der Entstehung eines Thrombus wird somit entgegengewirkt. Nach aktuellen Leitlinien beträgt die Dauer der DAPT bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Stentimplantation ein ACS darbieten, ein Jahr, und zwar unabhängig von der Art des implantierten Stents. Patienten, die kein ACS präsentieren und einen DES erhalten, wird empfohlen, für die Dauer von sechs bis zwölf Monaten eine DAPT einzunehmen (Windecker et al. 2014, Bonaca et al. 2015). In Europa liegt die minimale

Einnahmedauer dabei bei sechs Monaten, wohingegen in den USA eine DAPT-Dauer von mindestens zwölf Monaten nach DES-Implantation empfohlen wird (Silber et al. 2014). Die Gefahr einer Blutung wird durch die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern jedoch erhöht. So beträgt das Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung unter DAPT 1,2 % innerhalb eines Jahres nach Stentimplantation (Mehta et al. 2001, Valgimigli et al. 2012). Eine möglichst patientenadaptierte Dauer der DAPT nach Implantation eines DES ist daher Grundlage aktueller Studien. Ziel der Untersuchungen ist es, eine Balance zwischen beiden Risiken zu finden und eine optimale DAPT-Dauer zu ermitteln.

1.3 Stentthrombose als Spätereignis nach DES-Implantation

Die ST bezeichnet den thrombotischen Verschluss einer Koronararterie im Bereich des implantierten Stents. Auf Grund der plötzlichen Durchblutungsstörung stellt sie ein lebensbedrohliches Ereignis dar. Tritt eine ST auf, erleiden ca. 80 % der Betroffenen einen Myokardinfarkt, an dem bis zu 50 % der Patienten versterben. Sie stellt aktuell die gravierendste Komplikation nach einer Stentimplantation dar (Rassaf et al. 2014).

1.3.1 Entstehung und Inzidenz der Stentthrombose

Pathophysiologisch ist die Entstehung der ST ein multifaktorielles Geschehen. Durch die mechanischen Kräfte während der Ballondilatation und Stentimplantation kommt es zur Verletzung des Gefäßendothels. Freigelegte thrombogene Oberflächen führen zur Thrombozytenaggregation sowie Aktivierung der Gerinnungskaskade, was eine Thrombusbildung begünstigt (Renz-Polster und Krautzig 2008). Angiographisch nicht detektierte Dissektionen an den Stentenden, die mittels OCT jedoch dargestellt werden können, sind häufig Ursache von ST (Byrne et al. 2015). Unbedeckte und malappositionierte Struts führen ebenfalls zur Entstehung eines Thrombus, da sich auf ihrer Oberfläche Fibrinbeläge bilden, an die sich Thrombozyten binden können (Finn et al. 2007).

Durch stetige Verbesserung der Stentkomponenten wurde das ST-Risiko von 0,4 % - 0,6 % pro Jahr bei DES der ersten Generation auf 0,2 % pro Jahr bei DES der

zweiten und dritten Generation gesenkt (José M. de la Torre Hernández 2012). Eine suffiziente DAPT, die aktuell aus ASS sowie einem Thienopyridin, wie z.B. Clopidogrel, besteht, ist Grundlage der niedrigen ST-Rate.

Im zeitlichen Verlauf nach DES-Implantation sinkt die Inzidenz der ST zunächst ab. Für einen ZES konnte eine Wahrscheinlichkeit für eine definitive oder wahrscheinliche ST innerhalb eines Jahres von 0,6 % ermittelt werden. Nach einem Jahr steigt diese Wahrscheinlichkeit auf 0,7 % leicht an. Im Langzeit-Follow-up nach vier Jahren konnte dargestellt werden, dass die Inzidenz der definitiven oder wahrscheinlichen ST weiter ansteigt (siehe Abb. 4) (Taniwaki et al. 2014).

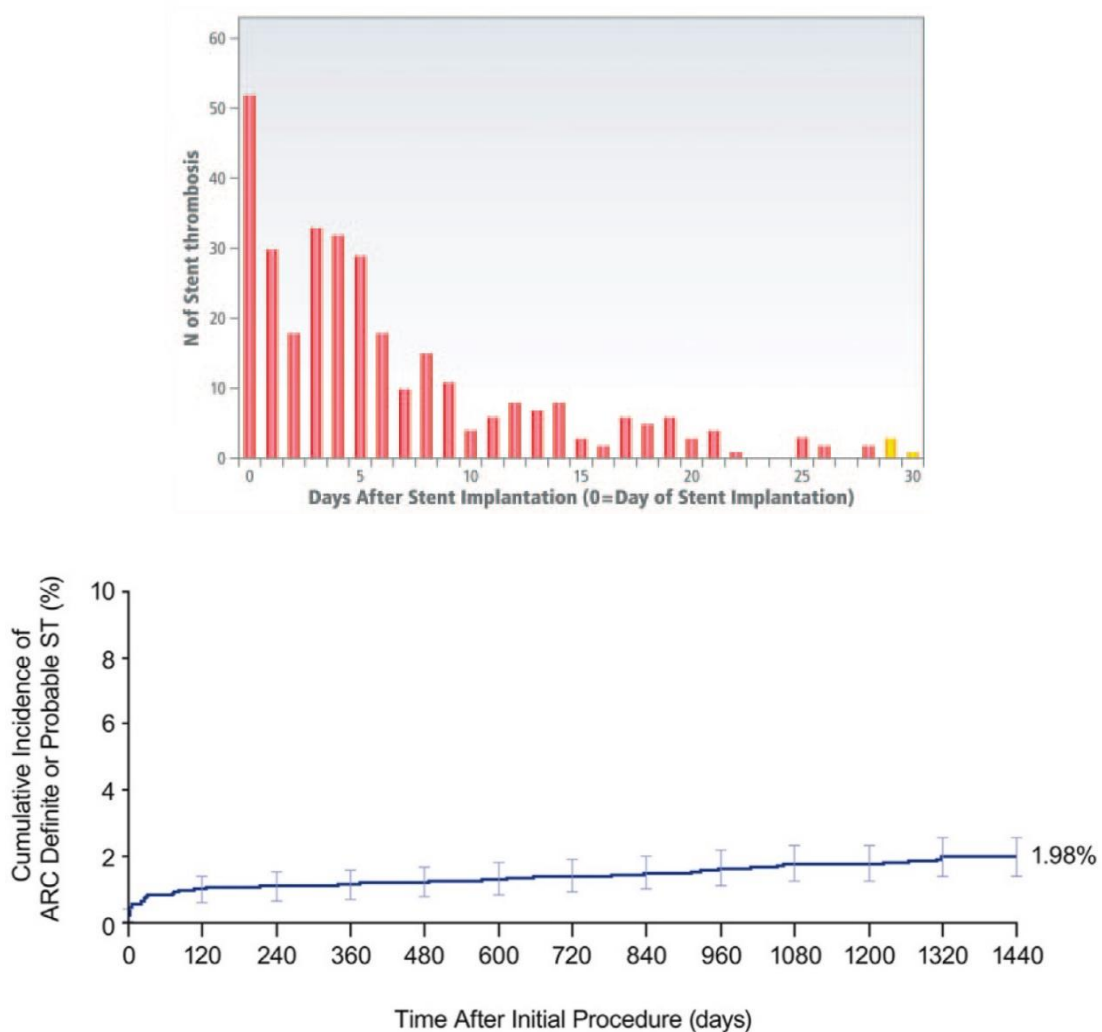


Abb. 4: Inzidenz der Stentthrombose im zeitlichen Verlauf nach DES-Implantation Oben: Das Auftreten der ST (N of Stent thrombosis) nimmt im zeitlichen Verlauf (Days After Stent Implantation) zunächst ab (Ausschnitt der Abbildung von Kimura et al. 2010). Unten: Im Langzeit-Follow-up (Time After Initial Procedure) zeigt sich, dass die Inzidenz für definitive und wahrscheinliche ST steigt (Cumulative Incidence of ARC Definite or Probable ST %) (Taniwaki et al. 2014).

1.3.2 Einteilung der Stentthrombose

Klinisch wird die ST nach den Kriterien des Akademischen Forschungskonsortiums (academic research consortium, ARC) eingeteilt, wobei zwischen dem zeitlichen Auftreten und der Wahrscheinlichkeit einer ST unterschieden wird:

Zeitliche Differenzierung der Stentthrombosen (Cutlip et al. 2007):

- akute ST (bis 24 Stunden nach Stentimplantation)
- subakute ST (24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation)
- späte ST (30 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation)
- sehr späte ST (> 1 Jahr nach Stentimplantation)

Wahrscheinlichkeit einer Stentthrombose (Cutlip et al. 2007, Rassaf et al. 2014):

- definitive ST (angiographischer oder pathologischer Nachweis eines Thrombus innerhalb des implantierten Stents bzw. 5 mm proximal oder distal des Stents und Auftreten von mindestens einer der folgenden Kriterien innerhalb von 48 Stunden):
 - o klinische Symptome wie z.B. Angina pectoris
 - o neue Ischämiezeichen im EKG
 - o laborchemische Veränderungen
- wahrscheinliche ST (jeder ungeklärte Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation oder Nachweis eines Myokardinfarkts im Versorgungsgebiet des Stents ohne angiographischen Nachweis)
- mögliche ST (jeder ungeklärte Todesfall > 30 Tage nach Stentimplantation)

Akute und subakute ST entstehen meist auf Grund von schlechten prozeduralen Ergebnissen wie z.B. Dissektion der Gefäßwand oder einer verminderten Stentdilatation. Patientenbezogene Risikofaktoren, eine ungenügende Thrombozytenaggregationshemmung oder ein ACS zum Zeitpunkt der Stentimplantation sind ebenfalls für das frühe Auftreten einer ST verantwortlich (Iakovou et al. 2005, van Werkum et al. 2009). Eine chronische Entzündungsreaktion an der Gefäßwand, verminderte Reendothelialisierung des Stents, Bifurkationsstenting sowie Neoarteriosklerose in der Koronarwand begünstigen das Auftreten später ST (Joner et al. 2006, Nakazawa et al. 2011).

1.4 Therapie von Spät ereignissen

Grundsätzlich besteht die Therapie von Spät ereignissen wie ST darin, ein meist akut verschlossenes Koronargefäß wieder zu eröffnen. Dabei soll der Zeitraum zwischen Verschluss und Revaskularisierung des Gefäßes, die Ischämiezeit, möglichst gering sein. Da das Auftreten von ST in den meisten Fällen mit der Ausbildung eines Myokardinfarkts einhergeht, ist der Therapieansatz in erster Linie die Notfall-PCI, meist unter Verwendung eines Aspirationskatheters, mit dem der Thrombus entfernt werden kann. Nach der Entfernung muss entschieden werden, welcher Therapieansatz zur dauerhaften Eröffnung des Gefäßes gewählt wird. Je nach Indikation wird dabei eine erneute Stentimplantation oder operative Bypass-Versorgung erforderlich (Roffi et al. 2016). Eine frühzeitige Diagnose klinischer Komplikationen mit Hilfe von Surrogatparametern ist daher Bestandteil aktueller Untersuchungen.

1.5 Bildgebung der interventionellen Kardiologie: OCT

Komplikationen wie In-Stent-Restenosen sowie ST nach Implantation von BMS und DES führten zur Entwicklung von verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten, um die Reendothelialisierung der Stents sichtbar zu machen und frühzeitig klinische Komplikationen nachzuweisen. Der zeitliche Verlauf der Reendothelialisierung zwischen DES und BMS konnte anhand von Autopsiebefunden dargestellt werden. Es zeigte sich dabei, dass die Endothelialisierung von DES während des gesamten Untersuchungszeitraums niedriger ist als bei BMS. Es konnte dadurch nachgewiesen werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Stentbedeckung und dem Auftreten von ST besteht (siehe Abb. 5) (Joner et al. 2006).

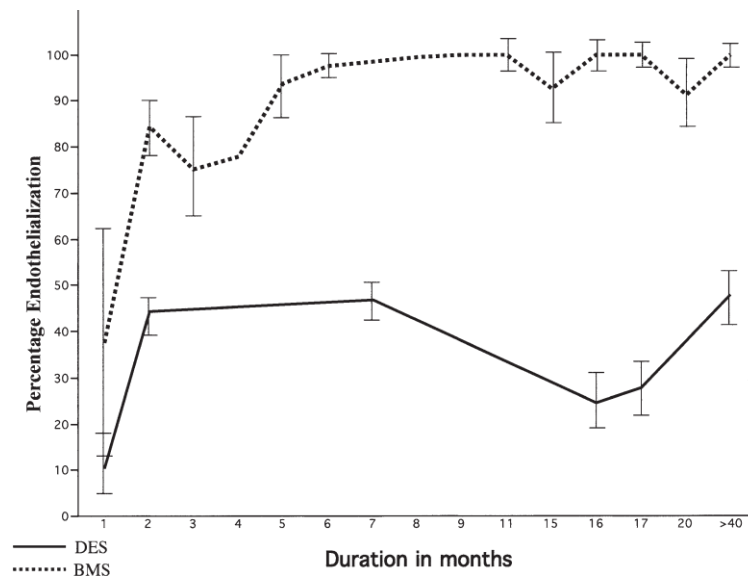


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Endothelialisierung eines DES und BMS Während des gesamten Untersuchungszeitraums (Duration in months) ist die Endothelialisierung (Percentage Endothelialization) des BMS weiter vorangeschritten als beim DES. Ein direkter Zusammenhang mit dem Auftreten von ST konnte dadurch nachgewiesen werden (Joner et al. 2006).

Durch Entwicklung intravasaler Bildgebungsverfahren wie dem intravaskulären Ultraschall (intravascular ultrasound, IVUS) wurde die Stententfaltung nach PCI in vivo darstellbar. Die OCT-Technik stellt eine Bilddiagnostik mit einem Auflösungsvermögen im Mikrometerbereich dar. Es ist dadurch möglich, einzelne Endothelschichten über den Stentmaschen darzustellen und eine exakte Analyse der Stentbedeckung durchzuführen. So konnte mittels OCT-Aufnahmen bestätigt werden, dass eine enge Korrelation zwischen ST und dem Grad der Reendothelialisierung besteht (Guagliumi et al. 2012). Weiterhin ist es mit Hilfe der OCT-Technik möglich, die Resorptionsprozesse von Scaffolds zu analysieren, Prä- und Postimplantationsanalysen durchzuführen sowie Aussagen zur Entstehung von Neointima zu treffen (Heeger et al. 2014). Durch Aufarbeitung der OCT-Bilder und Messung der Farbtintensität (gray-scale intensity, GSI) kann zusätzlich zwischen reifer und unreifer Neointima unterschieden werden (siehe 2.4.2) (Malle et al. 2013). Die Entwicklung neuer Prädiktoren, die das Auftreten von klinischen Spätereignissen frühzeitig anzeigen oder eine Anpassung der DAPT ermöglichen, ist somit gegeben.

1.6 Quantitative OCT-Auswertung als Surrogatparameter für klinische Spätereignisse?

Auf Grund des hohen Auflösungsvermögens der OCT-Technik ist es möglich, die Einheilungsprozesse von DES noch exakter zu analysieren. Prozesse wie Reendothelialisierung, Neoarteriosklerose und Malapposition, die das Risiko einer ST erhöhen, können somit frühzeitig erkannt und ggf. Therapieoptionen eingeleitet werden.

Bisher konnte eine verzögerte Reendothelialisierung als eine der wichtigsten Prädiktoren für das Auftreten später ST evaluiert werden. Läsionen, in denen eine akute ST diagnostiziert wurde, zeigen eine signifikant geringere Stentendothelialisierung als in der Kontrollgruppe (Finn et al. 2007). Weiterhin konnte mit Hilfe von OCT-Analysen dargestellt werden, dass eine übermäßige Protrusion von Gewebe zwischen den Stentmaschen mit einer höheren TLR-Rate sowie einem höheren ST-Risiko assoziiert ist (Soeda et al. 2015).

1.6.1 Neoarteriosklerose

Die Neoarteriosklerose bezeichnet eine arteriosklerotische Umwandlung von Neointima in der Gefäßwand zu Kalk, Fett, Bindegewebe und Thromben. Das Auftreten dieser Ablagerungen konnte durch die OCT-Bildgebung quantitativ beschrieben und als wichtiger Marker für die Entstehung von Spätereignissen nach DES-Implantation etabliert werden (Yonetsu et al. 2012). Es zeigte sich, dass Neoarteriosklerose häufiger und früher bei DES der ersten und zweiten Generation auftrat als bei BMS. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz mit dem Alter des Stents zunimmt (Nakazawa et al. 2011). Auf Grund der sklerotischen Veränderungen in der Gefäßwand steigt z.B. das Risiko für die Entstehung von ST. Patienten mit Neoarteriosklerose entwickeln signifikant häufiger eine ST bzw. ein ACS als Patienten ohne sklerotische Veränderungen (Lee et al. 2013b). Eine suffiziente Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. chronische Niereninsuffizienz, Rauchen oder ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel, könnte der Entstehung von Neoarteriosklerose entgegenwirken. Die vollständige Evaluation der Bildung dieser Veränderungen auch bei DES der dritten Generation

ist jedoch noch nicht vollständig abgeschlossen (Lee et al. 2015). Aktuelle Untersuchungen zeigen eine erhöhte Neoarteriosklerosebildung bei verzögerter Resorption von BVS. Langzeituntersuchungen sollen dabei eine mögliche Korrelation aufzeigen (Hiltrop et al. 2017).

1.6.2 Malapposition

Die Malapposition beschreibt das Lageverhältnis der Stentmaschen zur Gefäßwand (siehe 2.4.1). Stentmaschen, auch Struts genannt, die keinen Bezug zur Intimaschicht der Koronarwand haben und sich nicht im Bereich einer Gefäßbifurkation befinden, werden als malappositioniert bezeichnet (Im et al. 2014). Da freiliegende Struts zu einer verzögerten Endothelialisierung von DES führen, können sie das ST-Risiko erhöhen (Lee und Hong 2016). Akute Strutmalapposition wird vermehrt bei hochgradigen Gefäßstenosen, Verkalkungen der Koronarwand sowie längeren Stents beobachtet. Protrusion und Prolaps von Thromben und Plaqueläsionen im Verlauf eines DES sind häufig assoziiert mit spät erworbener Malapposition (Im et al. 2014). In Studien wird Malapposition als Ursache klinischer Komplikationen nach Stentimplantation kontrovers diskutiert. So zeigten OCT-Analysen von Im et al. einen Anteil akuter Malapposition von ca. 60 % unmittelbar nach DES-Implantation. Im Follow-up sechs Monate nach Intervention demonstrierte eine erneute OCT-Auswertung, dass 31 % der ursprünglichen akuten Malapposition verbleibt. In 15 % der analysierten Läsionen konnte neue, spät aufgetretene Malapposition nachgewiesen werden. Das klinische Follow-up 28 Monate nach DES-Implantation zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz von plötzlichem Herztod, Myokardinfarkt und ST bei Patienten mit und ohne Strutmalapposition (Im et al. 2014). Demgegenüber sehen Taniwaki et al. malappositionierte Struts als Hauptursache in der Entstehung sehr später ST. Die analysierten OCT-Bilder ihrer Studie zeigten, dass die longitudinale Breite der Malapposition im Verlauf eines DES ein prognostisch schlechterer Faktor für das Auftreten sehr später ST ist als der Abstand der malappositionierten Struts zur Gefäßwand (Taniwaki et al. 2016).

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau des Registers

Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei Patientengruppen hinsichtlich der Endothelialisierung ihrer implantierten DES. Es handelt sich dabei um ein monozentrisches, retrospektives Register, das in der kardiologischen Abteilung der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg durchgeführt wurde. Im Zeitraum zwischen Juni 2010 und Januar 2014 wurden 80 Patienten, die eine Koronarintervention mit Implantation eines ZES oder O-SES erhalten hatten und sich aus klinischen Gründen wie komplexer Prozedur oder ACS erneut für eine Koronarangiographie vorstellten, mittels OCT untersucht und in das Register eingeschlossen. Insgesamt wurden dabei 88 Läsionen analysiert, die mit 105 Stents versorgt wurden. Auf Grund dieses Designs des Registers existieren keine OCT-Bilder von Untersuchungen vor der Implantation. Während einer Routineuntersuchung zum Ausschluss einer In-Stent-Restenose, eines unklaren Koronarstatus oder Progress der KHK nach komplexer Intervention erfolgte nach Entscheidung des Untersuchers entweder nach drei, sechs oder neun Monaten eine OCT-Untersuchung (siehe Abb. 6). Für jede Untersuchung wurde nach Aufklärung durch den zuständigen Arzt die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Anschließend wurden die klinischen Daten der Patienten prospektiv erhoben. Nach zwölf Monaten erfolgte telefonisch ein klinisches Follow-up durch Studienpersonal. Alle Untersuchungen wurden leitliniengerecht durchgeführt.

In dieser Arbeit werden ausschließlich Patienten mit einem Endeavor® Resolute™ Stent, bzw. Resolute™ Integrity oder einem Orsiro Hybrid DES ausgewertet. Beide Resolute-DES besitzen den gleichen Stentaufbau hinsichtlich Pharmakon, Polymer und Abmessungen der Stentplattform. Lediglich die Flexibilität und Platzierbarkeit des Resolute™ Integrity sind auf Grund eines veränderten Stentbackbone sowie einer abgewandelten Herstellungsart verbessert. Da die Resolute-DES auf dem OCT-Bild die gleichen Stentmaschen aufweisen, werden sie in dieser Arbeit in einer Gruppe zusammengefasst. Die Aufnahmen werden analysiert und hinsichtlich der Fragestellung ausgewertet.

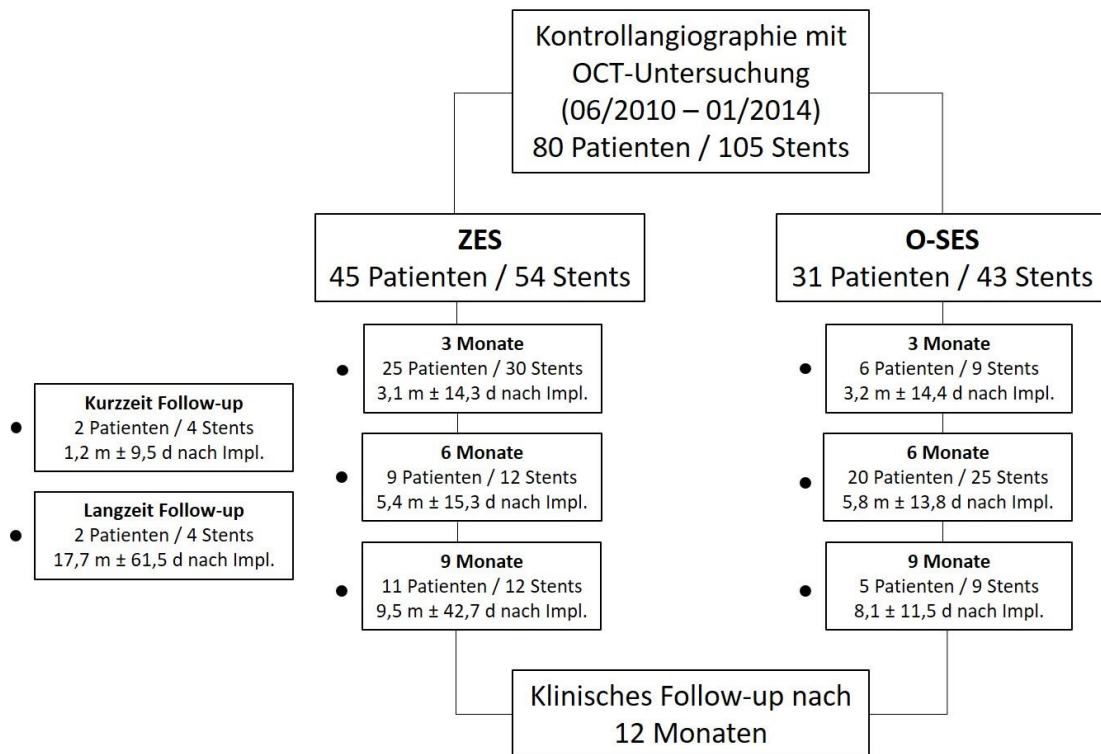


Abb. 6: Aufbau des Registers

2.2 Technische Grundlagen

2.2.1 Physikalische Prinzipien der OCT-Technik

OCT ist ein Bildgebungsverfahren, das auf Emittierung von Licht geringer Wellenlänge und Messung der Reflexion dieses Lichts basiert. Der kurzweilige Lichtstrahl wird durch ein Interferometer geleitet, das zur Entfernungsmessung reflektierender Medien dient. Innerhalb des Interferometers wird kohärentes Licht mit Hilfe eines teildurchlässigen Spiegels in zwei Strahlengänge aufgeteilt (siehe Abb. 7). Der Referenzstrahl wird auf einen Spiegel gerichtet, der in konstantem Abstand positioniert ist. Der zweite Strahl dient als Messstrahl und wird an der Umgebung bzw. entsprechenden Grenzflächen reflektiert. Durch die verschiedenen Strecken und Medien, die die Lichtanteile durchlaufen, entsteht eine Phasenverschiebung. Bei Zusammenführung der Strahlengänge nach ihrer Reflexion ergibt sich ein Interferenzbild, aus dem die Phasenverschiebung und damit die Laufwegunterschiede beider Strahlen berechnet werden können. Eine Tomographie des untersuchten Bereichs wird mittels zweidimensionaler Aufarbeitung der Messdaten erstellt (Kirsten et al. 2012).

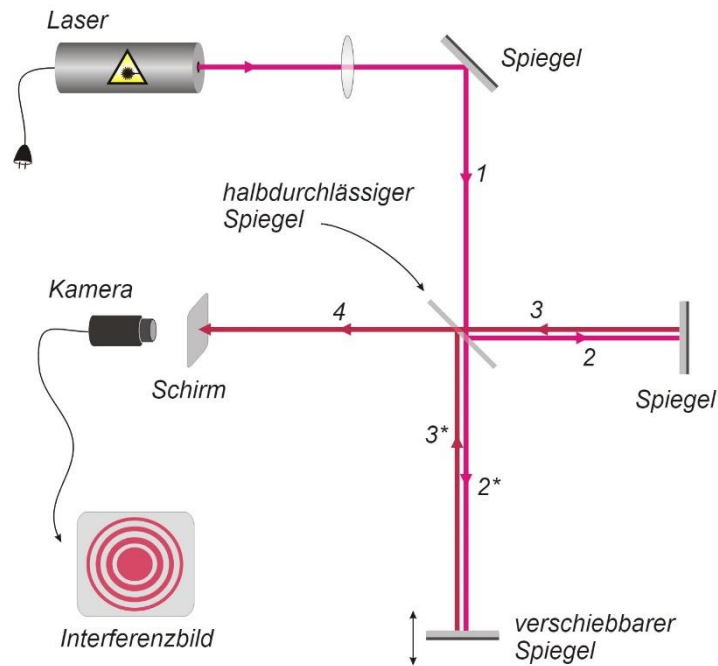


Abb. 7: Aufbau eines Interferometers Der Lichtstrahl wird am halbdurchlässigen Spiegel in den Referenzstrahl (2) und Messstrahl (2*) aufgeteilt. Nach Reflexion an einem Referenzspiegel (3), bzw. dem Messobjekt (3*) werden die Lichtwellen übereinander gelegt (4) und das resultierende Referenzbild tomographisch erstellt (Mohler 2004).

Durch das genutzte kurzwellige Licht, das eine Wellenlänge von ca. 1300 nm besitzt, kann eine Penetrationstiefe in umliegendes Gewebe von 1 mm bis 3 mm erreicht werden (Bezerra et al. 2009). Die Eindringtiefe ist dabei geringer als bei vergleichbaren invasiven Bildgebungsverfahren, wie z.B. dem IVUS, bei dem sie ca. 10 mm beträgt, da Licht geringer Wellenlänge leichter an Mikrostrukturen gebrochen wird (Jang 2011). Der Vorteil der OCT gegenüber anderen Bildgebungsverfahren ist jedoch das hohe Auflösungsvermögen, das im umliegenden Gewebe erreicht wird. Die axiale Auflösung beträgt 12 μm bis 18 μm , die transversale Auflösung 20 μm bis 90 μm (Bezerra et al. 2009). Strukturen im Mikrometerbereich können somit abgebildet werden (siehe Abb. 8).

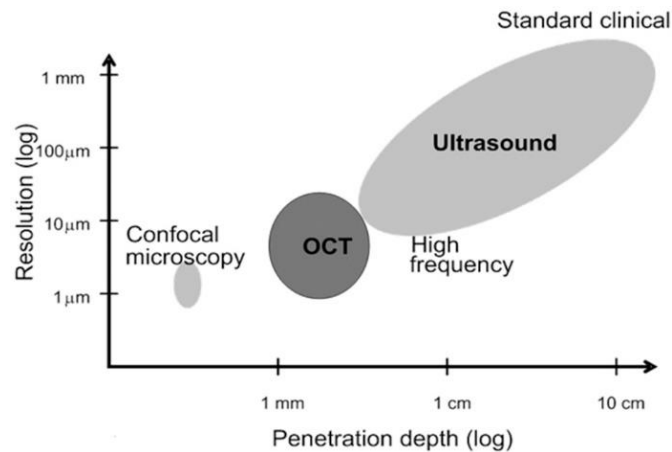


Abb. 8: Vergleich des Auflösungsvermögens von IVUS und OCT Die Penetrationstiefe (Penetration depth) medizinischer Bildgebungsverfahren ist in Abhängigkeit des Auflösungsvermögens (Resolution) dargestellt. IVUS (Ultrasound) und Konfokalmikroskopie (Confocal microscopy) haben ihren Fokus in einer von beiden Eigenschaften. Die optische Kohärenztomographie nimmt einen idealen Platz zwischen beiden Referenzen ein. (Karunamuni et al. 2014).

2.2.2 Aufbau des OCT-Geräts

Zur Analyse der Stentendothelialisierung in den Koronargefäßen wird das C7-XR™ System (St. Jude Medical™, St. Paul, Minnesota, USA) genutzt. Das Gerät besteht aus einer optischen Einheit und einem Computer, ist auf einem mobilen Gerätewagen montiert und dadurch beidseitig bedienbar. Somit ist es möglich, die OCT-Messungen noch während des sterilen Eingriffs anzusehen und zu bearbeiten (siehe Abb. 9). Dieses Gerät der ersten Generation war das erste in Deutschland verfügbare OCT-Modell.



Abb. 9: Aufbau des OCT-Geräts Optische Einheit und Computer sind mobil einsetzbar. Links: Bildschirm und DOC-Station für Anschluss an den Katheter. Rechts: Bearbeitungsmöglichkeit der Untersuchungen (LightLab® 2009).

Für die Untersuchung wird der C7 Dragonfly™ Bildgebungskatheter an die optische Einheit (drive-motor and optical controller, DOC) des OCT-Geräts angeschlossen, wodurch der Katheter die Verbindung zum Gefäßsystem des Patienten herstellt. Er besteht aus einer fiberoptischen Glasfaser, an deren distalem Ende sich eine Linse befindet, die von einem lichtdurchlässigen Mantel umhüllt ist. Die DOC-Station dient zur Weiterleitung der Lichtwelle sowie dem Starten und Stoppen der Messung und fungiert zudem als Antriebsmotor für die Faseroptik des Katheters.

Da das kurzwellige Licht von sehr kleinen Objekten, wie z.B. Blutzellen, im Lumen des Gefäßes reflektiert wird und somit Messungenauigkeiten auftreten können, wird das Blut während der Messung durch Kontrastmittel (KM) ersetzt. Eine Pumpe appliziert dieses mit konstanter Geschwindigkeit und konstantem Druck in das Gefäßsystem, unmittelbar bevor die Messung startet (Bezerra et al. 2009). Durch den idealen Brechungsindex des KM für Emission und Reflexion des Lichts werden somit optimale Verhältnisse während der OCT-Analyse geschaffen. Die Lichtwelle wird ausgestrahlt, durchläuft das Interferometer und wird in zwei Signale aufgeteilt. Der Referenzstrahl bleibt im Interferometer, der Messstrahl gelangt in die Glasfaser des Katheters und trifft auf die Linse am distalen Ende. Durch die Neigung dieses

Prismas wird der Lichtstrahl im rechten Winkel abgelenkt, und trifft so auf die zu untersuchende Oberfläche, wo er abhängig von ihren optischen Eigenschaften gebrochen, absorbiert oder reflektiert wird. Das reflektierte Licht gelangt über denselben Weg zurück in die optische Einheit, wo es mit dem Referenzstrahl überlagert wird. Die Interferenz der beiden Wellen wird registriert, verstärkt, mit Hilfe des Computers digitalisiert und zu einem Bild konstruiert (siehe Abb. 7).

Während dieses gesamten Prozesses wird die Glasfaser im Katheter mit Hilfe der DOC-Station um 360° gedreht und mit konstanter Geschwindigkeit von distal nach proximal zurückgezogen. Es kann dabei ein Gefäßabschnitt von maximal 55 mm dargestellt werden, den der Computer in 275 Einzelbilder unterteilt. Die OCT-Aufnahmen liegen demnach 0,2 mm im Gefäßabschnitt auseinander.

2.3 Durchführung der OCT-Untersuchungen

Die OCT-Analysen wurden im Herzkatheterlabor der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg durchgeführt. Bei einer Untersuchung wird das OCT-Gerät vorbereitet, indem die Kontrastmittelpumpe angeschlossen, die DOC-Station steril abgedeckt und die Patientendaten in das Gerät eingegeben werden. Der OCT-Katheter wird entlüftet und mit heparinierter Kochsalzlösung befeuchtet, wodurch eine optimale Wirkung der hydrophilen Beschichtung im Gefäßsystem ermöglicht wird. Ist die Verbindung zur DOC-Station hergestellt, muss eine Kalibration des Katheters vorgenommen werden. Die Bilder werden dafür digital genormt, so dass kein Versatz zwischen den einzelnen Messbildern entsteht (LightLab® 2009).

Das arterielle Gefäßsystem des Patienten wird an der rechten Femoralarterie punktiert und eine Schleuse installiert. Über diese können verschiedene Drähte bzw. Katheter in das Gefäß vorgeschoben werden, ohne dabei die Einstichstelle zu manipulieren. Zu Beginn wird der *Guidewire*, ein weicher, flexibler Führungsdraht, vorgeschoben, bis die Läsion im entsprechenden Koronargefäß passiert wurde. Dies kann mit Hilfe der Koronarangiographie kontrolliert werden, da das Ende des *Guidewire* angiographisch sichtbar ist (siehe Abb. 10).

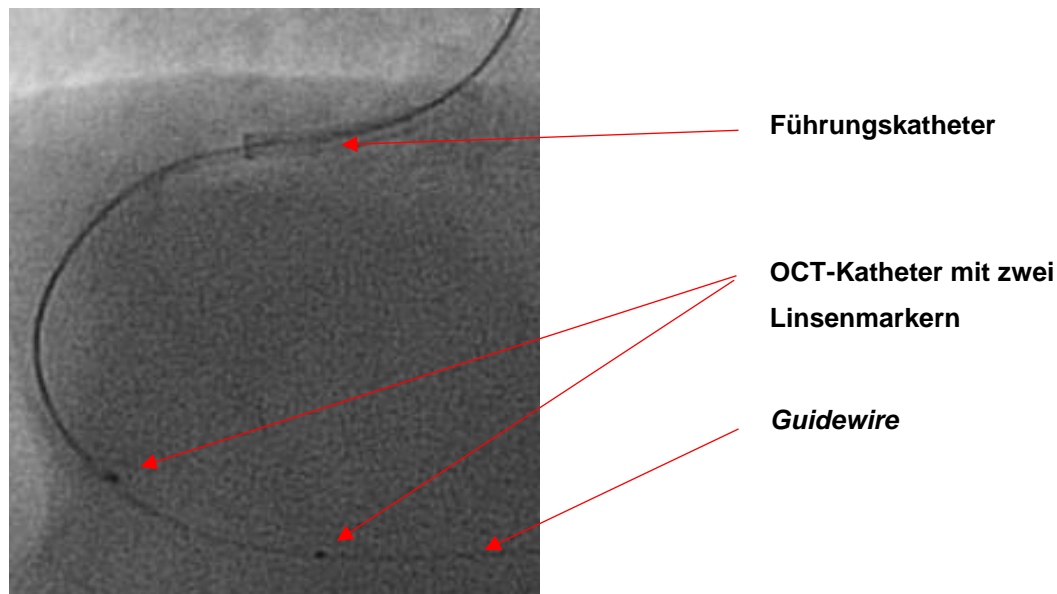


Abb. 10: Koronarangiographie mit Führungs- und OCT-Katheter sowie *Guidewire*

Über diesen Draht wird ein fester Führungskatheter geschoben, der proximal der zu untersuchenden Stelle verbleibt. Der eigentliche OCT-Katheter wird nun mit Hilfe eines kurzen, seitlich gelegenen Lumens auf den *Guidewire* aufgefädelt. Dadurch kann der Bildgebungskatheter entlang des Führungsdrahts und innerhalb des Führungskatheters bis zur Läsion vorgeschoben werden. Da das OCT-Gerät die Faseroptik während der Aufnahme von distal nach proximal zurückzieht, muss sich die Linse vor Beginn der Messung distal der Läsion befinden. Auch hier kann die korrekte Position mit Hilfe der Angiographie überprüft werden, da der OCT-Katheter einen Linsenmarker besitzt, der die Lage des optischen Prismas anzeigt. Dieser Punkt sollte ca. 10 mm distal der zu untersuchenden Läsion positioniert sein. Ein zusätzlicher Markierungspunkt liegt 55 mm proximal der Linse und terminiert den Bereich, bis zu dem die Optik zurückgezogen wird (siehe Abb. 10). Ist die Position korrekt, kann die Aufnahme gestartet werden. Dazu wird per Knopfdruck das KM über die Pumpe injiziert. Das OCT-Gerät startet automatisch mit Emittierung des Lichts, Rotation und Rückzug der Faseroptik.

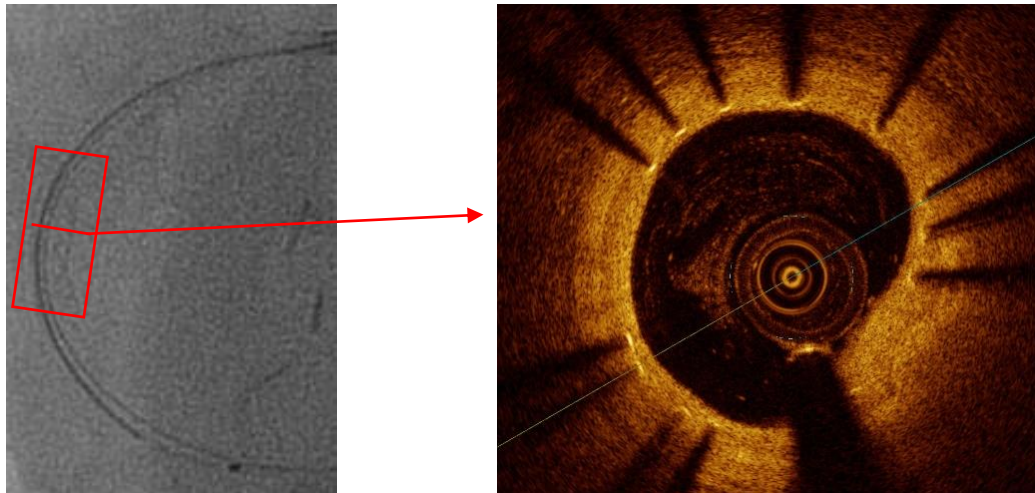


Abb. 11: Angiographie- und resultierendes OCT-Bild Links: In der Röntgenaufnahme ist der Stent im Koronargefäß sichtbar (roter Kasten). Rechts: Der Pfeil markiert den Querschnitt durch das Koronargefäß, mit resultierendem OCT-Bild.

Nach dem Rückzug fährt die Glasfaser automatisch in den Ausgangszustand zurück, und eine neue Messung kann durchgeführt werden. Bei jeder Untersuchung können mehrere Rückzüge erstellt werden, da ein OCT-Katheter pro Patient mehrmals verwendet werden kann. Durch die Möglichkeit, die Aufnahmen unmittelbar zu betrachten, kann sichergestellt werden, dass der gewünschte Abschnitt des Gefäßes vollständig in der Aufnahme abgebildet ist. Nach der Untersuchung werden Katheter, Draht sowie die Schleuse entfernt und die Einstichstelle mit einem Druckverband für 24 Stunden versorgt.

2.3.1 Aufbau der OCT-Bilder

Die Messbilder unterteilen sich in zwei Bereiche. Im oberen Teil ist ein Querschnitt des jeweiligen Gefäßabschnitts dargestellt, im unteren sieht man einen Längsschnitt des gesamten Rückzugs (siehe Abb. 12).

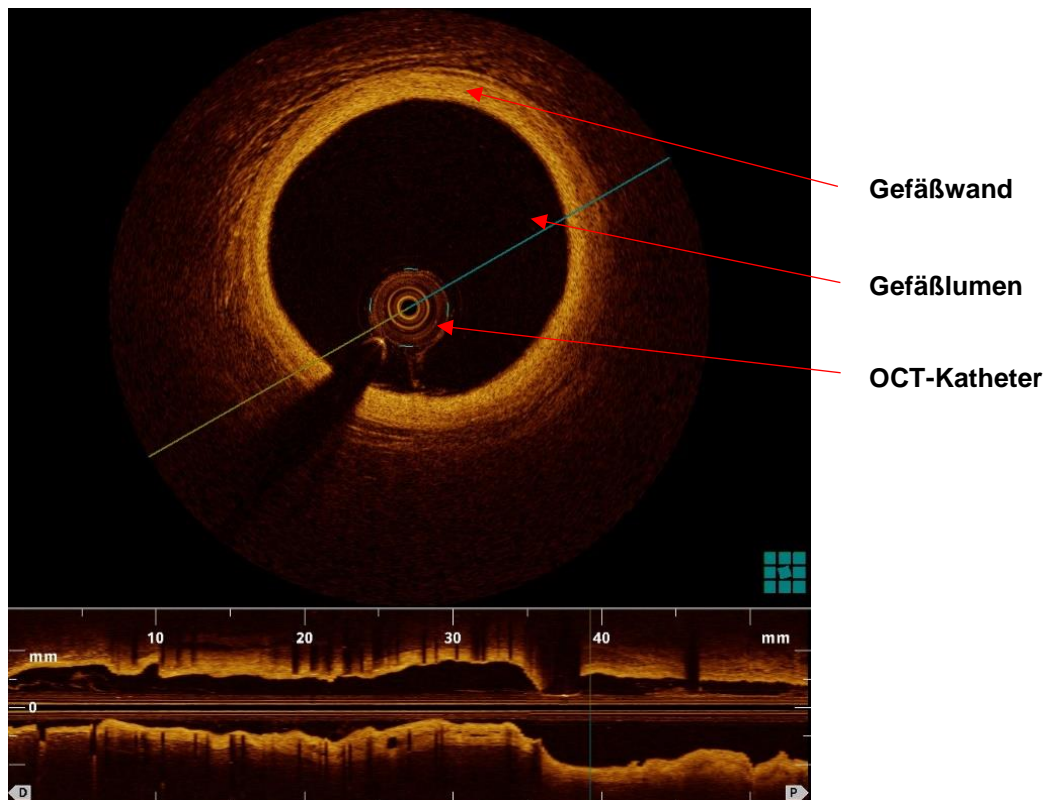


Abb. 12: Übersicht über das OCT-Bild Im oberen Teil ist der Gefäßabschnitt im Querschnitt dargestellt. Gefäßwand, -lumen sowie OCT-Katheter sind abgrenzbar. Unten ist der untersuchte Gefäßbereich im Längsschnitt abgebildet.

Im Querschnitt der Messbilder sind Gefäßlumen, Gefäßwand sowie der OCT-Katheter erkennbar. Das Lumen wird durch den zentral gelegenen, dunklen Bereich dargestellt, der von der Koronarwand zirkulär umschlossen wird. Die Gefäßwand ist durch eine gold-braune Färbung gekennzeichnet und in Schichten unterteilt (siehe Abb. 13). Der innere, dem Lumen angrenzende Bereich der Gefäßwand stellt die Intima dar, die durch eine Endothelschicht ausgekleidet ist. Es folgt die Mediaschicht, in der sich physiologischerweise die glatten Muskelzellen befinden. Außen schließt sich die Adventitia aus lockerem Bindegewebe an.

Innerhalb des Lumens befindet sich der OCT-Katheter, der durch eine rötliche, kreisrunde Fläche gekennzeichnet ist. Zusätzlich wird er von einem hellen Lichtbogen mit dahinter liegendem Schatten begleitet. Diese Aufhellung wird durch den *Guidewire* verursacht, der sich unmittelbar neben dem Katheter als Führungshilfe befindet und das emittierte Licht reflektiert. Hinter dem Führungsdraht entsteht dadurch der charakteristische Schatten (siehe Abb. 13).

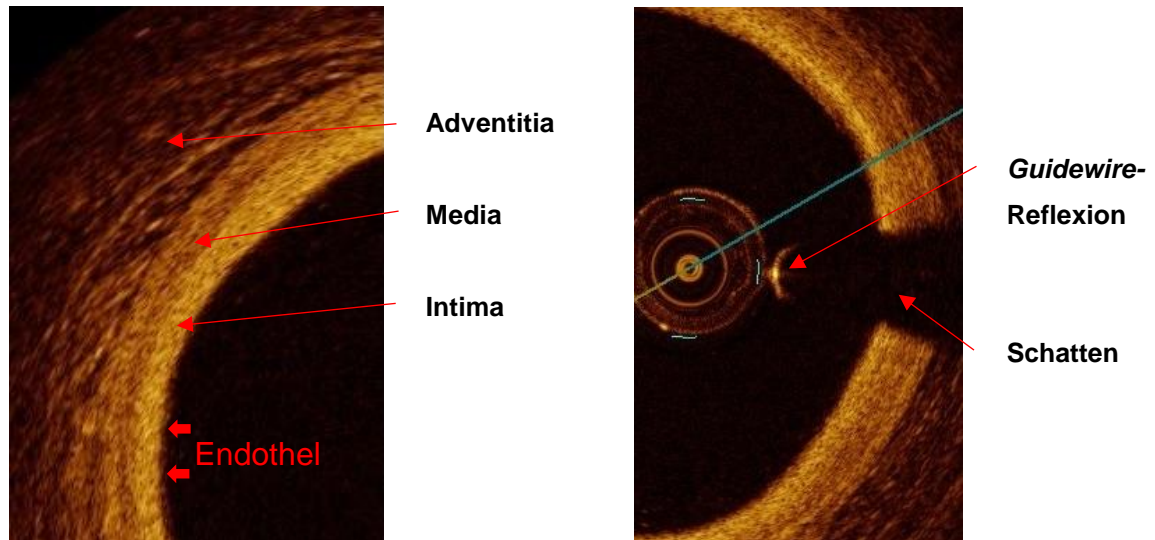


Abb. 13: Aufbau der Gefäßwand Links: Sichtbar sind die verschiedenen Wandstrukturen bestehend aus Adventitia, Media und Intima sowie der innersten Schicht, dem Endothel. Rechts: Reflexion des *Guidewire* mit dahinter liegendem Schatten.

Der Längsschnitt der OCT-Analyse zeigt eine vollständige Aufnahme des untersuchten Bereichs von distal nach proximal (siehe Abb. 14).

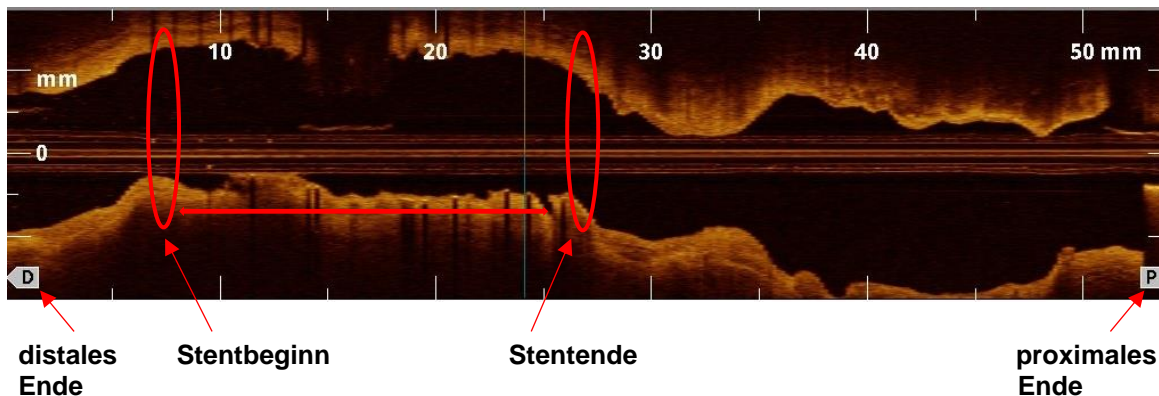
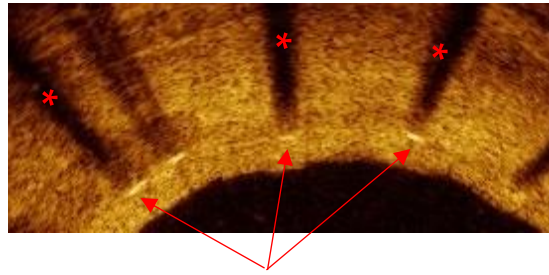


Abb. 14: Längsschnitt des untersuchten Gefäßbereichs Darstellung von distal nach proximal. Die roten Kreise markieren Stentbeginn bzw. Stentende. Der Längsschnitt ermöglicht eine Übersicht über eventuell vorhandene Stenosen sowie Bifurkationen.

Der Stent wird auf dem OCT-Bild durch seine Struts sichtbar. Sie reflektieren das kurzwellige Licht und erzeugen dadurch einen Reflexbogen, welcher als *Blooming* bezeichnet wird. Durch diese Lichtreflexion entsteht hinter den Struts ein Strutschatten (siehe Abb. 15). Nur wenn die Charakteristika *Blooming* und Schatten auf dem OCT-Bild vorhanden sind, wird ein Strut in die Analyse einbezogen. Durch

die markanten Bildeigenschaften von *Blooming* und Strutschatten kann der Beginn sowie das Ende eines Stents im Rückzug aufgesucht werden.



***Blooming* der Struts**

Abb. 15: Struteigenschaften auf dem OCT-Bild Das emittierte Licht wird an den Struts reflektiert und führt zum charakteristischen *Blooming* (Pfeile). Hinter den Struts entsteht dadurch der Strutschatten (Sterne).

2.3.2 Ausschluss von der Analyse

Alle Untersuchungsbilder werden vor der Auswertung hinsichtlich ihrer Qualität kontrolliert. Aufnahmen, in denen das untersuchte Koronargefäß nicht vollständig abgebildet ist, werden von der Untersuchung ausgeschlossen. OCT-Bilder mit Sew-up Artefakten, die dazu führen, dass das Gefäß nicht korrekt dargestellt wird, sowie Bilder, in denen restliches Blut im Lumen die Signalintensität abschwächt, werden ebenfalls nicht zur Analyse hinzugezogen. Struts, die sich in Bifurkationsstellen von Gefäßen befinden, sind von der Auswertung ausgeschlossen, da sie keine korrekte Zuordnung zur Gefäßwand ermöglichen (siehe Abb. 16).

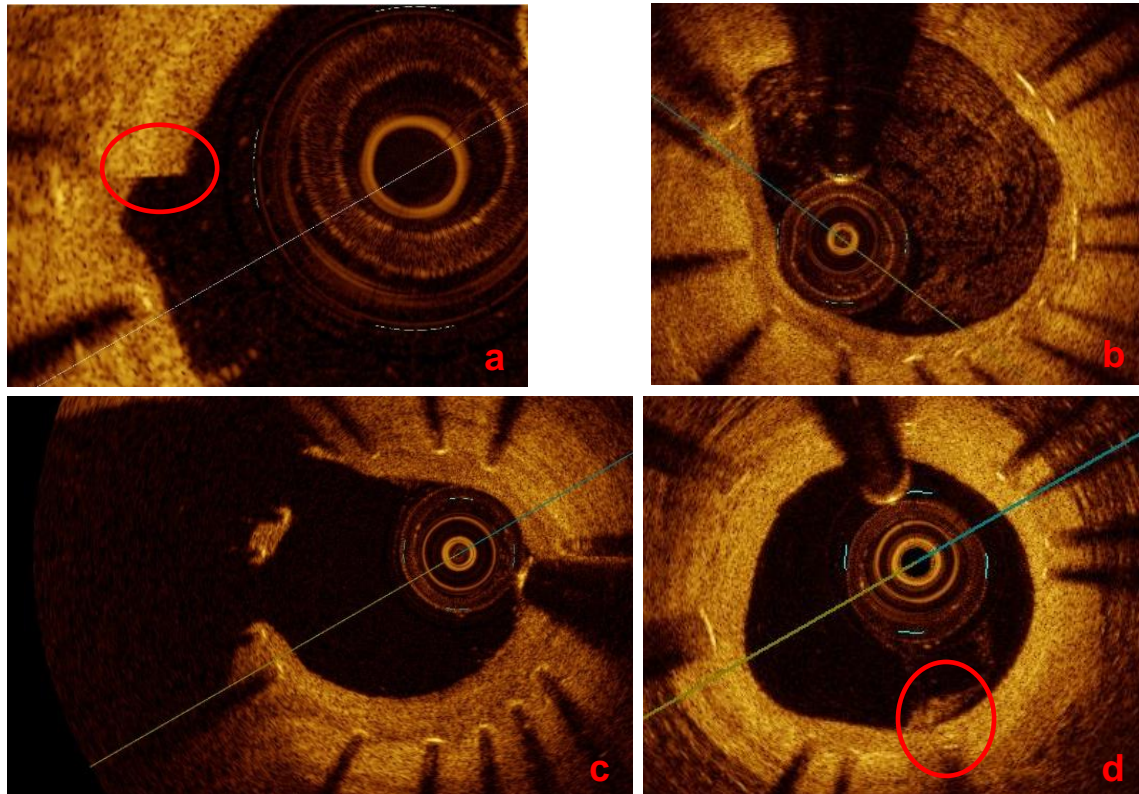


Abb. 16: Zum Ausschluss führende OCT-Artefakte (a) Sew-up Artefakt: Durch schnelle Bewegungen des Katheters bzw. Gefäßes während der Messung wird die Tomographie des Messbildes beeinträchtigt. (b) Blutresiduen im Messbild mindern die Signalintensität. (c) In Gefäßbifurkationen können die Struts nicht korrekt zugeordnet werden. (d) Thromben im Lumen mindern ebenfalls die Lichtreflexion.

2.4 Analyse der OCT-Aufnahmen

Die Auswertung der Messbilder wird an einer Offline Review Workstation (LightLab® Imaging Inc., OCT Software B.0.1) durchgeführt, auf der die OCT-Aufnahmen aller untersuchten Stents gespeichert sind. Die entsprechende OCT-Untersuchung des Patienten wird zunächst auf mögliche Qualitätsverluste hin eingehend geprüft (siehe 2.3.2). Erfüllen die Messbilder die Analyse Kriterien, wird der gesamte Rückzug im DICOM-Format (digital imaging and communications in medicine) gespeichert und auf einen Computer übertragen.

2.4.1 Durchführung der GSI-Messungen

Die Messbilder werden am Computer mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogramms ImageJ (Version 1.47) analysiert und ausgewertet. Der Rückzug wird dabei von distal nach proximal betrachtet. Das erste Messbild, auf dem sich Struts in allen vier

Quadranten der OCT-Aufnahme befinden, definiert das distale Stentende und wird zur Analyse genutzt (siehe 2.3.1). Die Bilder werden in einem Abstand von einem Millimeter ausgewertet, demnach wird jedes fünfte Bild vermessen (siehe 2.2.2).

Das Messbild wird zunächst mit Hilfe des Bearbeitungsprogramms in ein Schwarz-Weiß-Format mit einer Auflösung von 1024 x 1024 Pixeln umgewandelt. Die Farbe jedes Pixels im Originalbild wird dabei erfasst und anhand einer Farbskala in entsprechende Grauwerte transformiert. Die Skala umfasst 256 verschiedene Schwarz-Weiß-Töne, wobei 0 die geringste Farbintensität, schwarz, und 255 die größte Farbintensität, weiß, definiert. Dieses Format wird als 8-Bit-Format bezeichnet (siehe Abb. 17) (Suetens 2009, Tada und Byrne 2013).

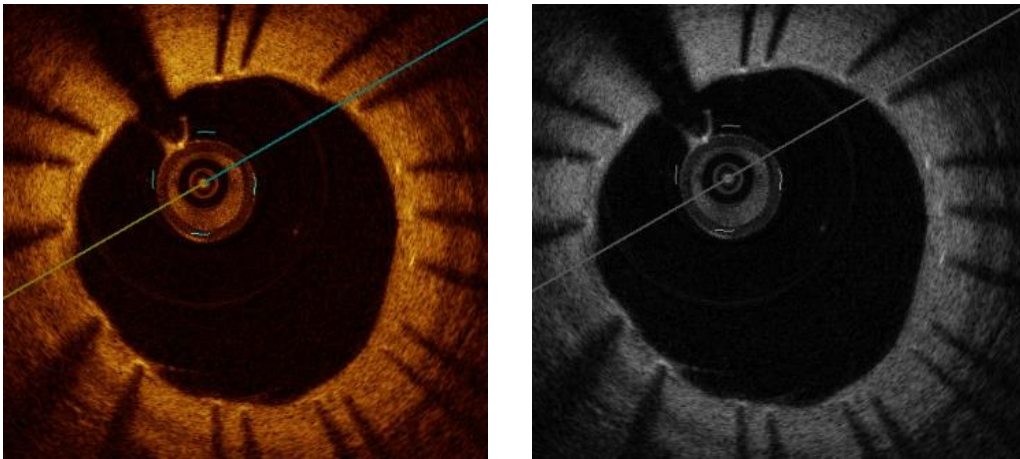


Abb. 17: Transformation des OCT-Bildes in ein 8-Bit-Format Die Pixel des Originalbildes werden anhand einer Grautonskala in ein Schwarz-Weiß-Bild formatiert.

Um die Rückzüge verschiedener Stents untereinander vergleichbar zu machen, müssen die Aufnahmen kalibriert werden. Dies geschieht mit Hilfe des OCT-Katheters, dessen Durchmesser 2,7 French beträgt, was einer Strecke von 0,9 mm entspricht und in allen Aufnahmen gleich groß sein soll. Der Diameter wird abgetragen und seine Länge definiert (siehe Abb. 18). Die Bilder sind somit in einem einheitlichen Format untereinander vergleichbar. Weiterhin wird durch diese Kalibration errechnet, wie viele Pixel im Messbild einer Strecke von einem Millimeter entsprechen. Dieser Wert wird genutzt, um eine einheitliche Breite der Messbereiche, ROI (region of interest), zu definieren. Der errechnete Wert wird durch 10 dividiert, wodurch alle Messbereiche eine Breite von 0,1 mm besitzen (siehe Abb. 19) (Tada und Byrne 2013).

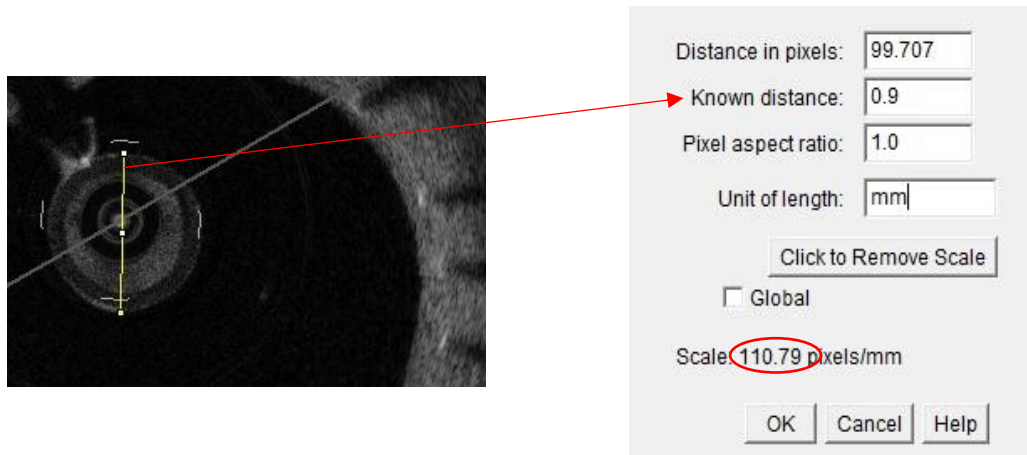


Abb. 18: Größenkalibration des Messbildes Der Durchmesser des OCT-Katheters (gelbe Linie) wird abgetragen. Der gemessenen Strecke wird die bekannte Länge (Known distance) von 0,9 mm zugeordnet (Pfeil rechtes Bild). Die Anzahl der Pixel, die einem Millimeter im Messbild entspricht, wird dadurch errechnet (Kreis rechtes Bild).

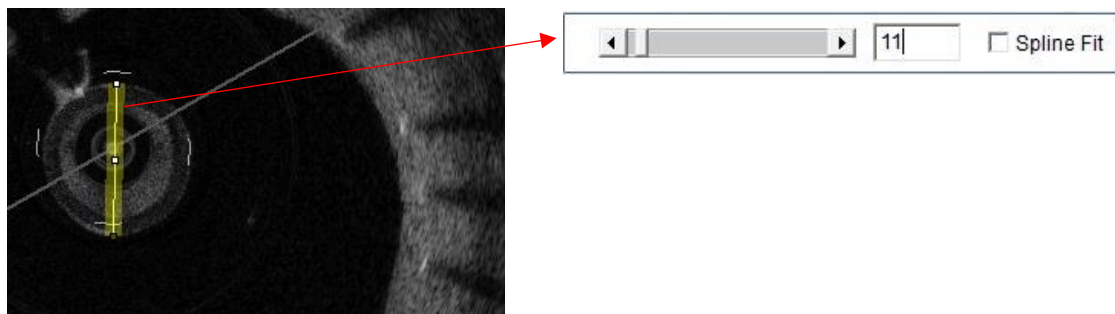


Abb. 19: Definieren der Messbreite Die Pixelanzahl, die einem Millimeter entspricht, wird durch 10 dividiert. Somit haben die ROI eine einheitliche Breite von 0,1 mm.

Die Farbintensität der einzelnen Pixel im Messbild kann auf Grund von Reflexionen der Lichtstrahlen in jeder Aufnahme unterschiedlich sein. Dies würde die errechneten GSI-Werte verringern und die Bilder untereinander nicht vergleichbar machen. Die Grautonskala wird daher bei jedem Bild auf den hellsten Pixel kalibriert. Dazu wird die Reflexion des *Guidewire* genutzt (siehe 2.3.1). Die Intensität der Reflexion wird auf jedem Bild gemessen und als Maximum für die Kalibration festgelegt. Das Programm erstellt daraufhin eine angepasste Farbskala zwischen 0 und dem entsprechenden maximalen Wert, auf die die restlichen Intensitätswerte des Bildes kalibriert werden (Tada und Byrne 2013). Die gemessenen GSI-Werte der Pixel sind somit einheitlich genormt und unter allen Messbildern vergleichbar (siehe Abb. 20).

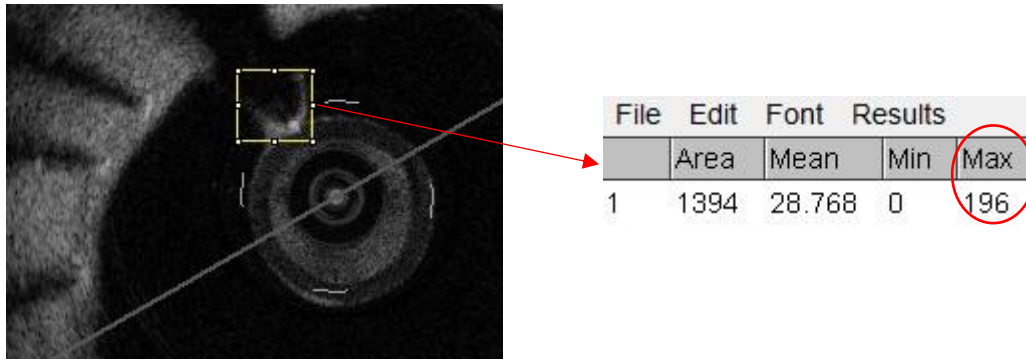


Abb. 20: Kalibration der Farbskala im Messbild Die maximale Farbintensität der *Guidewire*-Reflexion (gelber Kasten) wird im Messbild als Maximum der Farbtionskala definiert.

Ist das Bild kalibriert, kann die Signalintensität der Neointima über den Struts analysiert werden. Dazu wird die Strecke zwischen Beginn der Neointima und *Blooming* des Struts abgetragen. Die Messung wird dabei unmittelbar neben dem Strut durchgeführt, da das *Blooming* den Bereich um die Stentmasche aufhellt und somit zu falsch hohen GSI-Werten führt. Auf dem Bild wird dieser Messbereich als gelbes Areal dargestellt. Die Signalintensität aller Pixel innerhalb einer ROI wird gemessen und der Durchschnitt sowie Minimum und Maximum errechnet (siehe Abb. 21) (Tada und Byrne 2013). Dieser Vorgang wird für alle Struts, die zur Analyse herangezogen werden, bei jedem Messbild durchgeführt.

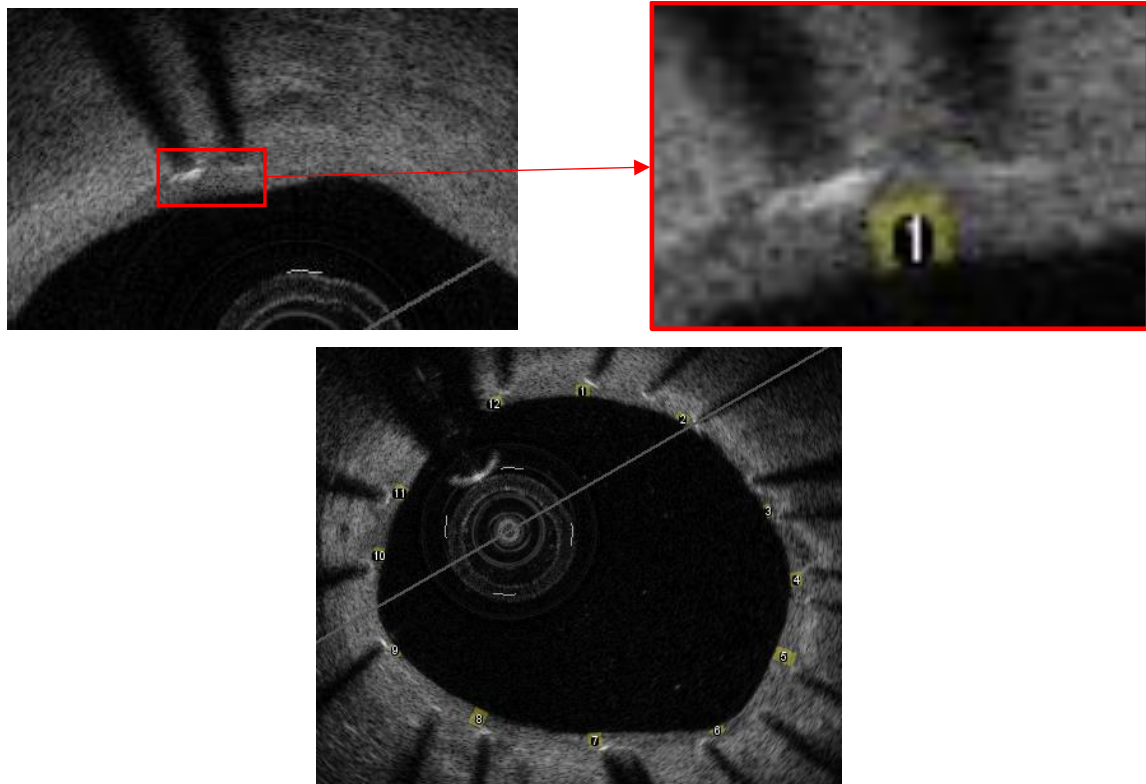


Abb. 21: Messung der GSI-Werte der Neointima Oben: Die Messareale (ROI, gelber Kasten) werden über den Struts abgetragen. Das *Blooming* wird dabei nicht analysiert. Unten: Vollständiges Messbild mit abgetragenen ROI zur Messung der GSI-Werte.

Sind die Struts von mehreren Schichten Neointima bedeckt, kann die Analyse wie beschrieben durchgeführt werden. Zusätzlich müssen jedoch weitere Lagebeziehungen der Struts zur Neointimaschicht unterschieden werden. So können Struts vollkommen unbedeckt, nur von einer minimalen Schicht Neointima bedeckt oder sehr stark endothelialisiert sein.

Struts, die sich im Gefäßlumen befinden und keinen Bezug zur Koronarwand haben, werden als malappositionierte Struts bezeichnet. Ursachen dafür können ein zu klein gewählter Durchmesser bzw. unvollständige Aufdehnung des Stents bei Implantation oder nachträgliche Retraktionskräfte des DES sein. Da der Abstand der Struts zur Gefäßwand variieren kann, muss exakt unterschieden werden, ob es sich tatsächlich um eine Malapposition handelt. Dazu wird die negative Neointimastrecke, d.h. der Abstand zwischen Strut und Gefäßwand, gemessen und mit der Summe von Strutdicke, Polymer und *Blooming* verglichen. Für jedes Modell der DES gibt es dabei verschiedene Abmessungen für Strutdicke und Polymerbeschichtung (siehe Tab. 1). Das *Blooming* wird mit einer Schichtdicke von

20 μm definiert (Bezerra et al. 2009). Ist die negative Neointimastrecke größer als die Summe von Strut, Polymer und *Blooming*, liegt per definitionem eine Malapposition vor. Diese Struts werden nicht in die Auswertung einbezogen (siehe Abb. 22)

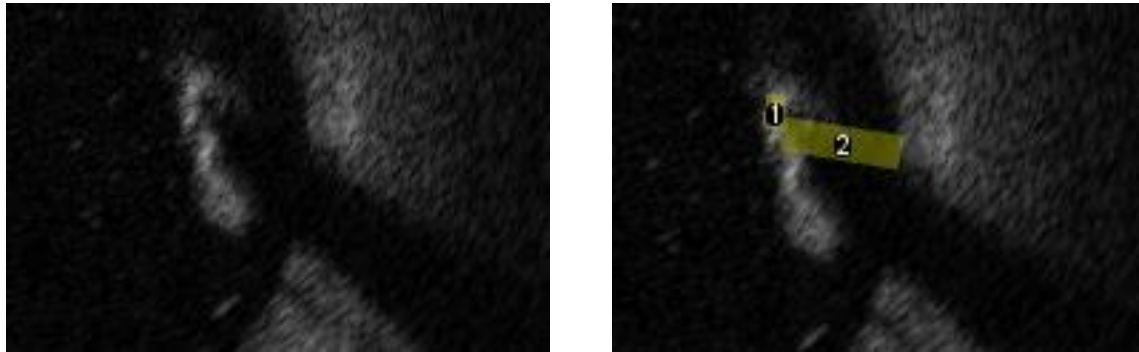


Abb. 22: Malapposition von Stentstruts Die Strecke zwischen Strut und Gefäßwand (ROI 2) ist größer als die Summe aus Strutdicke, Polymer und *Blooming* (ROI 1). Es liegt demnach eine Malapposition vor.

Eine minimale Neointimastrecke von 20 μm muss vorhanden sein, damit ein Strut in die Analyse aufgenommen wird. Stentmaschen, die lediglich von wenigen Schichten Neointima bedeckt sind, werden daher zusätzlich vermessen. Beträgt die Schichtdicke dabei weniger als 20 μm , handelt es sich um einen unvollständig bedeckten Strut, der nicht in die Auswertung einbezogen wird (siehe Abb. 23).

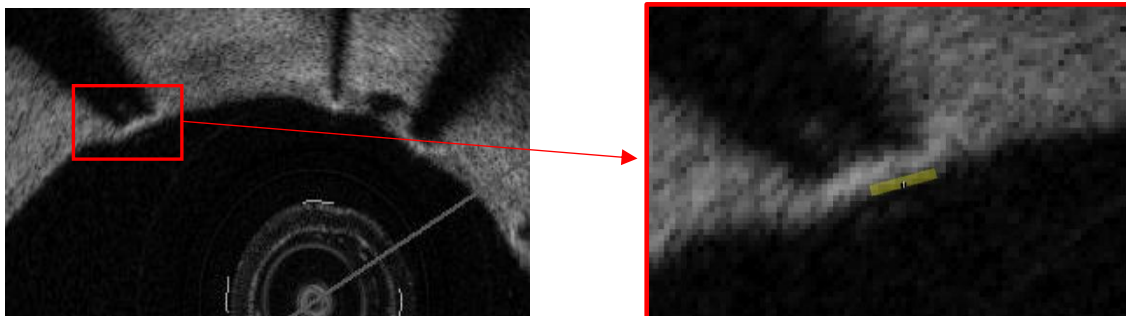


Abb. 23: Unvollständig bedeckte Struts Die Neointimadicke (Länge der ROI) beträgt 13 μm und ist demnach schmaler als die minimale Schichtdicke des *Blooming*. Der Strut wird von der Analyse ausgeschlossen.

Ab einer bestimmten Eindringtiefe wird die Lichtreflexion so weit abgeschwächt, dass kein aussagekräftiger Wert der Signalintensität errechnet werden kann. Daher wurde die maximale Länge einer ROI auf 0,4 mm festgelegt, um den GSI-Wert nicht zu verfälschen (siehe Abb. 24). Einen schematischen Ablauf über die Messung der GSI-Werte auf einem OCT-Bild zeigt Abbildung 25.

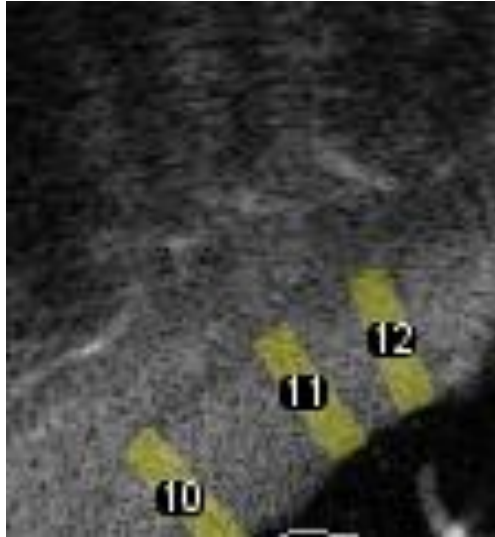


Abb. 24: Verminderung der Signalintensität bei großer Penetrationstiefe Die Lichtreflexion wird bei großer Eindringtiefe abgeschwächt, so dass die maximale Länge einer ROI 0,4 mm beträgt.

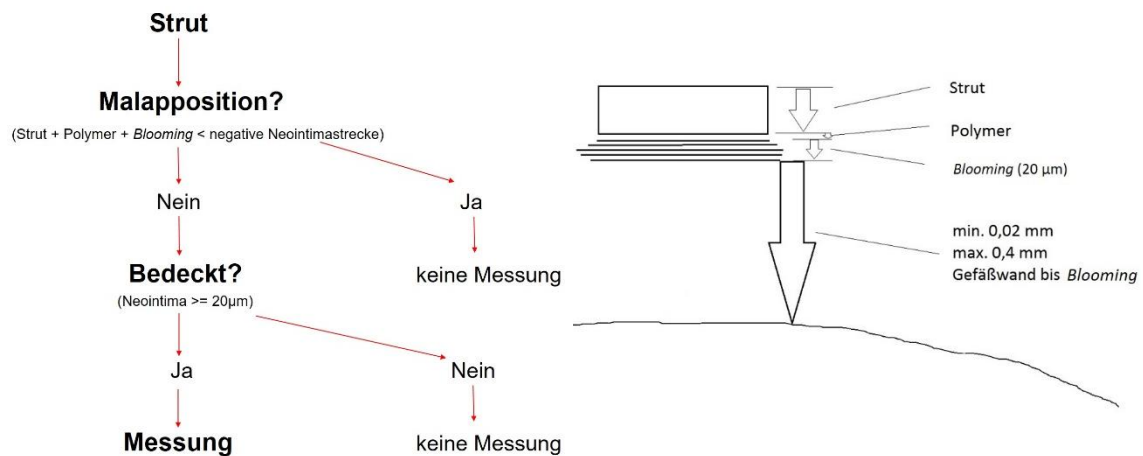


Abb. 25: Übersicht über den Ablauf der GSI-Messungen

Sind alle ROI auf dem OCT-Bild abgetragen, werden die durchschnittlichen GSI-Werte errechnet. Zusätzlich werden für jeden Messbereich das Maximum und Minimum der Grauwerte, die Fläche sowie die Länge der ROI angegeben. Ebenso wird der Winkel aller ROI-Messungen des 360-Grad-OCT-Bildes errechnet (siehe Tab. 2). Messwerttabelle sowie OCT-Bild mit ROI werden gespeichert und das nächste Bild in einem Abstand von einem Millimeter ausgewertet.

Tab. 2: Messwerttabelle mit GSI-Daten eines OCT-Bildes Die Messwerttabelle zeigt die Ergebnisse der einzelnen ROI (1 bis 12) eines OCT-Bildes. Es werden Fläche (Area), durchschnittlicher GSI-Wert (Mean) sowie Länge (Length) errechnet. Der Winkel einer ROI (Angle) wird in Bezug zu seiner Position im 360-Grad-Bild angegeben.

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	0.022	107.746	38.425	167.671	77.196	0.209
2	0.009	107.477	58.219	152.534	35.538	0.083
3	0.004	84.782	25.616	133.904	14.036	0.040
4	0.003	110.483	58.219	142.055	-18.435	0.029
5	0.004	53.700	15.137	83.836	0	0.035
6	0.006	84.359	17.466	112.945	-51.340	0.057
7	0.009	107.179	64.041	135.068	-84.289	0.089
8	0.014	130.541	38.425	178.151	-126.870	0.136
9	0.017	116.433	38.425	159.521	-167.471	0.174
10	0.016	109.082	30.274	150.205	180	0.166
11	0.020	100.836	41.918	144.384	154.654	0.198
12	0.020	83.355	30.274	138.562	127.405	0.201

Sind alle OCT-Aufnahmen eines Rückzugs ausgewertet, werden die Ergebnisse in eine Excel-Tabelle (Microsoft® Excel®, Version 2013, Redmond, Washington, USA) übertragen. Die durchschnittlichen GSI-Werte der Neointima sowie der Durchschnitt der genannten Messparameter des gesamten Stents können somit errechnet werden (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Messwerttabelle mit GSI-Daten eines analysierten Stents

Bild (Nr.)	ROI (n)	reife ROI (n)	unreife ROI (n)	GSI-Value	Fläche ROI (mm ²)	Länge ROI (mm)
60	6	0	6	71,058	0,005	0,049
64	7	0	7	69,223	0,004	0,040
70	12	5	7	90,201	0,007	0,073
75	9	1	8	80,856	0,005	0,049
79	11	7	4	108,399	0,006	0,059
85	8	3	5	85,228	0,006	0,062
90	9	2	7	83,693	0,008	0,087
94	8	3	5	77,004	0,008	0,078
100	9	6	3	104,024	0,005	0,051
106	7	0	7	74,631	0,005	0,050
109	9	3	6	93,853	0,005	0,047
117	10	3	7	65,831	0,004	0,046
120	6	1	5	71,039	0,004	0,040
123	4	3	1	107,062	0,003	0,030
129	6	1	5	89,219	0,003	0,031
15	121	38	83	1271,320	0,078	0,791
		31,4%	68,6%	84,75	0,005	0,053

2.4.2 Differenzierung zwischen reifer und unreifer Neointima

Für die Unterscheidung zwischen reifer und unreifer Neointima wird ein Cut-Off-Wert der GSI-Daten benötigt. Grundlage für die Definition eines solchen Grenzwertes ist die Tatsache, dass reife Neointima auf dem OCT-Bild eine stärkere Lichtreflexion hervorruft als unreife (Malle et al. 2013). In Studien wurden dafür Gefäße, die mit einem DES versorgt worden waren, nach festgelegten Zeitpunkten OCT-analytisch untersucht. Im weiteren Verlauf wurden die Gefäße per Autopsie entnommen, histologisch aufgearbeitet und die Gefäßabschnitte den entsprechenden OCT-Messbildern zugeordnet. Es konnte gezeigt werden, dass reife Neointima, die aus einem dichten Gewebeverband besteht, eine höhere Signalintensität hervorruft als unvollständig endothelialisierte Neointima (Malle et al. 2013) (siehe Abb. 26).

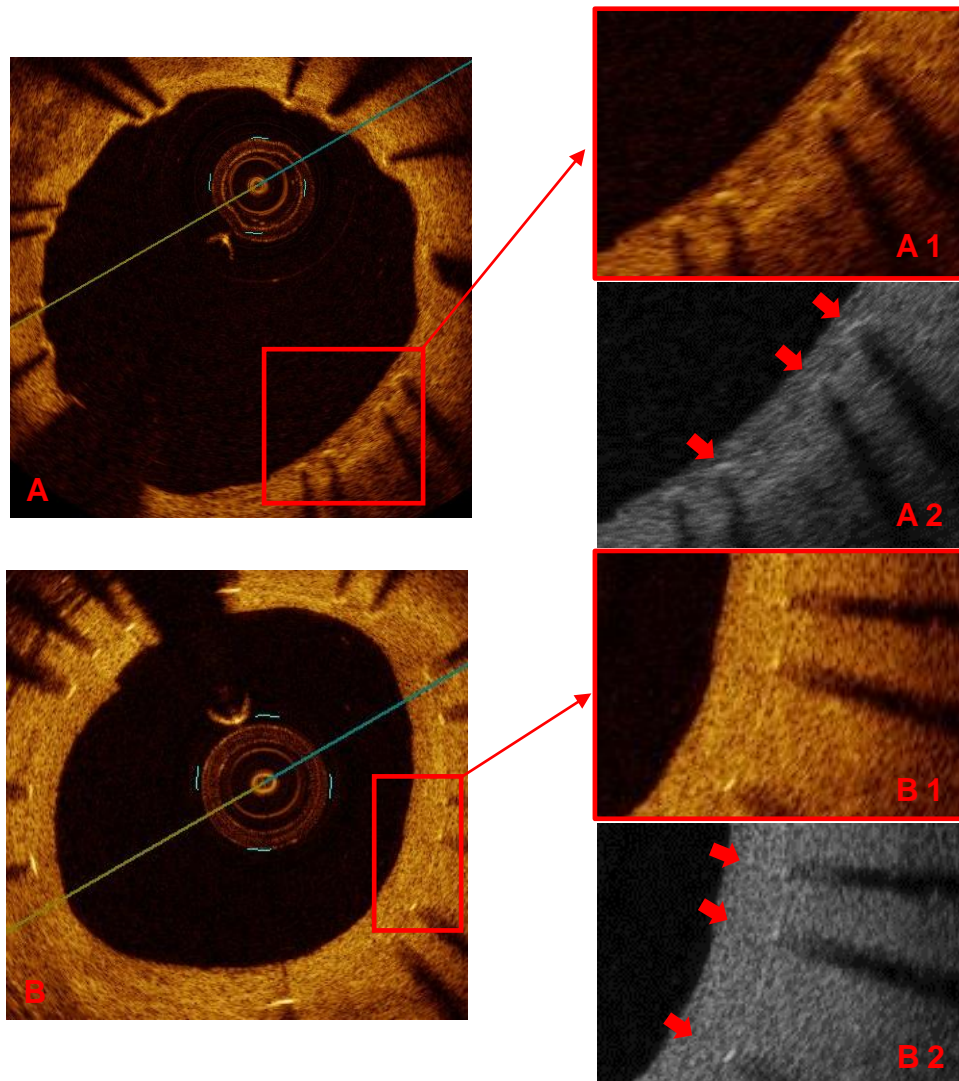


Abb. 26: Reife und unreife Neointima auf dem OCT-Bild A: Unreife Neointima (A1) mit einem durchschnittlichen GSI-Wert von 87,3 (Durchschnitt rote Pfeile A2). B: Auf Grund der höheren Gewebedichte der reifen Neointima (B1) kommt es zu einer stärkeren Lichtreflexion und daher zu höheren GSI-Werten von 114,2 (Durchschnitt rote Pfeile B2).

2.4.3 Ermittlung des Cut-Off-Wertes

Für die korrekte Definition eines Cut-Off-Wertes werden in der vorliegenden Arbeit vier ZES im Kurzzeit-Follow-up per OCT-Untersuchung ausgewertet und die entsprechenden GSI-Werte ermittelt. Nach 42 Tagen beträgt der durchschnittliche GSI-Wert $81,7 \pm 3,2$. Zusätzlich werden vier weitere ZES im Langzeit-Follow-up analysiert. Der Zeitraum zwischen Stentimplantation und Analyse beträgt dabei $17,7$ Monate $\pm 61,5$ Tage. Es resultiert ein durchschnittlicher GSI-Wert von $118,6 \pm 14,3$. Die 420 Messwerte des Langzeit-Follow-ups schwanken dabei zwischen minimal 95 und maximal 150 in der Grautonskala (95 % KI = 117,6 - 120,36). Eine kalkulierte

Messungenauigkeit von 1 % wird in die Auswertungen einbezogen. Die Ergebnisse unterstützen die Überlegung, dass die GSI-Werte im zeitlichen Verlauf ansteigen und nach langer Endothelialisierungsphase die Neointima vollständig ausgereift ist. Auf Grund dieser Analysen wurde der Cut-Off zur Unterscheidung zwischen reifer und unreifer Neointima bei einem GSI-Wert von 95 festgelegt (siehe Abb. 27).

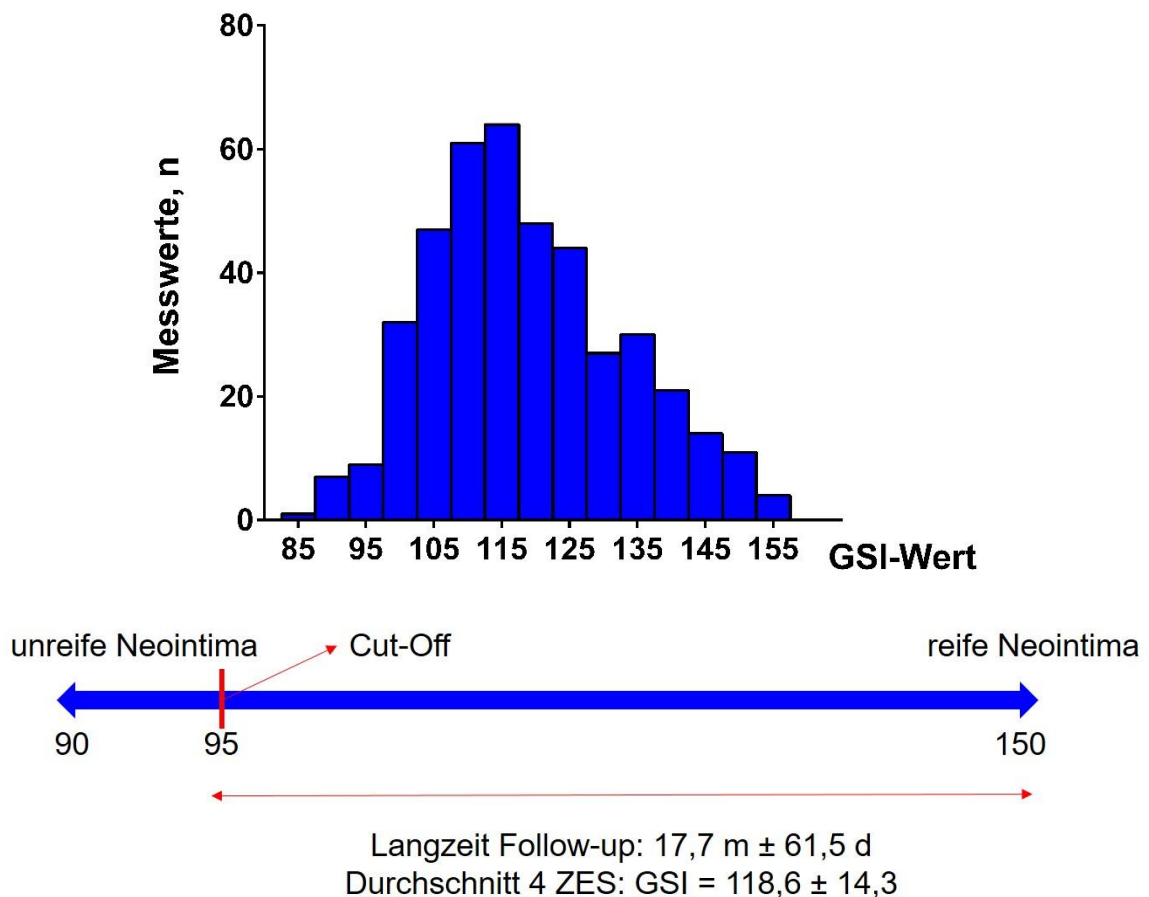


Abb. 27: Cut-Off-Berechnung anhand von GSI-Daten Vier ZES wurden in einer Langzeituntersuchung ca. 18 Monate nach Implantation analysiert. Der durchschnittliche GSI-Wert beträgt dabei 118,6 bei einer Messwertverteilung zwischen 95 und 150. Es resultiert ein Cut-Off-Wert von 95 zur Differenzierung zwischen reifer und unreifer Neointima.

2.4.4 Statistische Auswertung

Die Signalintensität der Neointima über den Stentstruts war der wichtigste Messparameter in der vorliegenden Untersuchung. Die Ergebnisse wurden für jeden Stent zusammengefasst und in zwei Gruppen gegenübergestellt, ZES und O-SES. Für die Analyse innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Kontinuierliche Parameter wurden als Durchschnitt (Mean)

± Standardabweichung (standard deviation, SD) dargestellt und mit Hilfe des Student-t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen. Eine Signifikanz zwischen den Messwerten wurde als p-Wert < 0,05 definiert. Die statistische Analyse der Daten wurde mit GraphPad Prism Version 5.0 für Windows (GraphPad Software, Inc., San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 80 Patienten mit 105 DES ausgewertet. Die Stentanzahl verteilt sich dabei auf insgesamt 88 Läsionen. Es wurden 1401 OCT-Bilder analysiert, in denen 11286 ROI ausgewertet wurden. 54 ZES wurden 43 O-SES zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gegenübergestellt. Zusätzlich wurden acht ZES als Kurzzeit- bzw. Langzeit-Follow-up analysiert.

3.1 Ergebnis der Signalintensität

Die Signalintensität der Neointima über dem ZES steigt im Untersuchungszeitraum von $91,9 \pm 6,5$ nach drei Monaten auf $104,0 \pm 7,5$ nach neun Monaten an. Es konnte dabei ein signifikanter Anstieg des GSI-Wertes innerhalb des Untersuchungszeitraums ermittelt werden ($p < 0,0001$). Der O-SES zeigt im gleichen Zeitraum ebenfalls einen Anstieg der Signalintensität der Neointima. Nach drei Monaten beträgt der GSI-Wert hier bereits $96,1 \pm 7,0$. Nach neun Monaten ist dieser Wert auf $99,0 \pm 5,6$ angestiegen. Der Anstieg ist dabei geringer als beim ZES ($p = 0,629$). Vergleicht man die Messergebnisse der DES zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, so kann kein signifikanter Unterschied zwischen beiden DES festgestellt werden (siehe Abb. 28).

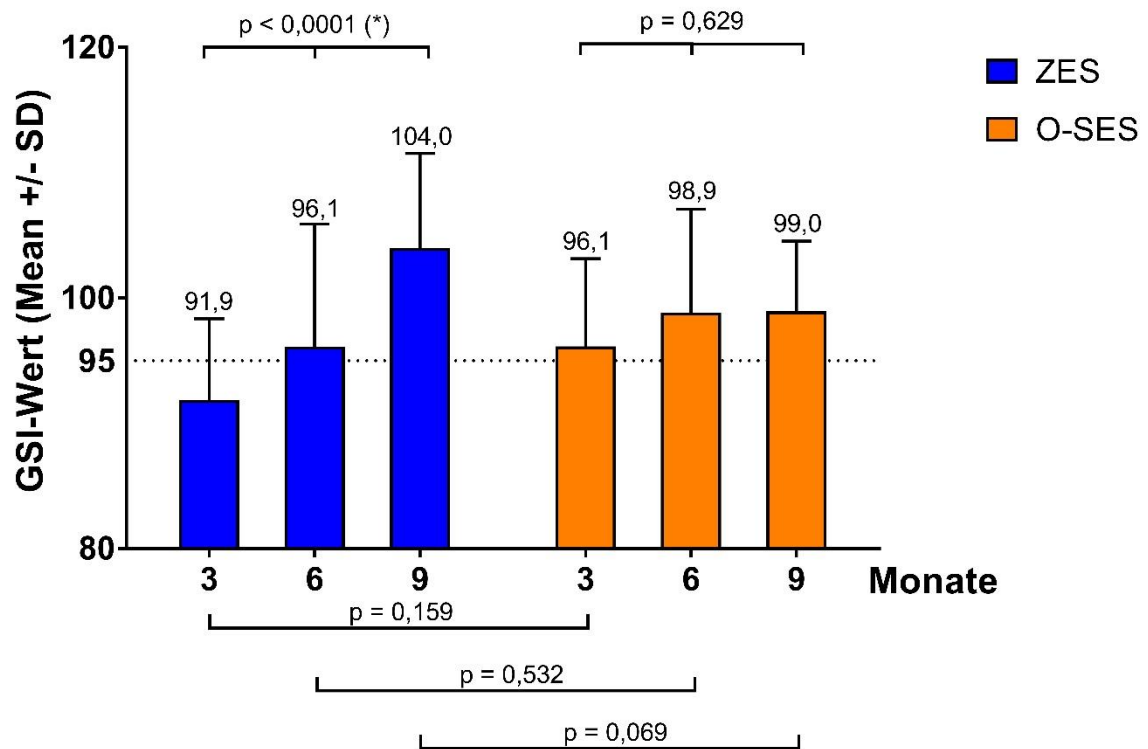


Abb. 28: Ergebnisse der GSI-Messungen nach drei, sechs und neun Monaten

Prozentual steigt die reife Neointima des ZES bis zum letzten Follow-up-Zeitpunkt nach neun Monaten signifikant an ($p = 0,0002$). Nach drei Monaten sind $42,5 \pm 15,8$ % der Neointima über dem ZESreif. Nach neun Monaten sind es bereits $68,9 \pm 16,5$ %. Beim O-SES sind nach drei Monaten $51,4 \pm 19,3$ % der Neointima vollständig endothelialisiert. Nach weiteren drei Monaten steigt der Wert auf $59,3 \pm 19,2$ %. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung sinkt der prozentuale Anteil auf $58,0 \pm 12,3$ %. Es konnte dabei keine Signifikanz der Messwerte während der neun Monate ermittelt werden ($p = 0,5322$). Vergleicht man den Anteil reifer Neointima der beiden DES nach drei, sechs und neun Monaten miteinander, kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Abb. 29).

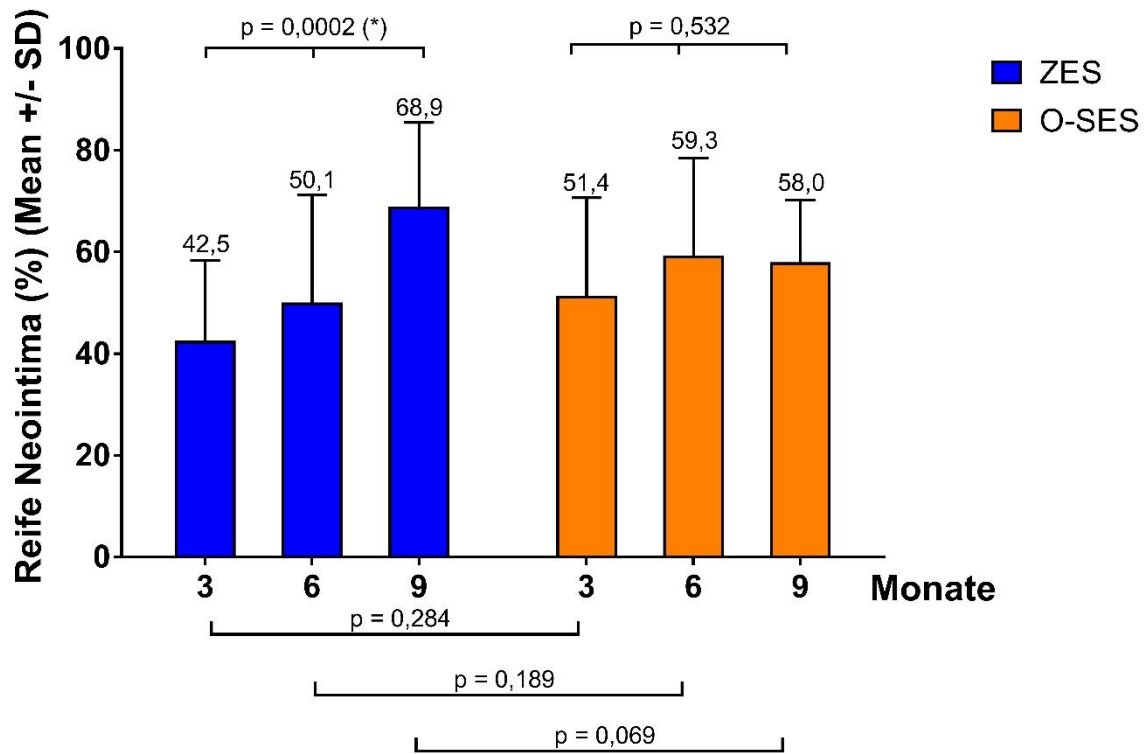


Abb. 29: Prozentuale Verteilung der reifen Neointima im Untersuchungszeitraum

Im Kurzzeit-Follow-up nach 42 Tagen ist zu beobachten, dass bereits $18,2 \pm 3,5$ % reife Neointima vorhanden sind. Der durchschnittliche GSI-Wert beträgt dabei $81,7 \pm 3,2$.

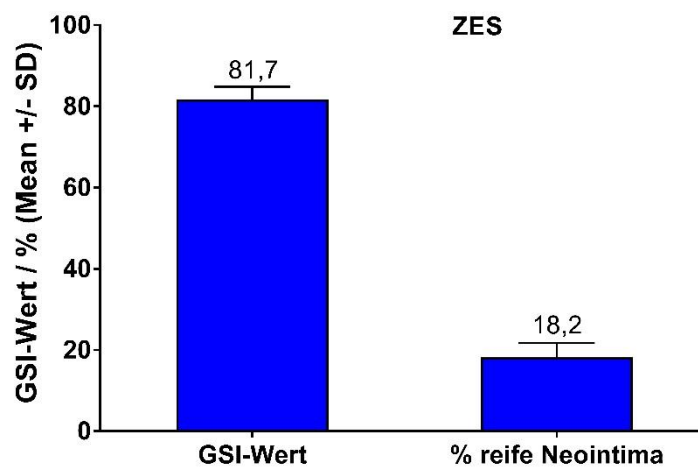


Abb. 30: Anteil reifer Neointima im Kurzzeit-Follow-up

3.2 Vergleich der Neointimastrecke

Die Strecke zwischen Gefäßlumen und Stentstruts des ZES beträgt zum ersten Untersuchungszeitpunkt $69,9 \pm 24,2 \mu\text{m}$ und steigt innerhalb des Follow-ups auf $108,7 \pm 41,6 \mu\text{m}$ an. Der Anstieg innerhalb der ZES-Gruppe ist dabei signifikant ($p = 0,0001$). Beim O-SES beträgt die Neointimastrecke $65,1 \pm 20,0 \mu\text{m}$ zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Nach einem Anstieg auf $74,2 \pm 25,5 \mu\text{m}$ fällt der Wert nach neun Monaten auf $64,1 \pm 11,8 \mu\text{m}$ leicht ab. Eine Signifikanz der Messwerte konnte in der O-SES-Patientengruppe nicht nachgewiesen werden ($p = 0,385$). Zum Follow-up nach neun Monaten ist die Neointimastrecke beim ZES signifikant größer als beim O-SES ($p = 0,009$) (siehe Abb. 31).

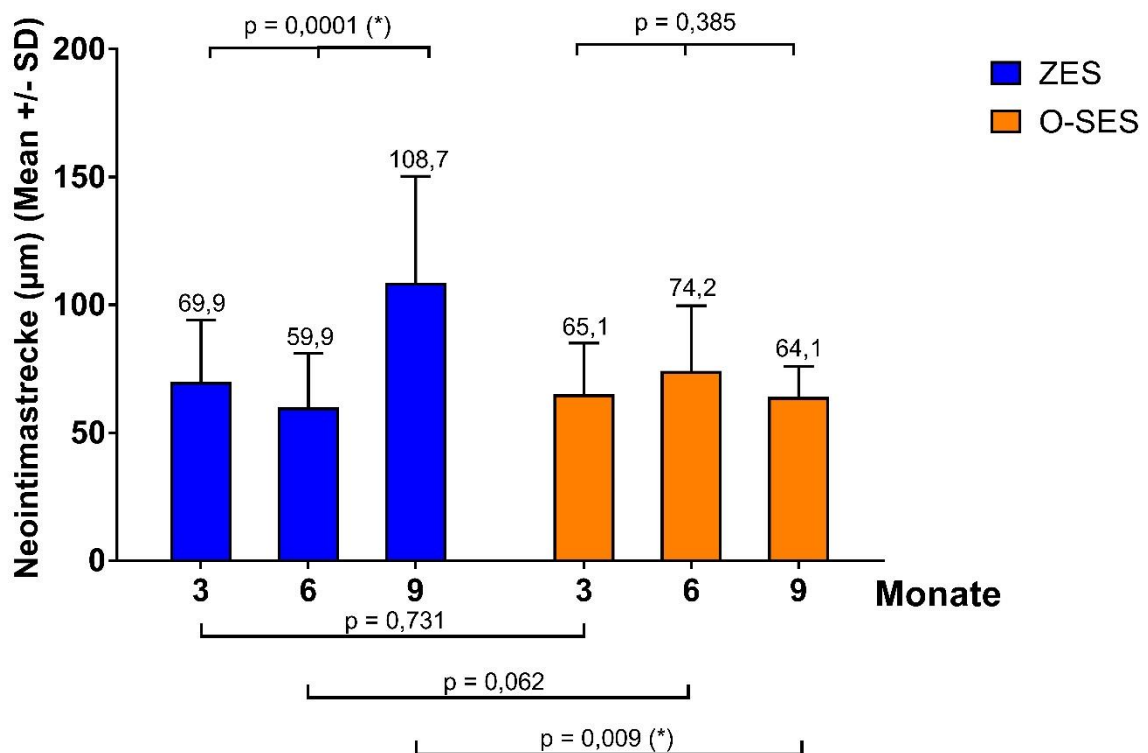


Abb. 31: Darstellung der Neointimastrecke innerhalb des Untersuchungszeitraums

Betrachtet man die Neointimastrecke im Kurzzeit-Follow-up nach 42 Tagen, so ist eine Länge von $44,4 \pm 6,8 \mu\text{m}$ zu verzeichnen. In der Langzeitauswertung 18 Monate nach DES-Implantation beträgt die Strecke $225,7 \pm 67,8 \mu\text{m}$.

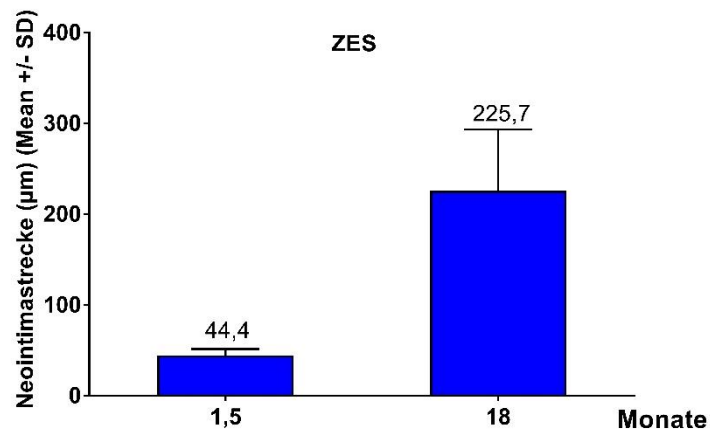


Abb. 32: Vergleich der Neointimastrecke zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Follow-up

3.3 Vergleich der Untersuchungsgruppen

In beiden Patientengruppen wurden insgesamt 82 Läsionen ausgewertet. Diese verteilen sich auf 54 ZES sowie 43 O-SES. In der ZES-Gruppe beträgt die Stentanzahl pro Läsion $1,1 \pm 0,31$. In der O-SES-Patientengruppe beträgt dieser Wert $1,3 \pm 0,53$. Es konnte eine Signifikanz hinsichtlich dieses Messwertes zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,043$). Insgesamt wurden 1319 OCT-Bilder ausgewertet und 10644 ROI gemessen. Durchschnittlich wurden $7,8 \pm 1,6$ ROI in der ZES und $8,0 \pm 1,2$ ROI in der O-SES-Gruppe pro OCT-Bild ausgewertet ($p = 0,994$) (siehe Tab. 4).

Tab. 4: OCT-Daten der Patientengruppen

OCT-Analyse	ZES (n=45)	O-SES (n=31)	p-Wert
Stentanzahl (n)	54	43	
Läsion			
Anzahl ausgewerteter Läsionen (n)	49	33	
Stentanzahl/Patient (n)	1,2 ± 0,40	1,4 ± 0,62	0,187
Stentanzahl/Läsion (n)	1,1 ± 0,31	1,3 ± 0,53	0,043 (*)
OCT-Bild			
Anzahl ausgewerteter OCT-Bilder (n)	778	541	
OCT-Bilder/Patient (n)	17,3 ± 8,1	17,5 ± 10,0	0,589
OCT-Bilder/Läsion (n)	15,9 ± 6,4	16,4 ± 7,9	0,805
OCT-Bilder/Stent (n)	14,4 ± 5,6	12,6 ± 4,3	0,099
ROI			
Anzahl gemessener ROI (n)	6322	4322	
ROI/Patient (n)	140,5 ± 85,3	139,4 ± 87,2	0,874
ROI/Läsion (n)	129,0 ± 69,6	131,0 ± 66,9	0,835
ROI/Stent (n)	117,1 ± 61,2	100,5 ± 35,4	0,27
ROI/Bild (n)	7,8 ± 1,6	8,0 ± 1,2	0,994
Anzahl reifer ROI (n)	3240	2582	
Anzahl unreifer ROI (n)	3082	1740	
reife ROI/Stent (%)	50,1 ± 20,0	57,3 ± 17,9	0,062
unreife ROI/Stent (%)	49,9 ± 20,0	42,7 ± 17,9	0,062
Länge Neointimastrecke (µm)	76,3 ± 33,1	70,2 ± 22,3	0,703
GSI-Wert	95,5 ± 8,9	98,3 ± 7,4	0,094
Dargestellt ist der Durchschnitt (Mean ± SD) oder n			

3.3.1 Länge und Durchmesser der Stents

Die Stents der ZES-Patientengruppe sind mit $20,8 \pm 6,8$ mm signifikant länger als die der O-SES-Patienten. Hier beträgt die Länge $17,7 \pm 5,6$ mm ($p = 0,022$). Der Durchmesser der DES ist nicht signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen ($p = 0,380$). Er beträgt $2,86 \pm 0,4$ mm beim ZES und $2,79 \pm 0,4$ mm beim O-SES (siehe Abb. 33).

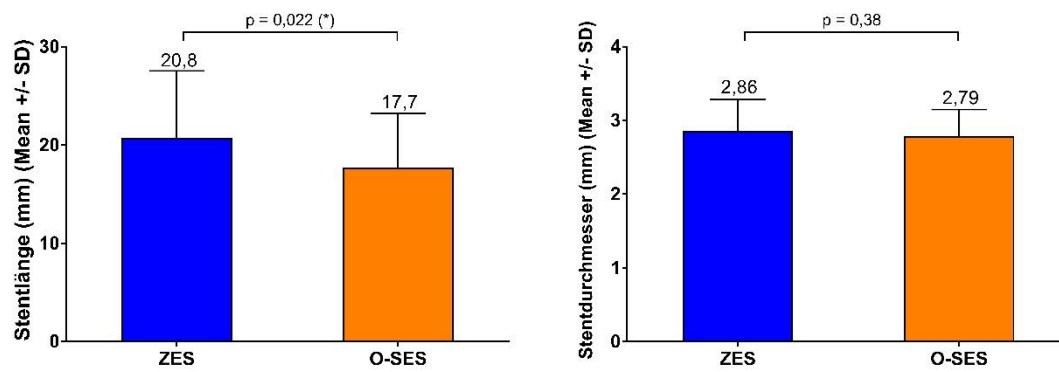


Abb. 33: Stentlänge und -durchmesser der Patientengruppen

Tab. 5: Stenteigenschaften der Untersuchungsgruppen

	ZES (n=54)	O-SES (n=43)	p-Wert
Stentauswertung			
LAD (n, %)	22 (40,7)	17 (39,5)	0,908
RCA (n, %)	25 (46,3)	21 (48,8)	0,808
RCX (n, %)	7 (13,0)	5 (11,6)	0,849
Stentlänge (mm)	20,8 ± 6,8	17,7 ± 5,6	0,022 (*)
Stentdurchmesser (mm)	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4	0,38
Implantation bis OCT-Analyse (d)	155,5 ± 84,1	178,2 ± 51,6	0,009 (*)
Dargestellt ist der Durchschnitt (Mean ± SD) oder n (%)			

3.3.2 Verteilung der Läsionen in den Koronargefäßen

In beiden Untersuchungsgruppen befand sich die Mehrheit der analysierten Läsionen in der rechten Koronararterie (right coronary artery, RCA). Bei 46,3 % der ZES-Patienten sowie 48,8 % der O-SES-Patienten wurde der DES in der RCA implantiert. Am seltensten war der Ramus circumflexus von einer Läsion betroffen. Eine Signifikanz bezüglich der Implantationshäufigkeit konnte nicht festgestellt werden (siehe Abb. 34).

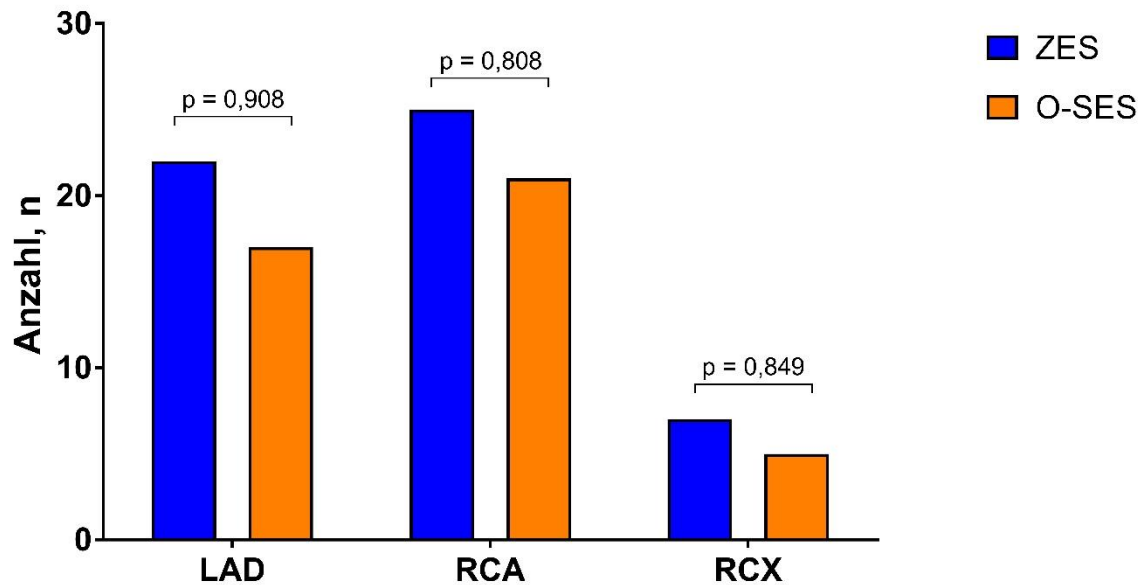


Abb. 34: Verteilung der DES in den Koronargefäßen LAD – linke Koronararterie (left anterior descending); RCA – rechte Koronararterie (right coronary artery); RCX – Ramus circumflexus

3.3.3 Follow-up-Zeitpunkte der Patientengruppen

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen DES-Implantation und erstem Follow-up ist zwischen beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar ($p = 0,628$). Die Zeitspanne bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt beträgt $168,9 \pm 16,0$ Tage in der ZES-Gruppe und $180,6 \pm 14,0$ Tage in der O-SES-Patientengruppe. Es konnte dabei eine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,023$). Zum Zeitpunkt des dritten Follow-ups zeigte sich erneut ein markanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen. In der O-SES-Gruppe sind nach Implantation $250,9 \pm 12,2$ Tage vergangen, während der ZES bereits $294,3 \pm 44,6$ Tage alt ist ($p = 0,032$). Innerhalb beider Untersuchungsgruppen zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Zeitspanne nach DES-Implantation ($p < 0,0001$) (siehe Abb. 35).

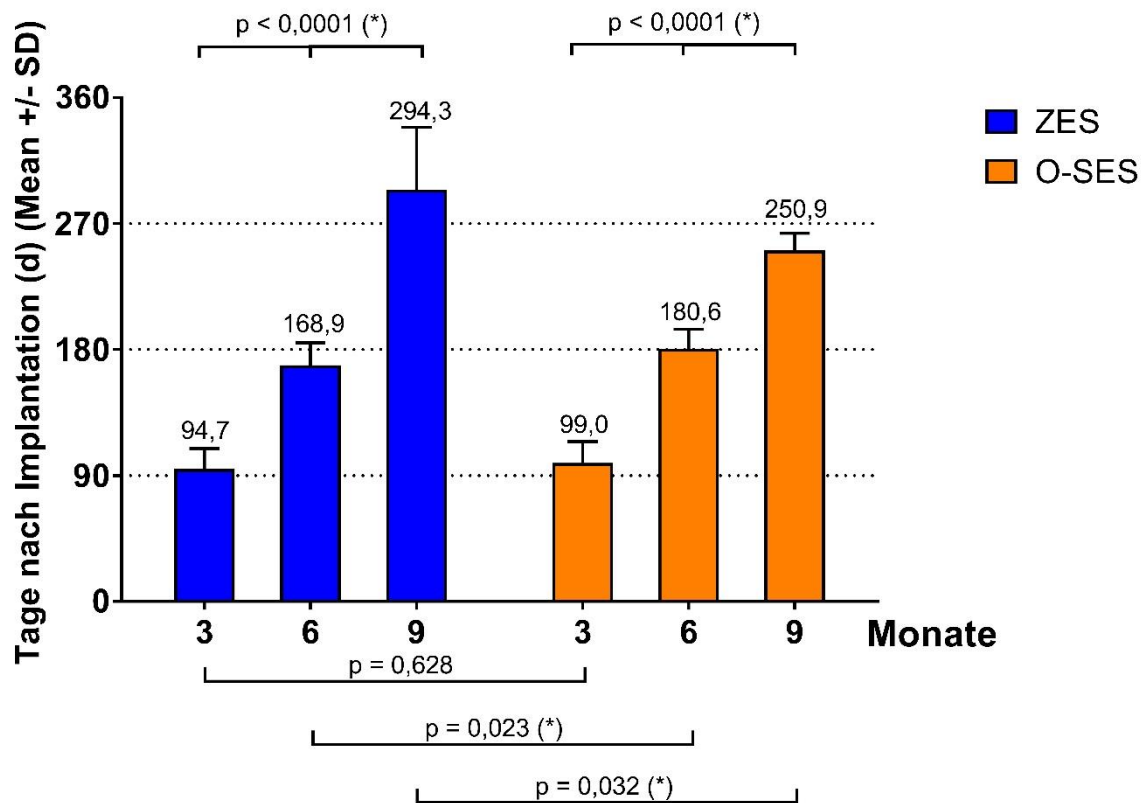


Abb. 35: Vergleich der Follow-up-Zeitpunkte beider Patientengruppen

3.3.4 Anzahl der Messungen

Betrachtet man die Anzahl der ausgewerteten OCT-Bilder in den Patientengruppen, so ist kein signifikanter Unterschied feststellbar. $14,4 \pm 5,6$ OCT-Bilder wurden durchschnittlich pro DES in der ZES-Gruppe analysiert. In der O-SES-Gruppe sind es $12,6 \pm 4,3$ Bilder ($p = 0,099$). Die Anzahl der analysierten ROI ist ebenfalls vergleichbar in beiden Untersuchungsgruppen. Durchschnittlich wurden $117,1 \pm 61,2$ ROI pro Stent in der ZES-Gruppe und $100,5 \pm 35,4$ in der O-SES-Gruppe gemessen ($p = 0,27$) (siehe Abb. 36).

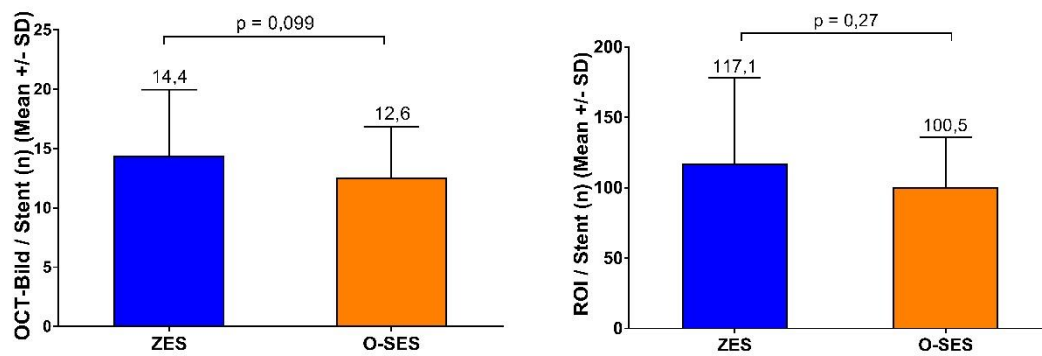


Abb. 36: Anzahl der Messungen in den Untersuchungsgruppen

3.4 Verteilung der reifen Neointima im Gefäßverlauf

Abbildung 37 zeigt die Aufteilung der gemessenen ROI im Verlauf eines Koronargefäßes. Unreife Neointima (rote Punkte) über den Stentstruts sowie reife Neointima (grüne Punkte) sind entsprechend ihrer Verteilung in der Koronarwand aufgezeigt. Die ROI werden dabei anhand ihres Winkels in der zirkulären Gefäßwand (y-Achse) und dem Abstand zum distalen Ende des Stents (x-Achse) in der Grafik dargestellt. Anhand dieser Abbildung ist die Verteilung der Struts, die bereits mit reifer Neointima endothelialisiert sind, in der Gefäßwand sichtbar. Weiterhin kann die Zunahme der reifen Neointima im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen dargestellt werden. Die Aufteilung der Neointima bei einem DES im Langzeit-Follow-up zeigt Abbildung 38.

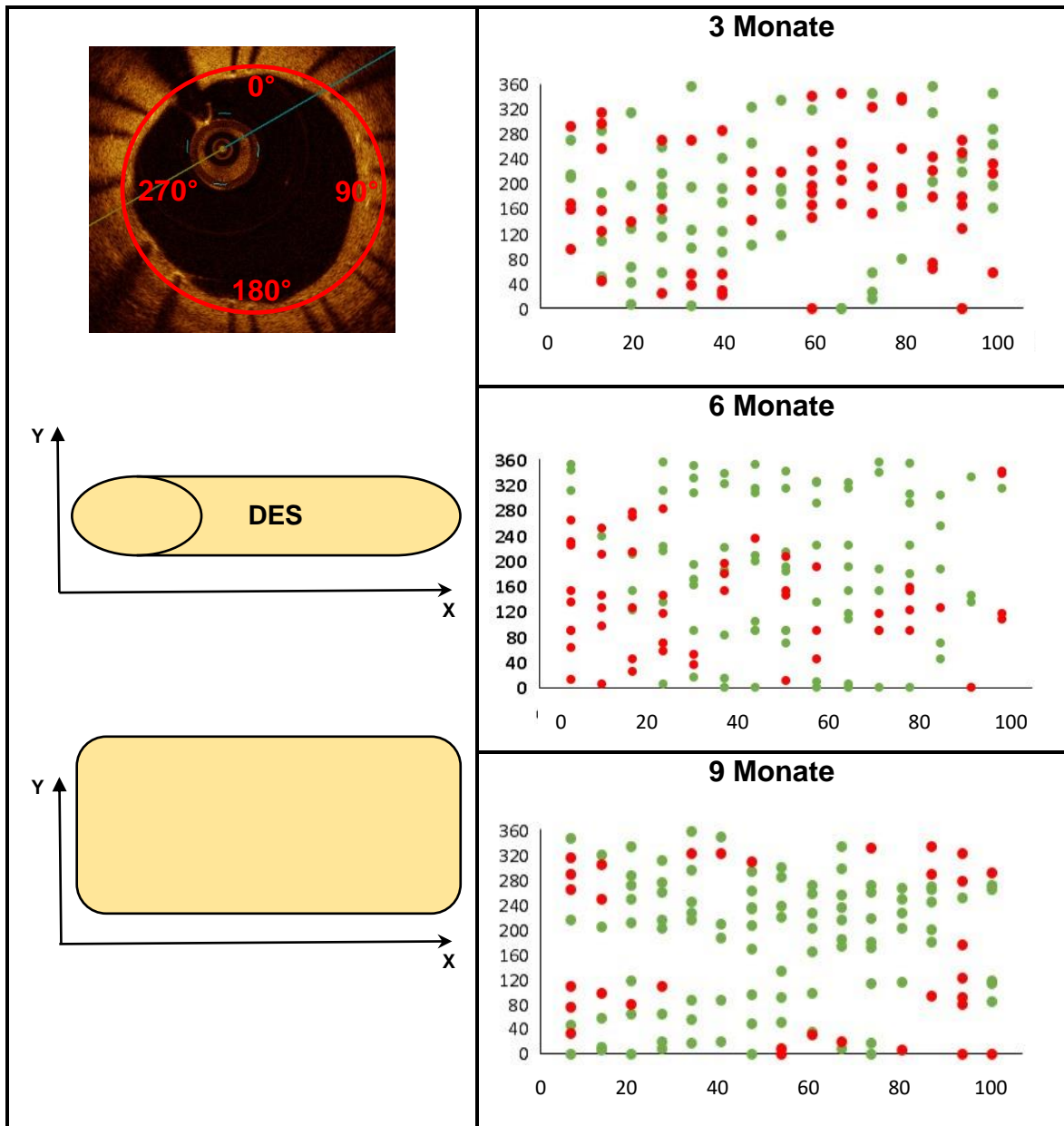


Abb. 37: Verteilungsmuster der Neointima in der Gefäßwand eines DES Linke Spalte: Schematische Darstellung der Umwandlung von einem 360-Grad-OCT-Bild in eine zweidimensionale Grafik. x-Achse: Verlauf des DES von distal nach proximal. y-Achse: Winkel in der zirkulären Gefäßwand. Rechte Spalte: Verteilung reifer (grüne Punkte) und unreifer (rote Punkte) Neointima im Verlauf eines ZES nach drei, sechs und neun Monaten (Malle et al. 2013).

ZES ca. 18 Monate nach Implantation

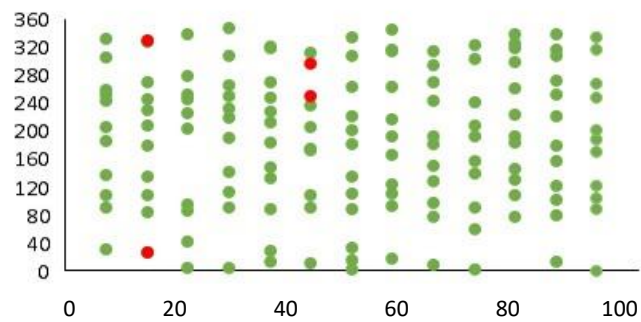


Abb. 38: Aufteilung reifer und unreifer Neointima im Langzeit-Follow-up Etwa 18 Monate nach ZES-Implantation zeigt sich eine nahezu vollständige Endothelialisierung mit reifer Neointima (grüne Punkte). Rote Punkte entsprechen unreifer Neointima.

3.5 Klinische Daten der Patientengruppen

Beide Untersuchungsgruppen sind hinsichtlich ihrer klinischen Ausgangslage sowie Medikation gut vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der ZES-Gruppe beträgt $66,8 \pm 9,9$ Jahre, gegenüber $69,2 \pm 7,8$ Jahre der O-SES-Patienten ($p = 0,452$). In beiden Gruppen befinden sich überwiegend männliche Patienten ($p = 0,370$). Vorerkrankungen wie z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ II oder Niereninsuffizienz unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit nicht zwischen beiden Gruppen. In der O-SES-Gruppe traten Myokardinfarkte in der Vorgeschichte der Patienten signifikant häufiger auf als in der ZES-Gruppe ($p = 0,047$). Alle untersuchten Patienten nehmen eine Kombination aus oralen Thrombozytenaggregationshemmern ein, am häufigsten ASS zusammen mit Clopidogrel. Die Einnahme von Statinen kommt in der ZES-Gruppe signifikant häufiger vor als in der O-SES-Patientengruppe ($p = 0,023$). Die weitere Begleitmedikation der Patienten ist in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Klinische Patientendaten beider Untersuchungsgruppen

	ZES (n = 45)	O-SES (n = 31)	p-Wert
Klinische Angaben			
Alter (Jahre ± SD)	66,8 ± 9,9	69,2 ± 7,8	0,452
Männlich (n)	36 (80)	22 (71)	0,370
Adipositas (n)	27 (60)	20 (64,5)	0,697
Hypertonie (n)	38 (84,4)	28 (90,3)	0,465
Hyperlipidämie (n)	29 (64,4)	16 (51,6)	0,269
Niereninsuffizienz (n)	8 (17,8)	3 (9,7)	0,332
D.m. II (n)	13 (28,9)	10 (32,3)	0,760
Raucher (n)	22 (48,9)	13 (41,9)	0,557
vorherige PCI (n)	23 (51,1)	14 (45,2)	0,617
vorheriger Myokardinfarkt (n)	13 (28,9)	16 (51,6)	0,047(*)
Multifäßlerkrankung (n)	33 (73,3)	21 (67,7)	0,605
NSTEMI (n)	6 (13,3)	7 (22,6)	0,300
STEMI (n)	3 (6,7)	2 (6,5)	0,980
stabile Angina pectoris (n)	5 (11,1)	3 (9,7)	0,850
instabile Angina pectoris (n)	31 (68,9)	18 (58,1)	0,339
Medikation			
ASS (n)	45 (100)	31 (100)	1
Clopidogrel (n)	38 (84,4)	25 (80,6)	0,674
Prasugrel (n)	7 (15,6)	6 (19,4)	0,674
β-Blocker (n)	39 (86,7)	27 (87,1)	0,964
ACE-Inhibitor (n)	34 (75,6)	22 (71,0)	0,663
AT1-Rezeptorblocker (n)	7 (15,6)	7 (22,6)	0,445
Calciumantagonisten (n)	11 (24,4)	13 (41,9)	0,111
Diuretika (n)	12 (26,7)	13 (41,9)	0,169
Aldosteron-Antagonisten (n)	7 (15,6)	3 (9,7)	0,465
Statin (n)	41 (91,1)	22 (71,0)	0,023(*)
Dargestellt ist der Durchschnitt (Mean ± SD) oder n (%)			

3.5.1 Klinisches Outcome der Patienten

Im Follow-up zwölf Monate nach DES-Implantation wurden die klinischen Daten der Patienten erhoben. In beiden Untersuchungsgruppen kam es zu jeweils drei Fällen von TLR auf Grund von In-Stent-Restenosen ($p = 0,643$). Es traten keine späten ST auf. In der ZES-Gruppe kam es zu insgesamt vier Fällen von TVR auf Grund von neu aufgetretenen Stenosen. In der O-SES-Patientengruppe trat hingegen kein Fall von TVR auf ($p = 0,044$). Zerebrovaskuläre Ereignisse konnten lediglich in der O-SES-Gruppe beobachtet werden ($p = 0,325$). Es traten keine akuten Myokardinfarkte nach DES-Implantation auf. Drei Patienten der ZES und zwei

Patienten der O-SES-Gruppe konnten zum Zeitpunkt des klinischen Follow-ups nicht kontaktiert werden ($p = 0,980$). Die Dauer der Einnahme der DAPT unterscheidet sich nicht signifikant zwischen beiden Untersuchungsgruppen ($p = 0,527$) (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Klinisches Follow-up 12 Monate nach DES-Implantation

	ZES (n = 45)	O-SES (n = 31)	p-Wert
Follow-up (12 Monate nach Implantation)			
TVR	4 (8,9)	0 (0)	0,044(*)
TLR	3 (6,7)	3 (9,7)	0,643
Späte Stentthrombose	0 (0)	0 (0,0)	1
Zerebrovaskuläres Ereignis	0 (0)	1 (3,2)	0,325
Schwerwiegendes Blutungsereignis	0 (0)	0 (0)	1
Kleines Blutungsereignis	0 (0)	0 (0)	1
STEMI	0 (0)	0 (0)	1
NSTEMI	0 (0)	0 (0)	1
instabile Angina pectoris	6 (13,3)	5 (16,1)	0,742
MACCE	7 (15,6)	5 (16,1)	0,953
Verstorben (jegliche Ursache)	0 (0)	2 (6,5)	0,161
Verstorben (kardiale Ursache)	0 (0)	0 (0)	1
Keine Kontaktaufnahme	3 (6,7)	2 (6,5)	0,980
Hemmung der Thrombozytenaggregation			
Duale Kombination (nach 6 Monaten)	36 (80,0)	26 (83,9)	0,677
Duale Kombination (nach 12 Monaten)	28 (62,2)	17 (54,8)	0,527
Dargestellt ist die Anzahl der Ereignisse n (%)			

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit vergleicht den Anteil reifer Neointima zweier DES im zeitlichen Verlauf und stellt die Ergebnisse in Korrelation zum klinischen Outcome der Patienten dar. Außerdem werden große randomisierte Studien zum Vergleich herangezogen. Es handelt sich dabei um einen ZES der zweiten Generation und einen O-SES der dritten Generation. Im Follow-up nach drei, sechs und neun Monaten wurden die DES OCT-angiographisch untersucht und die GSI-Werte ermittelt.

Die zentrale Fragestellung lautete wie folgt:

I. Zeigt sich ein Unterschied der beiden beschichteten Stents hinsichtlich des Anteils reifer Neointima?

Vergleicht man beide DES zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, so können signifikante Unterschiede weder bei den absoluten noch bei den prozentualen GSI-Werten festgestellt werden. Beide DES weisen zum Zeitpunkt des jeweiligen Follow-ups einen etwa gleich hohen Anteil an reifer Neointima vor. Beim ZES sind nach drei Monaten $42,5 \pm 2,9$ % der Neointima vollständig ausgereift, was den geringsten Wert im gesamten Follow-up darstellt. Im zeitlichen Verlauf steigt dieser Anteil signifikant an und beträgt nach neun Monaten $68,9 \pm 4,8$ % ($p = 0,0002$). Nach drei Monaten ist beim O-SES bereits mehr als die Hälfte der Neointima vollständig ausgereift. Zu diesem Zeitpunkt beträgt der Anteil reifer Neointima $51,4 \pm 6,4$ %. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich dabei jedoch keine signifikante Zunahme ($p = 0,532$). Der maximale Anteil findet sich beim O-SES nach sechs Monaten und beträgt $59,3 \pm 3,8$ %. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups sinkt dieser Wert leicht ab und beträgt $58,0 \pm 4,1$ %. Die Tatsache, dass die ZES zu den Follow-up-Zeitpunkten nach sechs und neun Monaten signifikant älter sind als die O-SES, spiegelt sich in den Ergebnissen der GSI-Werte nicht wider. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Messwertes zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Eine mögliche Ursache für die zu beobachtenden Unterschiede in der Bildung reifer Neointima stellen die Eigenschaften beider DES hinsichtlich ihrer Medikamentenfreisetzung und -resorption dar (siehe Tab. 1). Der O-SES setzt etwa 50 % des Pharmakons Sirolimus innerhalb von 30 Tagen frei. Nach drei Monaten sind ca. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt. Die vollständige Degradierung der aktiven Komponente erfolgt über einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten, so dass nur noch die passive Beschichtung des pro-Kinetic Stents verbleibt (Lam et al. 2014, Pilgrim et al. 2014). Im Gegensatz dazu setzt der ZES ca. 80 % seines Pharmakons bereits in den ersten 60 Tagen frei. Nach etwa einem halben Jahr ist der Wirkstoff vollständig in die Koronarwand diffundiert, und das dauerhafte Polymer verbleibt (Udipi et al. 2007). Durch die aktive, resorbierbare Beschichtung des O-SES kommt es an der Gefäßwand zu weniger Irritationen und Entzündungsreaktionen. Glatte Muskelzellen können somit in die Intimaschicht migrieren, was die Bildung reifer Neointima begünstigt. Das dauerhafte Polymer des ZES ist hingegen weniger biokompatibel und führt zu einer vermehrt entzündlichen Reaktion. Dadurch kann der geringfügig höhere Anteil reifer Neointima des O-SES zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups begründet sein (siehe 3.1). Durch die effektivere Hemmung der Neointimahyperproliferation von Sirolimus gegenüber Zotarolimus kann der im zeitlichen Verlauf nahezu gleichbleibende Anteil reifer Neointima beim O-SES begründet sein (Kandzari et al. 2011). Klinisch scheint der verschiedenartige Aufbau der DES weder in der vorliegenden Untersuchung noch in größeren klinischen Studien einen Unterschied auszumachen, auch wenn die Eigenschaften des O-SES überlegen scheinen.

Betrachtet man zusätzlich die Breite der Neointimaschicht beider DES miteinander, zeigt sich auch hier, dass der ZES passend zur Resorptionskinetik von Zotarolimus innerhalb des Untersuchungszeitraums einen signifikanten Anstieg der Neointimastrecke aufweist. Nach drei Monaten beträgt die Strecke $69,9 \pm 24,2 \mu\text{m}$ und steigt bis zum letzten Follow-up nach neun Monaten auf $108,7 \pm 41,6 \mu\text{m}$ an ($p = 0,001$). Beim O-SES ist diese Signifikanz nicht zu beobachten. Im gleichen Zeitraum sinkt die Breite der Neointimaschicht von $65,1 \pm 20,0 \mu\text{m}$ auf $64,1 \pm 11,8 \mu\text{m}$ leicht ab ($p = 0,385$). Vergleicht man die Strecken zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten miteinander, ist lediglich nach neun Monaten ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,009$) (siehe Abb. 31). Es zeigt sich, dass bereits

kurze Zeit nach Stentimplantation beide DES eine vergleichbare Neointimabreite aufweisen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die jeweiligen freigesetzten Wirkstoffe die Hyperproliferation der Neointimaschicht unmittelbar nach Stentimplantation gleich effektiv hemmen. Auch dieser Messparameter kann durch die unterschiedliche Freisetzungskinetik beider DES beeinflusst werden. Die zügige Diffusion des Großteils des Pharmakons, die beim ZES zu beobachten ist, führt zu einer effektiven Hemmung der Neointimaprolieration nach Intervention (Udipi et al. 2007). Die Bildung von extrazellulärer Matrix um die Struts auf Grund des dauerhaften, nicht degradierbaren Polymers des ZES könnte den signifikanten Anstieg der Neointimastrecke nach vollständiger Freisetzung des Pharmakons erklären. Im Langzeit-Follow-up ca. 18 Monate nach ZES-Implantation zeigt sich eine deutliche Zunahme der Neointimabreite. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Strecke $225,7 \pm 67,8 \mu\text{m}$ (siehe Abb. 32). Auf Grund der aktiven BIOlute Komponente des O-SES und der damit verbundenen Resorption von Pharmakon und Polymer entsteht eine geringere Irritation der Gefäßwand nach Implantation. Zusätzlich ist die Dauer der vollständigen Freisetzung des Wirkstoffs länger als beim ZES (Lam et al. 2014). Eine signifikante Zunahme der Neointimastrecke ist innerhalb des Untersuchungszeitraums dadurch nicht zu verzeichnen. Der Hybridbau des O-SES hemmt demnach die übermäßige Proliferation glatter Muskelzellen längerfristig und könnte somit eine In-Stent-Restenose mit möglicher TLR verhindern. Dies würde einen klinischen Vorteil des O-SES gegenüber dem ZES darstellen. Eine klinische Relevanz der beiden gemessenen Parameter konnte im Follow-up nach zwölf Monaten jedoch nicht nachgewiesen werden (siehe Frage 2). Die nur beim ZES zu beobachtende signifikante Zunahme der reifen Neointima kann durch das differenzierte Stentdesign verursacht sein. Ein signifikanter Unterschied des Messparameters zwischen beiden Untersuchungsgruppen konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Vergleichbare Untersuchungen, bei denen ebenfalls GSI-Werte ermittelt wurden, unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Die BIOFLOW-II-Studie vergleicht den O-SES mit einem EES der zweiten Generation OCT-angiographisch unmittelbar nach Stentimplantation und nach neun Monaten. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde der LLL im Follow-up nach neun Monaten festgelegt. Es konnte dargestellt werden, dass der O-SES dem EES dabei nicht unterlegen ist (Windecker

et al. 2015). In einer Nebenanalyse dieser Messdaten wurden die OCT-Aufnahmen erneut gesichtet und die GSI-Werte der Neointima errechnet. Nach neun Monaten zeigte sich dabei ein Anteil reifer Neointima von 58,8 % für den O-SES sowie 64,2 % für den EES, wobei der Unterschied nicht signifikant ist ($p = 0,62$). Die Neointimastrecke wurde ebenfalls gemessen und beträgt $0,094 \pm 0,01$ mm und $0,119 \pm 0,009$ mm für O-SES bzw. EES. Dabei konnte eine Signifikanz festgestellt werden ($p < 0,001$) (Tada et al. 2014a). Diese Ergebnisse sind mit den Daten der vorliegenden Arbeit sehr gut vergleichbar. Eine weitere Studie, in der die GSI-Werte eines O-SES im zeitlichen Verlauf gemessen wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass nach drei, sechs und neun Monaten 28,3 %, 38,2 % bzw. 58,8 % reife Neointima vorhanden sind (Xhepa et al. 2014). Auch hier konnte dargestellt werden, dass es dabei zu einer Zunahme innerhalb des Untersuchungszeitraums kommt.

Es lässt sich schlussfolgern, dass keiner der beiden analysierten DES einen messbaren Vorteil hinsichtlich der Endothelialisierung mit reifer Neointima aufweist. Lediglich der ZES zeigt einen signifikanten Anstieg dieses Parameters innerhalb des Untersuchungszeitraums. Beide DES weisen eine frühzeitige Endothelialisierung mit reifer Neointima auf, was eine Reduzierung der Einnahmedauer der DAPT auf unter sechs Monate möglich macht. Dies wäre für Patienten mit Blutungsneigung von entscheidendem Vorteil. Eine signifikante Zunahme der Neointimastrecke innerhalb des Untersuchungszeitraums konnte ebenfalls nur beim ZES beobachtet werden. Der differenzierte Aufbau beider DES hinsichtlich Pharmakon und Polymer kann als Ursache für die hier aufgezeigten signifikanten Unterschiede der Zunahme reifer Neointima sowie Neointimastrecke betrachtet werden. Die geringe Patientenzahl lässt jedoch keine endgültige Aussage hinsichtlich der Fragestellung zu. Weitere Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven, die die Endothelialisierung von DES analysieren und zusätzlich die GSI-Werte ermitteln, könnten helfen, diese Frage eingehender zu beantworten.

II. Korrelieren die OCT-Messdaten repräsentativ mit dem klinischen Outcome der Patienten?

Bei Aufnahme in das Register wurden die klinischen Daten der Patienten beider Untersuchungsgruppen erhoben. Es zeigen sich dabei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters der Patienten, Geschlecht und Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie oder Hyperlipidämie. In beiden Gruppen ist der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der DES-Implantation einen NSTEMI oder STEMI präsentieren, vergleichbar. Myokardinfarkte in der Vorgeschichte der Patienten traten in der O-SES-Gruppe signifikant häufiger auf ($p = 0,047$). Orale Gerinnungshemmer werden in beiden Untersuchungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit eingenommen, wobei alle Patienten ASS substituieren. Clopidogrel ist die am häufigsten vertretene zweite Komponente der DAPT (ZES 84,4 %, O-SES 80,6 %, $p = 0,674$). Die zusätzliche Begleitmedikation unterscheidet sich außer bei der Einnahme von Statinen (ZES 91,1 %, O-SES 71,0 %, $p = 0,023$) nicht signifikant voneinander. Anhand der klinischen Daten der Patienten vor DES-Implantation und OCT-Untersuchung kann gezeigt werden, dass beide Gruppen gut miteinander vergleichbar sind (siehe 3.5).

Betrachtet man die Untersuchungsgruppen zwölf Monate nach Stentimplantation, zeigt sich, dass auch das klinische Outcome der Patienten vergleichbar ist. In beiden Patientenkollektiven kam es zu jeweils drei Fällen von TLR auf Grund von In-Stent-Restenosen, die durch den Einsatz von beschichteten Ballonkathetern erneut eröffnet wurden. Die Hyperproliferation der Neointima als Ursache der Restenose tritt bei beiden untersuchten DES mit gleicher Häufigkeit auf ($p = 0,643$). Die Proliferation der Neointimaschicht des ZES mit dauerhaftem Polymer ist dabei stärker als die des O-SES-Hybridstents mit aktiver und passiver Komponente. Nach neun Monaten beträgt die Neointimastrecke 108,7 μm beim ZES und 64,1 μm beim O-SES. Dabei kann eine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,009$). Der Hybridbau des O-SES ermöglicht es, dass nach ca. 100 Tagen lediglich die passive Komponente in der Koronarwand verbleibt. Es kommt dadurch zu weniger Entzündungsreaktionen an der Gefäßwand als beim ZES, wodurch eine geringere Neointimaprolieration resultiert. Der ZES scheint dadurch dem O-SES unterlegen. Trotzdem kam es in beiden Patientengruppen in gleicher Fallanzahl zur Restenose. Die Senkung der In-Stent-Restenoserate durch das biodegradierbare Polymer des

O-SES konnte in der vorliegenden Arbeit nicht dargestellt werden. In der Nebenanalyse der BIOFLOW-II-Studie wurde die Neointimastrecke eines O-SES und EES nach neun Monaten OCT-angiographisch gemessen. Sie beträgt $0,094 \pm 0,01$ mm und $0,119 \pm 0,009$ mm für den O-SES bzw. EES, wobei ebenfalls eine Signifikanz festgestellt werden konnte ($p < 0,001$) (Tada et al. 2014a). Wie in der vorliegenden Arbeit resultieren dabei in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten von In-Stent-Restenosen ($p = 0,57$) mit anschließender TLR ($p = 0,46$) (Windecker et al. 2015). Die in dieser Arbeit gemessenen OCT-Daten bezüglich der Neointimaproliferation sind demnach auch repräsentativ für das klinische Outcome von Patienten in größeren Studien.

In keiner der Patientengruppen traten Fälle später ST auf. Betrachtet man den Anteil reifer Neointima im Follow-up nach neun Monaten, unterstützen die Messdaten das gute klinische Outcome der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt sind in beiden Gruppen mehr als die Hälfte der Struts mit reifer Neointima bedeckt (68,9 % ZES, 58,0 % O-SES, $p = 0,069$). Die Ergebnisse sind dabei mit GSI-Daten anderer Untersuchungen vergleichbar. So ermittelt die GSI-Analyse von Xhepa et al. im Follow-up neun Monate nach O-SES-Implantation einen prozentualen Anteil reifer Neointima von 58,8 % (Xhepa et al. 2014). Die zusätzliche Analyse der Messdaten der BIOFLOW-II-Untersuchung ermittelte ebenfalls die GSI-Werte des O-SES und eines EES neun Monate nach Implantation. Der Anteil reifer Neointima beträgt 58,8 % für den O-SES sowie 64,2 % für den EES. Eine Signifikanz konnte dabei nicht festgestellt werden ($p = 0,62$) (Tada et al. 2014a). Im klinischen Follow-up ein Jahr nach DES-Implantation kam es zu keinem Fall von ST (Windecker et al. 2015). Die Messdaten der vorliegenden Arbeit entsprechen demnach den OCT-Daten vergleichbarer Studien. Der ZES scheint durch den signifikanten Anstieg der reifen Neointima innerhalb des Follow-ups dem O-SES überlegen. Das klinische Outcome kann diese Aussage jedoch nicht bestätigen. Die leitliniengerechte Einnahmedauer der DAPT kommt ebenfalls als Grund für die geringe ST-Rate in Betracht. Ein halbes Jahr nach DES-Implantation nahmen 80,0 % der ZES-Patienten sowie 83,9 % der O-SES-Patienten eine DAPT ein ($p = 0,677$). Ein Jahr nach Stentimplantation setzten noch 62,2 % der ZES-Patienten und 54,8 % der O-SES-Patienten die DAPT fort ($p = 0,527$).

Die Sicherheit und Effektivität von Stents wird durch den TLF vergleichbar gemacht. In der vorliegenden Arbeit beträgt die TLF-Rate 6,7 % in der ZES- und 9,7 % in der O-SES-Gruppe, wobei keine Signifikanz festgestellt werden kann ($p = 0,643$). Die Ergebnisse sind dabei ausschließlich auf die TLR-Rate der In-Stent-Restenosen zurückzuführen. In der RESOLUTE All-Comers-Studie wurde in einer Population mit 2292 Patienten eine TLF-Häufigkeit von 8,2 % bei einem ZES 13 Monate nach Implantation beobachtet (Serruys et al. 2010). Die BIOFLOW-II-Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die TLF-Rate nach neun Monaten 6,5 % beim O-SES und 8,0 % beim EES beträgt ($p = 0,58$) (Windecker et al. 2015). Eine TLF-Rate des O-SES von 5,1 % zwölf Monate nach Implantation konnte in der BIOFLOW-III-Studie ermittelt werden (Waltenberger et al. 2016). Die ORIENT-Studie vergleicht in einem Kollektiv von 372 Patienten ebenfalls einen ZES mit einem O-SES neun Monate nach Implantation angiographisch und stellt das klinische Outcome der Patienten nach zwölf Monaten gegenüber. Der primäre Endpunkt besteht in der Nichtunterlegenheit des O-SES bezüglich des LLL nach neun Monaten, die demonstriert werden konnte (p für Nichtunterlegenheit $< 0,001$). Weiterhin zeigt die Studie nach zwölf Monaten eine TLF-Rate von 2,4 % für den O-SES und 3,3 % für den ZES ($p = 0,623$). Die noch ausstehende, endgültige Auswertung könnte ggf. einen der beiden DES klinisch favorisieren (Lee et al. 2013a, Kang 2016). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Messwerte der vorliegenden Arbeit trotz der geringen Patientenzahl gut in die Datenlage aktueller Untersuchungen einfügen.

In der ZES-Patientengruppe kam es zu insgesamt vier neuen Stenosen in zuvor eröffneten Gefäßen, die jeweils mit einem zusätzlichen DES behandelt werden mussten. Die TVR-Rate ist damit signifikant höher als in der O-SES-Gruppe, in der keine TVR notwendig war ($p = 0,044$). Im klinischen Follow-up wurden keine akuten Myokardinfarkte in den Untersuchungsgruppen beobachtet. Im O-SES-Kollektiv verstarb ein Patient an schwerer zerebraler Blutung unter DAPT sieben Monate nach DES-Implantation. Die verlängerte Einnahmedauer der DAPT war durch ein initiales ACS bei Stentimplantation indiziert. Ein Patient derselben Untersuchungsgruppe verstarb an respiratorischer Insuffizienz zehn Monate nach Stentimplantation, die mit einer Pneumonie assoziiert wurde. In der ZES-Patientengruppe kam es zu keinem Todesfall ($p = 0,161$). Drei ZES- und zwei O-SES-Patienten konnten nach zwölf Monaten nicht kontaktiert werden ($p = 0,980$).

Um das klinische Outcome von Patienten nach Implantation verschiedener Stents vergleichbar zu machen, wird die MACCE-Rate ermittelt. In der vorliegenden Untersuchung beträgt die MACCE-Rate 15,6 % in der ZES- bzw. 16,1 % in der O-SES-Gruppe ($p = 0,953$). Dabei wird das Ergebnis in der ZES-Patientengruppe ausschließlich durch erneute Revaskularisierungen verursacht (TVR = 4, TLR = 3). In der O-SES-Gruppe verteilen sich die Komplikationen dagegen auf drei TLR sowie zwei verstorbene Patienten. Auch diese Ergebnisse sind mit größeren Studien vergleichbar. So beträgt die MACCE-Rate in der BIOFLOW-II-Analyse 19,2 % beim O-SES und 18,7 % beim EES ($p = 0,83$) (Windecker et al. 2015).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die hier ermittelten OCT-Daten repräsentativ für das klinische Outcome der Patienten sind. Sowohl die Reendothelialisierung mit reifer Neointima als auch die Zunahme der Neointimastrecke bei beiden DES resultieren in einem entsprechend guten Outcome der Patienten. Nachdem beim ZES ein signifikanter Anstieg der reifen Neointima, aber auch der Neointimastrecke festgestellt worden ist und der O-SES daher dem ZES überlegen schien, kann abschließend bei keinem der beiden DES ein klinischer Vorteil nachgewiesen werden. Die TLF-Rate ist zwischen den Patientengruppen vergleichbar. Auch die MACCE-Rate beider Kollektive zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die Messparameter sowie das klinische Outcome sind mit aktuellen Ergebnissen größerer Analysen gut vergleichbar. Weitere Studien in großen Patientenkollektiven sowie Langzeituntersuchungen von DES mit zusätzlichen GSI-Analysen können die Resultate dieser Arbeit weiter einordnen.

III. Sind die OCT-Daten Surrogatparameter, die klinische Spät ereignisse frühzeitig erkennen lassen?

Komplikationen nach DES-Implantation, vor allem das Auftreten von späten ST, sind weiterhin Bestandteil aktueller Diskussionen um die Sicherheit von DES. Klinische Faktoren, die zu einem höheren ST-Risiko führen, wurden bereits genannt (siehe 1.3.1). Ziel ist es, weitere Parameter zu eruieren, die das Auftreten von klinischen Ereignissen nach Stentimplantation frühzeitig anzeigen. Die OCT-Messdaten können dabei auf Grund des hohen Auflösungsvermögens und ihrer Quantifizierbarkeit einen wichtigen Beitrag zur Lösung dieses Problems liefern.

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bereits kurze Zeit nach Stentimplantation beide DES mit reichlich reifer Neointima bedeckt sind. Nach sechs Monaten beträgt der Anteil reifer Neointima 50,1 % beim ZES und steigt nach weiteren drei Monaten auf 68,9 % an. Der O-SES besitzt nach einem halben Jahr bereits 59,3 % reife Neointima. Nach insgesamt neun Monaten sinkt dieser Wert auf 58,0 % leicht ab. Die absolute Reendothelialisierung der Stentstruts, d.h. der Anteil reifer und unreifer Neointima, ist zum Zeitpunkt der jeweiligen Follow-up-Untersuchungen bereits weiter vorangeschritten. Dieser Messwert wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Betrachtet man diesbezüglich Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen, die die reine Reendothelialisierung von DES im zeitlichen Verlauf analysieren, können die vorliegenden Messdaten in Korrelation gesetzt werden. Die Ergebnisse der oben genannten BIOFLOW-II-Studie zeigen eine Strutbedeckung des O-SES von 98,02 % nach neun Monaten (Windecker et al. 2015). Für den ZES wurde in einer zusätzlichen Analyse innerhalb der RESOLUTE All-Comers-Studie eine Stentbedeckung von 92,6 % im OCT-Follow-up nach 13 Monaten festgestellt (Gutierrez-Chico et al. 2011). Die ALSTER-OCT-Studie analysiert die Endothelialisierung beider DES in kurzen Abständen. Die OCT-Ergebnisse zeigen, dass nach sechs Monaten 80,7 % des ZES sowie 93,1 % des O-SES vollständig mit Neointima bedeckt sind. Nach weiteren drei Monaten sind lediglich 2,8 % ZES und 0,6 % des O-SES nicht mit Neointima bedeckt (Heeger et al. 2017).

Die Daten der genannten Untersuchungen zeigen, dass die hier analysierten DES bereits nach kurzer Zeit nahezu vollständig endothelialisiert sind. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass der Grad der Stentendothelialisierung in Zusammenhang mit der Inzidenz einer späten ST steht (Finn et al. 2007). Patienten, bei denen späte ST nach DES-Implantation auftraten, zeigten in der OCT-Untersuchung einen signifikant niedrigeren Anteil bedeckter Stentareale als Patienten in der Kontrollgruppe (Guagliumi et al. 2012). Weiterhin wurde ermittelt, dass es bei Patienten, die im OCT-Follow-up vermehrt malappositionierte Stentstruts nach DES-Implantation präsentierten, zu einer höheren Rate sehr später ST im klinischen Outcome kam (Cook et al. 2009). Die Untersuchungen belegen, dass die Messparameter Stentendothelialisierung und Strutmalapposition klinische Spätereignisse anzeigen und somit als Surrogatparameter bezeichnet werden

können. Auf Grund der fehlenden ST-Fälle im klinischen Follow-up konnte dieser Sachverhalt in der vorliegenden Arbeit nicht demonstriert werden. Ungeklärt bleibt zunächst, nach welchem Zeitraum die Parameter das Risiko für Spätereignisse anzeigen können. Auch eine exakte Unterscheidung zwischen hohem und niedrigem ST-Risiko anhand von Messdaten ist bisher noch nicht erfolgt. Weitere Untersuchungen in größeren Populationen, bei denen die OCT-Analysen sowohl unmittelbar als auch in kurzen Zeitabschnitten nach DES-Implantation durchgeführt werden, können weitere Erkenntnisse bezüglich der ausstehenden Fragen liefern. Durch die Messung der absoluten Reendothelialisierung der Stentstruts mit Neointima sowie die Einbeziehung malappositionierter Struts in die Daten der vorliegenden Arbeit könnten die beiden genannten Surrogatparameter in die Ergebnisse eingebunden werden.

Die gemessenen GSI-Werte dieser Arbeit zeigen eine zügige Bildung reifer Neointima über den Stentstruts. Diese Messwerte könnten ebenfalls als Surrogatparameter fungieren. Es konnte dargestellt werden, dass die Signalintensität beider DES im zeitlichen Verlauf nach Stentimplantation ansteigt (siehe 3.1). Da, wie oben genannt, die absolute Reendothelialisierung mit Neointima im zeitlichen Follow-up zunimmt und in Korrelation mit dem Auftreten einer späten ST steht, könnte dieser Sachverhalt auch auf die Endothelialisierung mit reifer Neointima übertragen werden. Die GSI-Werte zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten sind nicht signifikant verschieden und steigen lediglich in der ZES-Gruppe im zeitlichen Verlauf signifikant an. Im klinischen Outcome der Patienten kam es in keiner der Untersuchungsgruppen zum Auftreten einer ST. GSI-Wert-Ermittlungen von Patienten mit nachgewiesener ST können diesen Sachverhalt weiter ergründen. Die Größe des Patientenkollektivs ist zu gering, um endgültige Aussagen zu tätigen. Studien mit größeren Populationen, bei denen sowohl Stentendothelialisierung als auch GSI-Werte ermittelt werden, könnten den Zusammenhang zwischen den GSI-Werten und dem Risiko für Komplikationen nach DES-Implantation bestätigen.

Das Verteilungsmuster der bedeckten und unbedeckten Stentareale innerhalb eines DES zeigt einen Zusammenhang mit dem Auftreten von klinischen Komplikationen nach Stentimplantation. Liegen demnach unbedeckte Stentstruts gehäuft nebeneinander, stellen diese ein höheres Risiko für die Bildung einer späten ST dar.

Eine homogene Endothelialisierung mit Neointima reduziert hingegen das Thromboserisiko des DES (Finn et al. 2007). Die Endeavor-II-Studie, in der ein ZES im Follow-up mit Hilfe von IVUS analysiert wurde, konnte demonstrieren, dass der Wirkstoff Zotarolimus die Neointimaproliferation entlang des DES gleichmäßig hemmt (Fajadet et al. 2006). Daraus resultieren lediglich diffus gelegene unbedeckte Stentareale und somit eine einheitliche DES-Endothelialisierung. Eine vergleichbare Studie stellte für einen SES der zweiten Generation ein vorrangig fokales Verteilungsmuster der Neointimaproliferation fest (Kang et al. 2011). Dies führt zu größeren Arealen unbedeckter Stentstruts. Da die zusammenhängende thrombogene Oberfläche bei einer fokalen Ansammlung unbedeckter Stentstruts größer ist als bei solitär gelegenen, unbedeckten Stentstruts, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass sich zirkulierende Thrombozyten an diese Oberfläche binden. Ein Unterschied hinsichtlich des Verteilungsmusters der reifen und unreifen Neointima der hier analysierten DES konnte ebenfalls festgestellt werden. In der graphischen Aufarbeitung der Verteilung der GSI-Areale ist ersichtlich, dass der O-SES fokale gelegene, unreife Neointimabereiche besitzt. Der ZES hingegen zeigt kleinere, einzeln verteilte Bereiche unreifer Neointima (siehe Abb. 39). Ob sich der oben genannte Sachverhalt auch auf die GSI-Messwerte übertragen lässt, bleibt zunächst unbeantwortet. Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit können auf Grund fehlender ST-Fälle keinen direkten Zusammenhang diesbezüglich aufzeigen. Trotz des unterschiedlichen Verteilungsmusters ist das klinische Outcome beider Patientengruppen gleich. OCT-Analysen größerer Studien, in denen GSI-Werte ermittelt werden, ermöglichen eine graphische Darstellung des Verteilungsmusters und können somit eine denkbare Korrelation aufzeigen.

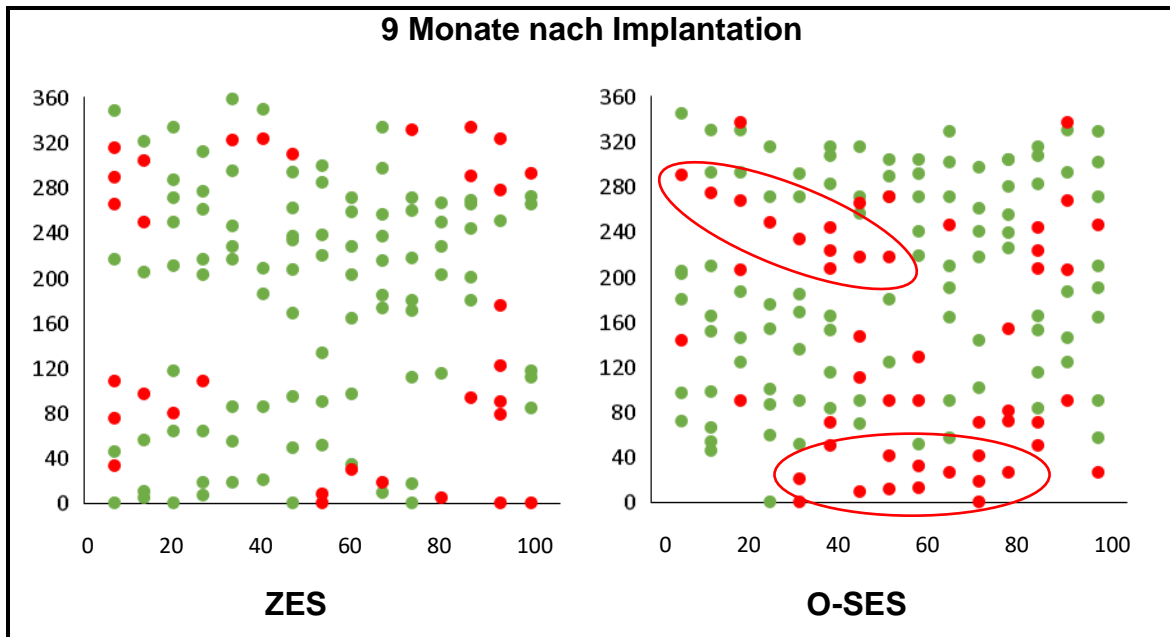


Abb. 39: Darstellung der Verteilung unreifer Neointima innerhalb der DES Links (ZES): Die endothelialisierten Stentareale mit unreifer Neointima (rote Punkte) sind im Verlauf der Läsion einzeln verteilt. Rechts (O-SES): Struts mit unreifer Neointima liegen gehäuft nebeneinander (rote Umkreisungen markieren zusammenhängende Areale). Grüne Punkte entsprechen reifer Neointima.

Die Neointimastrecke, die bereits im frühen Stadium der Endothelialisierung zunimmt, ist ein weiterer, gut messbarer Parameter, der mit Hilfe der OCT-Analyse ermittelt werden kann. Es zeigt sich, dass diese Strecke beim ZES innerhalb des Untersuchungszeitraums signifikant ansteigt. Nach drei Monaten beträgt sie $69,9 \mu\text{m}$ und steigt bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups auf $108,7 \mu\text{m}$ ($p = 0,0001$). Beim O-SES ist dieser markante Anstieg nicht zu beobachten. Im gleichen Zeitraum sinkt die Neointimastrecke von $65,1 \mu\text{m}$ auf $64,1 \mu\text{m}$ leicht ab. Vergleicht man die Messwerte beider DES zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten, so ist nach neun Monaten ein signifikanter Unterschied der Neointimastrecke zu verzeichnen ($p = 0,009$) (siehe Abb. 31). Trotz der Zunahme der Neointimastrecke des ZES konnten keine Unterschiede im klinischen Outcome der Patienten nachgewiesen werden. In beiden Gruppen kam es zu jeweils drei Fällen von In-Stent-Restenosen, woraus eine vergleichbare TLR-Rate resultiert ($p = 0,643$). Fälle von ST wurden nicht beobachtet. Bei der Analyse der BIOFLOW-II-Daten wurden ebenfalls die Neointimastrecken eines O-SES und EES neun Monate nach DES-Implantation ermittelt. Sie betrugen $0,094 \pm 0,01 \text{ mm}$ beim O-SES und $0,119 \pm 0,009 \text{ mm}$ beim EES, wobei keine Signifikanz festgestellt werden konnte ($p < 0,001$).

(Tada et al. 2014a). Im klinischen Follow-up der Studie resultiert eine vergleichbare Häufigkeit der In-Stent-Restenoserate ($p = 0,57$) und der TLR-Rate ($p = 0,46$) beider DES (Windecker et al. 2015). Weitere Studien setzen die Neointimastrecke in Korrelation zum Auftreten von ST. Finn et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass die Neointimastrecke bei Patienten, die eine späte ST nach DES-Implantation aufwiesen, signifikant kürzer war als bei Patienten ohne Komplikationen (Finn et al. 2007). Guagliumi et al. konnten diesen Zusammenhang nicht demonstrieren. Beim Vergleich von Patienten mit ST im Follow-up nach DES-Implantation und Patienten einer Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied in der Länge der Neointimastrecke beobachtet werden (Guagliumi et al. 2012).

Es konnten bereits OCT-Parameter, die die Thrombogenität von DES beurteilen, als Surrogatparameter evaluiert werden. Stentendothelialisierung, Malapposition der Stentstruts und das Verteilungsmuster bedeckter Stentareale können das Risiko für klinische Spätereignisse bewerten. Die GSI-Werte der Neointima sowie die Verteilung reifer und unreifer Neointima im Stentverlauf könnten in naher Zukunft ebenfalls zur Risikoeinschätzung genutzt werden. Eine Korrelation der genannten Messgrößen zum klinischen Outcome der Patienten konnte in der vorliegenden Arbeit nicht demonstriert werden. OCT-Analysen in größeren Patientenkollektiven könnten diesen Zusammenhang ggf. herstellen. Risikopatienten würden im klinischen Alltag von einer Koronarangiographie mit OCT-Untersuchung zu einem individuell definierten Zeitpunkt nach Stentimplantation profitieren, weil dadurch eine Aussage über das Risiko klinischer Spätereignisse getroffen werden könnte. Dies könnte unter anderem eine patientenadaptierte DAPT ermöglichen, vor allem bei Patienten mit Blutungsrisiko.

IV. Ist der Cut-Off der GSI-Daten zur Differenzierung zwischen reifer und unreifer Neointima repräsentativ?

Der Grenzwert der GSI-Daten zur Unterscheidung zwischen reifer und unreifer Neointima wurde in dieser Arbeit anhand von Langzeit-Follow-up-Analysen festgelegt. In der OCT-Untersuchung, in der vier DES etwa 18 Monate nach Stentimplantation analysiert worden sind, zeigten die Messareale über den Stentstruts eine Verteilung der Grautonwerte zwischen minimal 95 und maximal

150, bei einem durchschnittlichen Wert von $118,6 \pm 14,3$ (siehe Abb. 27). Es ist anzunehmen, dass nach diesem Zeitraum der Endothelialisierung die Stents vollständig mit reifer Neointima bedeckt sind. Somit lässt sich der Cut-Off bei einem GSI-Wert von 95 definieren. Eine Fehlerquelle für Messungenauigkeiten von 1 % wurde dabei einbezogen. Anhand dieser Kalibration ergibt sich die Verteilung der reifen und unreifen Neointima beider DES in der vorliegenden Arbeit.

In einer vergleichbaren Studie von Malle et al. wurde der Cut-Off mit Hilfe von histologischen Untersuchungen am Tiermodell festgelegt. Koronargefäße wurden mit einem DES versorgt und im zeitlichen Abstand OCT-angiographisch untersucht. Es handelt sich dabei um DES der ersten und zweiten Generation. Nach der OCT-Untersuchung wurden die Gefäße entnommen und histologisch aufgearbeitet. Die Gefäßareale, in denen unreife Neointima mit Hilfe von Immunfärbungen festgestellt werden konnte, wurden den entsprechenden OCT-Bildern zugeordnet und die GSI-Werte der Neointima ermittelt. Es zeigte sich, dass der GSI-Wert bei reifer Neointima höher war als bei unreifer Neointima (Malle et al. 2013).

Betrachtet man die histologische Zusammensetzung der reifen Neointima, so besteht diese hauptsächlich aus glatten Muskelzellen, die aus der Mediaschicht hierher migrieren, und Proteoglykanen. Unreife Neointima besteht dagegen vornehmlich aus elastischen Fasern, Makrophagen und Entzündungszellen (Baretton et al. 2008). Der dichtere Gewebeverband der glatten Muskelzellen reflektiert das ausgestrahlte Licht stärker und führt dadurch zu einer höheren Intensität auf dem OCT-Bild (Malle et al. 2013). Somit kann anhand der Lichtreflexion der Entwicklungsstand des neu gebildeten Gewebes unterschieden werden.

In der Vergleichsstudie von Malle et al. ergab sich nach statistischer Aufarbeitung eine optimale Verteilung für Sensitivität und Spezifität bei einem GSI-Cut-Off-Wert von 109,7. Es wurden zusätzlich jeweils fünf ZES sowie EES sechs Monate nach Implantation in menschlichen Koronarien OCT-angiographisch analysiert und die GSI-Werte ermittelt. Es resultierte dabei ein Anteil reifer Neointima von insgesamt 22,9 % (Malle et al. 2013). Wendet man diese Kalibration der GSI-Werte für die Messdaten der vorliegenden Arbeit an, ergibt sich ein geringerer Anteil reifer Neointima. In der ZES-Gruppe beträgt der prozentuale Anteil reifer Neointima bei

Anwendung dieses Cut-Off-Wertes $16,6 \pm 10,2 \%$, $24,5 \pm 16,5 \%$ bzw. $37,0 \pm 16,8 \%$ nach drei, sechs und neun Monaten, in der O-SES-Gruppe hingegen $18,5 \pm 16,1 \%$, $28,8 \pm 16,9 \%$ bzw. $26,1 \pm 12,7 \%$. Auch bei dieser prozentualen Verteilung lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden DES zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten feststellen. Ein signifikanter Anstieg der reifen Neointima ist bei einem Cut-Off-Wert von 109,7 weiterhin lediglich beim ZES zu beobachten ($p = 0,0002$) (siehe Abb. 40).

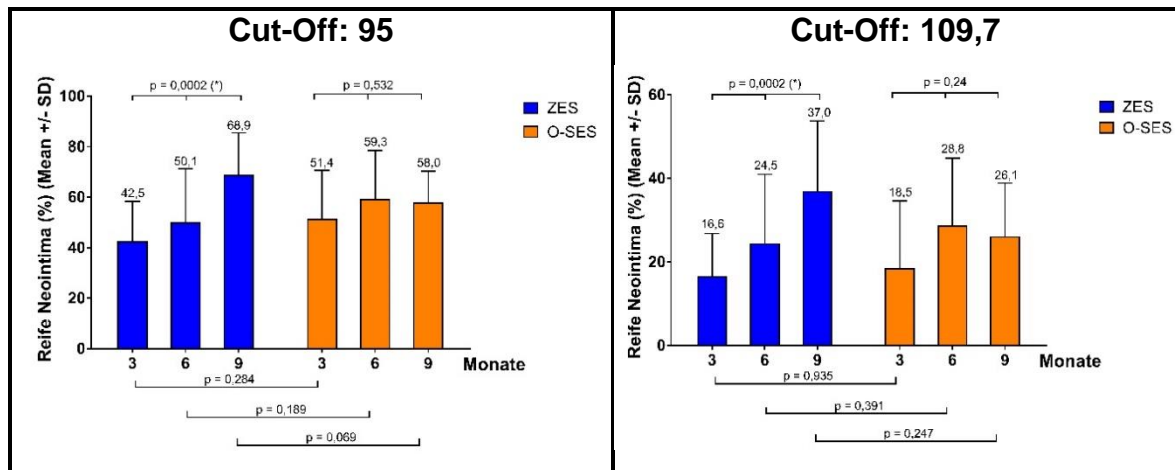


Abb. 40: Vergleich des Anteils reifer Neointima bei unterschiedlichen Cut-Off-Werten Bei gleich bleibendem Verhältnis der Mengen reifer Neointima zueinander nimmt der prozentuale Anteil reifer Neointima beider DES deutlich ab. Links: Cut-Off 95. Rechts: Cut-Off 109,7.

Das Verhältnis des Anteils reifer Neointima ist bei beiden Kalibrationen vergleichbar. Jedoch ergibt sich ein deutlich geringerer absoluter Anteil bei einem Cut-Off-Wert von 109,7. Hier ist nach einem halben Jahr lediglich etwa ein Viertel der Neointima vollständig ausgereift. Wendet man diesen Grenzwert im Langzeit-Follow-up nach 18 Monaten an, bestehen lediglich $71,64 \pm 16,2 \%$ der Neointima aus glatten Muskelzellen. Dieses Ergebnis steht in Kontrast zu der Überlegung, dass der DES nach ungefähr 1,5 Jahren vollständig endothelialisiert und ausschließlich mit reifer Neointima bedeckt ist.

In der Vergleichsarbeit von Malle et al. beträgt der Anteil unbedeckter Stentstruts sechs Monate nach Stentimplantation $28,3 \%$ (Malle et al. 2013). Vergleichbare Untersuchungen, in denen die Stentbedeckung in zeitlichen Abständen nach Implantation untersucht wurde, zeigen für diesen Parameter niedrigere Werte. So konnte im ALSTER-OCT-Register, das die Endothelialisierung eines ZES mit der

eines O-SES vergleicht, gezeigt werden, dass nach einem halben Jahr lediglich 5,6 % der Stentmaschen des ZES nicht mit Neointima bedeckt sind (Heeger et al. 2017). In einer weiteren Studie sind nach sechs bis acht Monaten nur 15,1 % eines EES unbedeckt (Tada et al. 2014b). Demnach ist der Anteil unbedeckter Stentstruts in der Vergleichsarbeit von Malle et al. verhältnismäßig hoch. Möglicherweise ist die histopathologische Herangehensweise zur Definition des Cut-Off exakter, wurde jedoch bei DES durchgeführt, die eine geringe Endothelialisierung im Follow-up zeigen. Dadurch resultieren die niedrigen GSI-Werte in der OCT-Analyse.

Eine Aufarbeitung der Daten der BIOFLOW-II-Studie ermittelte die GSI-Werte eines EES und O-SES im Follow-up nach neun Monaten. Als Cut-Off wurde dabei ein Wert von 91,6 festgelegt. Die Herleitung des Grenzwertes erfolgte dabei ebenfalls durch die histopathologische Aufarbeitung von Koronargefäßen, die zuvor mit einem DES versorgt worden waren. Es zeigte sich, dass nach neun Monaten 58,8 % des O-SES und 64,2 % des EES mit reifer Neointima bedeckt waren (Tada et al. 2014a). Bei annähernd gleichem Cut-Off lassen sich die Ergebnisse sehr gut mit den Daten der vorliegenden Arbeit vergleichen. Eine weitere Vergleichsarbeit kommt zu dem Ergebnis, dass neun Monaten der Anteil reifer Neointima eines O-SES 58,8 % beträgt (Xhepa et al. 2014).

Die wenigen Untersuchungen, in denen die GSI-Werte der Neointima ermittelt wurden, zeigen bislang eine unterschiedliche Herangehensweise zur Herleitung und Definition des Cut-Offs. Dies wiederum führt zu verschiedenen Ergebnissen bezüglich des Anteils reifer Neointima. In allen Arbeiten konnte bisher gezeigt werden, dass der Anteil vollständig endothelialisierter Stentstruts im zeitlichen Verlauf zunimmt. Die histologische Herangehensweise zur Definition des Cut-Offs scheint momentan eine exakte Methode zu sein. Bisher führte sie jedoch zu Ergebnissen, bei denen nur ein geringer Anteil reifer Neointima zu den Untersuchungszeitpunkten resultiert. Langzeituntersuchungen von DES in größeren Populationen, bei denen GSI-Werte und histologische Ergebnisse ermittelt werden, sind wünschenswert und können die Definition des Cut-Offs konkretisieren. Das Verhältnis zwischen reifer und unreifer Neointima ist bislang ein wenig analysierter Messparameter. Er sollte in Zukunft zu klinischen OCT-Auswertungen hinzugefügt werden, um zu analysieren, ob eine Korrelation mit klinischen Spätereignissen hergestellt werden kann.

V. Ist eine patientenadaptierte, individualisierte Einnahmedauer der dualen Plättchenhemmung notwendig?

Die optimale Einnahmedauer der DAPT soll die hämorrhagischen und ischämischen Risiken nach Stentimplantation minimieren. Aktuelle Leitlinien sehen dabei eine adaptierte Dauer der DAPT in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Ursache für die Stentimplantation vor. Patienten, bei denen ein NSTEMI- oder STEMI-ACS diagnostiziert wird, sollen eine lebenslange Einnahme von ASS mit zwölfmonatiger Kombination eines Thienopyridins verfolgen, unabhängig von der Art des implantierten Stents. Wird ein DES bei Patienten ohne ACS implantiert, beträgt die Einnahmedauer des Thienopyridins sechs bis zwölf Monate bei ebenfalls dauerhafter ASS-Substitution (Windecker et al. 2014, Bonaca et al. 2015).

Das Risiko einer ST bei verkürzter Einnahmedauer steht einer möglichen lebensbedrohlichen Blutung bei prolongierter DAPT gegenüber. Metaanalysen, die die Dauer der DAPT nach DES-Implantation vergleichen, konnten zeigen, dass eine kurze Einnahmedauer zu einer signifikant höheren ST-Rate führt, jedoch ebenfalls zu weniger klinischen Blutungsereignissen als bei einer prolongierten DAPT-Dauer (Giustino et al. 2015). Betrachtet man den spezifischen Wirkstoff der implantierten DES, so konnte bereits gezeigt werden, dass eine minimale DAPT-Dauer von einem Monat bei ZES zu keiner signifikanten Erhöhung der ST-Rate führt (Silber et al. 2014).

Da das Auftreten einer ST in Korrelation mit dem Grad der Stentendothelialisierung steht, ist eine zügige und homogene Strutbedeckung mit Neointima Ziel moderner DES. Ein hoher Anteil unbedeckter Stentareale führt zu einem häufigeren Auftreten später ST als bei nahezu vollständig bedeckten DES (Finn et al. 2007). Zusätzlich zeigen Patienten mit vermehrt malappositionierten Struts eine höhere Inzidenz für sehr späte ST im klinischen Outcome (Cook et al. 2009). Eine zügige und im zeitlichen Verlauf zunehmende Endothelialisierung senkt demnach das ST-Risiko. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass beide DES bereits nach kurzer Zeit mit reichlich absoluter sowie reifer Neointima bedeckt sind. Nach drei Monaten sind bereits $42,5 \pm 2,9$ % des ZES und $51,4 \pm 6,4$ % des O-SES ($p = 0,284$) mit reifer Neointima bedeckt. Im zeitlichen Verlauf steigt dieser Anteil bei beiden DES weiter an (siehe 3.1). Fasst man reife und unreife Neointima zusammen, ist

ersichtlich, dass die absolute Stentbedeckung zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten noch größer ist. Vergleichbare Studien können diese Aussage bestätigen. So ermittelt die ALSTER-OCT-Analyse eine absolute Stentbedeckung von 75,4 % eines ZES sowie 84,0 % eines O-SES nach drei Monaten. Nach einem halben Jahr sind bereits 80,7 % und 93,1 % des ZES bzw. O-SES mit Neointima bedeckt (Heeger et al. 2017). Im zeitlichen Verlauf nimmt der Anteil unbedeckter Stentareale weiter ab. So wurde in der BIOFLOW-II-Studie demonstriert, dass nach neun Monaten der Anteil unbedeckter Stentstruts eines O-SES lediglich 1,98 % beträgt (Windecker et al. 2015). Für einen ZES hingegen wurde ein Anteil von 7,4 % unbedeckter Stentareale nach 13 Monaten ermittelt (Gutierrez-Chico et al. 2011).

Bezüglich der GSI-Daten sind bis zum jetzigen Zeitpunkt wenige vergleichbare Untersuchungen bekannt. Die Auswertung der BIOFLOW-II-Daten ergab einen Anteil reifer Neointima von 58,8 % des O-SES nach neun Monaten (Tada et al. 2014a). Dies ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit gut vergleichbar. Xhepa et al. führten ebenfalls GSI-Wert-Ermittlungen für den O-SES im Follow-up nach drei, sechs und neun Monaten durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten 28,3 %, 38,2 % sowie 58,8 % der Stentstruts mit reifer Neointima bedeckt sind (Xhepa et al. 2014). Auch hier steigt der Anteil reifer Neointima über den Untersuchungszeitraum an. Auf Grund der abweichenden Cut-Off-Definitionen fallen die Ergebnisse jedoch insgesamt niedriger aus. Eine Korrelation der GSI-Werte und der Inzidenz klinischer Spätereignisse konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

OCT-Analysen, die in zeitlichen Abständen nach Stentimplantation durchgeführt werden und bei denen die genannten Parameter Stentendothelialisierung, Malapposition, Neointimastrecke sowie GSI-Wert bestimmt werden, könnten das individuelle Risiko für klinische Spätereignisse ermitteln. In Abhängigkeit dieses Risikos kann über die DAPT-Einnahmedauer entschieden werden. Patienten, bei denen eine zügige Endothelialisierung festgestellt wird und die anamnestisch wenige Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus oder eine verminderte Ejektionsfraktion aufweisen, könnten so von einer verkürzten DAPT-Dauer profitieren. Dies gilt auch für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bei denen eine möglichst minimale DAPT-Dauer indiziert ist. Auf Grund der Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit sowie der Daten vergleichbarer Untersuchungen scheint eine DAPT-Dauer von drei Monaten möglich.

Aktuelle Leitlinien legen die Einnahmedauer der DAPT anhand der Ausgangssituation des Patienten bei DES-Implantation fest. Patientenindividuelle Faktoren werden bisher zu wenig beachtet. Anhand des Risikoprofils der Patienten wäre es denkbar, über Kontrollangiographien nach Stentimplantation zu entscheiden und auf Grund der bei diesen Untersuchungen ermittelten Surrogatparameter eine spezifische DAPT-Dauer abzuwägen. Das individuelle Risiko für klinische Spätereignisse könnte so bewertet werden. Eine verkürzte Einnahmedauer der DAPT könnte das Risiko von lebensbedrohlichen Blutungen senken sowie Kosten vermindern, die durch eine prolongierte Einnahme entstehen.

5 Zusammenfassung

Durch die Einführung medikamentenbeschichteter Stents (DES) in der Versorgung von arteriosklerotisch verengten Koronargefäßen konnte die Rate an Spätereignissen nach Stentimplantation weiter gesenkt werden. Unbefriedigend ist jedoch weiterhin, dass im zeitlichen Verlauf keine Stagnierung der Komplikationsrate erreicht wird.

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) steht ein Bildgebungsverfahren zur Verfügung, mit der sich die Endothelialisierung der Stents in vivo messen lässt. Durch Aufarbeitung der Messdaten und Berechnung der Signalintensität (GSI-Wert) ist es damit möglich, zwischen reifer und unreifer Neointima zu unterscheiden.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei DES hinsichtlich ihrer Endothelialisierung mit Neointima im zeitlichen Verlauf miteinander verglichen. Dabei wurden 54 Zotarolimus freisetzende Stents (ZES) 43 Orsiro Sirolimus freisetzenden Stents (O-SES) gegenübergestellt und die Ergebnisse in Korrelation zum klinischen Outcome der Patienten dieser Arbeit sowie großer Studien dargelegt. Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied in der Zunahme der reifen Neointima zwischen beiden DES im zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden. Beide DES zeigten eine schnelle Endothelialisierung mit reifer Neointima bereits kurze Zeit nach Implantation. Der ZES zeichnet sich durch eine signifikante Zunahme der reifen Neointima innerhalb des Untersuchungszeitraums aus, die beim O-SES nicht nachgewiesen werden konnte. Dies könnte mit der unterschiedlichen Freisetzungskinetik der Pharmaka zusammenhängen. Das klinische Outcome der Patienten zwölf Monate nach Stentimplantation ist zwischen beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar. Die ermittelten OCT-Daten sind für das Outcome der Patienten repräsentativ und lassen sich gut in die aktuelle Studienlage einfügen.

Die GSI-Werte als Messparameter dieser Arbeit können Surrogatparameter darstellen, die die Thrombogenität der DES beschreiben. Kontrollangiographien mit OCT-Analysen nach Stentimplantation könnten über Maßnahmen wie eine verkürzte DAPT entscheiden. Weiterführende Untersuchungen in einem größeren Patientenkollektiv könnten diese Erkenntnisse bestätigen und ihren Einzug in den klinischen Alltag ermöglichen.

Summary

The introduction of drug eluting stents (DES) in the treatment of arteriosclerosis sometimes known as narrowed coronary arteries could reduce the rate of latent events after stent implantation. Although still unsatisfactory, there is no stagnation of complication rate achieved over time.

With the usage of optical coherence tomography (OCT), an imaging method is available, thus providing the ability to measure the endothelialization of stents in vivo. By working up the measurement data and calculation of gray-scale signal intensity (GSI values), it is now possible to distinguish between mature and immature newly formed intima over the stent.

In the present work, two DES were compared over time with respect to their endothelialization with neointima. Fifty-four zotarolimus eluting stents (ZES) were opposed with forty-three Orsiro Sirolimus eluting stents (O-SES). The results were set in correlation with the clinical outcome of the patient groups in this work as in large study groups. Therefore, no significant differences in the increase of mature neointima over time were observed in the inter-group comparison. Both DES showed a rapid endothelialization with mature neointima shortly after implantation. The ZES is characterized by a significant increase in mature neointima within the study period, whereas the O-SES showed no significant differences. This may be related to the different release kinetics of the drugs. After twelve months of stenting, the clinical outcome of the patients is comparable between the two study groups. The OCT data obtained are representative for the outcome of the patients and can be easily integrated into the current study situation.

The GSI value as measurement parameter of this work establishes surrogate parameters, which describes the thrombogenicity of a DES. Control angiography with OCT analysis after stenting could decide on measures such as a shortened DAPT. Further studies in larger patient groups could confirm these findings and make their way into clinical practice.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ARC	Akademisches Forschungskonsortium (academic research consortium)
ASS	Acetylsalicylsäure
Bit	Binärziffer (binary digit)
BMS	Unbeschichteter Stent (bare metal stent)
CABG	Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft)
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy)
DES	Medikamentenbeschichteter Stent (drug eluting stent)
DICOM	Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin (Digital imaging and communications in medicine)
DOC	Optische Einheit (drive-motor and optical controller)
EES	Everolimus freisetzender Stent (Everolimus eluting stent)
GSI	Grautonskala (grayscale signal intensity)
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall (intravascular ultrasound)
KM	Kontrastmittel
LAD	Linke Koronararterie (left anterior descending coronary artery)
LLL	Differenz des minimalen Gefäßdurchmessers zwischen Intervention und Follow-up (late lumen loss)
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (major adverse cardiac events)
MACCE	Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (major adverse cardiac and cerebrovascular events)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (non-ST-segment elevation myocardial infarction)
O-SES	Orsiro Sirolimus freisetzender Stent (Orsiro Sirolimus eluting stent)
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
PES	Paclitaxel freisetzender Stent (Paclitaxel eluting stent)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty)

RCA	Rechte Koronararterie (right coronary artery)
RCX	Ramus circumflexus (Ast der linken Koronararterie)
ROI	Messbereich (region of interest)
SES	Sirolimus freisetzender Stent (Sirolimus eluting stent)
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-segment elevation myocardial infarction)
TLF	Therapieversagen an der Zielläsion (target lesion failure)
TLR	Erneute Revaskularisierung der Zielläsion (target lesion revascularization)
TVR	Erneute Revaskularisierung des Zielgefäßes (target vessel revascularization)
ZES	Zotarolimus freisetzender Stent (Zotarolimus eluting stent)

7 Literaturverzeichnis

- Abizaid A (2007) Sirolimus-eluting coronary stents: a review. *Vasc Health Risk Manag.* 3 (2): 191-201.
- Akin I, Schneider H, Ince H, Kische S, Rehders TC, Chatterjee T, Nienaber CA (2011) Second- and third-generation drug-eluting coronary stents: progress and safety. *Herz.* 36 (3): 190-6.
- Baretton GB, Kirkpatrick CJ, Bültmann BD (2008) GefäÙe. In: Pathologie. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrg.) 4. Aufl., Bd. 4, Elsevier Urban und Fischer, München, Jena, 495 -519.
- Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI (2009) Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2 (11): 1035-46.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Committee P-TS, Investigators (2015) Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 372 (19): 1791-800.
- Buuren Fv (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie.* 4 502-508.
- Byrne RA, Joner M, Kastrati A (2015) Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J.* 36 (47): 3320-31.
- Cassagnol M, Saad M (2012) Drug-Eluting Stents. *US Pharm.* 37 (2): 4-7.
- Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J.* 151 (6): 1260-4.
- Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Juni P, Virmani R, Windecker S (2009) Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation.* 120 (5): 391-9.

- Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE (2002) Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 40 (12): 2082-9.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW, Academic Research C (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 115 (17): 2344-51.
- Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, Tao C, De T, Beals B, Dykes D, Noker P, Yao R, Labao E, Hawkins M, Soon-Shiong P (2006) Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 12 (4): 1317-24.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 297 (2): 159-68.
- Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW, Investigators AI (2015) Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 373 (20): 1905-15.
- Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE, Investigators EI (2006) Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation.* 114 (8): 798-806.
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R (2007) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 115 (18): 2435-41.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 331 (8): 496-501.
- Fornell D (2017) Bioresorbable Stent Comparable to Xience at Two Year, But With Adverse Trends. Arlington Heights, Illinois [Online im Internet.] URL:

<https://www.dicardiology.com/article/bioresorbable-stent-comparable-xience-two-year-adverse-trends> [Stand: 02.04.2017 21:45].

- Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD (2015) Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 65 (13): 1298-310.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME (2003) TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 107 (1): 38-42.
- Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Buellesfeld L, Koglin J, Russell ME (2007) TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J.* 28 (21): 2578-82.
- Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE (1979) Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 301 (2): 61-8.
- Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Gerber R, Biondi-Zoccai G, Ikejima H, Ladich E, Lortkipanidze N, Matiashvili A, Valsecchi O, Virmani R, Stone GW (2012) Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 5 (1): 12-20.
- Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Kelbaek H, Saunamaki K, Escaned J, Gonzalo N, di Mario C, Borgia F, Nuesch E, Garcia-Garcia HM, Silber S, Windecker S, Serruys PW (2011) Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J.* 32 (19): 2454-63.
- Hamon M, Niculescu R, Deleanu D, Dorobantu M, Weissman NJ, Waksman R (2013) Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. *EuroIntervention.* 8 (9): 1006-11.

- Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J (1993) Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol.* 21 (1): 26-34.
- Heeger CH, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2014) Komplett bioresorbierbare Scaffolds. *Medtropole.* 33 1171-1174.
- Heeger CH, Lesche F, Fenski M, Hildebrand L, Byrne RA, Schedifka A-S, Ghanem A, Tada T, Meincke F, Busjahn A, Wohlmuth P, Joner M, Kuck KH, Bergmann MW (2017) Optical coherence tomography analysis of neointimal tissue in drug-eluting stents with biodegradable and durable polymer coatings: the ALSTER-OCT registry. *AsiaIntervention.* 3 (1): 41-48.
- Hiltrop N, Desmet W, Adriaenssens T, Bennett J (2017) Neoatherosclerosis: an emerging and conceptually unexpected cause of very late bioresorbable vascular scaffold failure. *EuroIntervention.* 12 (16): 2031.
- Htay T, Liu MW (2005) Drug-eluting stent: a review and update. *Vasc Health Risk Manag.* 1 (4): 263-76.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 293 (17): 2126-30.
- Im E, Kim BK, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Choi D, Jang Y, Hong MK (2014) Incidences, predictors, and clinical outcomes of acute and late stent malapposition detected by optical coherence tomography after drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 7 (1): 88-96.
- Jang IK (2011) Optical Coherence Tomography or Intravascular Ultrasound? *J Am Coll Cardiol Intv.* 4 (5): 492-494.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 48 (1): 193-202.
- José M. de la Torre Hernández SW (2012) Very Late Stent Thrombosis With Newer Drug-Eluting Stents: No Longer an Issue? *Cardiology.* 65 (7): 595-598.
- Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, Leon MB (2011) Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled

- Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 4 (5): 543-50.
- Kang S (2016) 9-month primary endpoint results of the Orient trial, RCT Orsiro vs. Resolute Integrity. Paris [Online im Internet.] URL: http://biotronik.cdn.mediamid.com/cdn_bio_doc/bio24526/20066/bio24526.pdf [Stand: 15.10.2016 22:12].
- Kang SJ, Mintz GS, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Han KH, Kim JJ, Park SW, Park SJ (2011) Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: intimal hyperplasia and vascular changes assessed by volumetric intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 4 (2): 139-45.
- Karunamuni GH, Gu S, Ford MR, Peterson LM, Ma P, Wang YT, Rollins AM, Jenkins MW, Watanabe M (2014) Capturing structure and function in an embryonic heart with biophotonic tools. *Front Physiol.* 5 351.
- Kaufmann-Kolle P (2015) Qualitätsreport 2014, 1, Göttingen, AQUA Institut 61.
- Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Hiyoshi E, Nishimura E, Isshiki T, Investigators R (2010) Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation.* 122 (1): 52-61.
- Kirsten L, Gärtner M, Koch E. 2012. Optische Kohärenztomografie (OCT). TU Dresden.
- Kühnl A, Jauch KW, Kopp R (2006) Mechanismen der arteriellen Restenose und Therapieansätze zur Prävention. *Gefässchirurgie.* 11 (5): 347-355.
- Lam MK, Sen H, Tandjung K, van Houwelingen KG, de Vries AG, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Lowik MM, Linssen GC, Ijzerman MJ, van der Palen J, Doggen CJ, von Birgelen C (2014) Comparison of 3 biodegradable polymer and durable polymer-based drug-eluting stents in all-comers (BIO-RESORT): rationale and study design of the randomized TWENTE III multicenter trial. *Am Heart J.* 167 (4): 445-51.
- Lauber A (2015) Ballonerweiterung (PTCA) mit und ohne Stent-Implantation. [Online im Internet.] URL:

http://www.meinherzdeinherz.info/Behandlungen/6PTCA/09_PTCA_Int.html
[Stand: 13.01.2015 11:34].

- Lee JM, Park SD, Lim SY, Doh JH, Cho JM, Kim KS, Bae JW, Chung WY, Youn TJ (2013a) Angiographic and clinical comparison of novel Orsiro Hybrid sirolimus-eluting stents and Resolute Integrity zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (ORIENT trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 14 398.
- Lee SY, Shin DH, Mintz GS, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK (2013b) Optical coherence tomography-based evaluation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal cross-sectional area stenosis. *EuroIntervention*. 9 (8): 945-51.
- Lee SY, Hur SH, Lee SG, Kim SW, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK (2015) Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 8 (2): e001878.
- Lee SY, Hong MK (2016) Mechanisms of stent thrombosis: insights from optical coherence tomography. *J Thorac Dis*. 8 (6): E460-2.
- LightLab® (2009) LightLab C7 XR OCT-Bildgebungssystem Benutzerhandbuch, Rev. A, Westford, MA, LightLab® 23-24.
- Luo Y, Marx SO, Kiyokawa H, Koff A, Massague J, Marks AR (1996) Rapamycin resistance tied to defective regulation of p27Kip1. *Mol Cell Biol*. 16 (12): 6744-51.
- Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T, Ravkilde J, Jensen LO, Kalinauskas G, Linder RB, Pentikainen M, Hervold A, Banning A, Zaman A, Cotton J, Eriksen E, Margus S, Sorensen HT, Nielsen PH, Niemela M, Kervinen K, Lassen JF, Maeng M, Oldroyd K, Berg G, Walsh SJ, Hanratty CG, Kumsars I, Stradins P, Steigen TK, Frobert O, Graham AN, Endresen PC, Corbascio M, Kajander O, Trivedi U, Hartikainen J, Anttila V, Hildick-Smith D, Thuesen L, Christiansen EH, investigators Ns (2016) Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 388 (10061): 2743-2752.
- Malle C, Tada T, Steigerwald K, Ughi GJ, Schuster T, Nakano M, Massberg S, Jehle J, Guagliumi G, Kastrati A, Virmani R, Byrne RA, Joner M (2013) Tissue

characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33 (6): 1376-83.

Mannebach H (1988) *Hundert Jahre Herzgeschichte*, 1, Berlin, Springer Verlag 108.

MedicalEXPO (2013) Stent für kleine Gefäße. [Online im Internet.] URL: <http://www.medicaexpo.de/prod/aesculap-a-b-braun-company/product-70641-663651.html> [Stand: 29.06.2015 10:41].

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial I (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 358 (9281): 527-33.

Mohler M (2004) *Das Michelson-Interferometer*. Wilhelmsplatz 1, Universität Göttingen [Online im Internet.] URL: <http://lp.uni-goettingen.de/get/text/1071> [Stand: 29.06.2015 12:11].

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW (2013) Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 381 (9867): 629-38.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, Lesions RSGRSwtS-CBVB-ESitToPwNNCA (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 346 (23): 1773-80.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, Investigators S (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 349 (14): 1315-23.

Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R (2011) The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 57 (11): 1314-22.

- Panoulas VF, Mastoris I, Konstantinou K, Tespili M, Ielasi A (2015) Everolimus-eluting stent platforms in percutaneous coronary intervention: comparative effectiveness and outcomes. *Med Devices (Auckl)*. 8 317-29.
- Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tuller D, Muller O, Vuilliomenet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, Fahrni T, Moschovitis A, Noble S, Eberli FR, Wenaweser P, Juni P, Windecker S (2014) Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 384 (9960): 2111-22.
- Raber L, Juni P, Nuesch E, Kalesan B, Wenaweser P, Moschovitis A, Khattab AA, Bahlo M, Togni M, Cook S, Vogel R, Seiler C, Meier B, Windecker S (2011) Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 57 (21): 2143-51.
- Rassaf T, Steiner S, Kelm M (2014) Patienten nach koronarer Stentimplantation. *Deutsches Ärzteblatt*. 111 (1): 1-12.
- Renz-Polster H, Krautzig S (2008) *Basislehrbuch Innere Medizin*, 4, 4, München, Jena, Elsevier Urban & Fischer 331-349.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 37 (3): 267-315.
- Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 340 (2): 115-26.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, Investigators ES (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 362 (9390): 1093-9.

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 331 (8): 489-95.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, Investigators S (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 360 (10): 961-72.
- Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S (2010) Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 363 (2): 136-46.
- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y (2016) Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet.* 388 (10059): 2479-2491.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 316 (12): 701-6.
- Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S (2014) Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 35 (29): 1949-56.
- Soeda T, Uemura S, Park SJ, Jang Y, Lee S, Cho JM, Kim SJ, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Gao L, Lee H, Zhang S, Yu B, Saito Y, Jang IK (2015) Incidence and Clinical Significance of Poststent Optical Coherence Tomography Findings: One-Year Follow-Up Study From a Multicenter Registry. *Circulation.* 132 (11): 1020-9.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation.* 107 (17): 2274-9.

- Statistisches_Bundesamt D (2015) Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen. Wiesbaden [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> [Stand: 12.05.2017 21:39].
- Stone GW (2014) Bioresorbable vascular scaffolds: is imaging everything? *EuroIntervention*. 9 (11): 1255-7.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM, 3rd, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP, Investigators ET (2016) Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 375 (23): 2223-2235.
- Suetens P (2009) *Fundamentals of Medical Imaging*, 2, 2, Cambridge University Press, New York, Cambridge University Press, New York 160-169.
- Sun D, Zheng Y, Yin T, Tang C, Yu Q, Wang G (2014) Coronary drug-eluting stents: from design optimization to newer strategies. *J Biomed Mater Res A*. 102 (5): 1625-40.
- Tada T, Byrne RA (2013) Offline strut-level gray-scale signal intensity (GSI) analysis using ImageJ for clinical trials. *Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern*: 1-6.
- Tada T, Byrne RA, Xhepa E, Guerra E, Cassese S, King L, Kastrati A, Joner M (2014a) Neointimal maturity after bioresorbable polymer-based sirolimus eluting and permanent polymer-based everolimus eluting stents implantation assessed by OCT from the BIOFLOW-II study. German Heart Center, Munich, Germany, CVPPath Institute Inc., Gaithersburg, USA [Online im Internet.] URL: <http://www.pcronline.com/Lectures/2014/Neointimal-maturity-after-bioresorbable-polymer-based-sirolimus-eluting-and-permanent-polymer-based-everolimus-eluting-stents-implantation-assessed-by-OCT> [Stand: 29.07.2016 00:22].
- Tada T, Kastrati A, Byrne RA, Schuster T, Cuni R, King LA, Cassese S, Joner M, Pache J, Massberg S, Schomig A, Mehilli J (2014b) Randomized comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus everolimus-eluting stents with permanent polymer coatings assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 30 (3): 495-504.

- Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW, Buszman PE, Kelbaek H, Windecker S, Investigators RA-C (2014) 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 63 (16): 1617-25.
- Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jorgensen E, Kelbaek H, Pilgrim T, Caussin C, Zanchin T, Veugeois A, Abildgaard U, Juni P, Cook S, Koskinas KC, Windecker S, Raber L (2016) Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 133 (7): 650-60.
- Tigerstedt NM, Savolainen-Peltonen H, Lehti S, Hayry P (2010) Vascular cell kinetics in response to intimal injury ex vivo. *J Vasc Res.* 47 (1): 35-44.
- Udipi K, Melder RJ, Chen M, Cheng P, Hezi-Yamit A, Sullivan C, Wong J, Wilcox J (2007) The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinX Polymer System. *EuroIntervention.* 3 (1): 137-9.
- Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R, Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study I (2012) Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation.* 125 (16): 2015-26.
- van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM (2009) Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 53 (16): 1399-409.
- von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, Linssen GC, Said SA, Kleijne MA, Sen H, Lowik MM, van der Palen J, Verhorst PM, de Man FH (2012) A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol.* 59 (15): 1350-61.
- Waltenberger J, Brachmann J, van der Heyden J, Richardt G, Frobert O, Seige M, Erglis A, Dewilde W, Winkens M, Hegeler-Molkewehrum C, Klein N, Hoffmann S (2016) Real-world experience with a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: twelve-month results of the BIOFLOW-III registry. *EuroIntervention.* 11 (10): 1106-10.

- Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW (2009) Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 53 (17): 1488-97.
- WHO (2012) Häufigste Todesursachen in Europa: Faktenblatt. Kopenhagen [Online im Internet.] URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/185312/Leading-causes-of-death-in-Europe-Fact-Sheet-Ger.pdf?ua=1 [Stand: 03.05.2015 10:29].
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A (2014) 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). *Eur Heart J.* 35 (37): 2541-619.
- Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzendichler B, Slagboom T, Sabate M, Goicolea J, Barragan P, Cook S, Piot C, Richardt G, Merkely B, Schneider H, Bilger J, Erne P, Waksman R, Zaugg S, Juni P, Lefevre T (2015) Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 8 (2): e001441.
- Xhepa E, Tada T, Guerra E, Heeger CH, Neumann F-J, Haude M, Bergmann MW, Windecker S, Kastrati A, Joner M, Byrne R (2014) Temporal course of neointimal maturity after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents as assessed by optical coherence tomography gray-scale signal intensity at 3, 6 and 9 months. *J Am Coll Cardiol.* 64 (11_S): B109.
- Yamaji K, Raber L, Windecker S (2017) What determines long-term outcomes using fully bioresorbable scaffolds - the device, the operator or the lesion? *EuroIntervention.* 12 (14): 1684-1687.
- Yonetsu T, Kim JS, Kato K, Kim SJ, Xing L, Yeh RW, Sakhuja R, McNulty I, Lee H, Zhang S, Uemura S, Yu B, Kakuta T, Jang IK (2012) Comparison of incidence and time course of neoatherosclerosis between bare metal stents and drug-eluting stents using optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 110 (7): 933-9.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. W. Bergmann für die Anregung dieser Dissertation, die Unterstützung und die wissenschaftliche Anleitung. Weiterhin danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. C.-H. Heeger für die gute Zusammenarbeit, Erreichbarkeit und Hilfe bei jeglichen Fragen. Herrn Dr. med. T. Tada danke ich für die sehr freundliche Korrespondenz und Hilfestellung sowie Herrn Dr. med. R. A. Byrne für die detaillierten Erläuterungen.

Ich danke allen Personen, die mich beim Verfassen der Arbeit auf verschiedenste Weise unterstützt haben, vor allem Dr. med. Till Berk, Dr. med. Max Schmidt-Salzmann, Ronny Schumann, Joan Tiumalu und Maayan Weiss. Weiterhin danke ich allen Freunden und Verwandten für ihre Geduld, ihr Interesse und dafür, dass sie mir oft Zeit zum wissenschaftlichen Arbeiten verschafft haben.

Mein wertvollster Dank gilt meiner Frau Stephanie, die mir immer den Rücken freihält, viel Verständnis aufbringt und die mich in allen Lebenslagen unterstützt. Ich danke meinen Eltern Uta und Jürgen Lesche dafür, dass sie mich immer begleiten, mir mit Rat und Tat zur Seite stehen und mir diesen Weg ermöglicht haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Felix Lesche
 Geburtsdatum: 02.07.1986
 Geburtsort: Karl-Marx-Stadt
 Staatsangehörigkeit: Deutsch
 Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1997 – 2005 Gymnasium Coswig. Abschluss: Abitur

Grundwehrdienst

07/2005 – 03/2006 Grundwehrdienstleistender im Leitsanitätszentrum 320 in der Sachsen-Anhalt-Kaserne Weißenfels

Ausbildung

05/2006 – 09/2006 Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Landesrettungsschule Riesa e.V.

Studium

10/2006 – 05/2007 Vorbereitungsjahr am McDaniel College für das Medizinstudium an der Semmelweis Universität Budapest

09/2007 – 08/2009 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest. Abschluss: Physikum

09/2009 – 07/2013 Fortsetzung des Medizinstudiums am Asklepios Campus Hamburg, Fakultät der Semmelweis Universität

12/2010 – 02/2013 Diplomarbeit im Fachbereich Kardiologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, bei Prof. Dr. med. M. W. Bergmann

Thema: „Darstellung der Endothelialisierung eines medikamentenbeschichteten Stents anhand von OCT-Analysen“

07/2013 Abschluss des Medizinstudiums

Dissertation

Seit 10/2013 „Vaskuläre Heilungsprozesse nach Stentimplantation: OCT-Analyse der Strutapposition und Neointima“, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
 Doktorvater: Prof. Dr. med. M. W. Bergmann

Berufliche Tätigkeit

Seit 03/2014 Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie & Geburtshilfe an der Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg

Publikationsliste

Im Rahmen dieser Publikation entstanden folgende Beiträge, in denen Teile der Ergebnisse bereits veröffentlicht wurden.

Originalarbeiten:

Heeger CH, Busjahn A, Hildebrand L, Fenski M, Lesche F, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2016) Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry. *EuroIntervention*. 11: 1004-1012.

Heeger CH, Lesche F, Fenski M, Hildebrand L, Byrne RA, Schedifka A-S, Ghanem A, Tada T, Meincke F, Busjahn A, Wohlmuth P, Joner M, Kuck KH, Bergmann MW (2017) Optical coherence tomography analysis of neointimal tissue in drug-eluting stents with biodegradable and durable polymer coatings: the ALSTER-OCT registry. *AsiaIntervention*. 3 (1): 41-48.

Poster/Vorträge:

Heeger CH, Hildebrand L, Fenski M, Lesche F, Busjahn A, Kuck KH, Bergmann MW (2013) Delayed endothelialization of drug eluting stents after revascularization of chronic total occlusions: Observation by intravascular optical coherence tomography - Results of the ALSTER OCT-CTO registry. Postervortrag, 37. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Dresden.

Heeger CH, Busjahn A, Hildebrand A, Fenski M, Lesche F, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2014) Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry. Vortrag, EuroPCR 2014, Paris, France.

Heeger CH, Hildebrandt L, Fenski M, Lesche F, Busjahn A, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2014) Endothelialization of Orsiro Hybrid® and Endeavor Resolute® drug eluting stents: Analysis by optical coherence tomography – Results of the ALSTER OCT registry. Vortrag, 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim.

Heeger CH, Busjahn A, Hildebrandt L, Fenski M, Lesche F, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2014) Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: The ALSTER-OCT-CTO registry. Poster, 38. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf.

Heeger CH, Lesche F, Fenski M, Hildebrandt L, Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW (2014) Comparison of sirolimus-eluting stents with biodegradable

polymer versus zotarolimus-eluting stents with durable polymer assessed by optical coherence tomography: The ALSTER-OCT registry. Poster, 38. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: