

Aus der Kardiologie 1, Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

# **Inzidenz und Klassifikation der Frakturen bei Koronarstents**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Tabitha Maria Anna Schäfer

aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion.....</b>	<b>3</b>
2.1 Koronare Herzkrankheit.....	3
2.1.1 Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit: Atherosklerose.....	5
2.1.2 Risikofaktoren der Atherosklerose .....	9
2.1.3 Symptome Koronare Herzkrankheit .....	10
2.1.4 Diagnostik.....	10
2.1.5 Therapie .....	14
2.2 Entwicklung der Stenttechnologie.....	17
2.2.1 Bare Metal Stents.....	18
2.2.2 Drug Eluting Stents .....	19
2.2.3 Komplikationen.....	25
2.3 Stentfrakturen .....	29
2.3.1 Inzidenz .....	29
2.3.2 Klassifikation .....	29
2.3.3 Diagnostik, klinische Auswirkungen und Therapie.....	31
2.3.4 Klinische Relevanz und Therapie.....	32
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>33</b>
3.1 Studienziel .....	33
3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung .....	33
3.3 Optische Kohärenztomographie .....	35
3.3.1 Physikalische Grundlagen der OCT .....	36
3.4 Quantitative OCT-Analyse mittels QCU-CMS-Software .....	38
3.4.1 Mathematische Grundlagen der quantitativen Analyse.....	41
3.5 Qualitative OCT-Analyse mittels QCU-CMS-Software .....	42
3.6 Statistische Auswertung.....	45

---

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
4.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	47
4.2	Patientencharakteristika einer Gruppe mit Stentversagen und einer Kontrollgruppe im Vergleich.....	47
4.3	Charakteristika von Stents mit und ohne Frakturen bei Stentversagen.....	54
4.4	Prävalenz und Klassifizierung von Stentfrakturen in den beiden Gruppen.....	61
4.5	Logistische Regressionen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf das Auftreten von Stentversagen .....	64
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>69</b>
5.1	Diskussion des Patientenkollektivs und der Methoden.....	70
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	72
5.2.1	Einfluss der Patientencharakteristika auf die Entstehung von Stentversagen .....	72
5.2.2	Charakteristika von Stents mit und ohne Frakturen bei Stentversagen .....	77
5.2.3	Prävalenz und Klassifizierung von Stentfrakturen in den beiden Gruppen .....	81
5.3	Limitationen.....	88
5.4	Ausblick.....	90
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>119</b>
8.1	Erklärung.....	119
8.2	Danksagung.....	120
8.3	Curriculum vitae .....	121

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 2.1:</b> Todesursachen im Bereich Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland 2019 .....	4
<b>Abbildung 2.2:</b> Stadien der Koronaren Herzkrankheit mit Entstehung von stabilen und vulnerablen Plaques .....	8
<b>Abbildung 2.3:</b> Schematische Verdeutlichung des Aufbaus eines DES am Beispiel des mit Paclitaxel beschichteten TAXUS .....	19
<b>Abbildung 2.4:</b> Koronarangiographie. Bilder der LAD mit und ohne Thrombus .....	28
<b>Abbildung 3.1:</b> Funktionsprinzip der optischen Kohärenztomographie .....	37
<b>Abbildung 3.2:</b> Einstellung der Anzahl auszuwertender Querschnittsbilder .....	38
<b>Abbildung 3.3:</b> Gefäßlumen dargestellt durch QCU-CMS-Software .....	39
<b>Abbildung 3.4:</b> Linke Abbildung: Bildbeispiel eines DES, dargestellt durch die QCU-CMS-Software (Leiden University, Leiden, Niederlande). Gefäßlumen (rot), endoluminaler Stent (pink), abluminaler Stent (violett). Rechts schematische Darstellung mit markierter Neointima .....	40
<b>Abbildung 3.5:</b> Diagramm mit den Querschnittsflächen von Lumen, Stent und Gefäß. ....	40
<b>Abbildung 3.6:</b> Die vier Frakturtypen, dargestellt anhand von OCT-Aufnahmen .....	43
<b>Abbildung 3.7:</b> Malapposition .....	44
<b>Abbildung 3.8:</b> Evagination.....	44
<b>Abbildung 3.9:</b> Stentthrombose mit PSLIA .....	44
<b>Abbildung 4.1:</b> Prozentualer Anteil an Patienten mit Hyperlipidämie und Raucheranamnese der Stentversagens- und Kontrollgruppe im Vergleich. ....	48
<b>Abbildung 4.2:</b> Prävalenz von 1–3-Gefäßerkrankungen der beiden Untergruppen im Vergleich (%).....	49
<b>Abbildung 4.3:</b> Indikation für PCI bei Patienten mit Stentversagen.....	50
<b>Abbildung 4.4:</b> Indikation für PCI bei der Kontrollgruppe .....	50
<b>Abbildung 4.5:</b> Anteil behandelter Gefäße bei Patienten mit Stentversagen bei der Gruppe mit Stentfraktur und bei der Kontrollgruppe im Vergleich.....	57
<b>Abbildung 4.6:</b> Implantationsorte bei Stents mit Stentversagen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.....	57
<b>Abbildung 4.7:</b> Prävalenz von Stentfrakturen .....	62
<b>Abbildung 4.8:</b> Stentfrakturtypen .....	62
<b>Abbildung 4.9:</b> Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier.....	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 2.1:</b>	ACC/AHA Klassifikation der Stenosemorphologie .....	16
<b>Tabelle 2.2:</b>	Einteilung des Koronarsklerosegrades nach ACC/AHA .....	16
<b>Tabelle 2.3:</b>	Risikofaktoren Restenose und In-Stent-Restenose.....	26
<b>Tabelle 2.4:</b>	Zeitliches Auftreten von ST .....	27
<b>Tabelle 2.5:</b>	Kategorisierung von ST anhand des Zeitpunktes ihres Auftretens .....	27
<b>Tabelle 2.6:</b>	Klassifikation der Stentfrakturen mittels Koronarangiographie.....	30
<b>Tabelle 2.7:</b>	Klassifikation der Stentfrakturen in einer Autopsie-Studie .....	30
<b>Tabelle 4.1:</b>	p-Werte mit Signifikanzniveaus und deren Definition.....	49
<b>Tabelle 4.2:</b>	Patientencharakteristika der beiden Untergruppen im Vergleich. ....	51
<b>Tabelle 4.3:</b>	Auflistung der verwendeten Stentmarken .....	53
<b>Tabelle 4.4:</b>	Gegenüberstellung der beiden Untergruppen bei Stentversagen (pro Stent) in Bezug auf ihre angiografischen und prozeduralen Eigenschaften.....	54
<b>Tabelle 4.5:</b>	Quantitative OCT-Auswertung der beiden Untergruppen (pro Stent) bei Stentversagen .....	58
<b>Tabelle 4.6:</b>	Ergebnisse der qualitativen OCT-Auswertung .....	61
<b>Tabelle 4.7:</b>	Prävalenz von Stentfrakturen und das Vorkommen der einzelnen Frakturtypen .....	62
<b>Tabelle 4.8:</b>	Univariable logistische Regression .....	65
<b>Tabelle 4.9:</b>	Multivariable logistische Regression. Die Ergebnisse wurden pro Patient berechnet mit dem Vorliegen von Stentversagen als abhängige Variable .....	67
<b>Tabelle 5.1:</b>	Inzidenz von SF in der Literatur. ....	84

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACS	<i>Akutes Koronarsyndrom</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	<i>Asymmetrie-Index</i>
AP	<i>Angina pectoris</i>
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>
ATP	<i>Adenosintriphosphat</i>
BMS	<i>Bare Metal Stent</i>
BRS	<i>Bioresorbierbarer Scaffold</i>
CCS	<i>Chronische Koronare Herzkrankheit</i>
CO <sub>2</sub>	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTO	<i>Chronic total occlusion</i>
DES	<i>Drug eluting Stent (medikamentenfreisetzender Stent)</i>
EES	<i>Everolimus-eluting stent</i>
EI	<i>Exzentrizitäts-Index</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFR	<i>Fraktionelle Flussreserve</i>
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IQR	<i>Interquartilsabstand</i>
ISR	<i>In-Stent-Restenose</i>
IVUS	<i>Intravaskulärer Ultraschall</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LDL	<i>Low-density-lipoprotein</i>
LVEF	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
MACE	<i>Major adverse cardiac events</i>
Max	<i>Maximum</i>
MCP1	<i>Monozyten chemotaktische Protein 1</i>
MDCT	<i>Multidetektor-Computertomographie</i>
Min	<i>Minimum</i>

MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
mTOR	<i>Mechanistic target of Rapamycin</i>
NSTEMI	<i>Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
OCT	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pAVK	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PCI	<i>Perkutane Koronarintervention</i>
PES	<i>Paclitaxel-eluting stent</i>
PLLA	<i>Poly-L-lactic acid</i>
PSLIA	<i>Peri-Strut-Low-Intensity-Areas</i>
PTCA	<i>Perkutane transluminale Koronarangioplastie</i>
RCA	<i>Right coronary artery</i>
RCX	<i>Ramus circumflexus</i>
RIVA	<i>Ramus interventricularis anterior</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SES	<i>Sirolimus-eluting stent</i>
SF	<i>Stentfrakturen</i>
SPECT	<i>Singlephotonen-Emissionscomputertomographie</i>
ST	<i>Stentthrombose</i>
STEMI	<i>ST-Streckenhebungsinfarkt</i>
SV	<i>Stentversagen</i>
TIA	<i>Transitorische Ischämische Attacke</i>
TLR	<i>Target-lesion-Revaskularisation</i>
TTE	<i>Transthorakale Echokardiografie</i>
VCAM-1	<i>Vascular Adhesion Molecule- 1</i>
VLST	<i>Very-Late-Stent-Thrombosis</i>
VTW	<i>Vortestwahrscheinlichkeit</i>
ZES	<i>Zotarolimus-eluting stent</i>

# 1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen mit über 330 000 Todesfällen jährlich die häufigste Todesursache in Deutschland und weltweit dar, was zeigt, wie wichtig die Forschung in diesem Bereich ist [1]. Im Jahr 2015 kosteten sie das Gesundheitssystem außerdem 46 Milliarden Euro [2].

Seit Jahren wird viel an der Optimierung von Diagnostik und Therapie geforscht.

Mit der Einführung der Perkutanen Koronarintervention (PCI) 1977 wurde durch Andreas Grüntzig der erste Meilenstein der interventionellen Kardiologie gesetzt, wobei nach Platzierung eines Ballonkatheters in die betroffene Koronararterie die Stenose aufgedehnt wird [3]. Dieses Verfahren nennt sich Ballonangioplastie.

Hierbei wurden jedoch im Laufe der Zeit Komplikationen wie Gefäßdissektionen, plötzliche Gefäßverschlüsse sowie Restenosen sichtbar, sodass vermehrt notfallmäßige Bypassoperationen notwendig wurden [4].

Die Implantation von Bare Metal Stents (BMS) sollte die Komplikationsrate verringern und gilt als zweiter Meilenstein. Bei diesem Verfahren wird ein Metallgerüst in die Koronararterie eingeführt und verbleibt dort [5]. Tatsächlich konnte die Inzidenz subakuter Gefäßverschlüsse und Restenosen gesenkt werden und die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber der Ballonangioplastie wurde durch mehrere Studien festgestellt [6], [7].

Eine erhöhte Stentthromboserate (ST), die mit einer hohen Mortalität einherging, wurde jedoch bald zu einem neuen Problem [8]. Auch traten nach wie vor Restenosen auf, sodass 1999 der dritte Meilenstein gesetzt wurde: die Einführung des medikamentenfreisetzenden Stents (DES) [9]. Durch die Freisetzung eines antiproliferativen oder immunsuppressiven Medikaments von der Stentoberfläche sollten Thrombosen und Entzündungsreaktionen verhindert werden [10],[11].

Die Restenoserate konnte durch diese Stents deutlich reduziert werden [12], [13], [14]. Die Rate vor allem von späten und sehr späten Stentthrombosen stieg jedoch weiter an, sodass diese Stents weiterentwickelt wurden und eine zweite Generation medikamentenfreisetzender Stents etabliert wurde [15]. Dieser weist eine deutlich geringere Strebendicke auf [16], sodass die ST-Rate und auch die Inzidenz an Restenosen gesenkt werden konnten [17]. DES der zweiten Generation stellen noch immer den Goldstandard in der interventionellen Kardiologie dar.

Da jedoch nach wie vor in 2–10 % der PCIs In-Stent-Restenosen (ISR) auftreten und ST mit einer Mortalität von 5–45 % einhergehen, sind beide Komplikationen problematisch und gefürchtet [18], [19].

Aus diesem Grund ist es wichtig, die Pathomechanismen und Risikofaktoren weiter zu erforschen, um das Auftreten dieser Komplikationen zu verringern. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deshalb mit den Risikofaktoren für das Auftreten von Stentversagen (SV).

Stentfrakturen (SF) werden ebenfalls als potenzielle Faktoren für die Entstehung von SV beschrieben [20], [21], [22]. Die Ursachen der SF sind multifaktoriell und lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen. Patientenbezogene Risikofaktoren, die Beschaffenheit des Stents, Charakteristika der Läsion und prozedurale Faktoren sind hier zu nennen [23]. Einige Studien untersuchten bereits die Inzidenz von SF. Aufgrund nicht einheitlicher Definitionen und Diagnostikmethoden schwanken die Angaben jedoch zwischen 1–20 % [24], [21]. Außerdem erhoben fast alle Autoren die Inzidenz in einem Gesamtkollektiv.

Die Autoren haben deshalb in der vorliegenden Arbeit mittels der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) eine Bestimmung der Prävalenz von SF in einer Gruppe mit vorliegendem SV und einer Kontrollgruppe erhoben. In der vorliegenden Arbeit wird meist von „Prävalenz“ anstatt von „Inzidenz“ gesprochen, da der tatsächliche Zeitpunkt der Fraktur-entstehung nicht bekannt ist.

Anhand eines Klassifikationssystems mit vier Frakturtypen wurde die Häufigkeit der einzelnen Typen ermittelt und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Außerdem wurden Risikofaktoren für das Auftreten von SF im Zusammenhang mit SV untersucht.

In weiteren Studien sollte eine Beobachtung der SF-Entwicklung im Laufe der Zeit durchgeführt werden, um den genauen Zeitpunkt der Fraktur-entstehung zu bestimmen. Außerdem könnte eine größere Fallgruppe mit Stentversagen auch kleinere statistische Unterschiede aufzeigen.

---

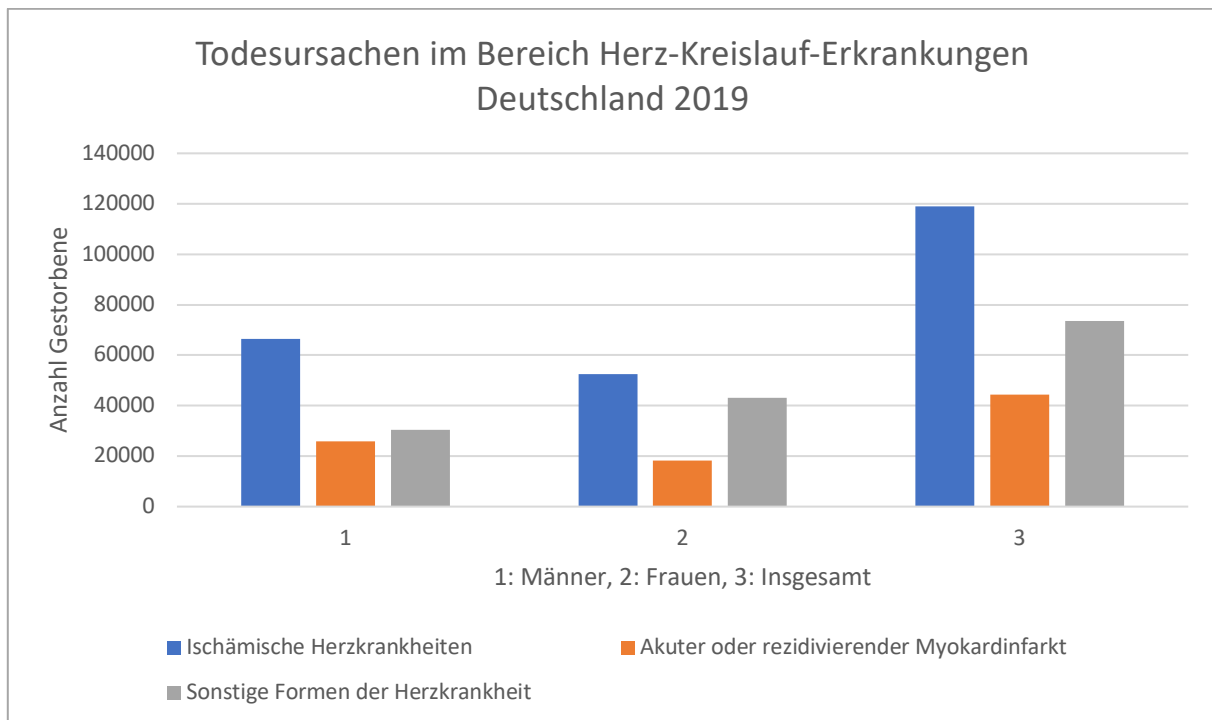
## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Koronare Herzkrankheit

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mit über 330 000 Todesfällen jährlich noch immer die häufigste Todesursache in Deutschland, aber auch weltweit. Sie stehen vor malignen Tumoren und Erkrankungen des Atmungssystems. Dabei machen chronisch-ischämische Herzkrankheiten (Koronare Herzkrankheit) den größten Anteil aus, gefolgt von akuten Myokardinfarkten [1] (siehe Abb. 2.1). Diese Fakten allein wären schon ausreichend, um aufzuzeigen, wie relevant es ist, bei diesen Erkrankungen die Diagnostik und Therapie weiter zu verbessern. Hinzu kommt der ökonomische Aspekt, denn Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachten im Jahr 2015 in Deutschland die höchsten Kosten im Gesundheitssystem: insgesamt 46 Milliarden Euro, was 13,7 % der gesamten Krankheitskosten ausmachte [2].

Darüber hinaus kommt es bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK) zu Komplikationen wie Myokardinfarkten, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz [25].

Die Lebenszeitprävalenz der Koronaren Herzkrankheit von 40- bis 79-Jährigen liegt bei 9,3 %, wobei Männer mit 12,3 % fast doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen mit 6,4 % [26]. Bei Männern zeigen sich zwei Altersgipfel in Bezug auf die Hospitalisierungsrate bei KHK. Der erste Gipfel wird zwischen 45 und 50 Jahren erreicht, der zweite ab 65 Jahren. Bei Frauen liegt das Maximum bei einem Alter über 75 Jahren. Dadurch wird deutlich, dass Frauen meist wesentlich später erkranken als Männer. Ihre Mortalität bei der KHK ist ebenfalls geringer als die der Männer [27]. Auch wenn die Inzidenz der Myokardinfarkte im Jahr 2018 leicht zurückgegangen ist, darf das nicht darüber hinwegtäuschen, dass jährlich weiterhin über 626 000 Menschen in Deutschland mit einem Herzinfarkt in einem Krankenhaus aufgenommen werden, wobei die Mortalität hoch ist [27], [28]. Der leichte Inzidenzrückgang ist wahrscheinlich unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Aufklärung der Bevölkerung intensiviert und damit das Gesundheitsverhalten der Menschen verbessert wurde [25]. Die KHK und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen sind Erkrankungen des älteren Menschen. Sie werden in Anbetracht der steigenden Zahl von Menschen über 70 Jahren auch in Zukunft eine sehr wichtige Rolle spielen [27].



**Abbildung 2.1:** Todesursachen im Bereich Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland 2019. Eigene Darstellung auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) [1].

Der Begriff „Stabile KHK“ wird seit der Tagung des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2019 zunehmend durch die Bezeichnung „Chronisches Koronarsyndrom“ ersetzt. Durch diesen Terminus soll verdeutlicht werden, dass es sich um ein chronisches Fortschreiten der Atherosklerose, der Ursache der KHK, handelt [29],[30],[31]. Dieser stabile chronische Prozess kann jedoch auch in ein akutes Koronarsyndrom (ACS), bestehend aus instabiler Angina pectoris (AP), ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) übergehen [27].

Bei der KHK liegt eine Manifestation von Atherosklerose an den Herzkranzarterien vor, wobei man drei Erscheinungsformen unterscheiden kann. Zum einen die stenosierende und die nicht stenosierende KHK und zum anderen die mikrovaskuläre Erkrankung. Eine stenosierende KHK liegt bei Koronarstenosen von über 50 % vor [30]. Plaques, die durch atherosklerotische Vorgänge gebildet werden, verursachen eine Lumeneinengung, wodurch es zu einer verminderten Blutzufuhr und zu einem Sauerstoff- und Nährstoffmangel im Myokard kommt [32].

### 2.1.1 Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit: Atherosklerose

Die Koronararterien sind anfälliger für Atherosklerose als andere Arterien im Körper. Ursächlich hierfür können Scherspannungen sein, die durch Veränderungen des Blutflusses entstehen. Dies geschieht beispielsweise durch Gefäßverzweigungen, Ostien und Umkehrströmungen [33]. Für kardiale Ereignisse wurde die endotheliale Dysfunktion als ein prognostischer und funktioneller Vorhersagewert beschrieben, unabhängig davon, ob bereits eine KHK vorliegt oder nicht [34].

Die Atherosklerose ist ein chronisch-inflammatorisches, fibroproliferatives Geschehen, das durch multiple Faktoren beeinflusst wird. Unter anderem beschreiben Nilsson et al., dass in verschiedenen Atherosklerosestadien das Immunsystem aktiviert wird [35]. Die eigentlich protektive Autoimmunantwort wird bei zunehmender Atherosklerose in einen pathologischen Prozess umgewandelt. Ob das Ursache oder Folge der Atherosklerose ist, ist nach Wolf et al. unklar [36].

Bereits 1856 postulierte Rudolf Virchow eine Theorie zur Entstehung von Thromben. Als Auslöser vermutete er eine Schädigung der inneren Gefäßwand. In den 1970er-Jahren entstand die bis heute weit verbreitete „Response-to-Injury-Hypothese“. Auch sie setzt eine Schädigung des Gefäßendothels voraus. Diese kann der Theorie nach durch mechanische oder toxische Vorgänge erfolgen [37]. Infolgedessen kommt es zu einer überschießenden neutrophilen Entzündungsreaktion, die das Endothel weiter schädigt [38]. An freiliegende subendotheliale Strukturen können sich Lipide aus dem Blut anlagern. Eingewanderte Monozyten phagozytieren Lipide. Die Low-Density-Lipoprotein-Partikel (LDL) werden oxidiert und Monozyten werden zu Makrophagen, die sich zu Schaumzellen entwickeln. Nach und nach kommt es zur vermehrten Anlagerung von Cholesterin. Es entstehen Fettstriemen, die sogenannten „fatty streaks“ [37], [39]. Der Vorgang der Lipidphagozytose ist eigentlich protektiv, wird aber schädigend, sobald die Schaumzellen absterben und die Lipide als weichen, destabilisierenden Kern innerhalb der sich bildenden Plaque zurücklassen [40]. Interessanterweise produzieren Makrophagen auch Cholesterin, das zu HDL-Cholesterin effluxiert wird. Dies macht zwar nur einen sehr geringen Anteil der Cholesterinproduktion aus, ist aber sehr wichtig für den Schutz vor atherosklerotischen Prozessen [41].

Durch die Akkumulation von oxidiertem LDL wird die Produktion von Zytokinen aktiviert, die den Zustrom von Entzündungszellen in die Plaque fördern [42]. Die Migration der Monozyten in die Intima wird durch Chemokine gelenkt und durch Leukozyten-Adhäsionsmoleküle kommt es zur Anheftung der Monozyten an aktivierte Endothelzellen [43], [44]. Außerdem scheinen Makrophagen das „Monozyten chemotaktische Protein 1“ (MCP1) zu produzieren, sodass sie sich selbst rekrutieren können [40]. Der Vorgang der Monozytenrekrutierung am Beginn

atherosklerotischer Läsionen kann auch für die Therapie von Bedeutung sein. Die experimentelle Studie von Swirski et al. zeigte, dass die Monozytenanlagerung proportional zur Größe des Atheroms erfolgt. Bei Hypercholesterinämie zeigt sich eine vermehrte Rekrutierung [45]. Im nächsten Schritt der „Response-to-Injury-Hypothese“ steht die Leukozytenadhäsion an die Endothelzellen, wodurch verstärkt Adhäsionsmoleküle wie Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) und Selektine exprimiert werden. Selektine dienen der Kontaktvermittlung zwischen Leukozyten und Endothelzellen. Die Leukozyten infiltrieren den subendothelialen Raum und ordnen sich mehrschichtig an. Außerdem lagern sich auch einzelne proliferierte glatte Muskelzellen in die Intima ein [37]. Anschließend wandern aus der Media viele weitere proliferierte glatte Muskelzellen in die Intima ein, sodass eine fibröse Plaque entsteht. Diese besteht aus einem lipidreichen Kern mit Phospholipiden, Tissue-Faktor und plättchenadhäsiven Molekülen sowie nekrotischem Material. Die Plaqueprogression wird durch Einlagerung von Cholesterin, Makrophagen, glatten Muskelzellen und T-Lymphozyten vorangetrieben. Die glatten Muskelzellen bilden nun Produkte wie Kollagenfibrillen, Proteoglykane und Bindegewebsmatrix. Durch Ausweitung der Gefäßschichten kann es zu einer Reduzierung des Blutstroms distal der entstandenen Stenose kommen. Durch die so entstehenden hämodynamischen Turbulenzen folgen weitere Endothelschäden. Die Koronarsklerose schreitet somit durch das Wachstum der atheromatösen Plaques langsam schubweise voran [37].

Zwischen Verengungen des Gefäßlumens von 50 % und 75 % ist nur das Fortschreiten der Koronarsklerose, aber kein Myokardinfarkt zu beobachten [46]. So kann die KHK über lange Zeit stabil verlaufen und sich plötzlich aufgrund einer Plaqueruptur oder Plaqueerosion zu einem akuten Koronarsyndrom entwickeln [30]. Wird der Blutfluss akut vermindert, kommt es zur Aktivierung des anaeroben Energiestoffwechsels und zur sogenannten „Ischämiekaskade“. Das Blut wird durch die Öffnung von Kollateralen und Anastomosen umverteilt. Es kommt zu Kontraktions- und Relaxationsstörungen des Myokards, die in der Stressechokardiographie sichtbar werden. Danach ändert sich der linksventrikuläre Füllungsdruck, gefolgt von ST-Streckenveränderungen und am Ende der Kaskade treten Symptome wie Angina pectoris auf [37]. Entzündung und Thrombose sind eng miteinander verflochten, denn auch Thrombozyten können Entzündungsmediatoren produzieren und die Leukozytenadhäsion in Plaques vermitteln [47].

Bei der Chronischen Koronaren Herzkrankheit (CCS) kommt es zu einer reversiblen Myokardischämie. Diese wird durch eine Blutflussbehinderung, verursacht durch eine stabile Plaque, ausgelöst. Beim akuten Koronarsyndrom hingegen ist eine Ruptur oder Erosion einer vulnerablen Plaque die Ursache oder ein verkalkter Knoten. Dadurch bildet sich ein Thrombus, der das Gefäß vollständig verschließen kann. Es entsteht ein STEMI. Wird thrombotisches Material in umliegende Koronararterien verschleppt, resultiert die instabile Angina pectoris und der NSTEMI [48]. Vulnerable Plaques besitzen eine inflammatorisch veränderte, dünne fibröse

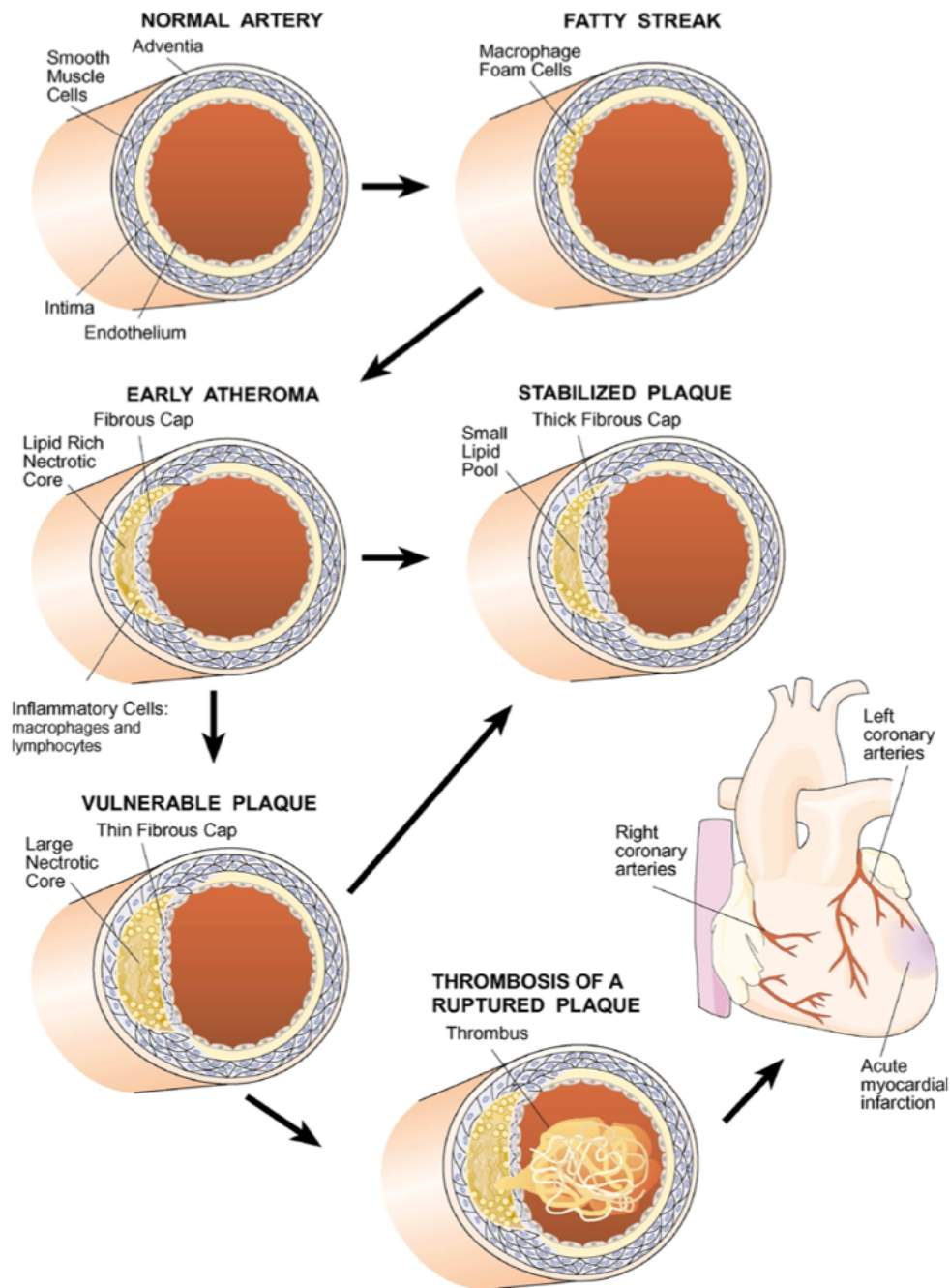
Membrankappe, einen weichen großen lipidreichen Kern, inflammatorische Zellen und neigen zur Ruptur. Eine weitere Eigenschaft vulnerabler Plaques ist das Vorhandensein von ausgedehntem Remodeling, Plaquehämorrhagien, Verkalkungen, Gefäßneubildungen und einer verhältnismäßig großen Plaquegröße [49], [50], [51], [52].

Durch die Akkumulation nekrotischen Materials in der Plaque wird die Faserkappe ausgedünnt. Die Gefahr der Plaqueruptur erhöht sich [47]. Kleinere Plaques treten häufiger auf als große Plaques und sind somit potenziell gefährlicher. Meist sind es die kleinen Plaques, die zu akuten koronaren Ereignissen führen, da sie selten an einen kollateralen Kreislauf angebunden sind, der protektiv wäre. Verschlüsse von Koronararterien und Myokardinfarkte entstehen am häufigsten aus leichten bis mittelschweren Stenosen [52].

Glatte Muskelzellen stabilisieren Plaques normalerweise [53]. Doch in vulnerablen Plaques haben sie eine erhöhte Frequenz an spontaner Apoptose, was irgendwann zum Reißen der schützenden Faserkappe führen kann und damit zur Plaqueruptur [54], [53].

In Plaques sind außerdem Mastzellen enthalten, die unter anderem Histamine, Leukotriene und Heparine freisetzen [55]. Sie sind an der Destabilisierung von Atheromen ebenfalls beteiligt [56]. Immunzellen in der Plaque bilden proteolytische Enzyme, die ihrerseits zur Zersetzung und schließlich zur Ruptur der Kappe beitragen [56]. Des Weiteren wurden T-Lymphozyten und Makrophagen gehäuft an den Rupturstellen gefunden [57]. Nach Verletzung der fibrösen Kappe wird der thrombogene Kern freigelegt und kommt mit dem Blut in Berührung, wodurch die Thrombozytenaggregation aktiviert wird. Dies führt zu einer Koronarthrombose [5]. Bei einer erodierten Plaque hingegen sind die Endothelzellen gestört. Es liegt kein struktureller Defekt vor [16]. Wahrscheinlich ist die Plaqueruptur bei 60 % der Patienten mit plötzlichem Herztod die Todesursache [58]. Eine graphische Darstellung der Stadien der KHK ist in Abbildung 2.2 zu sehen.

Einige Serummarker können als prognostische Marker der KHK verwendet werden. LDL- und HDL-Cholesterin sowie Lipoprotein a sind starke unabhängige Prädiktoren [50], [59], [39], [49]. Ein weiterer Risikomarker ist das CRP. Hs-CRP soll in großen Studien das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vorhergesagt haben [60], [61]. Mit dem CRP korreliert außerdem der Interleukin-6-Wert (IL-6), der sich bei instabiler Angina pectoris auch oft erhöht zeigt [62]. Durch die Schädigung von Gewebe wird unter anderem IL-6 freigesetzt, das wiederum die CRP-Synthese stimuliert. CRP kann die Reparatur der Endothelzellen verhindern und zu weiteren Endothelschäden führen [63]. Das erhöhte CRP sowie erhöhtes Amyloid A ist bei Patienten mit instabiler Angina pectoris laut Liuzzo et al. mit einem schlechteren Outcome assoziiert [64], [65].



**Abbildung 2.2:** Stadien der Koronaren Herzkrankheit mit Entstehung von stabilen und vulnerablen Plaques: Zu Beginn der Atherosklerose kommt es zu einer Anlagerung von LDL-Lipoproteinen an die Intima, es entstehen die „fatty streaks“. Es folgt eine Entzündungsreaktion, Monozyten wandern ein, differenzieren zu Makrophagen und werden durch Oxidation von Lipiden zu „Schaumzellen“. Nach Absterben der Schaumzellen entsteht ein nekrotischer lipidreicher Kern. Durch Anlagerung und Proliferation glatter Muskelzellen wird eine fibröse Kappe gebildet und es entsteht eine stabile Plaque. Vulnerable Plaques besitzen eine inflammatorisch veränderte, dünne fibröse Membrankappe und einen großen lipidreichen Kern und neigen zur Ruptur. Dies kann schließlich zu einem akuten Myokardinfarkt führen.  
Entnommen aus: [66].

### 2.1.2 Risikofaktoren der Atherosklerose

Die Ursachen der Atherosklerose sind sehr vielfältig. Zahlreiche epidemiologische und experimentelle Studien befassten sich mit der Suche nach den wichtigsten Risikofaktoren.

Man kann die Risikofaktoren der Atherosklerose in solche erster und zweiter Ordnung einteilen [67]. Die arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen wie zum Beispiel eine Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen werden zur ersten Ordnung gezählt. Das bedeutet, dass sie auch isoliert ein Risiko darstellen [67], [68], [69]. Im Gegensatz dazu benötigen Faktoren zweiter Ordnung weitere Risiken, sodass Risikokonstellationen entstehen. Je mehr Risikofaktoren ein Patient aufweist, desto höher ist das kardiovaskuläre Risiko. Zu den Faktoren zweiter Ordnung zählen unter anderem Hyperurikämie, Adipositas, Bewegungsmangel, psychosozialer Stress und genetische Prädisposition [69]. Auch höheres Lebensalter, männliches Geschlecht und die Postmenopause sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [5].

Auf einige Punkte soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Im Jahr 2000 waren mehr als 10 % der kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen, was zeigt, wie wichtig eine adäquate Aufklärung der Bevölkerung ist [70], [71].

Der Adipositas, einem Risikofaktor zweiter Ordnung, liegt unter anderem zugrunde, dass das Fettgewebe adipöser Patienten proinflammatorische Mediatoren freisetzt und so Atherosklerose begünstigt. Hier sind zum Beispiel Adipokine, IL-6 und Leptin zu nennen [72], [73]. Weiter ist auch die genetische Disposition nicht zu vernachlässigen. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Adipositas sind mindestens zu 50 % genetisch prädisponiert [74]. Außerdem sind psychosoziale Risikofaktoren häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem schlechteren Outcome verbunden, weswegen es sinnvoll ist, ein interdisziplinäres Team zu involvieren [75]. Mangelnde soziale Unterstützung, Depressivität, niedriger sozialer Status, Stress im Beruf, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie und Einsamkeit wirken sich prognostisch ungünstig aus [76], [77] [78]. Studien zeigen außerdem, dass das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, innerhalb von 25 Stunden um das 20-fache ansteigt, wenn akute, belastende Ereignisse im Leben geschehen. Zum Beispiel der Tod eines Angehörigen [79]. Es wurde deutlich, dass verhaltensmedizinische Maßnahmen zu einer positiveren Einstellung und somit zu einem gesünderen Lebensstil der Patienten beitragen. Durch Angebote im psychosozialen Bereich können sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen verbessert werden [80]. Dafür wäre es hilfreich, betroffene Patienten mit geeigneten Screening-Instrumenten rechtzeitig zu detektieren, um ihnen entsprechend Hilfe zukommen lassen zu können [81].

### 2.1.3 Symptome Koronare Herzkrankheit

Ungefähr 20–40 % der Bevölkerung erleben in ihrem Leben Brustschmerzen [82]. Bei 20–25 % der Patienten, die ihren Hausarzt wegen thorakaler Schmerzen aufsuchen, liegt eine kardiale Ursache vor, bei 12 % eine KHK [32],[83]. Weitere Ursachen können ein Brustwand-syndrom, psychogene Faktoren, Atemwegserkrankungen oder andere sein [32].

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (AP). Sie wird von der European Society of Cardiology (ESC) mit drei Hauptkriterien definiert. Retrosternale Schmerzen von kurzer Dauer, Auslösung der Symptome bei körperlicher oder psychischer Belastung und Regredienz der Symptome in Ruhe und/oder wenige Minuten nach Nitratapplikation. Sind alle drei Kriterien zu-treffend, handelt es sich um eine typische AP. Bei zwei von drei erfüllten Kriterien um eine atypische AP. Ist keines der Kriterien erfüllt, so liegt eine „nicht anginöse Symptomatik“ vor [32].

Es kann zwischen stabiler und instabiler AP unterschieden werden. Bei der stabilen AP treten oben genannte Symptome auf. Wenn diese neu oder in Ruhe auftreten oder an Intensität und Frequenz zunehmen, liegt eine instabile AP vor, die auch mit vegetativen Symptomen einhergehen kann. Ein Ansprechen auf Nitroglycerin geschieht, wenn überhaupt, nur sehr verzögert. Charakteristisch für die Symptome sind linksthorakale Schmerzen oder ein retrosternales Engegefühl. Die Schmerzen können in benachbarte Strukturen ausstrahlen wie in Schulter, Arme, Rücken oder Kiefer. Auch Dyspnoe kann als Symptom bei einer stenosierenden KHK auftreten. Durch Ischämien können Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz folgen. Auch unspezifische Symptome wie Bauch- oder Zahnschmerzen treten auf, was zu einer verzögerten Diagnosestellung führen kann [5]. Die Einteilung der Schweregrade der AP kann nach der Canadian Cardiovascular Society erfolgen. Hierbei liegt Grad eins vor, wenn keine AP bei Alltagsbelastungen auftritt, sondern nur bei starker, plötzlicher körperlicher Belastung. Grad zwei bei stärkerer Anstrengung, Grad drei bei leichter körperlicher Belastung und Grad vier bei Beschwerden in Ruhe [32].

### 2.1.4 Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist es, kardiale Ereignisse zu verhindern, indem Patienten mit einem erhöhten Risiko für solche rechtzeitig erkannt werden. Prinzipiell lassen sich invasive und nicht invasive Diagnostikverfahren unterscheiden. Die nicht invasiven Verfahren können unterteilt werden in funktionelle und morphologische Methoden. Funktionelle Verfahren weisen die Folgen der Ischämie nach, nicht die Stenose selbst, während morphologische Verfahren die atherosklerotischen Plaques visualisieren [32].

Kommt ein Patient mit Brustschmerzen an, so sollte als Erstes eine gründliche Anamnese erfolgen, gefolgt von einer klinischen Untersuchung. Ergeben sich Hinweise auf eine kardiale

Ursache, sollte die Wahrscheinlichkeit für ein chronisches Koronarsyndrom ermittelt werden [32]. Zu den ersten diagnostischen Mitteln gehört unter anderem das 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG). Q-Zacken oder ST-Strecken- bzw. T-Wellenveränderungen können Hinweise auf eine Myokardischämie geben [84]. Ein Normalbefund schließt eine kardiale Erkrankung jedoch nicht zuverlässig aus, insbesondere nicht bei stabilen Brustschmerzen [85], [86]. Um das Risiko besser einzuschätzen und im Folgenden das beste diagnostische Mittel auszuwählen, sollte die Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) für eine stabile stenosierende KHK ermittelt werden [87]. Diese ergibt sich aus Angaben zu Alter, Geschlecht und Charakteristik der Thoraxschmerzen [88].

Bei einer VTW von unter 15 % ist eine stabile stenosierende KHK unwahrscheinlich. Andere Ursachen sollten in Erwägung gezogen werden. Bei einer VTW über 85 % ist sie jedoch so wahrscheinlich, dass direkt eine Therapie geplant werden sollte. Diese kann medikamentös oder mittels Revaskularisation erfolgen. Darauf wird im Kapitel „*Therapie*“ näher eingegangen.

Liegt die VTW zwischen 15 % und 50 %, so werden in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen KHK morphologische Verfahren empfohlen [32], [88]. Hierzu gehört beispielsweise die koronare CT-Angiographie, auch Kardio-CT genannt, die Koronarsklerosen visualisieren kann. Sie ist kontrastverstärkt. Die Plaques werden direkt nachgewiesen. Allerdings erfolgt ausschließlich eine morphologische und keine funktionelle Bewertung [32], [89]. Bei negativem Ergebnis ist der Ausschluss einer KHK sehr sicher möglich. Das Verfahren wird jedoch nur bei niedriger bis mittlerer VTW angewendet, da bei sehr stark ausgeprägter Kalzifikation der Koronararterien eine Interpretation der Bilder nur eingeschränkt möglich ist [90]. Es kann ein Kalkscore ermittelt werden, der als unabhängiger Vorhersagewert für kardiale Ereignisse gilt. Durch die kardiale CT können unnötige Herzkatheteruntersuchungen vermieden werden oder aber deren Indikation gestellt werden. Die Sensitivität liegt bei über 96 % [91]. Mit Hinblick auf die gute Datenlage und den Vorteil, dass es sich um eine nicht invasive Methode handelt, wird die CT-Angiographie in Zukunft sicherlich eine größere Rolle in der KHK-Diagnostik spielen [87].

Bei einer VTW zwischen 15 % und 85 % werden funktionelle Verfahren empfohlen. Fast immer ist hierfür eine körperliche oder pharmakologische Belastung erforderlich, damit die Stenosen nicht kompensiert werden können [32]. Am häufigsten wird das Belastungs-EKG eingesetzt, da es kostengünstig und nicht invasiv ist. Ergebnisbeeinflussende Medikamente wie Betablocker sollten rechtzeitig vor der Untersuchung abgesetzt werden [92], [32], [93]. Die Interpretation erfolgt anhand von Kriterien zur Leistungskapazität, klinischer und hämodynamischer Größen sowie anhand von EKG-Veränderungen. Beispielsweise horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen um mehr als einen Millimeter, ein neuer kompletter Linksschenkelblock oder ventrikuläre Arrhythmien [94]. Außerdem ST-Streckenhebungen bei nicht

vorhandenen Q-Zacken, fehlender Blutdruckanstieg- oder Abfall und einige weitere Punkte [95]. Bei Frauen besteht jedoch eine generell geringere Aussagekraft [85], was daran liegen könnte, dass Grenzwerte vor allem bei Männern festgelegt wurden. Auch die Wirkung von Östrogen und eine überschließende Katecholaminreaktion bei Belastung von Frauen ist zu diskutieren [96]. Da das Belastungs-EKG insgesamt eine eingeschränkte Bedeutung hinsichtlich Prognoseerfassung und Sensitivität aufweist [97], wurde es in den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2019 zum chronischen Koronarsyndrom zugunsten nicht invasiver bildgebender Verfahren herabgestuft [90]. Weiter sind Stress-Echokardiografie, Stress-Myokardszintigrafie und Stress-Magnetresonanztomographie (Stress-MRT) zu nennen. Sie werden in den aktuellen Leitlinien als äquivalent angesehen. Bei der Wahl des geeigneten Verfahrens kommt es auf die Verfügbarkeit und Expertise des Anwenders an. Durch die Echokardiografie können reversible regionale Wandbewegungsstörungen nachgewiesen werden [97], [98]. Dies geschieht mittels Ergometrie z. B. mit Fahrrad, Laufband, aber auch medikamentös beispielsweise mit Katecholaminen [32]. Die transthorakale Echokardiografie (TTE) spielt noch immer eine große Rolle, da sie schnell verfügbar, preiswert und bei vorhandener Expertise einfach in der Handhabung ist [93]. Durch Hinzufügen von Kontrastmittel verbessern sich die Ergebnisse vor allem bei Patienten mit erschwerten Schallbedingungen [99].

Das Myokard-Perfusions-SPECT hingegen ist ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Darstellung der Myokarddurchblutung. Auch hier wird der Patient durch induzierte Belastung in Stress versetzt, wodurch die myokardiale Perfusion ansteigt. Aufnahmen mittels Gammakamera können diese sichtbar machen. Da dieses Verfahren schon lange existiert, gibt es eine große Datenmenge, die zuverlässige Prognoseaussagen zulässt [32].

Bei dem Stress-Perfusions-MRT werden ein Vasodilatator und Kontrastmittel appliziert und dann die Passage des Kontrastmittels durch das Herz visualisiert. So lassen sich Wandbewegungen und myokardiale Vitalität beurteilen [32]. Nach Knuuti et al. hat das Stress-MRT die beste Trennschärfe [100].

Das Dobutamin-Stress-MRT funktioniert ähnlich. Hier wird bis zum Erreichen einer Zielherzfrequenz Dobutamin verabreicht. Dann erfolgt die Wandbewegungsanalyse.

Beträgt die VTW über 85 %, womit eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK vorliegt, so soll eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen, der Goldstandard in der KHK-Diagnostik. Die Koronarangiografie hat den Vorteil, dass im selben Zuge auch therapeutisch interveniert werden kann [32]. In die Gruppe der Patienten mit solch hoher VTW fallen Personen, die starke, therapieresistente Symptome aufweisen oder deren linksventrikuläre Funktion akut eingeschränkt ist [90]. Zusätzlich zur Detektion von Stenosen können auch Aneurysmen und Dissektionen der Koronararterien erkannt werden. Werden zusätzlich Verfahren wie intravaskulärer Ultraschall (IVUS), optische Kohärenztomographie (OCT) und Druckdraht-

messung mit Bestimmung der Fraktionellen Flussreserve (FFR) eingesetzt, so können die vorliegenden Pathologien auch charakterisiert werden [101]. Die Koronarangiographie ist durch den notwendigen arteriellen Gefäßzugang, das jodhaltige Kontrastmittel und ionisierende Strahlung nicht frei von Komplikationen. Im schlimmsten Fall kann es zu Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod kommen. Diese Komplikationen sind jedoch zum Glück recht selten [101]. Die Sterblichkeit bei einer isolierten Koronarangiographie wird durch das „AQUA“-Institut 2014 mit 1,28 % angegeben. Bei einer PCI lag sie 2014 bei 2,94 % [102]. Trotzdem sollte dieses invasive Verfahren nur bei therapeutischer Konsequenz und einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden [31].

Der Zugang zur Linksherzkatheteruntersuchung erfolgt über die Arteria radialis, brachialis oder femoralis. Ein Katheter wird unter Röntgendurchleuchtung über den Aortenbogen bis zum linken Ventrikel vorgeschoben. Hier kann der systolische und diastolische Druck ermittelt werden [103], um die Pumpfunktion des linken Herzens zu beurteilen. Durch das Erstellen multipler Röntgenbilder ist die Analyse der Blutgefäße möglich. Anschließend wird eine Filmaufnahme gestartet. Kontrastmittel wird in den linken Ventrikel und in die Koronararterien injiziert [104]. Ab einem Stenosegrad von über 75 % liegt eine hochgradige Stenose vor [5]. Circa 80 % der Stenosen haben einen Verengungsgrad von unter 50 %. Die meisten Myokardinfarkte werden durch geringgradige Stenosen ausgelöst, durch die Ruptur vulnerabler Plaques [105].

Wie oben bereits erwähnt, kann während einer Koronarangiographie die fraktionelle Flussreserve (FFR) bestimmt werden. Mit ihr lässt sich die funktionelle Relevanz, wie der Einfluss der epikardialen Stenose auf die myokardiale Durchblutung, bestimmen [106], [107]. Die FFR ist definiert als Quotient des mittleren distalen Koronararteriendruckes und dem mittleren Aortendruck bei maximaler Hyperämie [108]. Eine FFR unter 0,8 zeigt eine hämodynamisch relevante Stenose an. Werte über 0,8 schließen eine Stenose aus [109]. Der Blutdruckabfall distal der Stenose ist unabhängig von Blutdruckschwankung und Herzfrequenz [110]. Die FFR wird ermittelt, indem nach Gabe von Heparin und Nitroglyzerin ein Führungskatheter mit Druckdraht in das betroffene Gefäß geschoben wird. Mittels Adenosins wird eine Hyperämie induziert. Danach wird unter röntgenologischer Durchleuchtung der Katheter zurückgezogen [108]. Mittels IVUS lässt sich außerdem die Gefäßwand beurteilen. Nicht obstruktive Läsionen können so erkannt werden und atherosklerotische Plaques lassen sich differenziert darstellen [5]. Bei symptomatischen Patienten ohne Ergebnis in der Koronarangiografie sollten sich zum Ausschluss einer mikrovaskulären Erkrankung funktionelle Tests anschließen [30]. Lee et al. betonen, dass keine der Diagnostikmethoden für sich allein überlegen ist. Letztlich kommt es darauf an, wie aussagekräftig bei einem individuellen Patienten ein bestimmter Test ist. Die Wahl des geeigneten Mittels ist abhängig von der Zumutbarkeit für den Patienten, der Verfügbarkeit und der Kosten-Nutzen-Frage. Nicht invasive Verfahren sollten – wenn möglich – jedoch den invasiven Verfahren vorgezogen werden [92].

### 2.1.5 Therapie

Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch eine Reduktion der AP-Beschwerden und der Erhalt der Belastungsfähigkeit. Weiter sollen Morbidität und Mortalität gesenkt werden [32]. Die Therapiestrategie umfasst Lebensstilveränderungen, pharmakologische sowie interventionelle Methoden. Im Vordergrund steht die individuelle Therapieempfehlung. Es ist wichtig, die Compliance des Patienten zu fördern.

Einen großen Stellenwert nimmt die Änderung des Lebensstils ein [111]. Sowohl bei Patienten mit niedriger Risikokonstellation als auch bei Patienten mit einer koronaren Dreifäßerkrankung kann die Mortalität gesenkt werden [112]. Ein wichtiger Punkt der Lebensstiländerung ist die Raucherentwöhnung. In den ESC-Leitlinien von 2019 wird eine 36 %-ige Mortalitätsreduktion für Patienten angegeben, die mit dem Rauchen ganz aufhörten [31]. Denn Rauchen führt unter anderem zu einer Endotheldysfunktion und fördert so die Atheroskleroseentstehung. Es kommt zu einer Vasokonstriktion mit Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz, zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und ggf. zu einer myokardialen Ischämiereaktion [113]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist eine gesunde Ernährung. Hohe Anteile an Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Ballaststoffen, Nüssen und Fisch sowie möglichst geringer Alkoholkonsum gelten als protektiv [111], [32]. Durch die gesunden Nahrungsbestandteile kann laut Torres et al. die inflammatorische Reaktion vermindert werden und die Oxidation von LDL-Partikeln verhindert werden. Es soll auch zu einer Reduktion der Leukozytenmigration und des Blutdrucks kommen [114]. Des Weiteren werden durch körperliche Bewegung, die AP-Beschwerden und die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert. Eine kardiale Rehabilitation nach einem akuten Herzinfarkt oder nach einer Revaskularisation wird in den ESC-Leitlinien als sehr vorteilhaft angesehen. Normalgewicht sollte angestrebt werden und auch eine Analyse und Behandlung psychosozialer Risikofaktoren ist durchzuführen. Bei einem bekannten Diabetes sollte Normoglykämie das Ziel sein, da Diabetiker ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko aufweisen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [115].

Zusätzlich zu den Änderungen des Lebensstils sollte eine pharmakologische Therapie durchgeführt werden. Die Standardtherapie besteht aus einem oder zwei Medikamenten, um AP-Symptome zu lindern, und aus Medikamenten zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei einem chronischen Koronarsyndrom sollte allen Patienten 100 mg Acetylsalicylsäure täglich empfohlen werden. Bei bestehenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeit kann alternativ Clopidogrel 75 mg verordnet werden. Außerdem wird empfohlen, dauerhaft Statine einzunehmen.

Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, sollten für ein Jahr Betarezeptorblocker einnehmen. Bei der symptomatischen Therapie der AP wird empfohlen, zur Anfallsprophylaxe ein schnellwirksames Nitrat einzusetzen. Alternativ können langwirksame Nitrate verordnet werden [32], [29]. Ebenfalls können Betarezeptorblocker, Calciumkanalblocker, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate zur symptomatischen Therapie gegeben werden [111, 116]. In Anbetracht der Tatsache, dass Entzündungsprozesse einen großen Anteil an der Atherogenese haben, könnten anti-inflammatorische Medikamente das Risiko der Thrombenbildung reduzieren, so postulieren Geovanini et al. [117].

Der dritte Pfeiler der Therapie ist die Revaskularisation mittels operativer Verfahren oder PCI. Im Zuge der diagnostischen Koronarangiographie kann – wenn nötig – direkt therapeutisch interveniert werden. Die PCI umfasst vor allem die Ballondilatation und die Implantation eines oder mehrerer Stents. Dazu wird ein Führungskatheter bis zu dem Koronarostium vorgeschoben. Nach Heparin-gabe und Darstellung der Gefäße wird ein Draht in das zu behandelnde Gefäß bis zu der Stenose eingeführt. Unter Sicht wird der Ballon für circa 20 bis 120 Sekunden entfaltet. Die Ballonlänge muss der Länge des betroffenen Gefäßabschnittes angepasst sein. Nach angiographischer Kontrolle wird abhängig von dem Ergebnis nachdilatiert oder auch, um Restenosen zu vermeiden, ein oder mehrere Stents implantiert [5] [118]. Nach Stentimplantation kann eine Postdilata-tion mit dem Ballon durchgeführt werden.

Im Deutschen Herzbericht 2019 wird empfohlen, eine PCI bei drei verschiedenen Patientengruppen anzuwenden. Zum einen bei einem akuten Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebungen. Hier wird eine Reduktion der Mortalität erreicht und sollte daher unbedingt erfolgen. Bei Patienten mit NSTEMI, bei denen der Troponinwert eine positive Kinetik aufweist, wird ebenfalls eine prognostische Verbesserung und zudem eine Verbesserung der Symptomatik erreicht [27]. Bei Patienten, die eine stabile AP aufweisen, kann zwar eine symptomatische Verbesserung erreicht werden, jedoch keine eindeutige Prognoseverbesserung [119]. In einer Studie von Bax et al. wurde bei bereits avitalem Myokard kein Vorteil mehr durch eine Revaskularisation gesehen [120]. Wichtig ist, dass zusätzlich zu einer Revaskularisation Lebensstiländerung und medikamentöse Therapie kombiniert werden sollten [118]. Alternativ kann der stenosierte Gefäßabschnitt durch einen Bypass ersetzt werden. Um den Erfolg und das Risiko einer Koronarintervention abzuschätzen, werden Stenosegrad, Kammerfunktion und Gefäß-anatomie herangezogen. Außerdem visuelle morphologische Kriterien, die durch die Stenoseklassifizierung des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) eingeteilt werden, dargestellt in Tabelle 2.1 und Tabelle 2.2 [121], [5]. Die Stenosegrade und Stenosemorphologie sind wichtig, um zwischen PCI und Bypass zu wählen. Es wird zwischen Typ A, B und Typ C Stenosen unterschieden.

**Tabelle 2.1:** ACC/AHA Klassifikation der Stenosemorphologie. Tabelle modifiziert nach [5].

Typ A	Umschrieben (Länge $\leq 1$ cm) konzentrisch, glatt konturiert, gut erreichbar, wenig anguliert, kein/wenig Kalk, kein Thrombus, kein kompletter Verschluss, keine Ostiumstenose, kein Seitenast mitbetroffen
Typ B*	Tubuläre Stenose (Länge 1–2 cm), exzentrisch, unregelmäßige Kontur, geschlängelt Gefäß, stark anguliert, deutliche Verkalkung, Thrombus, Bifurkationsstenose, Ostiumstenose, kompletter Verschluss nicht älter als 3 Monate
Typ C**	Diffuse Stenose Länge ( $> 2$ cm), stark geschlängelt Gefäß, starke Angulierung, Einbeziehung eines großen Seitenastes, degenerativ veränderter Bypass, kompletter Verschluss älter als 3 Monate

\* B1: ein Kriterium erfüllt, B2: 2 oder mehr Kriterien erfüllt.

\*\* C1: ein Kriterium erfüllt, C2: 2 oder mehr Kriterien erfüllt.

Der Stenosegrad ist ein Prozentwert, der aus dem Quotienten der Gefäßlumenreduktion im Verhältnis zum angrenzenden Gefäßabschnitt berechnet wird. Die Berechnung erfolgt während der Koronarangiografie.

**Tabelle 2.2:** Einteilung des Koronarsklerosegrades nach ACC/AHA. Tabelle modifiziert nach [5].

Grad der Stenose (%)	Schweregrad der Stenose
25–50	Leichtgradig
50–75	Mittelgradig
75–90	Höhergradig
> 90	Hochgradig
100	Kompletter Gefäßverschluss

## 2.2 Entwicklung der Stenttechnologie

In Deutschland wurden im Jahr 2019 an 363 Einrichtungen fast 300 000 PCIs durchgeführt und über 335 000 Stents implantiert [122]. Die PCI ist inzwischen eines der häufigsten Verfahren in der Medizin [10].

Bereits im Jahr 1929 wurde von Werner Forßmann die erste Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, und zwar an sich selbst. Im Jahr 1958 wurde die Koronararteriographie und die linke Ventrikulographie etabliert und bald darauf zum diagnostischen Standard [123]. 1964 schlugen Dotter und Judkins die Verwendung von Gefäßprothesen vor. Sie führten erstmals eine transluminale Angioplastie in Femoralarterien durch [124]. Im Jahr 1977 wurde dann durch Andreas Grüntzig die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) in Zürich durchgeführt, indem er die Technik von Dotter und Judkins modifizierte. Hierbei wurde ein Ballon in die entsprechende Koronararterie eingeführt und an der verengten Stelle dilatiert. Dies galt als Geburtsstunde der interventionellen Kardiologie [3].

Die Ballonangioplastie war eine Revolution in der kardiovaskulären Medizin. Doch nach einiger Zeit wurden Komplikationen dieser Technik sichtbar. Es kam vermehrt zu Gefäßdissektionen und zu plötzlichen Verschlüssen des Gefäßes, sodass in vielen Fällen eine notfallmäßige Bypass-Operation notwendig wurde. Die plötzlichen Gefäßverschlüsse werden durch Koronarspasmen, Thrombosen oder subintimale Hämorrhagien ausgelöst [4]. In einer Studie von de Feyter et al. wurde die Inzidenz plötzlicher Gefäßverschlüsse zwischen 4,4 % und 8,3 % angegeben, in Verbindung mit einer hohen Sterblichkeitsrate [125], [126].

Außerdem entstanden viele Restenosen mit Inzidenzen von über 30 % [127].

Zur Behandlung dieser wurde einige Zeit die endovaskuläre Brachytherapie eingesetzt, die sich jedoch letztlich nicht durchsetzen konnte.

Es wurde schnell deutlich, dass eine Weiterentwicklung der Technik vonnöten war.

1985 wurde durch Palmaz et al. die ballongesteuerte Stentimplantation an Hunden durchgeführt und durch weitere Verbesserungen der Technik konnten bald die ersten kommerziell erfolgreichen Metallstents entwickelt werden [128],[129].

1986 wurde dann der erste „Bare Metal Stent“ (BMS) in einen Menschen implantiert, was das Risiko einer Dissektion und eines Gefäßverschlusses stark senkte [130].

### 2.2.1 Bare Metal Stents

Koronarstents sind Metallgerüste mit Gitterform, die mittels Ballonkatheter in die Koronararterie eingeführt werden und dort zum Offenhalten des Gefäßes verbleiben. Sie verhindern das Gefäß-Remodeling und somit den Lumenverlust wie auch Gefäßdissektionen durch Hemmung elastischer Rückstellkräfte.

BMS sind Stents, die aus einem Metallgerüst zum Beispiel aus Kobalt-Nickel/ Chrom, Edelstahl oder Nitinol bestehen. Nach circa vier Wochen kommt es zu einer Reendothelialisierung des Stents [5]. Durch die Implantation von BMS wurde die Inzidenz subakuter Gefäßverschlüsse auf 1,5 % gesenkt und die Inzidenz von Restenosen und die damit notwendigen Revaskularisationen im Vergleich zur singulären Ballonangioplastie von 32 % auf 22 % innerhalb von sieben Monaten herabgesetzt [131], [6], [132]. Nachdem einige Studien die Überlegenheit von Stents im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie festgestellt hatten, wurden im Jahr 1999 bereits bei über 84 % der PCIs Stents implantiert [7].

Bald fiel jedoch eine erhöhte Rate an Stentthrombosen (ST) mit einer Inzidenz von 1,2 % auf, verbunden mit einer hohen Mortalität durch lebensbedrohliche Ereignisse wie akute Myokardinfarkte [8], [133]. Die ST traten meist früh nach der Implantation auf [134]. Um die ST-Rate zu senken, wurde der Ballondruck erhöht, um eine bessere Stentstrebenanlagerung an die Arterienwand zu ermöglichen. Außerdem wurde eine doppelte Thrombozyten-Aggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure durchgeführt. Diese Maßnahmen konnten die Thromboserate stark reduzieren. Das damit verbundene Blutungsrisiko führte jedoch auch zu längeren Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Morbidität und Mortalität [7], [5].

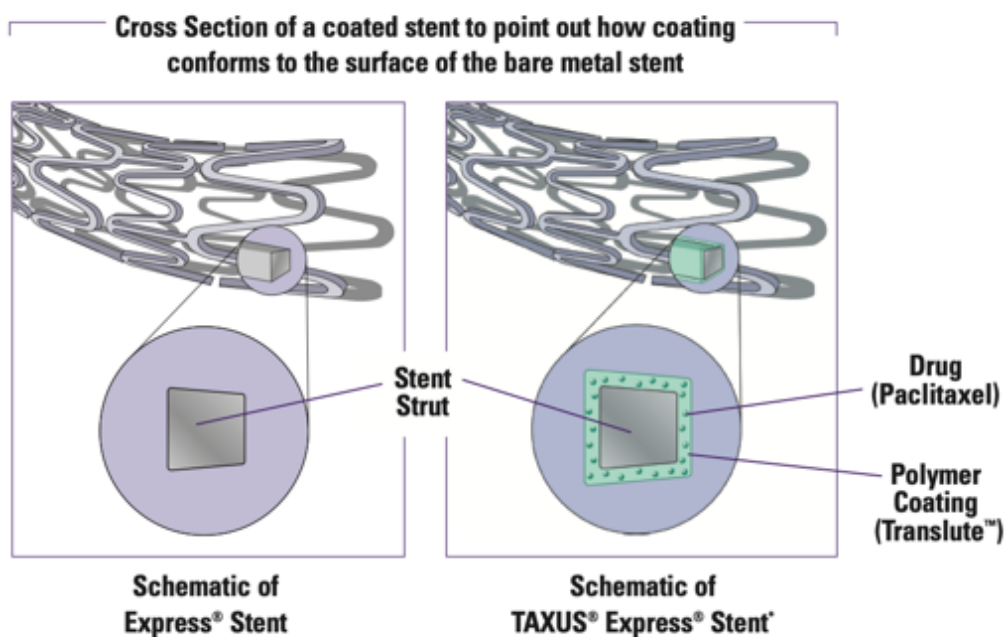
Bei einem Drittel der Patienten führten außerdem die Gefäßwandverletzung, die durch den Stent verursacht wird und weitere Faktoren, auf die später genauer eingegangen wird, zu In-Stent-Restenosen (ISR) [135].

Auch wenn die Restenose-Rate im Vergleich zu der Ballonangioplastie gesenkt werden konnte, war das Ergebnis noch nicht zufriedenstellend, sodass eine Weiterentwicklung der Stentbeschaffenheit stattfand. Es wurden die DES erfunden.

## 2.2.2 Drug Eluting Stents

Im Jahr 1999 wurde der erste medikamentenbeschichtete Koronarstent in einen Menschen implantiert. DES bestehen im Allgemeinen aus einem Stentgerüst („platform“), einem Trägermaterial („Polymer“) und einem Pharmakon im Polymer („agent“). Das Stentgerüst kann selbst- oder ballonexpandierbar sein, wobei heute fast ausschließlich ballonexpandierbare Stents verwendet werden. Bei diesen gibt es permanente und resorbierbare Gerüste, meist aus Platin/Cobalt-Chrom oder Edelstahl-Legierungen [136].

Das Polymer dient als Medikamententräger, um es kontrolliert über Wochen bis Monate freizusetzen. Dadurch sollen Thrombosen und Entzündungsreaktionen verhindert werden. Das Polymer kann resorbierbar und nicht resorbierbar sein. Als Pharmakon werden antiproliferative, lipophile Wirkstoffe verwendet, die sich in der Arterienwand anreichern und so entweder immunsuppressiv oder antiproliferativ auf glatte Muskelzellen wirken [10], [11]. Abbildung 2.3 zeigt den schematischen Aufbau eines DES.



*\*Note: A green color is used to show coating but actual coating is clear*

**Abbildung 2.3:** Schematische Verdeutlichung des Aufbaus eines DES am Beispiel des mit Paclitaxel beschichteten TAXUS. Entnommen aus: [https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/90511524-02A\\_TaxusExpress\\_patgde\\_us\\_S.pdf](https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/90511524-02A_TaxusExpress_patgde_us_S.pdf)

## DES der ersten Generation

Die ersten medikamentenbeschichteten Koronarstents waren mit Sirolimus (SES, Cypher und Cypher select, Cordis USA) oder Paclitaxel (PES, Taxus; Boston Scientific, USA) auf permanentem Polymer beschichtet. Die Stents wiesen eine Dicke zwischen 130  $\mu\text{m}$  und 140  $\mu\text{m}$  auf, das Polymer war 22  $\mu\text{m}$  bzw. 13  $\mu\text{m}$  dick. Die Produktion von Cypher-Stents wurde 2011 eingestellt [137].

Sirolimus wurde erstmals in einer Bodenprobe auf der Insel Rapa Nui entdeckt. Es ist ein Makrolid, das ursprünglich als Antimykotikum und Antibiotikum eingesetzt wurde. Als seine immunsuppressive Wirkung erkannt wurde, konnte 1999 eine Zulassung als Immunsuppressivum durch die FDA (Food and Drug Administration) erfolgen [138]. Bald wurde es als lokal wirksames Immunsuppressivum in Koronarstents eingesetzt. Als mTOR-Inhibitor (mechanistic target of Rapamycin), hemmt Sirolimus die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, die in vielen Fällen zu einer Verringerung des Lumendurchmessers, also zu einer Restenose führt. Es stoppt den Zellzyklus und führt so zu einer Blockade des Zellwachstums [136], [139].

Durch den Einsatz von DES der ersten Generation konnte die Restenoserate, gemessen am späten Lumenverlust und die Rate an kardialen Ereignissen, die eine Revaskularisation nötig machten, deutlich gesenkt werden [12], [13], [14]

Stone et al. wiesen eine 60–70-prozentige Restenosereduktion bei Paclitaxel-freisetzenden Stents nach neun Monaten nach [140], [141], Schofer et al. wiesen eine Reduktion von Restenosen in Läsionen von 86 % und im Stent von 91 % nach [142]. Auch in der TAXUS 1-Studie konnte eine Reduktion nach 6–12 Monaten für Paclitaxel nachgewiesen werden [143], während Gielen et al. eine Restenosereduktion bei Sirolimus um 71 % und bei Paclitaxel um 54 % feststellten [136]. Die TAXUS 4-Studie zeigte die Sicherheit und Effektivität vor allem in der Behandlung langer und komplexer Koronarläsionen [144]. Besonders in kleinen Gefäßen war die Reduktion der Restenoserate bemerkenswert [145], [142], [146].

Ein Grund für die geringeren Restenoseraten könnte die reduzierte Stentdicke im Vergleich zu BMS sein [147]. Bedeutsam für die Verhinderung von Restenosen ist außerdem die Hemmung der neointimalen Hyperplasie [13], [148]. Bald stand jedoch fest, dass zwar die Restenoserate gesenkt wird, dafür jedoch das Risiko vor allem für späte und sehr späte (mindestens 30 Tage nach Implantation) ST ansteigt [15]. Ursächlich sind eine verzögerte Endothelialisierung, die durch die Zytostatika bedingt wird [136] und eine frühere Neoatherosklerose [15]. Bavry et al. beschreiben eine ähnliche Inzidenz an frühen Thrombosen wie bei BMS, aber ein erhöhtes Risiko nach einem Monat und ein bis zu 4–5-fach erhöhtes Risiko nach einem bis vier Jahren nach der Implantation [149]. Die Inzidenz von ST variiert je nach Studie zwischen 0,35 % und 3 % [150], [151] [152]. Während nach einem Jahr bei BMS keine Thrombosen

mehr beobachtet wurden, blieb die ST-Rate bei den DES der ersten Generation auch nach vier Jahren konstant [149].

Bei Patienten, die wegen eines NSTEMI behandelt wurden, war die ST-Rate noch einmal höher [153].

Auch erwähnenswert ist die längerfristig gestörte Funktion des Endothels distal des DES, denn die Implantation des Stents kann sich auch noch nach sechs Monaten ungünstig auf die Vasomotorik des Gefäßes auswirken. Dabei kommt es zu paradoxen und belastungsinduzierten Vasokonstriktionen in benachbarten Gefäßabschnitten, während die BMS-Implantation keinen Effekt auf die physiologischen Reaktionen vor oder hinter dem Stent hat. Ursächlich ist eventuell die Diffusion des antiproliferativen Wirkstoffes, der zu einer endothelialen Dysfunktion führt [154], [155].

Während Kirtane et al. insgesamt eine Senkung der Mortalität durch DES im Vergleich zu BMS beschreiben [156], konnten viele andere Studien keine Reduktion ausmachen [157], [158], [159], [160]. Einige Studien geben sogar ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Tod an [161], [162].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation zwar das Restenoserisiko deutlich gesenkt wurde. Durch den flächendeckenden Einsatz der DES wurden allerdings auch neue Probleme sichtbar. Die Inzidenz von ST war erhöht und stieg im Laufe der Zeit weiter an [163]. Daraus können schwerwiegende klinische Folgen entstehen. Einige Autoren resümieren, dass der Vorteil durch die geringere Rate an Restenosen durch die erhöhte Rate an ST wieder ausgeglichen wird [164], [146], [165]. Die medikamentenbeschichteten Stents wurden weiterentwickelt mit dem Ziel, diese Komplikationen zu verhindern [166].

### **DES der zweiten Generation**

Mit der nächsten Generation medikamentenfreisetzender Stents wurde ein weiterer Meilenstein erreicht, der die Sicherheit und Effizienz der Stenttechnologie zusätzlich erhöhte. Die Strebendicke wurde mit circa 80–90 µm noch einmal deutlich verringert [5]. Dies führte zu einer geringeren Neointimahyperplasie und zu weniger Gefäßverletzungen durch die Stentstreben [147], [167]. Außerdem kann die Endothelialisierung bei dünnen Streben schneller abgeschlossen werden [168], [169]. Um die Strebendicke zu verringern, wurden Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom-Legierungen verwendet. Dadurch wurden außerdem eine bessere Röntgensichtbarkeit und eine bessere Radialkraft erreicht. Dies hat den Vorteil, dass Malappositionen frühzeitig erkannt werden können, was das klinische Outcome wesentlich verbessert [137]. Des Weiteren wurden neue biokompatible, weniger toxische Polymere entwickelt. Bei den

Stents mit Everolimus-Beschichtung (EES) sind der XIENCE V (Fa. Abbot Vascular, Santa Clara, USA) und der PROMUS-Stent (Fa. Boston Scientific, USA) zu nennen. Weiter gibt es Stents mit Zotarolimus-Beschichtung (ZES) (Endeavor) und solche mit Biolimus-Beschichtung. Diese Generation der Stents wurde flexibler und anpassungsfähiger [170].

Eine wichtige Errungenschaft war die Verringerung der ST-Rate. Dies konnte zum einen durch die dünneren Stents, aber auch dadurch erreicht werden, dass das Pharmakon innerhalb von 90 Tagen komplett abgebaut wird [17]. Die COMPARE-Studie stellte eine Verringerung der ST-Raten speziell zwischen Everolimus und Paclitaxel nach 12 Monaten von 3 % auf 0,7 % fest [166]. Die Ergebnisse variieren je nach Studie zwischen Reduktionen um 40 % bis 75 % [171], [170, 172]. Insbesondere das Auftreten später und sehr später ST konnte verringert werden [173], [174], [175]. Auch die Rate an Major adverse cardiac events (MACE) wurde durch DES der zweiten Generation gesenkt [176]. Die SPIRIT II-Studie beschreibt eine Reduktion von 15,9 % auf 7,2 % (PES verglichen mit EES), die SORT OUT IV-Studie eine Reduktion um 20 % im 5-Jahres-Follow-up [177].

Studien, die sich speziell mit der ST-Rate und der Anzahl an Revaskularisationen bei Patienten mit der Indikation STEMI beschäftigten, konnten ebenfalls eine geringere Anzahl an ST im Vergleich zu BMS nach einem Jahr erheben [178]. Auch die Restenoserate konnte weiter reduziert werden. Sarno et al. beschreiben eine Senkung klinisch relevanter Restenosen um 38 % und ein 23 % geringeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu DES der ersten Generation [170]. Auch bei Patienten mit einem besonders hohen Restenoserisiko, also Patienten mit Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Stents in kleinen Gefäßen, konnte die Inzidenz von Restenosen gesenkt werden [179].

Auch die Anzahl notwendiger Revaskularisationen sank. Die COMPARE-Studie gab eine Reduktion von 4 % PES und EES an [166]. Doch Patienten mit Diabetes mellitus und komplexen Läsionen hatten auch weiterhin insgesamt ein höheres Risiko für Revaskularisationen [180]. Auch beim Stenting großer Koronararterien wurde kein Unterschied zwischen den verschiedenen Stentarten hinsichtlich Revaskularisation oder Tod festgestellt [181].

Besonders erfreulich waren jedoch Daten, die eine höhere Überlebensrate durch diese Stents im Vergleich zu der ersten Generation aufzeigten [171]. Kirtane et al. stellten eine Mortalitätsreduktion im Vergleich zu BMS um 22 % fest [156].

Viele Studien verglichen die Wirksamkeit der verschiedenen Medikamentenbeschichtungen untereinander. Hierbei erwies sich Zotarolimus auch bei der Behandlung komplexer Läsionen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Everolimus als nicht unterlegen [182], [183]. Biolimus-beschichtete Stents und Zotarolimus-beschichtete Stents der zweiten

Generation waren auch den Sirolimus-beschichteten Stents der ersten Generation nicht unterlegen [184], [185].

Durch die enormen Verbesserungen, die die DES der zweiten Generation mit sich bringen, sind sie noch immer Goldstandard in der interventionellen Kardiologie.

### **Bioresorbierbare Scaffolds (BRS)**

Da bekannt war, dass die Verwendung von permanenten Polymeren zu einer verzögerten Einheilung und persistierenden Inflammationen führt, wurden Stents entwickelt, die mit einem Polymer beschichtet sind, das sich mit der Zeit abbaut. So bleibt am Ende ein BMS zurück. Dies soll die Langzeitr Risiken der dauerhaften Polymere verhindern [137]. Die Überlegung dahinter war, dass die mechanische Stützwirkung des Stents, die Gefäßdissektionen und Restenosen verhindern soll, nur im ersten halben Jahr vonnöten ist. Danach sollten die Gefäßwandtraumata, die durch die Intervention entstanden sind, abgeheilt sein. Ziel war es, die normale Gefäßfunktion und Vasomotorik wiederherzustellen, ein positives Remodeling zu ermöglichen, weniger Neoatherosklerosen und ST zu riskieren und eine verbesserte Bildgebung durch fehlende Metallartefakte zu ermöglichen [136].

Die neuen Scaffolds sollten die hohe Wirksamkeit der medikamentenfreisetzenden Stents mit der langfristigen Sicherheit der BMS kombinieren [186]. Außerdem kann die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung möglicherweise verkürzt werden, da nach einigen Monaten bis Jahren kein Fremdmaterial mehr im Gefäß vorhanden ist [136]. 2011 wurde der erste bioresorbierbare Scaffold in Europa zugelassen [136]. Bisher wurden der Everolimus-freisetzende bioresorbierbare Scaffold „ABSORB“ (Abbott Vascular, USA) und der Novolimus-freisetzende bioresorbierbare Scaffold „DESolve“ (Elixir Medical Cooperation, USA) zugelassen. ABSORB und DESolve basieren nicht mehr auf einem Metallgerüst wie der Xience V, sondern verwenden das Biopolymer Polyactid [187]. Es ist ein PLLA-Gerüst („poly-L-lactic acid“), welches über den Citratzyklus zu CO<sub>2</sub> und ATP verstoffwechselt wird oder eine Magnesiumlegierung, die im Körper durch Oxidation abgebaut wird. Auch die Beschichtung mit Everolimus ist bioresorbierbar. Das Ganze ist röntgentransparent und kann nur um 0,5 mm überdehnt werden, womit Frakturen verhindert werden sollen. Nach sechs Monaten ist der Scaffold komplett endothelialisiert und nach zwei bis drei Jahren resorbiert [188], [137], [189].

Nachteile der Scaffolds sind die geringere Radialkraft und mechanische Belastbarkeit, weswegen die Strebendicke deutlich größer ist als bei permanenten Metallstents.

Vorteile der Scaffolds sind unter anderem die nun nicht mehr bestehende Behinderung einer möglicherweise notwendigen Bypass-Operation durch einen dauerhaften Metallstent und das Fehlen einer permanenten Entzündungsquelle [190].

In der aktuellen Studienlage wird ersichtlich, dass BRS in einigen Studien den dauerhaft polymerbeschichteten Stents hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit nicht unterlegen sind [191], [192], [193], [194], [195]. Sie schnitten besser ab als DES der ersten Generation, nicht jedoch als die zweite Generation hinsichtlich der Anzahl an Zielgefäßrevaskularisationen [196], [197]. Sie reduzierten außerdem noch stärker die neointimale Hyperplasie als herkömmliche DES und senkten so die Raten angiographischer Restenosen sowie die Anzahl an schweren kardialen Ereignissen [198]. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erwiesen sich BRS in einer Studie von Gori et al. als ebenso sicher wie medikamentenfreisetzende Metallstents [199]. Auch die Studie von Kocka et al. und andere bestätigten die Sicherheit des BRS bei akutem STEMI [200], [201]. Die Behandlung kleinerer Gefäße und langer Läsionen wurde nach einem Monat ebenfalls als sicher eingestuft [202].

Andere Studien zeigten eine Unterlegenheit des BRS hinsichtlich der Morbidität und Myokardinfarkt-Inzidenz [186]. Einige Studien stellten ein erhöhtes ST-Risiko fest [203]. Cassese et al. beschreiben ein doppelt so hohes Risiko nach einem Jahr im Vergleich zu metallischen Stents [204]. In der Studie von Capodanno et al. traten 70 % der ST früh auf, im Median nach fünf Tagen [203]. Patienten mit Diabetes mellitus wiesen eine ähnliche Komplikationsrate nach BRS-Implantation auf wie Patienten ohne Diabetes [205].

Die ISAR-Test 4-Studie, eine randomisierte, dreiarmlige Studie aus München, verglich drei verschiedene DES miteinander. Einen SES (Cypher), einen EES der 2. Generation (Xience), der mit permanentem Polymer beschichtet ist sowie einen neueren Sirolimus-freisetzenden Stent mit bioresorbierbarem Polymer (Yukon Choice PC). Nach zehn Jahren traten bei 55 % der Cypher-Gruppe, 46 % der Xience-Gruppe und 47,7 % der Yukon-Gruppe unerwünschte Ereignisse auf.

Die beiden neueren DES verursachten signifikant weniger Ereignisse im Vergleich zum DES der ersten Generation, unabhängig von Diabetes, Alter und Geschlecht.

Es verstarben 37 % der Patienten mit Cypher-Stent und nur 32 % mit Yukon-Stent und 30 % mit Xience-Stent. Auch hier waren die Unterschiede statistisch signifikant. ST traten bei dem DES der ersten Generation in 2,4 % der Fälle auf, bei dem Stent mit bioresorbierbarem Polymer in 1,1 % der Fälle und bei dem DES der zweiten Generation nur in 0,8 % der Fälle [206].

Es wurde deutlich, dass es vor allem auf die optimale Kombination aus Strebendicke, Pharmakon, Polymer und Stentlegierung ankommt, nicht jedoch auf die biologische Polymerabbaubarkeit, so Kang et al. [207].

Wegen der erhöhten ST-Inzidenz durch BRS wurde das Scaffold zeitweise nicht mehr eingesetzt. In der neueren Generation wurde das Sicherheitsprofil verbessert. Da die Studienlage noch nicht aussagekräftig genug ist, müssen noch weitere Studien erfolgen [173].

Da der EES der 2. DES-Generation der Studienlage nach noch zum sichersten und wirksamsten DES gehört, ist er noch immer der Goldstandard.

### **Weitere Innovationen**

Schließlich wurden polymerfreie DES hergestellt, wobei das Pharmakon direkt auf eine poröse Oberfläche aufgetragen wird. Zusätzlich werden die Produkte mit ProbucoI beschichtet, einem Antioxidans, das die Restenoserate verringern soll und die Endothelialisierung fördert. In einer experimentellen Studie konnte ProbucoI die Adhärenz von mononukleären Zellen an Endothelzellen von hypercholesterinämischen Tieren senken. Die Autoren zogen den Schluss, dass die Bindung der mononukleären Zellen an das Endothel durch freie Radikale begünstigt sein könnte. Somit sollte der Prozess durch Antioxidantien gehemmt werden können [208]. Eine Studie von Schneider et al. deutet darauf hin, dass durch das Antioxidans die Restenosebildung gehemmt werden könnte [209], [210]. Diese Stentart wies keinen Langzeitunterschied im Vergleich zu permanenten polymerbeschichteten Stents auf, war aber den BMS überlegen [211], [212].

Eine weitere Innovation ist ein antikörperbeschichteter Stent, der abluminal mit Sirolimus und luminal mit CD-34-Antikörpern beschichtet ist. Im Vergleich zu einem Paclitaxel-freisetzenden Stent erwies er sich nicht als überlegen, so Haude et al. [213]. Da keine Überlegenheit im Vergleich zu den EES der 2. Generation bewiesen werden konnte, setzte sich dieser Stent noch nicht durch.

## **2.2.3 Komplikationen**

### **Restenose**

Eine Restenose ist definiert als eine Reduktion des Gefäßdurchmessers um mehr als 50 % in der Angiografie nach einem intraarteriellen Eingriff. Tritt sie innerhalb eines Stents auf, so wird sie In-Stent-Restenose (ISR) genannt [214]. Die ISR führt bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einem Myokardinfarkt oder einer instabilen AP [215]. In Tabelle 2.3 sind einige wichtige Risikofaktoren für das Entstehen einer Restenose aufgeführt.

**Tabelle 2.3:** Risikofaktoren Restenose und In-Stent-Restenose: Modifiziert nach [5], [216], [217].

Klinische Faktoren	Angiographische und prozedurale Faktoren	Stent-abhängige Faktoren
Akutes Koronarsyndrom	Bifurkationsstenosen	Unzureichende Stentexpansion
Diabetes mellitus	Ostiumstenosen	Strebendicke 2,75–2,99 mm
Terminale Niereninsuffizienz	Stenosen > 20 mm	BMS höheres Risiko als DES
Arterielle Hypertonie	Stenosen in einer Biegung > 45°	Stentfraktur
Herzinsuffizienz	Venen-Grafts	
Restenose an bereits behandelter anderer Stelle	Rekanalisierter chronischer Verschluss	
	Kleinlumiges Gefäß < 3 mm [218]	
	Hochgradige Stenose	
	Komplexe Läsionen	
	Verbleibender transstenotischer Druckgradient > 20 mmHg	

### Therapie

Es wird eine erneute PCI empfohlen mit wiederholter Implantation eines DES oder aber der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Ballons [219].

Bei Auftreten von pektanginösen Symptomen oder einer Myokardischämie müssen Revaskularisationsmaßnahmen eingeleitet werden [19].

### Stentthrombose

Eine ST ist ein thrombotischer Verschluss einer Koronararterie innerhalb des Stents. Im Gegensatz zur ISR ist sie ein akutes Geschehen, das zu einem ACS in 60–70 % der Fälle führt [220], [221]. Die Mortalität liegt bei bis zu 50 % je nach Studie, die Rezidivraten bei bis zu 20 % nach fünf Jahren [133], [173]. In einer retrospektiven Studie wurden mediane Krankenhauskosten von mehr als 11 000 Dollar pro Patient mit ST errechnet, was zeigt, dass dieses Ereignis auch eine hohe ökonomische Relevanz hat [222]. Da in der Vergangenheit unterschiedliche Definitionen für ST verwendet wurden, war ein Vergleich zwischen verschiedenen Datensätzen erschwert [223]. Aus diesem Grund wurde eine einheitliche Definition vom Academic Research Consortium (ARC) entwickelt, die eine Klassifizierung anhand des Zeitpunkts der

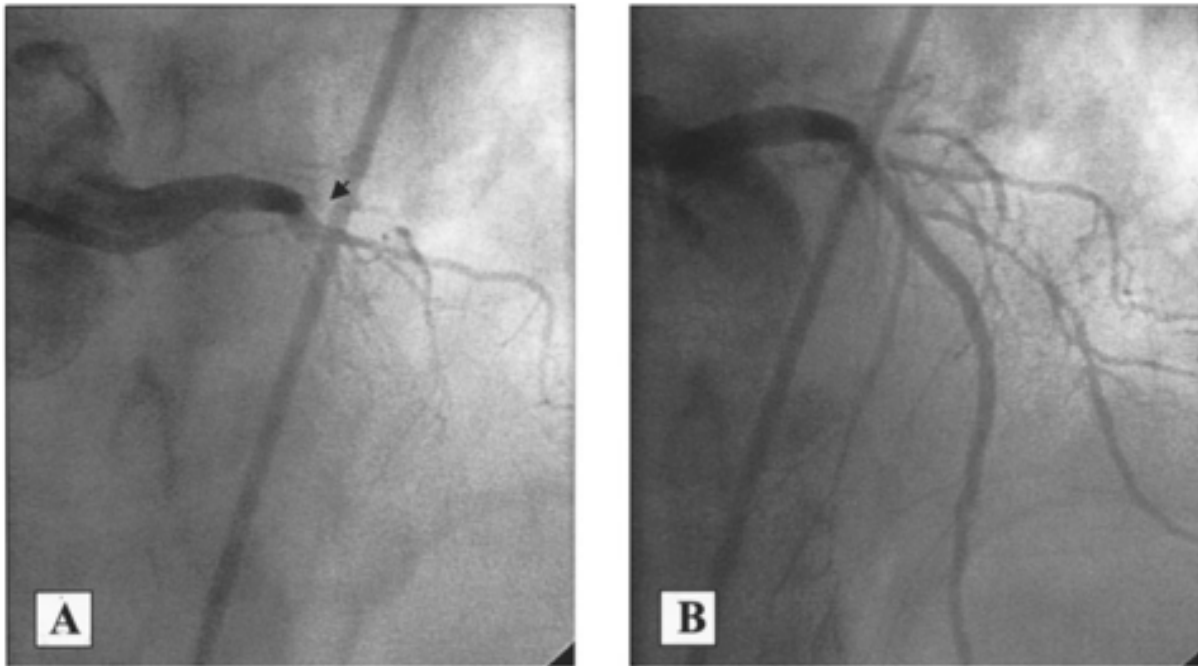
ersten Stentimplantation, der Art des verwendeten Stents sowie der Klinik vornimmt. Tabelle 2.4 und Tabelle 2.5 zeigen die Einteilung von ST anhand ihres zeitlichen Auftretens. Abbildung 2.4 zeigt Koronarangiographiebilder der LAD mit und ohne Thrombus.

**Tabelle 2.4:** Zeitliches Auftreten von ST [220]

<b>Frühe ST</b>	Inzidenz: ca. 1 %
▪ Akut	Innerhalb von 24 h
▪ Subakut	1–30 Tage nach Implantation
<b>Späte ST</b>	1–12 Monate
<b>Sehr späte ST</b>	> 12 Monate

**Tabelle 2.5:** Kategorisierung von ST anhand des Zeitpunktes ihres Auftretens [220].

Stiller Verschluss	Zufällige Diagnostik in der Angiografie ohne Symptome
Mögliche Stentthrombose	Jede ungeklärte Todesursache innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation. Ischämie im Versorgungsgebiet des Stents im EKG, ohne signifikante Läsion in der Angiographie.
Wahrscheinliche Stentthrombose	Jede ungeklärte Todesursache innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation. Ischämie im Versorgungsgebiet des Stents im EKG, ohne signifikante Läsion in der Angiographie.
Eindeutige Stentthrombose	Angiografischer Nachweis:
	Innerhalb des betreffenden Stents
	Zwischen 5 mm proximal oder distal des Stents
	+ Auftreten innerhalb von 48 Stunden von:
	▪ Ruhesymptome
	▪ Neue Ischämieveränderungen im EKG
	▪ Anstieg der kardialen Biomarker
	▪ Nachweis des Thrombus bei Autopsie oder Thrombektomie



**Fig. 2.** A: The left anterior descending artery is totally occluded by thrombus that extends from the proximal edge of the stent (arrowhead). B: The left anterior descending artery after balloon angioplasty with restoration of normal coronary blood flow.

**Abbildung 2.4:** Koronarangiographie. Bilder der LAD mit und ohne Thrombus. A) Thrombus in der linken anterioren Arterie, B) nach Ballonangioplastie und Wiederherstellung eines normalen Blutflusses [224].

Allgemein sind Prädiktoren für das Entstehen von ST beispielsweise ein insulinabhängiger DM, chronische Niereninsuffizienz, Alkoholabusus, vorangegangener Myokardinfarkt, reduzierte LVEF oder ST-Strecken Hebungen  $> 1$  mm, die Anzahl erkrankter Gefäße [153], lange Stents mit unvollständiger Expansion [225], randbedingte Krankheitsprogression [226], Stentfrakturen [21], eine diskontinuierliche Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb des ersten Monats nach der Stentimplantation [227] und Malignome [228].

Präventiv sollten Patienten nach Stentimplantation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhalten. Patienten mit stabiler AP sollten diese für sechs Monate fortführen, Patienten mit ACS für 12 Monate. Im akuten Fall einer ST steht die Revaskularisation im Vordergrund [31].

## Neoatherosklerose

Sie tritt bei neueren Stents häufiger auf als bei BMS. Durch die Inhibition von mTOR kommt es zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Dies kann die Neoatherosklerosebildung fördern [229]. Statine können die Neointima stabilisieren und somit zur Prävention von Neoatherosklerose beitragen [230].

## 2.3 Stentfrakturen

Über Stentfrakturen (SF) wurde erstmals 2002 nach der Implantation eines venösen Bypasses berichtet [231]. 2004 folgte dann der erste Bericht über eine SF in einem DES [232]. SF sind zwar eine relativ seltene Komplikation nach koronarer Stentimplantation, sie gehen jedoch potenziell mit schweren Komplikationen einher. Deswegen ist es wichtig, SF rechtzeitig zu detektieren und die Komplikationen zu behandeln [233]. Ihre Prävalenz steigt vor allem durch den immer häufigeren Einsatz von DES und das Stenting komplexer Läsionen [234]. Noch immer gibt es keine genauen Angaben über die Inzidenz von SF und auch bei Ursachen, Diagnostik und Klassifikation herrscht noch Uneinigkeit. Während bei den BRS SF zum Resorptionsmechanismus der Scaffolds gehören, sind sie bei DES unerwünschte Ereignisse [235].

### 2.3.1 Inzidenz

Die Inzidenz der SF variiert in der Literatur stark. Die Zahlen gehen von knapp 1 % [236] bis über 20 % [21]. In einer Autopsie-Studie von Nakazawa et al. wurde sogar eine Inzidenz von 29 % erhoben [237]. Eine Auswahl verschiedener Studien, die eine Erhebung der Inzidenz vorgenommen haben, findet sich in Tabelle 5.1 im Kapitel *Diskussion*.

### 2.3.2 Klassifikation

Die Einteilung und Definition von SF variiert von Studie zu Studie [238]. Manche Studien unterscheiden zwischen SF und isolierten Strebenfrakturen: Isolierte Strebenfrakturen werden hierbei unterteilt in Einzelstrebenfrakturen und unvollständige Querfrakturen. SF in vollständige Querfrakturen ohne Verschiebung und mit Verschiebung [239]. Andere Studien definieren SF als komplette und partielle Frakturen [240], wieder andere definierten die SF als komplette Abtrennung der Stentstreben [241] sowie als leicht, mittel und schwer [242]. Die Klassifikation ist auch abhängig von der Diagnostikmethode. Mittels Fluoroskopie und Koronarangiographie werden meist vier Frakturtypen entsprechend Tabelle 2.6 unterschieden [21]. Diese Klassifikation lässt sich auch auf fünf Typen erweitern. Jaff et al. beschreiben eine spiralförmige Dissektion des Stents, den sie als fünfte Klasse einordnen [243]. Auch Nakazawa et al.

beschreiben in ihrer Autopsiestudie mittels Lichtmikroskopie fünf Frakturtypen (siehe Tabelle 2.7) [237].

Doi et al. klassifizierten SF anhand einer IVUS gestützten Diagnostik in zwei Typen. Typ 1-Frakturen als partielle oder komplette, frühe Frakturen und Typ 2 als komplette, spät auftretende Frakturen [22].

Mittels OCT-Diagnostik teilten Schochlow et al. SF in vier Typen ein: Typ 1 einzelne Strebenfraktur, Typ 2 multiple Strebenbrüche ohne Stentdeformierung, Typ 3 mit Stentdeformierung und Verlagerung von Segmenten oder Streben, Typ 4 komplette transversale SF mit Auseinanderweichen beider Frakturteile [235].

**Tabelle 2.6:** Klassifikation der Stentfrakturen mittels Koronarangiographie nach [239]

Typ 1	Einzelne Strebenfraktur
Typ 2	Transversale, unvollständige Strebenfraktur mit horizontaler Strebentrennung ohne Diskontinuität
Typ 3	Vollständige Querfraktur ohne Verschiebung
Typ 4	Vollständige Querfraktur mit Verschiebung

**Tabelle 2.7:** Klassifikation der Stentfrakturen in einer Autopsie-Studie nach [237]

Typ 1	Einzelne Strebenfraktur
Typ 2	Fraktur $\geq$ 2 Streben ohne Deformation
Typ 3	Fraktur $\geq$ 2 Streben mit Deformation
Typ 4	Frakturen mehrerer Streben mit Durchtrennung ohne Lücke
Typ 5	Frakturen mehrerer Streben mit Durchtrennung mit Lücke im Stent

### 2.3.3 Diagnostik, klinische Auswirkungen und Therapie

Die meisten Studien verwenden zum Nachweis von SF die Koronarangiographie [244], manchmal gefolgt von einer Fluoroskopie mit Kontrastmittel. Bei der Fluoroskopie ist die Sichtbarkeit der Stents jedoch begrenzt. Stents aus rostfreiem Stahl z. B. Xience Stents sind besser sichtbar als Stents der neuen Generationen [238]. Eine bessere Auflösung bietet der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS) [22], [245]. Er wird oft eingesetzt, um die SF-Diagnose, die durch die Angiographie gestellt wurde, zu bestätigen. Durch den Einsatz des IVUS wurden mehrere Fälle von SF diagnostiziert, die in der Angiographie nicht dargestellt wurden. Ein weiterer Vorteil ist, dass der Ultraschall auch Hinweise auf die Mechanismen des Stentversagens geben kann, da Gefäßneubildungen, Neointimabildung, Strebenverteilungen oder Malappositionen dargestellt werden können [238]. IVUS konnte bei Yamada et al. die Frakturen außerdem zu einem früheren Zeitpunkt feststellen als die Angiographie [246]. Ein Nachteil ist jedoch die Auflösung von IVUS, die nur circa 150 µm beträgt, wodurch beispielsweise partielle Frakturen unentdeckt bleiben [22]. Die Echos führen außerdem zu Artefakten [22]. Auch die hohen Kosten, die notwendige fachliche und technische Kompetenz und die Verfahrensdauer sind nicht vorteilhaft [247]. Ein weiteres Verfahren ist Stent Boost. Hier entsteht ein verstärktes Bild mit 15–30 Bildern pro Sekunde. Dieses Verfahren wird auch dazu verwendet, die in der Angiographie diagnostizierten SF zu bestätigen [248]. Ungünstig ist die Invasivität durch Platzierung eines Ballonkatheters in der Nähe des Stents [249]. Weiterhin gibt es die Multidetektor-Computertomographie (MDCT), die eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, allerdings auch durch verschiedene Faktoren wie Herzbewegung oder Stenttyp in ihrer Genauigkeit beeinträchtigt werden kann [250].

Ein neueres Verfahren stellt die OCT dar. In einer Studie von Kashiwagi et al. wurde festgestellt, dass das häufigste morphologische Zeichen einer SF das Nichtvorhandensein einer Stentstrebe im OCT war. Durch das OCT kann laut den Autoren die Neointimahyperplasie präzise dargestellt werden [251]. Sie geht mit einer zehnfach höheren Auflösung einher als IVUS [252] und ermöglicht die in-vivo Darstellung von kleinsten Strukturen der Koronarien. Malappositionen, neointimale Bedeckung der Streben und Thrombenbildung können sehr genau dargestellt werden [253]. Im Kapitel *Methoden* findet sich eine genaue Beschreibung der Funktionsweise der OCT.

### 2.3.4 Klinische Relevanz und Therapie

Auch wenn SF bei einer geringen Lumeneinengung asymptomatisch bleiben können, stehen sie in Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an Revaskularisationen, ISR, Aneurysmen und Thrombosen. Kan et al. berichten über eine Zielgefäßrevaskularisation (TLR) -Rate von fast 25 % [21] [254], [255]. Chakravarty et al. stellten bei frakturierten Stents eine ISR-Rate von 38 % fest, im Vergleich zu 8 % bei Stents ohne Fraktur [256], bei Kan et al. betrug die ISR-Rate in frakturierten Stents sogar 42,1 % [21]. Kim et al. zogen den Schluss, dass partielle Stentfrakturen eher zu einer Restenose führen als vollständige Frakturen [257].

Außerdem gehen SF mit einem erhöhten Thromboserisiko einher.

Als Folge dieser Komplikationen kann es zu einem NSTEMI oder einer instabilen Angina pectoris kommen, deren Inzidenz Chhatriwalla et al. mit 42 % angeben. Ein STEMI wurde in dieser Studie in 6 % der Fälle beobachtet [258]. Besonders zu fürchten ist als Folge von SF der plötzliche Herztod [249].

Die Studienlage ist jedoch recht widersprüchlich, denn in einigen Studien fanden sich keinerlei MACE in der Frakturgruppe [259], [24] und auch keine erhöhte Mortalitätsrate [21].

Es herrscht noch Uneinigkeit über die Notwendigkeit und die Art der Behandlung von SF. Das Vorgehen sollte von dem Vorhandensein einer Ischämie, dem Schweregrad der Fraktur und der Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens abhängig gemacht werden [238].

Lee et al. kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass eine kontinuierliche Behandlung mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung unabhängig von ischämischen Symptomen die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen gering halten würde [260]. Oshima et al. empfehlen gerade bei subklinischen SF Typ 1 nur eine sorgfältige Nachbeobachtung und medikamentöse Therapie [261]. Wenn die Ursache der SF der Stent selbst ist, so sollte eine erneute Stentimplantation erwogen werden [238]. Ebenfalls sollte eine Revaskularisation erfolgen, wenn ischämietypische Symptome vorliegen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienziel

Ziel der Studie ist es zum einen, Risikofaktoren von Stentversagen, definiert als das Vorkommen von ST und ISR, zu ermitteln. Zum anderen soll die Inzidenz bzw. Prävalenz von Stentfrakturen nach Implantation eines oder mehrerer DES erhoben und die auftretenden Frakturen klassifiziert werden. Außerdem sollen Zusammenhänge mit klinischen Patientendaten, OCT-Parametern und Details des Revaskularisationsverfahrens ermittelt werden.

Ebenfalls soll ermittelt werden, ob das Vorhandensein von Stentfrakturen bei Auftreten von Thrombose und Restenose unabhängig mit einem Stentversagen assoziiert ist.

Die hochauflösende Methode der OCT ermöglicht es, Stentfrakturen zuverlässig darzustellen.

### 3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Es handelt sich um eine klinische retrospektive, multizentrische Querschnittsstudie (Universität Mainz, Universität Gießen und Universität Erlangen), in der OCT-Bilder von Patienten analysiert wurden, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2019 behandelt wurden und bei denen eine OCT mit einem oder mehreren Stents verfügbar war.

Es gibt zwei Gruppen von Patienten. Bei der einen Gruppe, die 161 Patienten und 185 ausgewertete Stents umfasst, wurde die OCT als elektives Follow-up ca. 12 Monate nach Stentimplantation durchgeführt, ohne dass Hinweise auf eine Ischämie vorlagen. Bei der anderen Patientengruppe, die aus 27 Patienten und 33 Stents besteht, wurde eine OCT im Rahmen eines Stentversagens durch das Auftreten einer ISR oder ST durchgeführt.

Eine Restenose wurde definiert als Reduktion des Gefäßdurchmessers um mindestens 50 % in der angiographischen Bildgebung und Vorliegen von ischämietypischen Symptomen (Angina pectoris) mit und ohne elektrokardiografischen Ischämienachweis.

Die Patienten- und Verfahrensdaten wurden rückwirkend eingegeben. Alle Daten wurden in einer multizentrischen Datenbank in anonymisierter Form festgehalten. Dabei wurden die nationalen Datenschutzrichtlinien und -gesetze sowie die entsprechenden Anforderungen der lokalen Ethikkommissionen beachtet. Die Daten wurden zentral auf Konsistenz und Plausibilität geprüft und bei Bedarf wurden Abfragen generiert. Der Zeitpunkt PCI sowie der Grund für die OCT-Analyse wurden für alle Patienten aufgezeichnet. Die Wahl des Stenttyps und die Implantationsindikation wurden durch die behandelnden Ärzte nach aktuellem wissenschaftlichem

Stand und individuellen Patientencharakteristika getroffen. Die Behandlungsstrategie aller Patienten wurde daher unabhängig von dieser Studie entworfen und somit bestehen keine ethischen Konflikte. Von der Studie ausgeschlossen wurden OCT- Aufnahmen mit unzureichender Bildqualität oder unvollständiger Darstellung des Stents.

### **Einschlusskriterien**

- Koronare Herzerkrankung mit Indikation zur Koronarangiographie
- Implantation mindestens eines DES
- Verfügbarkeit einer OCT-Aufnahme direkt nach Stentimplantation
- Verfügbarkeit einer Follow-up-OCT-Aufnahme
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Volljährigkeit

### **Ausschlusskriterien**

- Unzureichende Bildqualität der OCT-Aufnahmen
- Unvollständige Darstellung des Stents
- Keine schriftliche Einverständniserklärung
- Alter unter 18 Jahren

Folgende Parameter wurden auf Grundlage von Arztbriefen und Befunden zusammengestellt. Unterteilt werden können diese Daten in Patientendaten, PCI-Charakteristika und OCT-Merkmale.

### **Klinische Patientendaten**

- Follow-up-Zeitraum (zeitlicher Abstand zwischen der Stentimplantation und der OCT-Aufnahme) [Tage]
- Geschlecht
- Alter (zum Zeitpunkt der Stentimplantation) [Jahre]
- Größe [cm], Gewicht [kg]
- Koronare Risikofaktoren (positive Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Raucheranamnese)
- Vorheriger Myokardinfarkt
- Vorherige PCI
- Bypass-Operation
- Herzschrittmacher
- Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

- Schlaganfall/Transitorische Ischämische Attacke (TIA)
- Vitalparameter (Blutdruck systolisch/diastolisch, Herzfrequenz)
- Klinischer Zustand (stabile AP, instabile AP, NSTEMI oder STEMI)
- Aktuelle linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]
- Anzahl erkrankter Gefäße

### **Details der Perkutanen Koronarintervention (PCI)**

- Grund der PCI (geplant, stabile/ instabile AP, NSTEMI, STEMI)
- Anzahl der behandelten Gefäße
- Stenttyp (DES der 2. Generation)
- Stentmarke (xience, stentys, atrix neoflex, iomatrix flex, cypher, xience pro, promus, axus Express, resoluteIntegrity, biomatrix, BioFlex, synsiro, ComboPlus SDS, Coroflex Isar Neo)
- Betroffenes Koronargefäß (RCA, RIVA, RCX, LM) und Segment (proximal/distal)
- Stenose-Morphologie nach der ACC/AHA-Klassifikation (vgl. Tabelle 2.1)
- Neue Implantation, Vorliegen einer ISR, eines Thrombus, Implantation in eine Chronic total occlusion (CTO) mit Überlappung eines weiteren Stents, in eine Bifurkation)
- Prädilatation (Ballondurchmesser [mm], Ballonlänge [mm], Prädilatationsdruck [atm], Stenose nach Prädilatation [%])
- Stentdurchmesser und Stentlänge [mm]
- Implantationsdruck [atm]
- Postdilatation: Ballondurchmesser [mm], Ballonlänge [mm], Postdilatationsdruck [atm]
- Finale Stenose [%]
- Medikamentöse Antikoagulation (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

## **3.3 Optische Kohärenztomographie**

Die optische Kohärenztomographie ist ein infrarotlichtbasiertes Untersuchungsverfahren, mit dessen Hilfe zwei- oder dreidimensionale Bilder in vivo und in Echtzeit im Mikrometerbereich angefertigt werden können. Dies ist unter anderem von besonderem Interesse bei biologischen Geweben wie zum Beispiel bei Koronargefäßen [262]. Die OCT wird bereits regelhaft in verschiedenen Bereichen der Medizin angewendet. Vor allem in der Augenheilkunde spielt sie eine große Rolle, aber auch in der Dermatologie bei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und bei der intravaskulären Bildgebung, worunter auch die kardiovaskuläre Anwendung fällt [263]. Die OCT ermöglicht durch ihre hohe zeitliche und räumliche Auflösung eine der Histologie vergleichbare Darstellung mit Differenzierung von Tunica Intima, Media und Adventitia, was unter anderem die sichere Identifikation intramuraler und luminaler Morphologien wie Thromben oder Evaginationen ermöglicht und sie liefert außerdem quantitative Informationen

zu Lumen und Stent [264], [262]. Somit bietet die OCT eine sinnvolle Ergänzung zur rein angiographisch-luminographischen Koronargefäßbeurteilung, insbesondere in der Phase der Strategiefestlegung durch Zugewinn an Bildinformationen, die eine genaue Beurteilung der Stenose in Hinblick auf Genese, Lokalisation und Schweregrad ermöglicht [262]. Nach einer Stentimplantation können die Läsionsabdeckung, Stentapposition und etwaige Komplikationen sichtbar gemacht werden.

Im Falle eines Stentversagens durch eine ISR ist es möglich, die Zusammensetzung der Plaques zu analysieren, zum Beispiel eine Neoatherosklerose von einer Intimahyperplasie zu unterscheiden [262].

### 3.3.1 Physikalische Grundlagen der OCT

Das Prinzip der OCT ähnelt dem des Ultraschalls, nur, dass es anstatt auf Schallwellen auf niederkohärentem Infrarotlicht basiert, was ihr bezüglich der Auflösung gegenüber dem intravaskulären Ultraschall einen entscheidenden Vorteil verschafft [265].

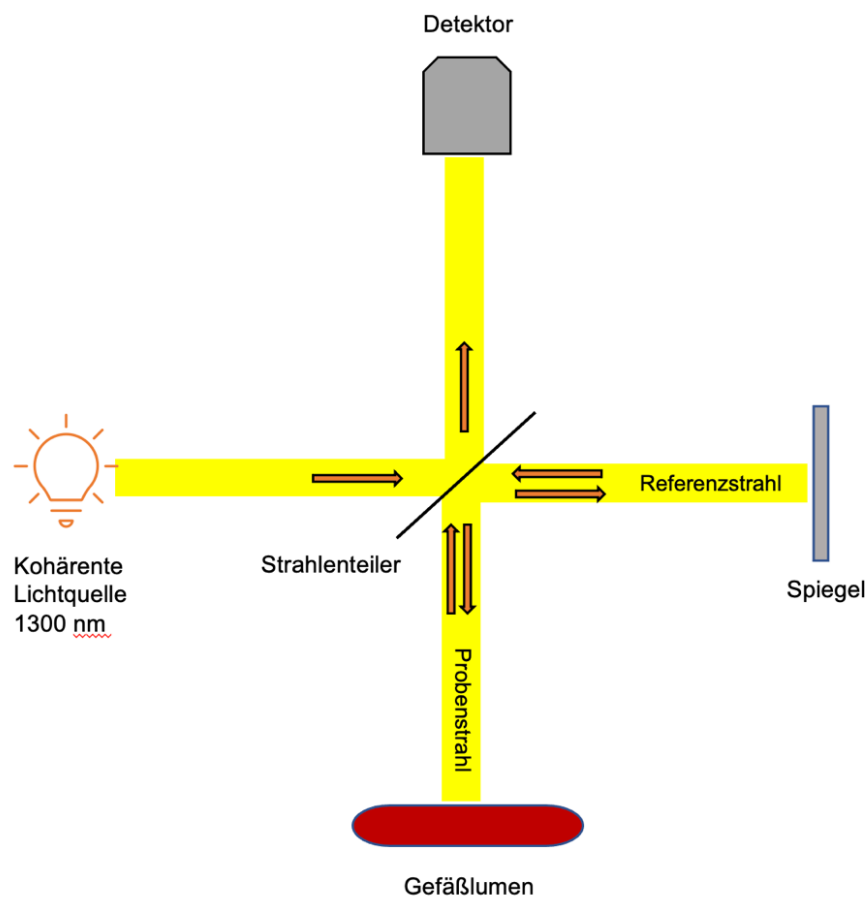
Aufgrund der kurzen optischen Wellenlängen, die bei der OCT verwendet werden, ist eine elektronische Detektion von rückgestreutem Licht nicht möglich. Deswegen wird die optische Interferometrie verwendet, um Rückreflexionen von Geweben zu messen. Kohärenz und Interferenz stellen die physikalischen Grundlagen der OCT da [266].

Kohärenz (aus dem Lateinischen *cohaerere* = zusammenhängen) beschreibt die Eigenschaften eines Wellenfeldes, dessen momentane Auslenkungen an verschiedenen Orten sich bis auf eine konstant bleibende Phasenverschiebung an einem festen Ort auf dieselbe Weise ändern. Kohärenz ist die Voraussetzung für Interferenz [267]. Interferenz beschreibt die Addition der Auslenkungen bei Überlagerung von zwei oder mehr Wellen während ihrer Durchdringung [267].

Das Prinzip der intravaskulären OCT beruht auf der Entfernungsmessung zwischen einer kohärenten Lichtquelle, die Lichtstrahlen mit einer Länge von 1300 nm aussendet und der vom Gefäßlumen reflektierten Strukturen. Das Licht wird durch den OCT-Katheter transportiert und von einem Strahlenteiler in zwei Strahlen geteilt. Der Probenstrahl wird in das Gefäßlumen gelenkt, dort reflektiert und von einem Detektor erfasst [268]. Der Referenzstrahl hingegen durchläuft eine bestimmte Referenzstrecke bis zu einem Spiegel, der sich in kalibrierten Abständen bewegt, um Echoverzögerungen zu erzeugen. Anschließend wird die zurückgelegte Strecke des Probenstrahls mit einem Interferometer mit der Referenzstrecke verglichen. Dies ermöglicht die Bestimmung des Tiefenprofils und eine zweidimensionale Darstellung. Da die Blutzellen das Licht absorbieren würden, muss während der Bildgebung eine Spülung der Koronargefäße mit Kontrastmittel erfolgen [264]. Abbildung 3.1 zeigt schematisch die Funktionsweise der OCT.

Die OCT hat eine axiale Detailauflösung von circa 2–30  $\mu\text{m}$  und eine laterale Auflösung von 5–30  $\mu\text{m}$  und ist somit dem IVUS (räumliche Auflösung von 100  $\mu\text{m}$ ) um den Faktor 10 überlegen [269]. Die kurzwellige Grenze wird durch die Absorption und Streuung unter anderem von Hämoglobin verursacht. Die Absorption von Wasser begrenzt am langwelligen Ende die Eindringtiefe.

Ein OCT-Katheter hat einen Durchmesser von 0,4 mm (IVUS 1 mm), wodurch er auch hochgradige Stenosen passieren kann und bis in periphere Gefäßabschnitte vordringt [265].



**Abbildung 3.1:** Funktionsprinzip der optischen Kohärenztomographie. Kohärentes Licht wird mit 1300 nm ausgesendet und durch einen Strahlenteiler in zwei Strahlen geteilt. Der Probenstrahl gelangt in das Gefäßlumen, wird dort reflektiert und anschließend von einem Detektor erfasst. Die Strecke des Probenstrahls wird mittels Interferometer mit dem Referenzstrahl verglichen, so dass eine Tiefenprofil darstellung erfolgen kann.

### 3.4 Quantitative OCT-Analyse mittels QCU-CMS-Software

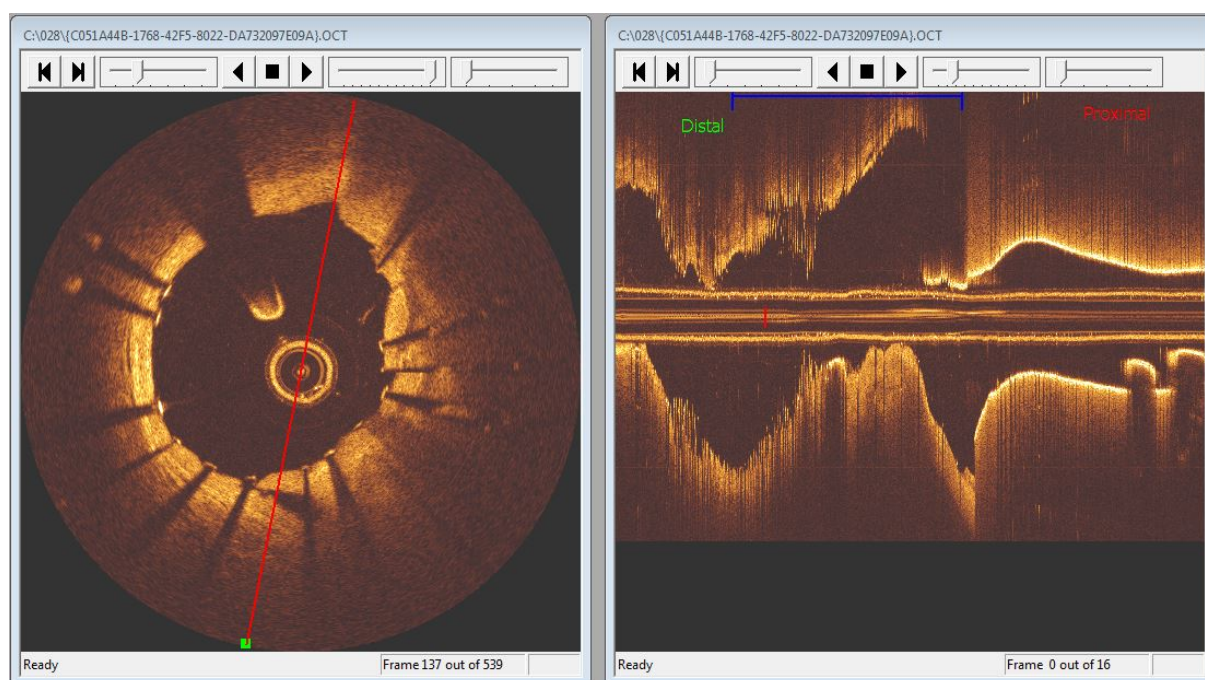
Im Folgenden ist die Darstellung der Auswertung eines DES mithilfe der QCU-CMS-Software, Version 4.69 (Leiden University, Leiden, Niederlande), dargestellt.

Es wurden die C7XR-Bildgebungskonsole und ein Dragonfly-Bildgebungskatheter (Optis, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) verwendet.

Die Rückzugsgeschwindigkeit des Katheters betrug 20 mm/s, es wurden circa 5–10 Querschnittsbilder pro Millimeter erstellt, sodass eine dreidimensionale Aufnahme entstand. Um eine Absorption des Lichtes durch korpuskuläre Blutbestandteile zu verhindern, wurde das Gefäß mit bis zu 15 ml Kontrastmittel freigespült.

Die QCU-CMS-Software (Leiden University, Leiden, Niederlande) erkennt das Gefäßlumen und einen Großteil der Stentstreben automatisch; es mussten jedoch immer Verbesserungen manuell durchgeführt werden. Abbildung 3.3 zeigt ein Querschnittsbild mit den verschiedenen Gefäßwandschichten.

Die Auswertungen erfolgten offline anhand einer SOP, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

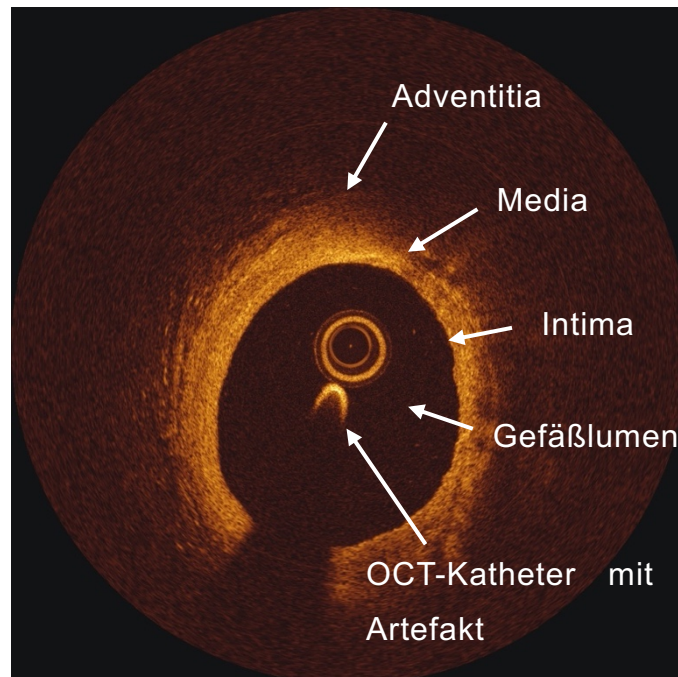


**Abbildung 3.2:** Einstellung der Anzahl auszuwertender Querschnittsbilder

Als Erstes wird die zu analysierende Länge mithilfe des blauen Balkens (rechtes Bild Abbildung 3.2) in einer Längsschnittdarstellung des Gefäßes ausgewählt.

Anschließend nimmt man folgende Einstellungen vor: Der Wert für die Strebendicke ist bei auf DES bei 0,081 mm festgesetzt. Als Nächstes wird festgelegt, in welchem Abschnitt das Gefäßlumen ausgemessen werden soll. Die Bilder werden pro Millimeter ausgewertet. Des Weiteren muss auch die Stentart ausgewählt werden; bei DES gibt man „Metal“ an.

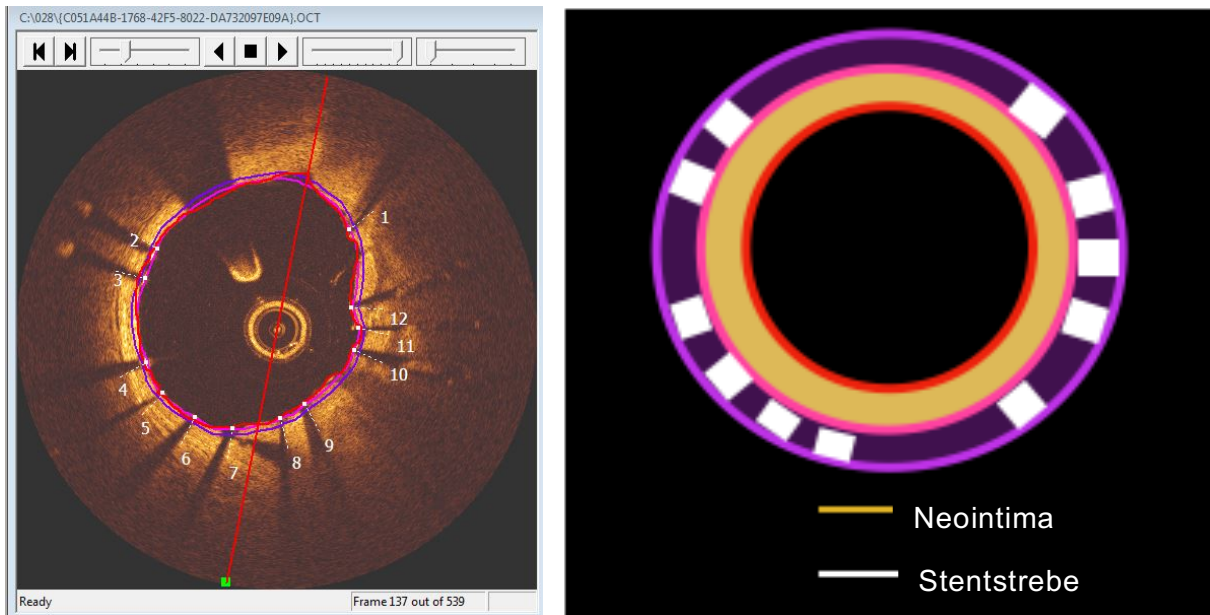
Nach Abschluss der Einstellungen kann mit der Auswertung begonnen werden.



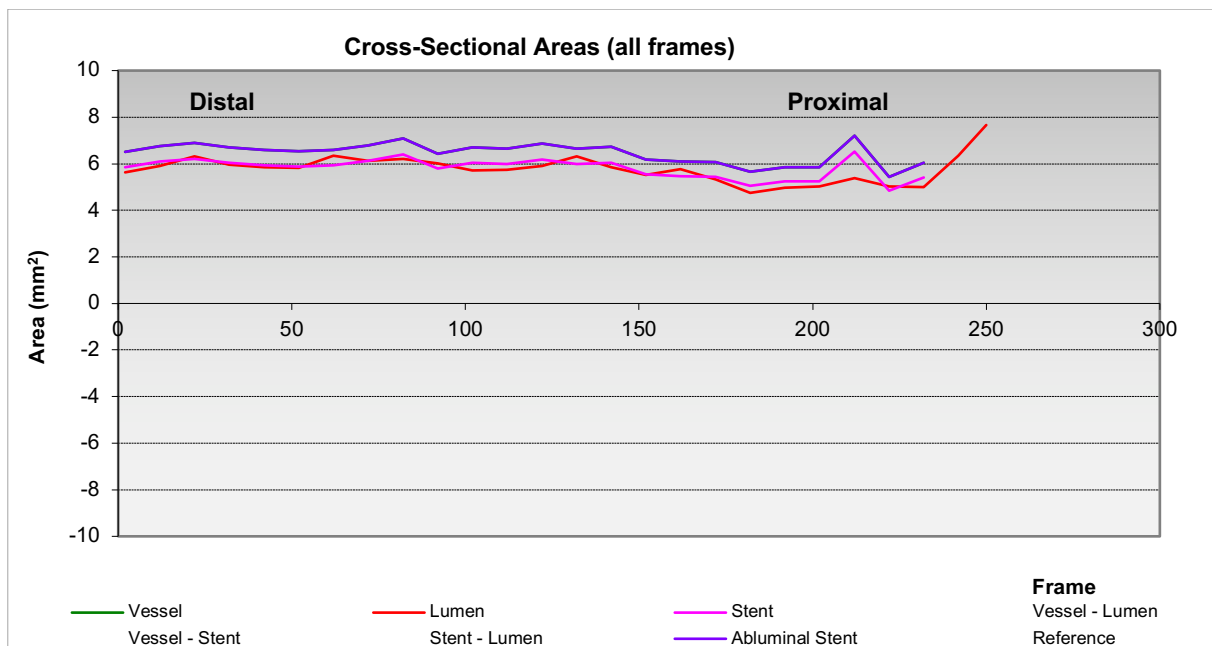
**Abbildung 3.3:** Gefäßlumen dargestellt durch QCU-CMS-Software (Leiden University, Leiden, Niederlande). Beschriftung nachträglich eingefügt.

Im ersten Auswertungsschritt werden durch die Software in einer Querschnittsdarstellung die Konturen des Gefäßlumens markiert. Nach der erfolgreichen Identifizierung der Stentstreben werden zwei weitere Lumina markiert.

Die pinke Linie in Abbildung 3.4 umrandet die zum Gefäßlumen liegenden endoluminalen Anteile des Stents, die violette Linie markiert das Lumen der abluminalen Stentanteile.



**Abbildung 3.4:** Linke Abbildung: Bildbeispiel eines DES, dargestellt durch die QCU-CMS-Software (Leiden University, Leiden, Niederlande). Gefäßlumen (rot), endoluminaler Stent (pink), abluminaler Stent (violett). Rechts schematische Darstellung mit markierter Neointima. Vgl. [270].



**Abbildung 3.5:** Diagramm mit den Querschnittsflächen von Lumen, Stent und Gefäß.

In Abbildung 3.5 sind die Fläche des Gefäßes und des Stents grafisch dargestellt. Dass hier keine In-Stent-Restenose oder ST vorlag, kann man daran erkennen, dass die Konturen von Lumen und endoluminalem Stent fast identisch verlaufen. Kleinere Abweichungen entstehen beispielsweise durch die Stentstreben.

Die Software erhob folgende Daten pro Stent:

- Anzahl der Streben
- Anzahl der Streben pro Querschnittsbild
- Durchschnittliche Anzahl der Streben in einem Querschnittsbild
- Anzahl der Querschnittsbilder des gesamten Stents
- Länge des Stents [mm]
- Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]
- Lumenfläche (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm<sup>2</sup>]
- Stentlumenfläche (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm<sup>2</sup>]
- Stentfläche (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm<sup>2</sup>]
- Neointimafläche (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm<sup>2</sup>]
- Lumendurchmesser (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm]
- Gefäßdurchmesser (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm]
- Stentdurchmesser (maximal, minimal und durchschnittlich) [mm]
- Stenosefläche (maximal, minimal und durchschnittlich) [%]
- Stenosedurchmesser (maximal, minimal und durchschnittlich) [%]

### 3.4.1 Mathematische Grundlagen der quantitativen Analyse

Um die Position und Qualität des eingesetzten Stents zu beurteilen, wurden zwei Parameter zur Hilfe genommen. Der Asymmetrie-Index, der die Ungleichmäßigkeit des Stents beschreibt und die Exzentrizität, die die Zirkularität des Querschnitts berechnet. Der minimale und maximale Durchmesser wurde auf die gesamte Stentlänge bezogen.

Eine Läsion wurde als asymmetrisch definiert, wenn der Asymmetrie-Index größer als 0,3 war.

Ein Exzentrizitätswert größer 0,7 wurde als konzentrisch, ein Wert kleiner als 0,7 wurde als exzentrisch definiert [271].

$$\text{Asymmetrie} = \frac{\text{minimaler Lumendurchmesser}}{\text{maximaler Lumendurchmesser}}$$

$$\text{Exzentrizität} = 1 - \frac{\text{minimaler Lumendurchmesser}}{\text{maximaler Lumendurchmesser}}$$

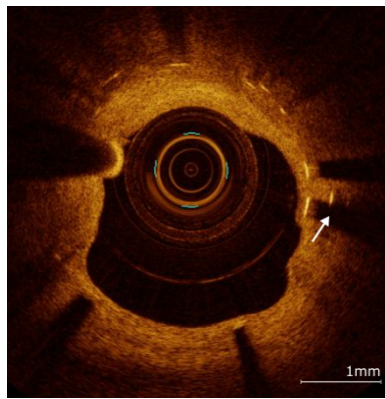
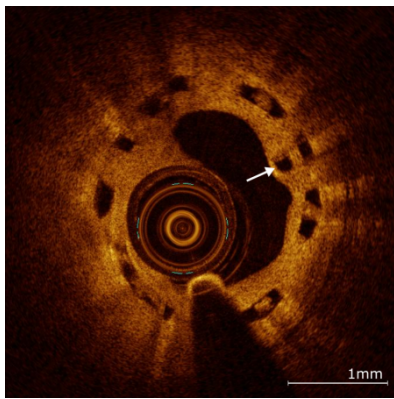
### 3.5 Qualitative OCT-Analyse mittels QCU-CMS-Software

Es wurde für jedes OCT-Bild auch eine qualitative Analyse durchgeführt.

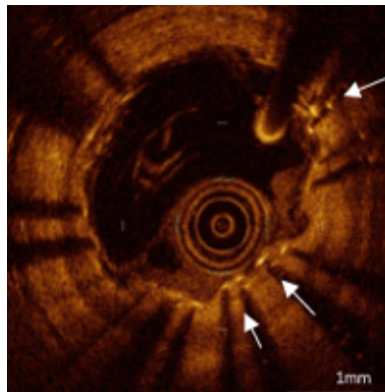
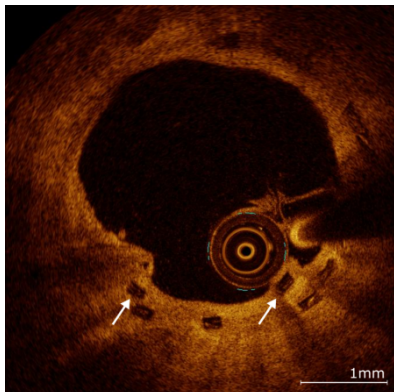
Diese beinhaltete die Analyse auf Vorhandensein von unbedeckten Streben. Hier wurde als Cut-off-Wert mehr als 6 % der Gesamtzahl gewählt [272]. Außerdem wurden Evaginationen identifiziert. Diese sind definiert als Ausstülpungen des Lumens zwischen zwei Streben über die abluminale Stentoberfläche hinaus.

Peri-Strut-Low-Intensity-Areas (PSLIA) sind Bereiche um die Stentstreben herum, die eine homogene niedrigere Intensität aufweisen als das umgebende Gewebe [273]. Die Intensität der PSLIAs wurde in der Mitte der Streben gemessen. Weiter wurden die Bilder auf das Vorhandensein von Mikrogefäßen, definiert als signalarme, scharf begrenzte Strukturen ohne Verbindung zum Gefäßlumen, überprüft. Auch Malappositionen, welche sich darstellten als vergrößerter Abstand der Streben zur Gefäßwand [274] sowie Kalkknoten und subintimale Verkalkungen, wurden analysiert.

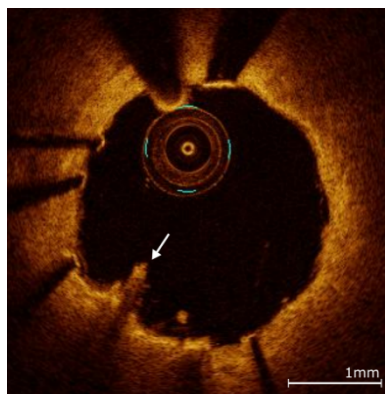
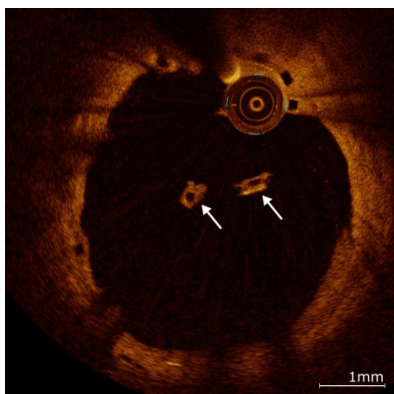
Stentfrakturen wurden in vier verschiedene Frakturtypen eingeteilt. Dies erfolgte angelehnt an die Pathologiestudie von Nakazawa et al. [275]. Der Frakturtyp 1 stellt sich als Fraktur einer einzelnen Stentstrebe dar, die gestapelt unter oder über einer anderen Stentstrebe sichtbar ist. Frakturtyp 2 besteht aus mindestens zwei gestapelten Streben, ohne dass eine Verformung vorliegt. Frakturtyp 3 ist charakterisiert durch multiple Strebenfrakturen mit Deformierung. Die Streben erscheinen in den OCT-Bildern außerhalb der normalen zirkulären Strebenanordnung und ragen in das Lumeninnere hinein. Bei Frakturtyp 4 liegt eine komplette transversale Fraktur vor, mit Fehlausrichtung der Stentsegmente und Lücke zwischen den Fragmenten. In mindestens zwei aufeinanderfolgenden Bildern ist keine Strebe mehr sichtbar. Die Frakturtypen sind in Abbildung 3.6 dargestellt.

**Frakturtyp 1**

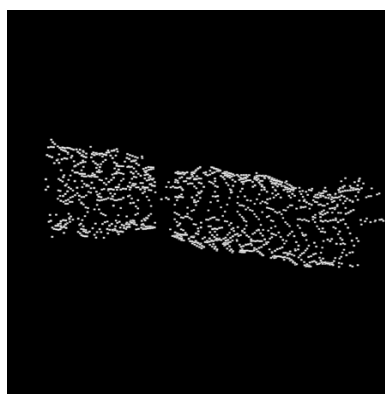
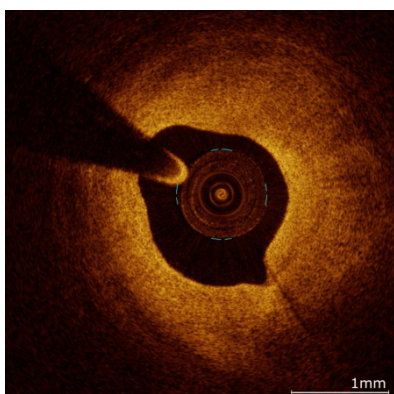
Eine einzelne frakturierte, gestapelte Strebe

**Frakturtyp 2**

Mehrere frakturierte Streben ohne Deformierung

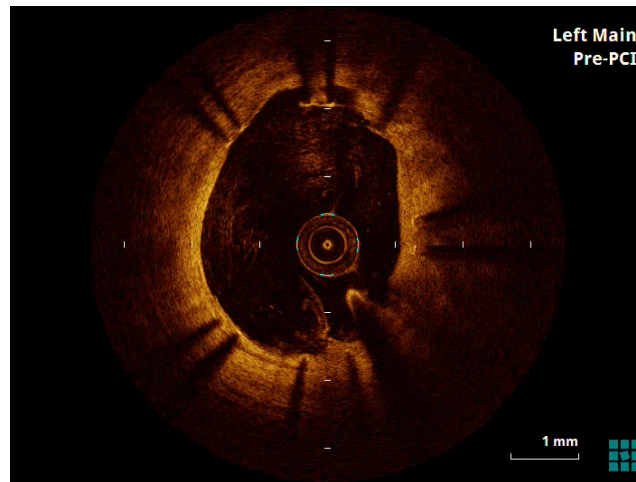
**Frakturtyp 3**

Deformierungen durch multiple Strebenfrakturen

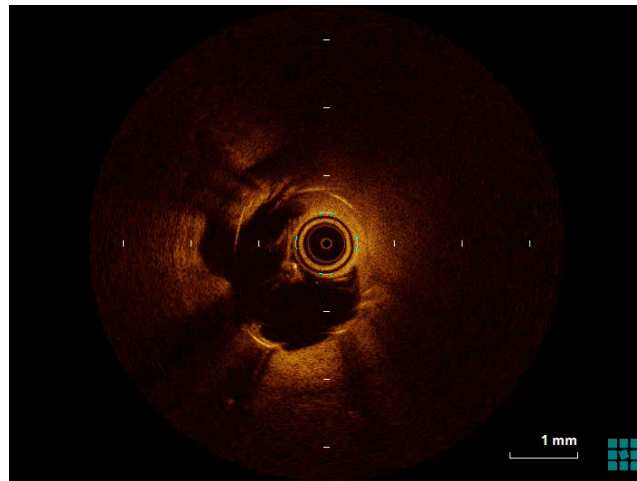
**Frakturtyp 4**

Komplette transversale Fraktur

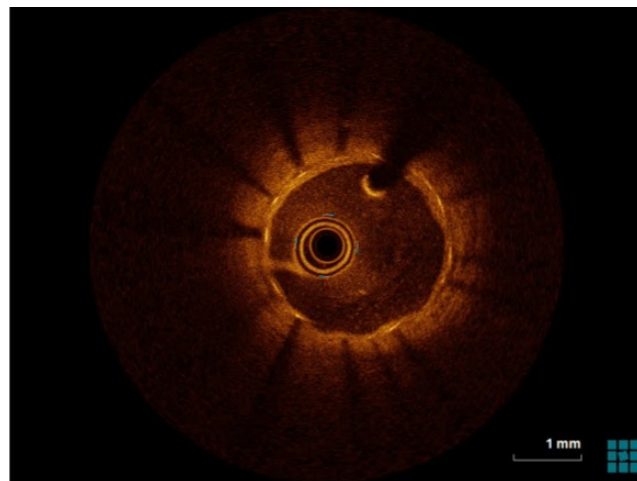
**Abbildung 3.6:** Die vier Frakturtypen, dargestellt anhand von OCT-Aufnahmen. Die Pfeile zeigen auf frakturierte Stentstreben. Entnommen aus [276].



**Abbildung 3.7:** Malapposition. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. med Tommaso Gori, Universitätsmedizin Mainz



**Abbildung 3.8:** Evagination. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. med Tommaso Gori, Universitätsmedizin Mainz



**Abbildung 3.9:** Stentthrombose mit PSLIA. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. med Tommaso Gori, Universitätsmedizin Mainz

### 3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mit der MedCalc-Software Version 9.2.1.0.

In der deskriptiven Statistik wurden kategoriale Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung wurden Histogramme und Kreisdiagramme erstellt. Der Vergleich zweier Gruppen erfolgte bei Variablen mit  $n > 5$  mittels Chi-Quadrat-Test und bei  $n < 5$  mittels des exakten Tests nach Fisher.

Metrische Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft. Dies erfolgte optisch mittels Histogramms (1-gipflig), mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests und einer nahezu Übereinstimmung von Median und Mittelwert. Bei normalverteilten Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum bestimmt. Bei nicht normalverteilten Werten wurden Median, Interquartilsbereich (IQR), Minimum und Maximum bestimmt.

Der Vergleich zweier Gruppen wurde bei den normalverteilten, metrischen Variablen mit dem unabhängigen T-Test und bei den nicht normalverteilten Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf  $p \geq 5\%$  festgesetzt.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die Studie umfasste insgesamt 188 Patienten und 218 ausgewertete Stents. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig davon, ob sie ein Stentversagen durch eine ST oder ISR erlitten oder die OCT-Aufnahmen als elektives Follow-up nach 12 Monaten erhielten. In die Gruppe der Patienten mit Stentversagen waren 27 Patienten und 33 Stents eingeschlossen, in die Kontrollgruppe waren 161 Patienten und 185 ausgewertete Stents inkludiert.

Die OCT-Untersuchung wurde im Durchschnitt nach 105 Tagen durchgeführt. Bei 147 Patienten erfolgte die Untersuchung am Tag der Stentimplantation.

Insgesamt waren 76 % der Patienten männlichen Geschlechts, 32 % der Patienten waren Diabetiker, 79 % der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 67 % eine Hyperlipidämie und das durchschnittliche Alter betrug 65 Jahre. 36 % waren Raucher und 35 % hatten bereits einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. In 8 Stents von 6 Patienten konnte eine ST nachgewiesen werden und in 24 Stents von 20 Patienten eine ISR.

### 4.2 Patientencharakteristika einer Gruppe mit Stentversagen und einer Kontrollgruppe im Vergleich

Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe mit 27 Patienten, die Stents mit Stentversagen aufwiesen und eine Kontrollgruppe mit 161 Patienten. Die Gruppe mit Stentversagen besteht wiederum aus 6 Patienten mit einer ST und 20 Patienten mit einer ISR. In der Gruppe mit Stentversagen waren 85,2 % der Patienten männlich, das mittlere Lebensalter zum Implantationszeitpunkt betrug 66 Jahre. 25,9 % waren Diabetiker, 88,9 % hatten eine arterielle Hypertonie, 85,2 % eine Hyperlipidämie und 55,6 % waren Raucher. In der Kontrollgruppe waren 74,5 % männlich, das mittlere Lebensalter zum Implantationszeitpunkt betrug 64,5 Jahre. 33,5 % waren Diabetiker, 77,0 % hatten eine arterielle Hypertonie 52,2 % eine Hyperlipidämie und 32,3 % waren Raucher. Weitere Details der beiden Gruppen können Tabelle 4.2 entnommen werden.

Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika, Risikofaktoren und klinischer Befunde auf signifikante Unterschiede miteinander verglichen. Dies erfolgte bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Tests und bei Parametern, bei denen die Anzahl n unter 5 lag mittels des exakten Tests nach Fisher. Stetige Variablen wurden auf Normalverteilung

überprüft. Wenn eine Normalverteilung vorlag, so wurde ein unabhängiger T-Test durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, so wurde ein Mann-Whitney-U-Test gewählt.

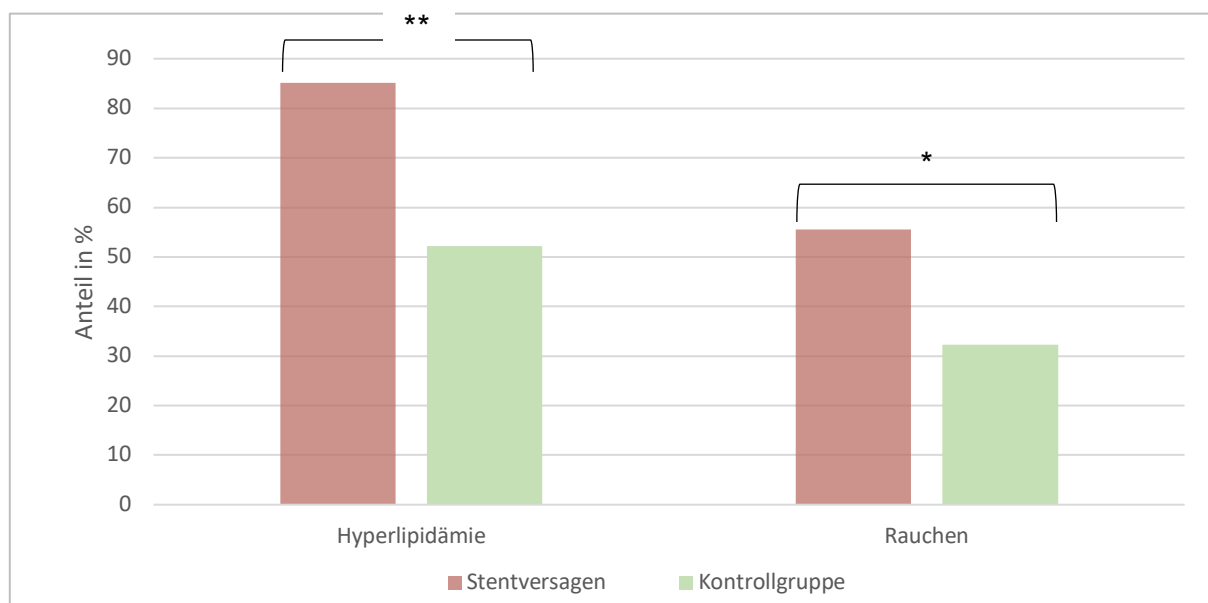
In der Analyse der Patientencharakteristika unterschieden sich die beiden Gruppen in einigen Punkten signifikant voneinander ( $p < 0,05$ ). Zum einen hinsichtlich des Vorkommens von Hyperlipidämie und der Raucheranamnese (siehe Abbildung 4.1)

Während in der Gruppe mit Stentversagen 85,2 % der Patienten eine Hyperlipidämie aufwiesen, waren es in der Kontrollgruppe nur 52,2 %.

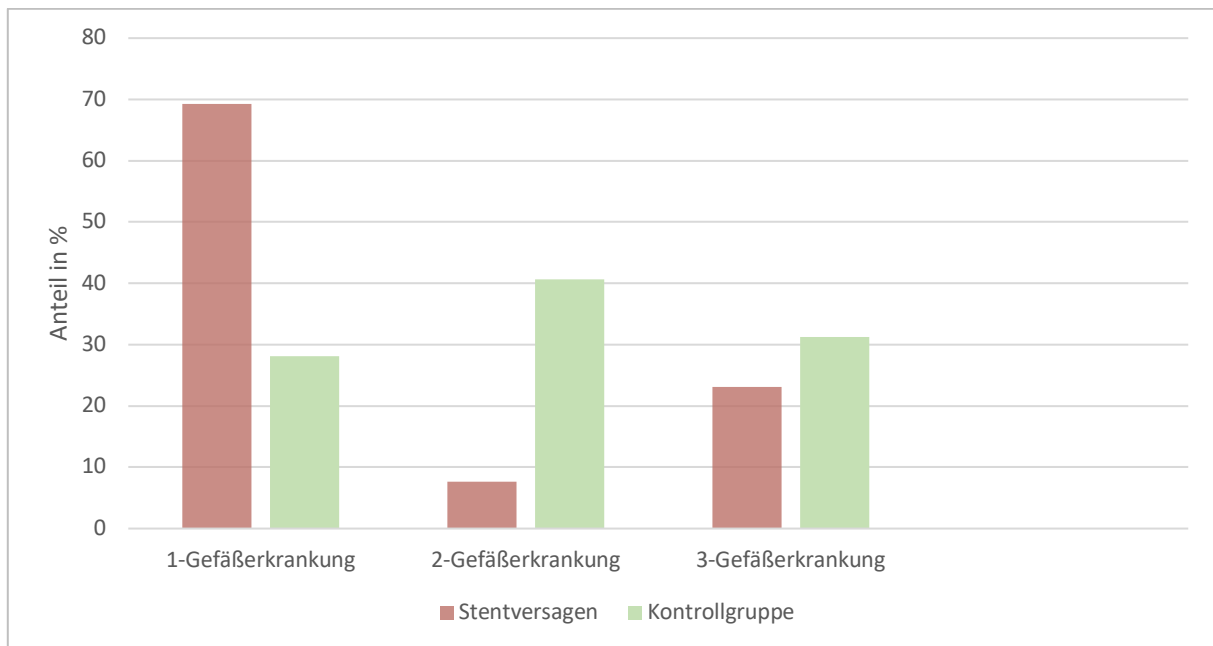
Auch die Anzahl an ehemaligen oder aktiven Rauchern war mit 55,6 % höher als in der Kontrollgruppe mit 32,3 %.

Außerdem unterschied sich die Anzahl erkrankter Gefäße in beiden Gruppen signifikant. In der Gruppe mit Stentversagen lag mit 69,2 % am häufigsten eine 1-Gefäßerkrankung vor, gefolgt von einer 3-Gefäßerkrankung mit 23,1 %. In der Kontrollgruppe wurde am häufigsten eine 2-Gefäßerkrankung festgestellt mit 40,6 % gefolgt von einer 3-Gefäßerkrankung mit 31,3 % (vgl. Abbildung 4.2).

Ebenfalls Unterschiede gab es bei der Indikation der PCI. Der häufigste Grund in der Gruppe mit Stentversagen war ein geplanter Eingriff mit 55,6 %, gefolgt von einer stabilen AP mit 14,8 % und STEMI ebenfalls mit 14,8 %. In der Kontrollgruppe war die häufigste Indikation für die PCI eine stabile AP mit 42,8 % gefolgt von einem STEMI mit 16,5 % (dargestellt in Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4).



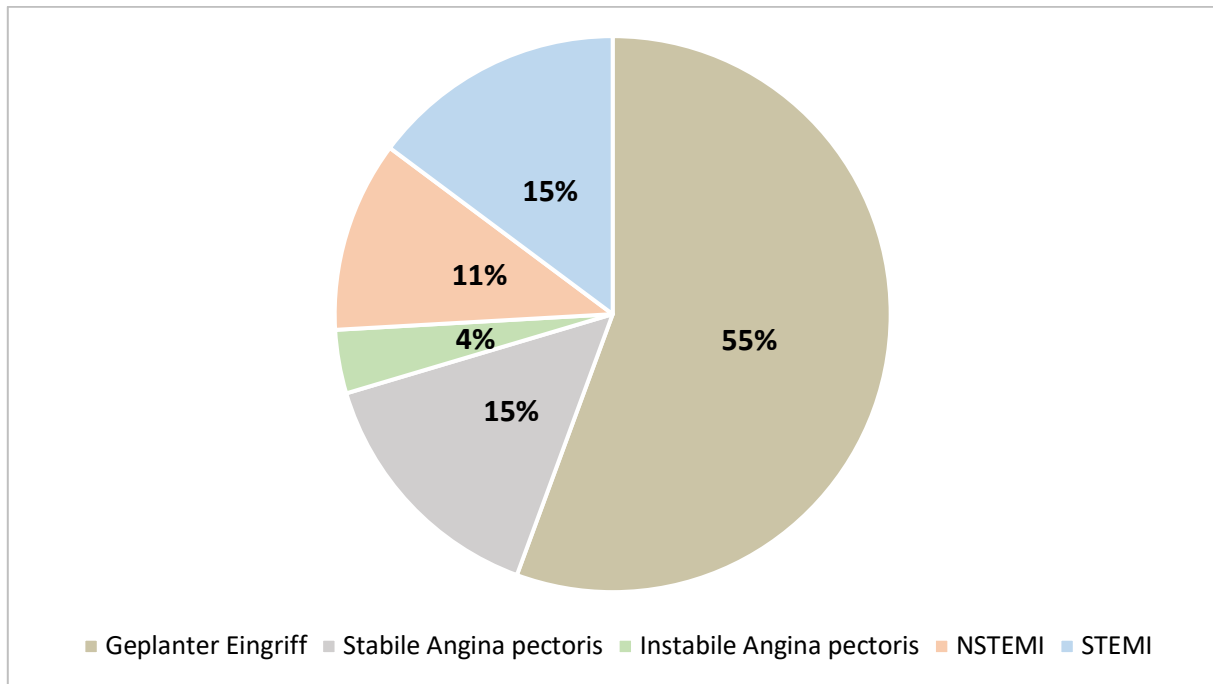
**Abbildung 4.1:** Prozentualer Anteil an Patienten mit Hyperlipidämie und Raucheranamnese der Stentversagens- und Kontrollgruppe im Vergleich.



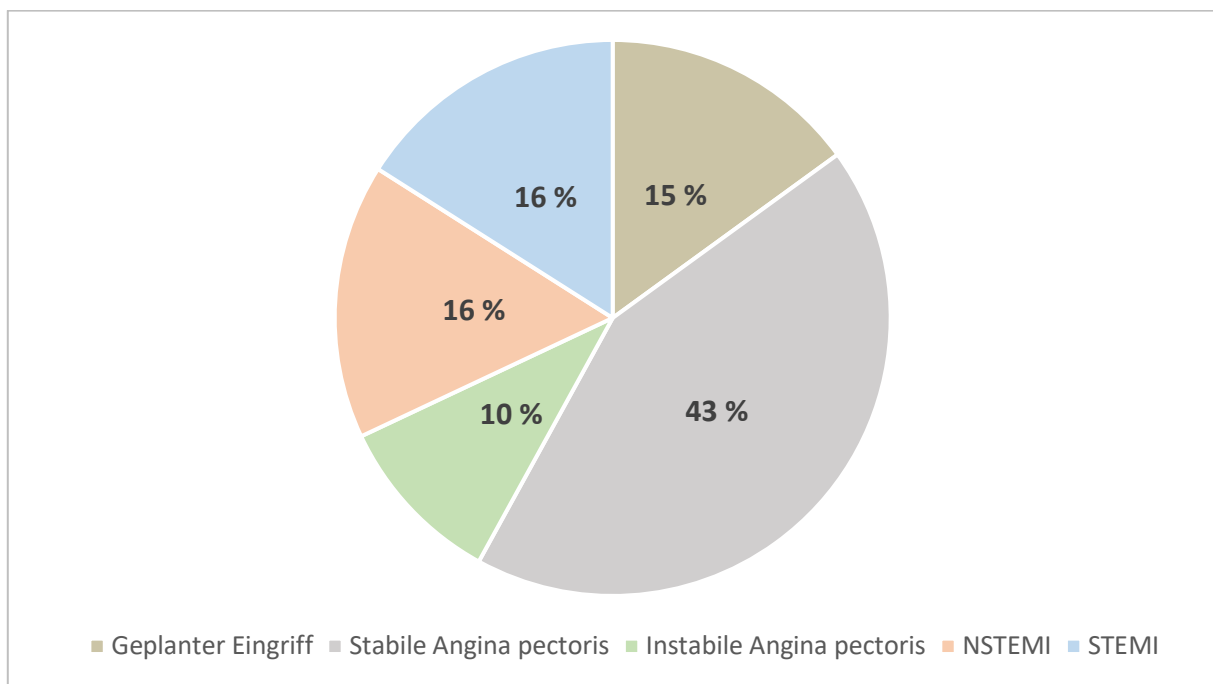
**Abbildung 4.2:** Prävalenz von 1–3-Gefäßkrankungen der beiden Untergruppen im Vergleich (%). Die Gruppen unterschieden sich hoch signifikant mit  $p < 0,001$ .

**Tabelle 4.1:** p-Werte mit Signifikanzniveaus und deren Definition

p-Wert	Signifikanz	Bedeutung
$p > 0,05$		Nicht signifikant
$p \leq 0,05$	*	Signifikant
$p \leq 0,01$	**	Hoch signifikant
$p \leq 0,001$	***	Höchst signifikant



**Abbildung 4.3:** Indikation für PCI bei Patienten mit Stentversagen



**Abbildung 4.4:** Indikation für PCI bei der Kontrollgruppe

**Tabelle 4.2:** Patientencharakteristika der beiden Untergruppen im Vergleich.

	Gruppe mit Stentversagen (n = 27)				Kontrollgruppe (n = 161)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	
Männliches Geschlecht	23	.	.	85,19 %	120	.	.	74,53 %	0,339
Alter (Jahre)		66,04	68,00	11,13		64,47	65,00	10,99	0,511
Positive Fami- lienanamnese	8	.	.	29,63 %	54	.	.	33,54 %	0,858
Diabetes mellitus	7	.	.	25,93 %	54	.	.	33,54 %	0,576
Hypertonie	24	.	.	88,89 %	124	.	.	77,02 %	0,254
Hyperlipidämie	23	.	.	85,19 %	84	.	.	52,17 %	0,0027
Rauchen	15	.	.	55,56 %	52	.	.	32,3 %	0,034
Vorheriger Myokardinfarkt	7	.	.	25,93 %	58	.	.	36,02 %	0,422
Vorhof- flimmern	1	.	.	3,70 %	24	.	.	14,91 %	0,136
Klappen- erkrankung	2	.	.	7,41 %	33	.	.	20,49 %	0,178
Vorherige PCI	19	.	.	70,37 %	81	.	.	50,31 %	0,085
Bypass- Operation	2	.	.	7,41 %	10	.	.	6,21 %	0,684
Klappen- Operation	0	.	.	0 %	3	.	.	1,86 %	1,00
Valvedis	2	.	.	7,41 %	33	.	.	20,49 %	0,178
Herzschritt- macher	0	.	.	0 %	9	.	.	5,59 %	0,362
pAVK	14	.	.	51,85 %	5	.	.	3,11 %	0,222
Schlaganfall/ TIA	0	.	.	0 %	6	.	.	3,73 %	0,596
Blutdruck systolisch	16	136,88	132,5	27,19	70	129,37	127,5	24,13	0,289
Blutdruck diastolisch.	16	73,81	74,00	14,20	70	71,77	70,5	15,93	0,513
Herzfrequenz	24	72,96	71,5	13,48	81	73,25	70,00	14,96	0,810

	Gruppe mit Stentversagen (n = 27)				Kontrollgruppe (n = 161)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	
<b>Grund der perkutanen Koronar- intervention</b>	27				152				0,0001
Geplanter Eingriff	15	.	.	55,56 %	23	.	.	15,13 %	
Stabile Angina	4	.	.	14,81 %	65	.	.	42,76 %	
Instabile Angina	1	.	.	3,70 %	15	.	.	9,87 %	
NSTEMI	3	.	.	11,11 %	24	.	.	15,79 %	
STEMI	4	.	.	14,81 %	25	.	.	16,45 %	
LVEF	19	51,21	55,00	3,75	148	52,78	55,00	10	
<b>Anzahl erkrankter Gefäße</b>	26				160				0,0001
1-Gefäß- erkrankung	18	.	.	69,23 %	45	.	.	28,13 %	
2-Gefäß- erkrankung	2	.	.	7,69 %	65	.	.	40,63 %	
3-Gefäß- erkrankung	6	.	.	23,08 %	50	.	.	31,25 %	

Berechnungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test/Fisher-exakter-Test bzw. mittels T-Test/Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Angegeben sind die Anzahl n und der prozentuale Anteil (%), der Mittelwert, Median, die Standardabweichung (SD) und der Interquartilsabstand (IQR).

Abkürzungen: PCI = percutaneous coronary intervention, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA = transient ischemic attack, NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction.

**Tabelle 4.3:** Auflistung der verwendeten Stentmarken

		Gruppe mit Stentversagen (n = 27)		Kontrollgruppe (n = 161)		p-Wert
		n	%	n	%	p-Wert
<b>Stentmarke</b>	<b>Hersteller</b>					< 0,0001
Xience	Abbott	5	18,52	95	59,00	
Xience Pro		14	51,85	0	0	
Biomatrix Neoflex	Biosensors	1	3,70	0	0	
Biomatrix Flex	Biosensors	0	0	6	3,73	
Biomatrix	Biosensors	1	3,70	23	14,29	
Bioflex	Biosensors	0	0	2	1,24	
Biometrix		0	0	2	1,24	
Biamatrix		0	0	1	0,62	
Taxus Express	Boston Scientific	0	0	0	0	
Promus	Boston Scientific	0	0	10	6,21	
Stentys	Stentys	0	0	5	3,11	
Resolute Integrity	Medtronic	0	0	4	2,48	
Orsiro	Biotronik	0	0	1	0,62	
synsiro	Biotronik	0	0	8	4,97	
Combo Plus SDS	OrbusNeich	2	7,41	0	0	
Combo		1	3,70	0	0	
Coroflex Isar Neo	B.Braun	2	7,41	0	0	
Cypher	Cordis	0	0	4	2,48	

Außerdem wurden die Stents, welche ein Stentversagen aufwiesen, in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppe, die eine/mehrere Stentfraktur/en aufwies, bestand aus 20 Stents, die andere Gruppe ohne Stentfrakturen aus 13 Stents. Die DES wurden hinsichtlich des Implantationsortes, Stenostyps, Prozedurdetails des Revaskularisationseingriffes und ihrer angiografischen Eigenschaften miteinander verglichen. Hier wurden dieselben statistischen Verfahren angewandt, wie bereits oben beschrieben.

Hinsichtlich des behandelten Gefäßes gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,11$ ). Die am häufigsten behandelten Gefäße waren in der Frakturgruppe mit 55 % die RCA (Right coronary artery) und in der Kontrollgruppe die RIVA mit 38,5 % (vgl. Abbildung 4.5)

Außerdem war der Ort der Stentimplantation von Interesse. Hierbei fiel auf, dass Stents mit Fraktur häufig in ISR implantiert wurden (50 %) und häufiger in Bifurkationen als die Kontrollstents (31,6 % im Vergleich zu 15,4 %). Eine Implantation mit Überlappung fand in beiden Gruppen recht häufig statt (54,5 % in der Frakturgruppe und 50 % in der Kontrollgruppe) (vgl. Abbildung 4.6).

In Tabelle 4.4 sind weitere angiografischen Details zusammengestellt.

### 4.3 Charakteristika von Stents mit und ohne Frakturen bei Stentversagen

**Tabelle 4.4:** Gegenüberstellung der beiden Untergruppen bei Stentversagen (pro Stent) in Bezug auf ihre angiografischen und prozeduralen Eigenschaften.

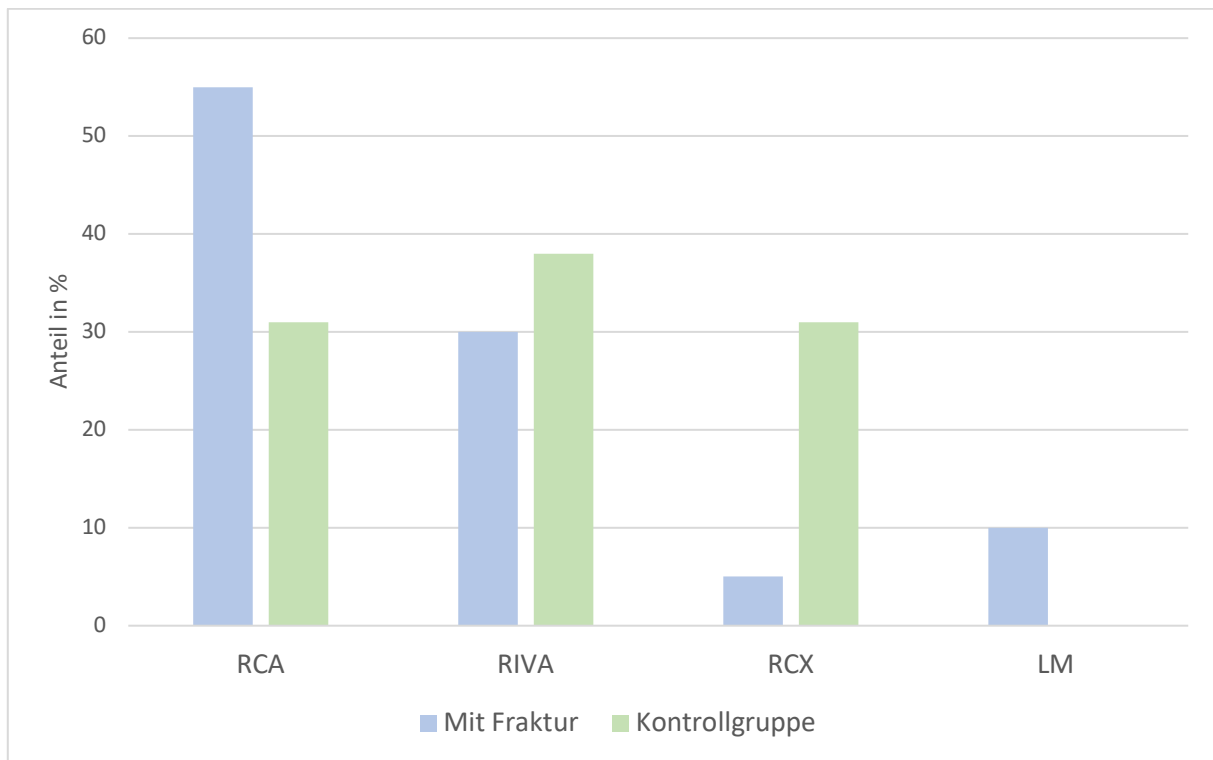
	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	
<b>Behandeltes Gefäß</b>	20	.	.	.	13	.	.	.	0,115
RCA	11	.	.	55,0 %	4	.	.	30,77 %	0,284
RIVA	6	.	.	30,0 %	5	.	.	38,46 %	0,714
RCX	1	.	.	5,0 %	4	.	.	30,77 %	0,066
LM	2	.	.	10 %	0	.	.	0 %	0,508
Proximal	7/19	.	.	36,84 %	6	.	.	46,15 %	1,000
Distal	0/19	.	.	0	0	.	.	0	.
Segmente	19	.	.	.	13	.	.	.	0,238
Segment 1	3	.	.	15,79 %	1	.	.	7,7 %	0,629
Segment 2	4	.	.	21,05 %	2	.	.	15,38 %	1,000
Segment 3	0	.	.	.	1	.	.	7,69 %	0,406
Segment 4	3	.	.	15,79 %	0	.	.	.	0,253
Segment 5	2	.	.	10,53 %	0	.	.	.	0,502
Segment 6	1	.	.	5,26 %	3	.	.	23,08 %	0,279
Segment 7	4	.	.	21,05 %	2	.	.	15,38 %	1,000
Segment 8	1	.	.	5,26 %	0	.	.	.	1,000
Segment 9	0	.	.	.	0	.	.	.	.

	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	
Segment 10	0	.	.	.	0	.	.	.	
Segment 11	1	.	.	5,26 %	2	.	.	15,38 %	0,552
Segment 12	0	.	.	.	0	.	.	.	
Segment 13	0	.	.	.	2	.	.	15,38 %	0,157
<b>ACC Typ</b>	20				13				0,399
Typ A	2	.	.	10 %	0	.	.	0 %	0,492
Typ B1	2	.	.	10 %	2	.	.	15,38 %	1,00
Typ B2	13	.	.	65 %	10	.	.	76,92 %	0,684
Typ C	0	.	.	0 %	1	.	.	7,69 %	0,433
Implantation de novo	5/19	.	.	26,3 %	4/13	.	.	30,77 %	1,00
Implantation über Thrombus	2/19	.	.	10,5 %	2/13	.	.	15,38 %	1,00
Implantation in CTO	4/19	.	.	20 %	4/13	.	.	30,77 %	0,684
Implantation mit Überlappung	6/11	.	.	54,5 %	3/6	.	.	50 %	1,00
Implantation mit Bifurkation	6/19	.	.	31,6 %	2/13	.	.	15,38 %	0,420
Instent-Restenose	10/20	.	.	50 %	3/13	.	.	23,08	0,159
<b>Prädilatation</b>	19				13				0,825
Ballondurchmesser (mm)	19	3,053	3,00	0,544	13	2,923	3,00	0,494	0,7155
Ballonlänge (mm)	19	18,42	15,0	5,67	13	18,308	15,0	6,13	0,803
Prädilatationsdruck (atm)	12	13,50	12,0	3,61	10	12,8	12,0	0	0,742
Stentdurchmesser (mm)	19	3,12	3,0	0,428	13	3,04	3,0	0,42	0,673
Stentlänge (mm)	19	22,16	18,0	8,45	13	24,69	28,0	9,57	0,514
Implantationsdruck (atm)	16	13,81	14,0	2,79	11	14,09	13,0	2,30	0,805
Residualstenose	17	4,82	0	10,0	13	11,62	0	20,0	0,818

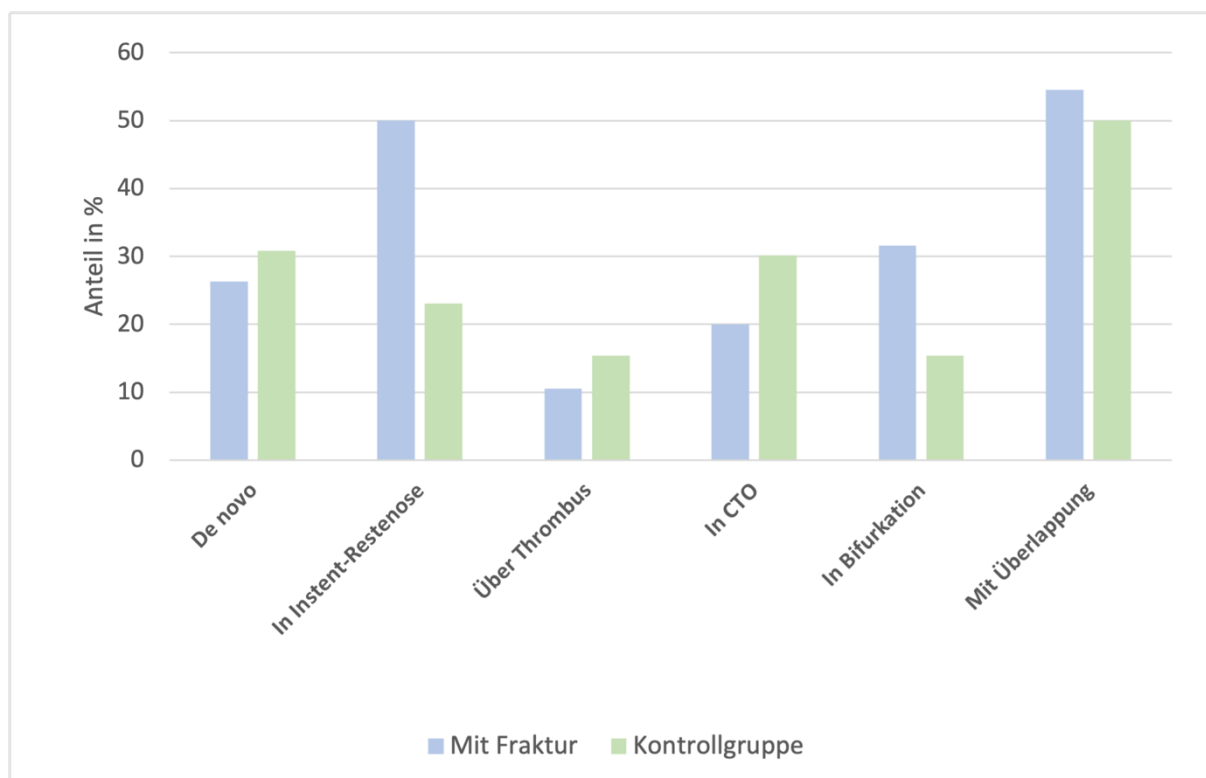
	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Median	SD/IQR/ %	
<b>Postdilatation</b>									0,673
Ballondurchmesser (mm)	13	1,15	0	3,0	10	1,05	0	1,46	0,828
Ballonlänge (mm)	13	7,31	0	16,25	10	6,20	0	8,23	0,804
Postdilations- druck (atm)	11	4,55	0	12,0	10	2,00	0	0	0,654
Endgültige Residu- alstenose	15	0,00	0,00	0,00	13	0,77	0,00	0,00	0,73
<b>P2Y12</b>	20				13				0,848
<b>Clopidogrel</b>		10	.	50 %		6	.	46,15 %	0,453
<b>Prasugrel</b>		5	.	25 %		4	.	30,77 %	1,00
<b>Ticagrelor</b>		4	.	20 %		3	.	23,08 %	1,00

Berechnungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test/Fisher-exakter-Test bzw. mittels T-Test/Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Angegeben sind die Anzahl n, der prozentuale Anteil (%), der Mittelwert, Median, die Standardabweichung (SD) und der Interquartilsabstand (IQR).

Abkürzungen: RCA = Right coronary artery, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, LM = Left main, CTO = kompletter Gefäßverschluss



**Abbildung 4.5:** Anteil behandelter Gefäße bei Patienten mit Stentversagen bei der Gruppe mit Stentfraktur und bei der Kontrollgruppe im Vergleich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,11$ ).



**Abbildung 4.6:** Implantationsorte bei Stents mit Stentversagen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 4.5 zeigt die Ergebnisse der quantitativen OCT-Analyse der beiden Untergruppen. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant in der Größe der maximalen Stentasymmetrie. Der Mittelwert der Frakturgruppe lag bei 0,33 und in der Kontrollgruppe bei 0,25. Somit war die maximale Stentasymmetrie in der Frakturgruppe um 0,08 höher als in der Vergleichsgruppe. Außerdem lag ein Unterschied bei dem Quotienten der minimalen Stent-zu Lumenfläche vor. Der Mittelwert war in der Frakturgruppe 0,55 größer als in der Vergleichsgruppe. Das bedeutet, dass die Stentfläche im Vergleich zur Lumenfläche in der Frakturgruppe größer war als in der anderen Gruppe, also besser expandiert wurde.

**Tabelle 4.5:** Quantitative OCT-Auswertung der beiden Untergruppen (pro Stent) bei Stentversagen

Auswertung pro Stent	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	
Anzahl der Streben	20	720,65	356,0	664,098	13	565,23	288,0 0	637,01	0,418
Durchschnittl. Strebenanzahl pro Querschnittsbild	20	9,27	9,40	2,02	13	9,35	9,80	1,48	1,000
Anzahl der Bilder	20	206,60	190,5 0	124,09	13	150,15	138,0 0	81,06	0,162
Länge OCT (mm)	20	26,27	24,85	10,95	13	24,68	23,90	13,01	0,507
<b>Max. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>									
Lumen	20	8,10	7,86	3,79	13	7,35	6,30	2,32	0,740
Gefäß	20	9,70	9,29	3,89	13	9,05	8,32	3,13	0,658
Stent	20	8,87	8,58	3,68	13	8,24	7,55	2,92	0,685
Max. Stent/ Lumen Fläche	20	3,06	2,59	2,09	13	3,48	3,16	1,84	0,593
Max. Plaque Burden	19	3,69	3,47	2,13	13	4,23	3,80	1,93	0,432
<b>Max. Durchmesser (mm)</b>									
Lumen	20	3,13	3,16	0,75	13	3,025	2,83	0,48	0,726
Gefäß	20	3,45	3,44	0,72	13	3,35	3,25	0,55	0,658
Stent	20	3,29	3,31	0,71	13	3,198	3,10	0,54	0,685
<b>Max. Stenose (%)</b>									
Stenosefläche	10	40,82	39,72	24,07	4	40,36	43,86	22,88	0,733
Stenosedurchmesser	10	24,69	22,37	16,58	4	23,83	25,54	14,72	0,733
<b>Min. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>									
Lumen	20	2,81	1,69	2,86	13	2,79	2,10	2,16	0,531

Auswertung <u>pro Stent</u>	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	
Gefäß	20	4,59	4,02	2,92	13	5,17	4,85	1,76	0,285
Stent	20	4,034	3,65	2,72	13	4,58	4,27	1,66	0,285
Min. Stent/Lumen Fläche	20	-0,14	0,12	0,44	13	-0,69	-0,26	1,21	0,033
Min. Plaque Burden	19	0,52	0,71	0,89	13	-0,02	0,48	1,23	0,107
<b>Min. Durchmesser (mm)</b>									
Lumen	20	1,71	1,47	0,83	13	1,78	1,64	0,64	0,531
Gefäß	20	2,31	2,26	0,72	13	2,53	2,48	0,42	0,285
Stent	20	2,16	2,16	0,71	13	2,38	2,33	0,42	0,285
<b>Min. Stenose (%)</b>									
Stenosefläche	10	4,08	8,47	14,05	4	2,88	7,83	12,73	0,539
Stenosedurchmesser	10	2,29	4,33	6,99	4	1,60	3,99	6,28	0,539
<b>Durchschnittl. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>									
Lumen	20	5,37	5,16	2,90	13	5,19	4,84	1,90	0,854
Gefäß	20	7,21	6,90	2,99	13	7,22	6,82	1,97	0,713
Stent	20	6,49	6,23	2,82	13	6,52	6,13	1,86	0,658
Durchschnittl. Stent/ Lumen Fläche	20	1,09	1,09	0,83	13	1,31	0,97	1,01	0,956
Durchschnittl. Plaque Burden	19	1,82	1,98	0,91	13	2,02	1,63	1,03	0,908
Sizing (Stent/durch- schnittl.- Lumen- durchmesser)	19	1,31	1,34	0,29	13	1,23	1,18	0,16	0,328
<b>Durchschnittl. Durchmesser (mm)</b>									
Lumen	20	2,49	2,54	0,67	13	2,50	2,47	0,47	0,854
Gefäß	20	2,95	2,92	0,61	13	2,99	2,94	0,42	0,658
Stent	20	2,79	2,77	0,61	13	2,84	2,78	0,42	0,606
<b>Durchschnittl. Stenose (%)</b>									
Stenosefläche	10	19,77	20,79	10,85	4	18,47	19,16	7,01	0,635
Stenosedurchmesser	10	11,02	11,87	6,41	4	9,93	10,29	4,01	0,635
Lumen AI > 0,3	20	16	.	80 %	13	10	.	76,92 %	0,624
Stent AI > 0,3	20	14	.	70 %	13	3	.	23,08 %	0,624
Lumen EI < 0,7	20	16	.	80 %	13	10	.	76,92 %	0,822
Stent EI < 0,7	20	13	.	65 %	13	5	.	38,46 %	0,2550

Auswertung <u>pro Stent</u>	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	
Max. Lumen- asymmetrie	19	0,45	0,50	0,156	13	0,42	0,44	0,17	0,409
Max. Stent- asymmetrie	19	0,33	0,35	0,096	13	0,25	0,24	0,12	0,038
Max. Lumen- exzentrizität	20	0,62	0,62	0,11	13	0,65	0,66	0,11	0,407
Max. Stent- exzentrizität	20	0,68	0,69	0,09	13	0,73	0,77	0,09	0,141

Berechnungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test/Fisher-exakter-Test bzw. mittels T-Test/Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Angegeben sind die Anzahl n, der prozentuale Anteil (%), der Mittelwert, Median, die Standardabweichung (SD) und der Interquartilsabstand (IQR).

Abkürzungen: AI = Asymmetrie – Index, EI = Exzentrizitäts-Index, Maximum (Max.), Minimum (Min.)

In Tabelle 4.6 sind die Ergebnisse der qualitativen OCT-Analyse dargestellt. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der häufigste qualitative Befund in der Frakturgruppe war das Vorliegen von inhomogenen Streben (60 %), gefolgt von Knoten (53,3 %). Am seltensten war in dieser Gruppe ein Vorliegen von intimaalem Kalzium und Neoatherosklerose.

In der Kontrollgruppe war ebenfalls das Vorliegen von inhomogenen Streben am häufigsten, gefolgt von PSLIA.

**Tabelle 4.6:** Ergebnisse der qualitativen OCT-Auswertung

	Fraktur (n = 20)				Keine Fraktur (n = 13)				p-Wert
	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	
Bei Stentversagen									
Mikrogefäße	1/18	.	.	5,56 %	1/10	.	.	10 %	1,00
Unbedeckte Stentstreben	4/18	.	.	22,2 %	0	.	.	0	0,265
Malappositionen	7	.	.	35 %	3	.	.	23,08 %	0,7006
Evaginationen	3/18	.	.	16,67 %	3/10	.	.	30 %	0,634
PSLIA	7	.	.	35 %	5	.	.	38,46 %	0,239
Calcium		.	.			.	.		
Kein Calcium	9	.	.	45 %	9	.	.	69,23 %	0,814
Calcium < 180°	6	.	.	30 %	0	.	.	0	0,059
Calcium > 180°	5	.	.	25 %	4	.	.	30,77 %	1,000
Intimales Calcium	1/19	.	.	5,3 %	0/10	.	.	0	1,00
Neoatherosklerose	1/19	.	.	5,3 %	0	.	.	0	1,00
Inhomogene Strebe > 90°	12	.	.	60 %	7	.	.	53,85 %	0,991
Knoten	8/15	.	.	53,3 %	3/10	.	.	30 %	0,414

#### 4.4 Prävalenz und Klassifizierung von Stentfrakturen in den beiden Gruppen

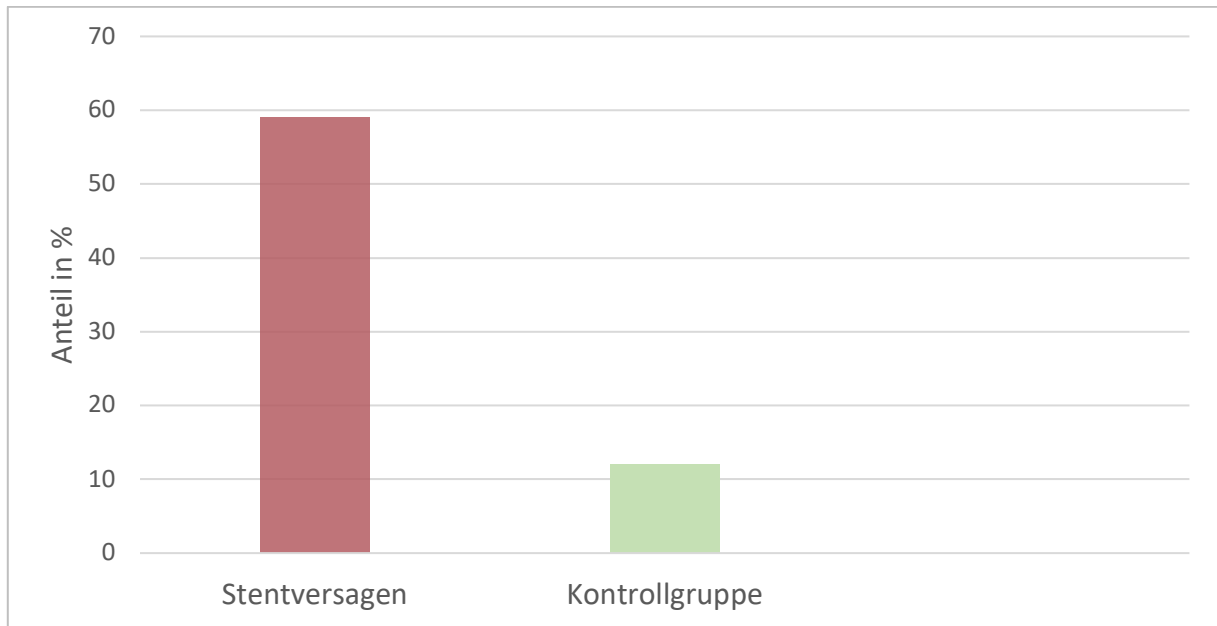
Die beiden Patientengruppen mit und ohne Stentversagen wurden hinsichtlich der Inzidenz von Stentfrakturen untersucht und verglichen. Bei Patienten, die ein Stentversagen aufwiesen, konnte in 59,3 % der Fälle auch eine Stentfraktur festgestellt werden. Bei der Kontrollgruppe betrug die Inzidenz nur 11,8 % (siehe Abbildung 4.7).

Die Gruppe mit Stentversagen wies am häufigsten Frakturtyp 3 auf, gefolgt von Typ 1. Bei der Kontrollgruppe war ebenfalls am häufigsten Typ 3 anzutreffen, gefolgt von Typ 2.

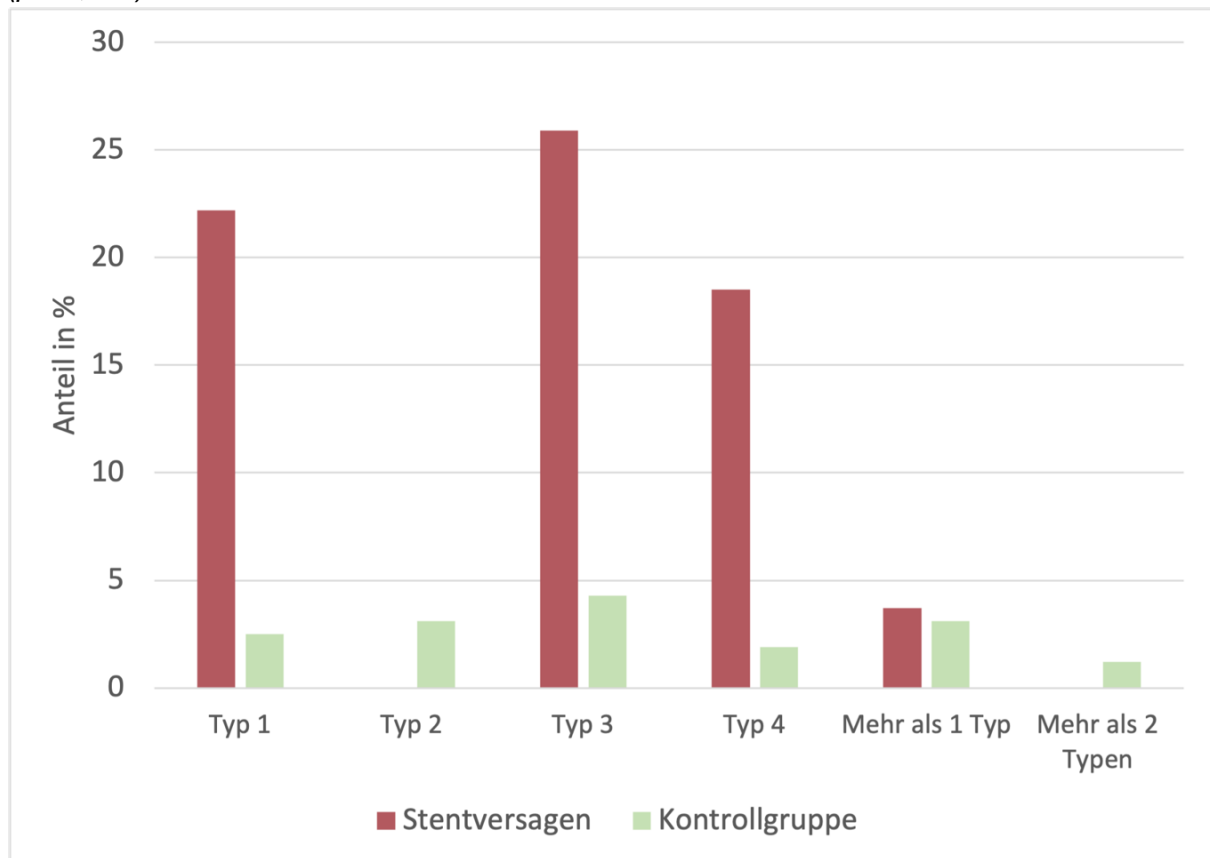
Mehr als 1 Frakturtyp trat in der Stentversagensgruppe in 3,7 % der Fälle auf und bei der Kontrollgruppe in 3,1 %. Ein Auftreten von mehr als 2 Typen war sehr selten und kam in der Stentversagensgruppe gar nicht und in der Kontrollgruppe in 1,2 % der Fälle vor.

Abbildung 4.7 zeigt grafisch das Vorkommen der verschiedenen Frakturtypen in den beiden Gruppen.

In Tabelle 4.7 sind weitere Details dargestellt.



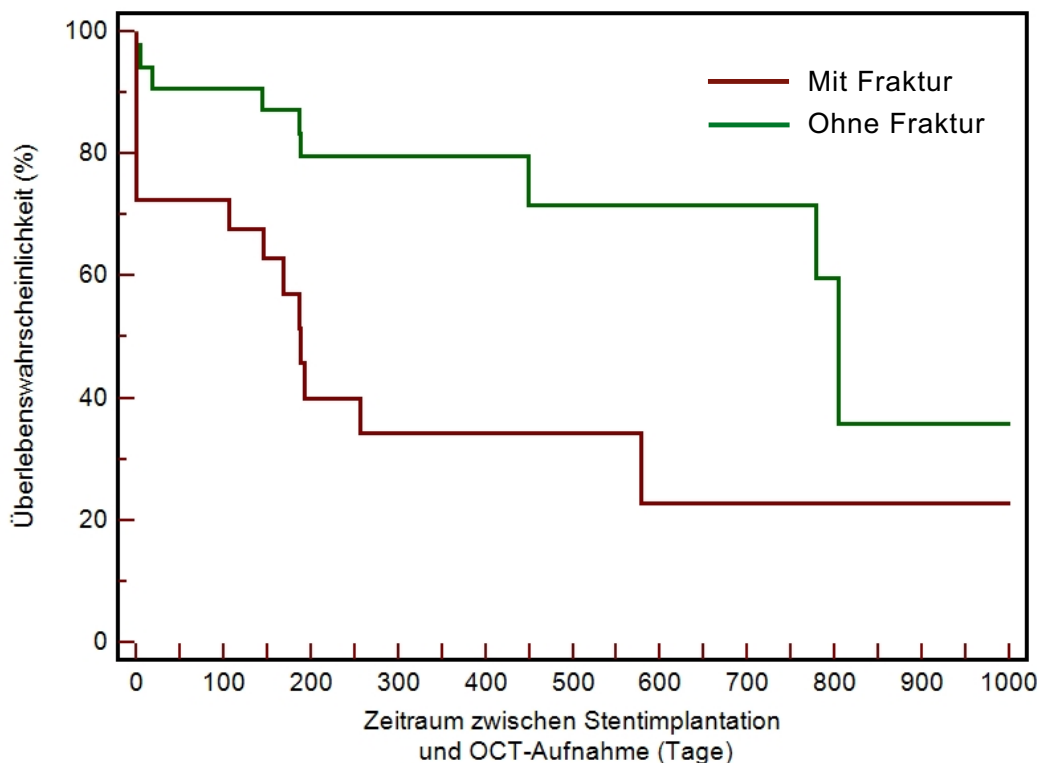
**Abbildung 4.7:** Prävalenz von Stentfrakturen. Die Gruppen unterscheiden sich höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 4.8:** Stentfrakturtypen. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) **Tabelle 4.7:** Prävalenz von Stentfrakturen und das Vorkommen der einzelnen Frakturtypen

Gruppe mit Stentversagen (n = 27)				Kontrollgruppe (n = 161)				p-Wert	
Auswertung pro Patient	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	Anzahl n	Mittel- wert	Me- dian	SD/IQR/ %	
Inzidenz von Stentfrakturen	16	.	.	59,26 %	19	.	.	11,80 %	< 0,0001
<b>Stentfrakturtypen</b>	27				161				< 0,0001
Frakturtyp 1	6	.	.	22,22 %	4	.	.	2,48 %	0,0007
Frakturtyp 2	0	.	.	0 %	5	.	.	3,11 %	1,000
Frakturtyp 3	7	.	.	25,93 %	7	.	.	4,35 %	0,0004
Frakturtyp 4	5	.	.	18,52 %	3	.	.	1,86 %	0,002
Mehr als 1 Typ	1	.	.	3,70 %	5	.	.	3,11 %	1,00
Mehr als 2 Typen	0	.	.	0 %	2	.	.	1,24 %	1,00

Abbildung 4.9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve, die die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frakturgruppe und der Gruppe ohne Fraktur bis zum Auftreten eines Stentversagens darstellt. Der wahre Zeitpunkt des Auftretens von Stentversagen lässt sich jedoch nicht genau bestimmen. Lediglich der Zeitpunkt der OCT-Aufnahme kann hier dargestellt werden. Außerdem erfolgten die Follow-up-Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, sodass hier nur eine grobe Schätzung des Auftretens des Stentversagens dargestellt werden kann. Zu sehen ist, dass in der Gruppe mit Fraktur bis zum 300. Tag, also innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation, die meisten Fälle mit Stentversagen auftreten. Ein zweiter Abfall des ereignisfreien Überlebens findet nach 600 Tagen statt, also innerhalb des 2. Jahres. In der Gruppe ohne Fraktur hingegen fällt die Kurve anfangs etwas flacher ab. Nach 300 Tagen sind noch 80 % der Stents ohne Ereignis (Vergleich der Gruppe mit Fraktur: ca. 35 %). Hier erfolgt der stärkste Abfall nach ca. 800 Tagen, also im dritten Jahr. Ab diesem Zeitpunkt sind noch 40 % der Stents ohne Ereignis (SV).



**Abbildung 4.9:** Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier. Dargestellt ist die Zeit bis zum Auftreten eines Stentversagens der Frakturgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich. Der  $p$ -Wert des Log-Rank-Tests war  $p < 0,05$ .

#### 4.5 Logistische Regressionen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf das Auftreten von Stentversagen

In der univariablen logistischen Regression wurden mögliche Einflussfaktoren auf das Entstehen von Stentversagen ermittelt. Es zeigten sich sehr viele Werte als statistisch signifikant, nicht alle sind jedoch plausibel. Beispielsweise ist der Wert „Sizing“ mit einem Odds Ratio von 800 wegen seines sehr großen Konfidenzintervalls nicht wirklich aussagekräftig. Der höchste plausible Odds Ratio (OR) (14,8) lag bei Vorhandensein von inhomogenen Streben vor. Der niedrigste OR bei der maximalen Lumenexzentrizität (0,006). Diese beiden Parameter beeinflussen somit am stärksten das Auftreten eines Stentversagens. Bei Vorliegen von sehr inhomogenen Streben ist das Risiko für die Entstehung von Stentversagen deutlich erhöht. Weiter stellen die Implantation in komplette Gefäßverschlüsse, das Vorkommen von Stentfrakturen, eine hohe Lumenasymmetrie und eine Hyperlipidämie als patientenbezogener Risikofaktor ein Risiko für die Entstehung von ST oder IST dar. Weitere Parameter und Details können Tabelle 4.8 entnommen werden.

Da viele Werte in dieser Analyse statistisch signifikant waren, wurde eine multivariable Regressionsanalyse nur mit bestimmten Variablen durchgeführt, die nach sorgfältiger Literatur-

recherche als relevant erachtet wurden. Die Analyse erfolgte getrennt für Patientencharakteristika und für stentbezogene Charakteristika. Bei den Patientencharakteristika zeigte sich keine gute Modellgüte mit einem korrigierten R-Quadrat von -0,009; das Signifikanzlevel liegt bei  $p > 0,05$ . Das Bestehen einer Hyperlipidämie erwies sich als signifikant ( $p = 0,0458$ ).

Bei den stentbezogenen Variablen betrug das korrigierte R-Quadrat 0,05, das Signifikanzlevel war  $p < 0,05$ .

Sowohl die Stentlänge als auch das Vorhandensein von sehr verkalkten Läsionen stellten signifikante Einflussfaktoren auf die Entstehung von Stentversagen dar.

**Tabelle 4.8:** Univariable logistische Regression. Die Ergebnisse wurden pro Patient berechnet und stellen mögliche Einflussfaktoren auf das Entstehen von Stentversagen dar.

	Odds-Ratio	5 %-95 % CI	p-Wert
Hyperlipidämie	4,6001	1,31–16,15	0,0172
Vorherige PCI	1,8487	0,63–5,43	0,2633
Rauchen	2,6060	0,94–7,26	0,0669
Anzahl erkrankter Gefäße	0,3438	0,17–0,71	0,0038
Fraktur pro Pat	14,4059	4,66–44,512	< 0,0001
<b>Pro Stent</b>			
Vorkommen von Stentfrakturen	13,2462	5,76–30,47	< 0,0001
Stentfrakturtypen	2,4015	1,81–3,18	< 0,0001
Implantation de novo	0,1286	0,06–0,29	< 0,0001
Implantation in CTO	14,4000	4,04–51,33	< 0,0001
Implantation mit Überlappung	2,8333	1,06–7,56	0,0374
Implantation mit Bifurkation	2,6250	1,09–6,34	0,0320
Instent-Restenose	3,9371	1,75–8,85	0,0009
<b>Prädilatation</b>			
Ballonlänge (mm)	1,1374	1,05–1,24	0,0021
Stentlänge (mm)	1,054	1,01–1,103	0,0239
Residualstenose	0,916	0,89–0,95	< 0,0001
<b>Postdilatation</b>			
Ballonlänge (mm)	1,1374	1,048–1,24	0,0021
Postdilationsdruck (atm)	0,728	0,65–0,82	< 0,0001
Endgültige Reststenose	0,7906	0,65–0,96	0,0180

	Odds-Ratio	5 %-95 % CI	p-Wert
<b>OCT-Analyse</b>			
Anzahl der Streben	0,9978	0,997–0,999	< 0,0001
Anzahl der Bilder	1,004	1–1,008	0,0518
Länge OCT (mm)	1,064	1,02–1,11	0,0024
<b>Max. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>			
Lumen	0,8429	0,74–0,96	0,0074
Max. Stent/Lumen Fläche	2,6889	1,95–3,70	< 0,0001
Max. Plaque Burden	2,4439	1,81–3,31	< 0,0001
<b>Max. Durchmesser (mm)</b>			
Lumen	0,3943	0,21–0,74	0,0041
<b>Max. Stenose (%)</b>			
Stenosefläche	1,082	1,05–1,12	< 0,0001
Stenosedurchmesser	1,1308	1,07–1,19	< 0,0001
<b>Min. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>			
Lumen	0,4765	0,37–0,62	< 0,0001
Gefäß	0,6936	0,56–0,86	0,0005
Stent	0,6776	0,54–0,85	0,0009
Min. Stent/Lumen Fläche	2,0289	1,25–3,39	0,0045
Min. Plaque Burden	1,8480	1,62–2,94	0,0094
<b>Min. Durchmesser (mm)</b>			
Lumen	0,0657	0,03–0,16	< 0,0001
Gefäß	0,1900	0,08–0,45	0,0001
Stent	0,1867	0,08–0,44	0,0001
<b>Min. Stenose (%)</b>			
Stenosefläche	1,0432	0,99–1,095	0,0915
Stenosedurchmesser	1,0931	0,99–1,21	0,0789
<b>Durchschnittl. Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>			
Lumen	0,6763	0,55–0,83	0,0001
Gefäß	0,8638	0,73–1,02	0,0782
Stent	0,8568	0,72–1,02	0,0784
Durchschnittl. Stent/Lumen Fläche	11,3496	5,06–25,45	< 0,0001

	Odds-Ratio	5 %–95 % CI	p-Wert
Durchschnittl. Plaque Burden	8,1924	3,97–16,91	< 0,0001
Sizing (Stent/durchschnittl. Lumendurchmesser)	800,1642	63,76–10041,88	< 0,0001
<b>Durchschnittl. Durchmesser (mm)</b>			
Lumen	0,1514	0,06–0,35	< 0,0001
Gefäß	0,4423	0,19–0,98	0,0457
Stent	0,4382	0,19–0,98	0,0440
<b>Durchschnittl. Stenose (%)</b>			
Stenosefläche	1,1301	1,06–1,21	0,0003
Stenosedurchmesser	1,2465	1,11–1,40	0,0002
Lumen AI > 0,3	12,9547	5,25–31,99	< 0,0001
Stent AI > 0,3	6,7575	3,03–15,08	< 0,0001
Lumen EI < 0,7	4,3953	1,82–10,60	0,0010
Stent EI < 0,7	4,2825	2,00–9,15	0,0002
Max. Lumenasymmetrie	287E+003	5561,83–14859519,22	< 0,0001
Max. Stentasymmetrie	28115,30	289,04–2734772,18	< 0,0001
Max. Lumenexzentrizität	0,0064	0,0002–0,19	0,0038
Max. Stentexzentrizität	0,0113	0,0003–0,41	0,0141
Calcium nein/</>180°	1,9405	1,20–3,13	0,0067
Inhomogene Strebe > 90°	14,7619	6,22–35,04	< 0,0001

**Tabelle 4.9:** Multivariable logistische Regression. Die Ergebnisse wurden pro Patient berechnet mit dem Vorliegen von Stentversagen als abhängige Variable

	Koeffizient	p-Wert
<b>Pro Patient</b>		
Alter > 65 Jahre	0,01526	0,7781
ACS zum Zeitpunkt der Implantation	0,02661	0,6425
Diabetes mellitus	0,00500	0,9291
LVEF < 50	-0,00980	0,8750
Hyperlipidämie	0,10713	0,0458
<b>Pro Stent</b>		
Stentlänge	0,00693	0,0304
Stark verkalkte Läsionen	0,21082	0,0079



---

## 5 Diskussion

Die Entwicklung von medikamentenbeschichteten Stents war ein großer Meilenstein in der Geschichte der interventionellen Kardiologie.

Doch trotz der enormen Verbesserungen, die diese Technologie mit sich bringt, bleibt das Problem des Stentversagens weiterhin bestehen. Bei mehr als 300 000 PCIs im Jahr stellen Stentthrombosen, Restenosen und Stentfrakturen weiterhin unerwünschte und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen dar, die es weiter zu erforschen gilt, um die Morbiditäts- und Mortalitätsrate weiter senken zu können [122].

Ziel der Studie war es zum einen, Risikofaktoren von Stentversagen (ST und ISR) zu ermitteln, zum anderen sollte die Inzidenz bzw. Prävalenz von Stentfrakturen nach Implantation eines oder mehrerer DES erhoben und die auftretenden Frakturen klassifiziert werden. Außerdem sollten Zusammenhänge mit klinischen Patientendaten, OCT-Parametern und Details des Re-vascularisationsverfahrens ermittelt werden.

Ebenfalls soll ermittelt werden, ob das Vorhandensein von Stentfrakturen bei Auftreten von Thrombose und Restenose unabhängig mit einem Stentversagen assoziiert ist.

In Kapitel 4 wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ausführlich dargestellt.

Durch eine multivariable logistische Regression konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Stentversagen signifikant häufiger eine Hyperlipidämie aufwiesen als die Patienten der Kontrollgruppe. Außerdem war die Länge des implantierten Stents sowie die Implantation in stark verkalkte Läsionen ein statistisch signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Stentversagen.

Weiter konnte gezeigt werden, dass die Stentfrakturen signifikant häufiger in der Gruppe mit Stentversagen auftraten als in der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurde Frakturtyp 3 in beiden Gruppen als häufigster Frakturtyp identifiziert.

In diesem Teil der Arbeit werden relevante Ergebnisse anhand des bestehenden Wissensstandes kritisch betrachtet und diskutiert.

## 5.1 Diskussion des Patientenkollektivs und der Methoden

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie entspricht dem durchschnittlichen Kollektiv in der Kardiologie. Es fand keine Randomisierung statt, die Entscheidung über die Durchführung einer OCT erfolgte anhand klinischer Kriterien durch den behandelnden Kardiologen.

In der vorliegenden Arbeit waren 76 % der Patienten männlich, das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre. 79 % der Patienten waren Diabetiker, 79 % wiesen eine Hypertonus auf, 67 % eine Hyperlipidämie und 36 % sind oder waren Raucher.

Die Häufigkeitsverteilungen entsprechen dem „typischen“ Patientenkollektiv in der Kardiologie und sind vergleichbar mit anderen großen Studien [277], [278], [279].

Auffallend ist jedoch, dass in dieser Arbeit deutlich mehr Patienten einen Diabetes mellitus aufwiesen als in Vergleichsstudien. Bei Arbeiten zum Thema Stentthrombosen sind bei Adriaenssens et al. ca. 25 % der Patienten Diabetiker, bei Nascimento Silva et al. ca. 39 %, bei Taniwaki et al. 21 % [278], [279], [277]. Zum Thema Restenosen sind bei Moussa et al. 38 %, Diabetiker und bei Cassese et al. 24 % und zum Thema Stentfrakturen sind es 34 %, um nur einige zu nennen [280], [281], [21]. Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK und wurde auch als Risikofaktor für Stentversagen ausgemacht [280], [5], [281]. Dies könnte eine Erklärung für die hohe Anzahl an Diabetikern in der vorliegenden Arbeit sein.

Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen der vorliegenden Arbeit ist unterschiedlich groß. Die Gruppen mit Stentversagen und Stentfraktur sind jeweils kleiner als die Kontrollgruppen. Das liegt daran, dass Stentthrombosen nur mit einer Inzidenz von ca. 2,4 % auftreten, Restenosen mit 2–10 % und Stentfrakturen mit einer Inzidenz zwischen 1 % und 20 % je nach Studie [18], [19], [235]. Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse war es nicht möglich, mit den im Rahmen der Studie zur Verfügung stehenden Patienten gleich große Gruppen zu bilden.

Der Zeitpunkt des Follow-ups war in dieser Studie nicht einheitlich. Patienten, die keine Symptome entwickelten, erhielten ein Follow-up elektiv nach 12 Monaten. Bei Patienten, die ein Stentversagen entwickelten, wurde die OCT-Untersuchung vorgezogen und einige Patienten erhielten direkt nach der Implantation eine OCT. Im Durchschnitt wurde die OCT nach 105 Tagen durchgeführt.

Um eine optimale Aussagekraft zu erhalten, wäre es von Vorteil, bei allen Patienten nach derselben Zeit die Follow-up-Untersuchung durchzuführen, was sich jedoch durch das unvorhersehbare Auftreten akuter Komplikationen nicht verwirklichen lässt. Mit Blick auf andere Studien zeigt sich, dass der Zeitpunkt des Follow-ups häufig heterogen ist. Bei Schochlow et al. wurde genauso vorgegangen wie in der vorliegenden Arbeit, bei Park et al. fand das Follow-up zwischen 6 und 12 Monaten statt, bei Kan et al. zwischen 9 und 12 Monaten [235], [236], [21].

In der vorliegenden Studie wurde als Diagnostikmethode die OCT gewählt, da sie eine 10-fach höhere Auflösung als der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) besitzt und sich so gerade im Hinblick auf die Mechanismen des Stentversagens wichtige Informationen gewinnen lassen. Bei einer ISR beispielsweise ist der ursprüngliche und finale Stentdurchmesser von Interesse, aber auch die genaue Zusammensetzung der entstandenen Plaque. Mittels OCT kann zwischen Intimahyperplasie und Neoatherosklerose unterschieden werden [262].

Stentfrakturen lassen sich angiographisch häufig nicht eindeutig diagnostizieren. An dieser Stelle ist die OCT besonders hilfreich, da die Diagnostik einer SF auch eine andere Therapiestrategie nach sich zieht [262], [282].

Zur Analyse der Pathologie von Stentthrombosen kann die OCT Hinweise zur Stentexpansion, zu Malappositionen, Stentdurchmesser und zu vielen weiteren qualitativen und quantitativen Parametern liefern. Auch Gefäßwandverletzungen durch den Stentimplantationsvorgang können dargestellt werden [9], [268].

In einer Studie von Niccoli et al. wurde der Stellenwert der OCT prospektiv verdeutlicht. Die Autoren konnten mithilfe der OCT und der dadurch erfolgten Plaquecharakterisierung eine bessere Prognoseeinschätzung und Therapiestrategie treffen [283]. In der ILUMIEN III Studie, die den Stellenwert der OCT hinsichtlich einer optimalen Stentdimensionierung untersuchte, konnte gezeigt werden, dass die OCT sicher und wirksam ist [284]. Aus diesem Grund wird die OCT inzwischen in vielen Studien unter anderem zum Thema Stentversagen genutzt [285], [278], [251], [253]. Eine wichtige Einschränkung dieser Diagnostikmethode ist die notwendige Kontrastmittelgabe. Diese limitiert bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung den Einsatz [286]. Außerdem kann es dadurch zu einer temporären Myokardischämie kommen, was den Einsatz bei hämodynamisch instabilen Patienten nur unter größter Vorsicht möglich macht [286]. Dies kann dazu geführt haben, dass diese Patientengruppen in der vorliegenden Studie weniger stark vertreten sind.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine Patientengruppe mit Stentversagen einer Kontrollgruppe gegenübergestellt und hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika, Prozedurdetails und OCT-Auswertung verglichen.

Hierbei zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass eine Hyperlipidämie bei Patienten mit Stentversagen signifikant häufiger auftritt als in der Kontrollgruppe. Außerdem bestand ein statistisch bedeutender Zusammenhang zwischen der Stentlänge und Stentversagen sowie zwischen stark verkalkten Läsionen und Stentversagen.

In einem zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Prävalenz von Stentfrakturen in einer Gruppe mit Stentversagen und einer Kontrollgruppe erhoben. Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit SV signifikant häufiger SF auftraten als in der Kontrollgruppe. Außerdem war der am häufigsten vertretene Frakturtyp der Typ 3 in beiden Gruppen. Im Setting des Stentversagens stieg die Prävalenz von Frakturtyp 3 um das 6-Fache an, die Prävalenz von Frakturtyp 4 sogar um fast das 10-Fache.

### 5.2.1 Einfluss der Patientencharakteristika auf die Entstehung von Stentversagen

Das Versagen von Koronarstents ist ein multifaktorielles Ereignis. Dieses umfasst patientenbezogene-, prozedurbedingte- und läsionsbezogene Faktoren [217], [224].

Zusammengefasst sind die wichtigsten Ursachen ISR, ST und SF und die ihnen jeweils zugrunde liegenden Pathomechanismen und Risikofaktoren [287].

In dieser Arbeit wiesen Patienten mit Stentversagen signifikant häufiger eine Hyperlipidämie auf als Patienten der Kontrollgruppe (85,19 % vs. 52,17 %). Auch in der multivariablen Analyse stellte sich die Hyperlipidämie als unabhängiger Risikofaktor für Stentversagen heraus.

In dieser Arbeit wurde Hyperlipidämie definiert als erhöhtes LDL-Cholesterin > 130 mg/dl, erhöhtes Gesamtcholesterin > 200 mg/dl oder erhöhte Triglyceride > 200 mg/dl. Eine weitere Möglichkeit war die bereits bestehende Diagnose der Hyperlipidämie bei Aufnahme.

Die Hyperlipidämie ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose [288]. Auch mit Stentversagen wird sie in Verbindung gebracht [277], [289].

Im Folgenden soll die mögliche Bedeutung einer Hyperlipidämie in der Pathogenese von ISR und ST erklärt werden.

Bei BMS treten ISR vor allem in den ersten 3–6 Monaten nach Implantation auf, bei DES können sie auch noch nach Jahren auftreten [15]. Bei der frühen ISR liegt meistens eine

Intimahyperplasie als Pathomechanismus zugrunde, bei der späten Restenose, die nach über einem Jahr auftritt, meist eine Neoatherosklerose [285].

Die PCI führt zu einer Verletzung der Gefäßwand. Bei der Ballonangioplastie kommt es dadurch bereits wenige Minuten nach der Dilatation zu einem Lumenverlust, den sogenannten elastischen Rückstellkräften „recoil“. Die Gefäßverletzung führt außerdem zu einer Entzündungsreaktion als eine Ursache der ISR [227]. Kornowski et al. stellten deswegen die Hypothese auf, dass eine antiinflammatorische Therapie die Restenoserate verringern könnte [290]. Bei der Hyperlipidämie liegen große Mengen gesättigter und ungesättigter Fettsäuren sowie Triglyceride und LDL im Blut vor. Diese werden von Makrophagen oxidiert. Durch die Entwicklung von oxidativem Stress kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, welche schließlich zu Entzündungen innerhalb des Endothels führt [288]. Diese durch Hyperlipidämie verursachte Entzündungsreaktion könnte die der ISR zugrunde liegende Entzündung weiter verstärken oder eventuell auch auslösen.

Weiter kommt es in der Pathogenese der ISR zu einer Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in die Intima und so zu einer neointimalen Hyperplasie, einer überschießenden Gefäßheilung sowie zu einem negativen arteriellen Remodeling [291], [19], [292], [293]. Durch die Implantation eines Koronarstents werden zwar die elastischen Rückstellkräfte reduziert, jedoch kommt es als Reaktion auf den Fremdkörper zu einer Aktivierung von Zellen wie Makrophagen, die Cytokine, Chemokine und andere Botenstoffe produzieren, sodass am Ende der Kaskade glatte Muskelzellen proliferieren und migrieren und durch die hyperplastische Neointima eine Restenose entsteht [293]. Diese neointimale Hyperplasie macht die Gefäßwand vulnerabel für die Retention von Lipoproteinen, wodurch eine Neoatherosklerosebildung beschleunigt wird [294].

Neoatherosklerose wurde definiert als Vorhandensein schaumiger, lipidbeladener Makrophagen in der Neointima des gestenteten Segmentes mit oder ohne Bildung nekrotischer Kerne [15]. Es kommt zu einer Ansammlung von Makrophagen, welche durch Lipidphagozytose zu Schaumzellen transformiert werden. Sie sammeln sich in der Neointima an [289]. Bei Patienten mit Hyperlipidämie lagern sich überschüssige LDL-Partikel ebenfalls in der Gefäßwand an, wodurch dieser Schritt der ISR gefördert werden könnte [295].

Die atherosklerotischen Plaques bilden sich im Gegensatz zur KHK, die jahrelang langsam fortschreitet, schon innerhalb weniger Monate. Außerdem besteht bei der ISR ein erhöhtes Risiko für Plaque-Rupturen [15]. DES, die eine antiproliferative Beschichtung aufweisen, reduzieren die elastischen Rückstellkräfte und die neointimale Hyperplasie [296].

Durch die antiproliferative Wirkung der Pharmaka resultiert jedoch paradoxerweise auch eine Hemmung der Stentstrebenreendothelialisierung, was zu einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen führt [5].

Einige Studien unterstützen das Ergebnis der hier vorliegenden Studie, dass eine Hyperlipidämie einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von ISR darstellt.

Moussa et al. untersuchten 5.100.394 Patienten, wovon 10,6 % eine ISR aufwiesen und 89,4 % nicht. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,001$ ) im Auftreten einer Hyperlipidämie. Die Gruppe mit ISR war dabei häufiger von einer Hyperlipidämie betroffen als die Kontrollgruppe [280].

Meng et al. führten eine OCT basierte Untersuchung von ISR-Läsionen an 185 Patienten durch, mit dem Ziel, Neoatherosklerose zu detektieren. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass bei LDL-C-Spiegeln  $> 100$  mg/dl signifikant häufiger Neoatherosklerose auftrat und zogen den Schluss, dass frühe ISR mit einem hohen LDL-C-Spiegel assoziiert sind und einen Risikofaktor darstellen [297].

Kuroda et al. untersuchten ebenfalls in einer OCT-Studie 314 Läsionen in DES und BMS. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass hohe LDL-Werte ein Risikofaktor für Neoatherosklerose sind und mit MACE assoziiert sind [298]. Zeng et al. stellten in ihrer Arbeit fest, dass ein hoher Nicht-HDL-Gehalt zu einer häufigeren Revaskularisation führt, woraus man schlussfolgern könnte, dass eine Hyperlipidämie das Risiko für Stentversagen erhöht [299]. Aoki et al. führen Hyperlipidämie in ihrem Review zu Mechanismen von ISR bei DES ebenfalls als patientenbezogenen Risikofaktor auf [289].

In einer Studie von Alexandescu et al., die 235 Patienten mit Angina pectoris oder akutem Koronarsyndrom mit PCI einschloss, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und ISR nachgewiesen werden [300]. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Diagnose der ISR nur angiographisch erfolgte und nicht mittels OCT. Dadurch können beispielsweise neoatherosklerotische Veränderungen nicht in demselben Maße beurteilt werden wie in der vorliegenden Arbeit mittels OCT.

Viele Studien bestätigen die günstigen Effekte einer Statineinnahme, welche zu der Standardmedikation von KHK-Patienten gehört [32]. Statine wirken lipidsenkend, antioxidativ, antithrombotisch und entzündungshemmend. Sie hemmen also viele der pathologischen Vorgänge, welche wahrscheinlich durch Hyperlipidämie auch innerhalb eines Stents verursacht werden.

Kamishirado et al. bestätigen in ihrer Arbeit zwar die Reduktion der Restenoserate durch Statine, führen das jedoch mehr auf pleiotrope Wirkungen auf die Gefäßwand als auf die Lipidsenkung zurück [301].

Die Stentthrombose ist im Gegensatz zu der ISR ein akutes, aber auch multifaktorielles Geschehen [302].

Bei den frühen ST, die meist bei BMS auftreten, liegen vor allem prozessuale Faktoren vor. Dazu zählen beispielsweise Dissektionen, Hämatome, unvollständige Stentexpansion und Stentapposition [303], [224], Stentimplantation in Bifurkationsläsionen mit verringerter Strömungsgeschwindigkeit [304] oder unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung [305]. Ein besonders wichtiger Faktor sind hämodynamische Veränderungen durch das Wachstum der Neointima [134]. Auch eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, Malignome, Diabetes mellitus und Thrombozytose sind Risikofaktoren [306].

Bei der späten und sehr späten ST geht es nicht mehr um die akuten und patientenbezogenen RF, sondern es stehen die unvollständige Endothelabdeckung, späte Arterienheilung, Fibrinpersistenz, Evaginationen, Aneurysmen und die Malapposition einzelner Streben durch stentassoziierte Faktoren im Vordergrund [307], [279], [308], [309].

In einer OCT-basierten Studie wurden als Hauptursachen der sehr späten ST in 34.5 % der Fälle Strebenmalappositionen, in 27.6 % Neoatherosklerose, in 12.1 % unbedeckte Streben und in 6.9 % Stentunterexpansion ausgemacht [278]. Bei der Neoatherosklerose, die häufiger und früher bei DES als bei BMS auftritt, stellt ein verringerter minimaler Lumendurchmesser einen Risikofaktor dar. Auch eine Diskontinuität des Stentgerüsts ist ein wichtiger Faktor, der auf einen ungünstigen Resorptionsprozess schließen lässt [310].

Vor allem bei sehr späten Stentthrombosen kommt es zu eosinophilen Infiltraten in Thromben, was wiederum zu einer sekundären Stentfehlstellung führen kann [311]. Cook et al. stellten die Hypothese auf, dass durch DES bei manchen Patienten eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ 4 ausgelöst werden könnte.

Wie bei der Restenose kommt es bei der ST durch die PCI zu einer Beschädigung der Gefäßwand und durch die antiproliferativen Medikamente im DES zusätzlich zu einer verzögerten Heilung und Fibrinpersistenz [312]. Durch das Offenliegen der thrombogenen Oberfläche kann eine Adhäsion von Thrombozyten durch eine Aktivierung der Gerinnungskaskade stattfinden [313]. Die Thrombozyten heften sich jedoch nicht nur an der Gefäßwand an, sondern vor allem an der Stentoberfläche. Fibrin und die Aktivierung der Gerinnungskaskade stabilisieren anfangs den entstandenen Thrombus. Im Verlauf kann es jedoch zu einer Plaqueruptur mit nachfolgendem Myokardinfarkt kommen [313].

Bei der Hyperlipidämie werden Thrombozyten durch oxidiertes LDL aktiviert und so die Thrombosebildung ebenfalls begünstigt [314]. Außerdem wird das Gerinnungssystem durch bestimmte Transmembranrezeptoren bei Hyperlipidämie aktiviert [295].

Eine weitere Rolle, so Helkin et al., spielt eine Verletzung der Endothelzellen durch hohe Konzentrationen von LDL und oxidiertem LDL. Dadurch kommt es zu einer Migration von glatten Muskelzellen, zur Adhäsion von Monozyten und ebenfalls wieder zur Thrombozytenaktivierung [315].

Bei der ST ist schließlich eine neointimale Ruptur durch eine fortgeschrittene Neoatherosklerose möglich, die zu sehr späten thrombotischen Ereignissen beitragen kann [297].

Wahrscheinlich ist auch eine chronische Entzündungsreaktion, eventuell durch das Polymer, die Metallstreben oder das Pharmakon des Stents verursacht, für die Bildung von ST mitverantwortlich [316], [317], [318].

Durch die Hyperlipidämie kann diese Entzündungsreaktion, wie bereits weiter oben bei ISR beschrieben, verstärkt werden. Auch die Adhäsion von Thrombozyten und Fibrin wird erleichtert und die Thrombosebildung wird begünstigt [311].

Dadurch bleiben die Stentstreben unbedeckt. In einer Studie von Finn et al. war das Verhältnis unbedeckter Streben zur Gesamtanzahl der Streben der beste Prädiktor für die Entwicklung einer späten ST [307]. Neointimales Wachstum innerhalb des Stents, 30 Tage nach Implantation, wurde als Erfolgsparameter gewertet [319].

Einige Studien unterstützen das Ergebnis der hier vorliegenden Studie, dass Hyperlipidämie auch einen Risikofaktor für die Entstehung von ST darstellt.

In einer Studie von Noaman et al. wurden Patienten mit STEMI untersucht. Es fiel auf, dass Patienten, die wegen einer ST einen STEMI erlitten, öfter eine Hyperlipidämie aufwiesen als in der Kontrollgruppe [320].

Nascimento Silva et al., die 2535 Patienten mit PCI untersuchten, konnten ebenfalls die Hyperlipidämie als starken Prädiktor für eine ST ausmachen ( $p = 0,002$ , OR 2,84) [277]. Adriaenssens et al. bestätigen in ihrer OCT-basierten Studie als eine der Ursachen für ST die Neoatherosklerose, welche wie oben beschrieben durch Hyperlipidämie verstärkt werden kann [279].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hyperlipidämie als Prädiktor sowohl für die ISR als auch für die ST erklärbar ist und dass einige Studien dieses Ergebnis unterstützen. Da gerade in der westlichen Welt sehr viele Patienten eine Hyperlipidämie aufweisen, sollte dieser Zusammenhang jedem behandelnden Arzt bewusst sein. Denn mit einer adäquaten Therapie, wie beispielsweise einem Statin, lässt sich dieser Risikofaktor für ein Stentversagen verringern. Die Therapie mit Statinen stellt bereits einen Grundpfeiler der KHK-Therapie dar. Um einer Hyperlipidämie entgegenzuwirken, werden in den Europäischen Leitlinien zu Lipiden 2019 für Patienten mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse LDL-C-Werte unter 55 mg/dl empfohlen. Bei hohem Risiko Werte von unter 70 mg/dl. Neu aufgenommen wurde

die Patientengruppe mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen bei ausgeschöpfter Statintherapie. Hier sind Werte unter 40 mg/dl anzustreben [321]. Um den Zielwert zu erreichen, kann wenn nötig Ezetimib oder ein PCSK9-Inhibitor ergänzt werden [32]. Ridker et al. beschreiben den entzündungshemmenden Effekt von Statinen. Sie stellten außerdem fest, dass ein Ziel-CRP-Wert von unter 2 mg/l unter Statintherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse verursachte [322]. Nissen et al. zeigten, dass die Senkung von CRP und LDL-Cholesterin zwei unabhängige Resultate der Statinwirkung sind [323].

Durch die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass Statine nicht nur zur Therapie der KHK, sondern auch als Prophylaxe eines Stentversagens bedeutend sind. Es müssen jedoch weitere Studien folgen, um die Pathophysiologie bei Hyperlipidämie und Stentversagen noch besser zu verstehen.

Erstaunlicherweise stellten sich in der vorliegenden Arbeit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie nicht als signifikante Risikofaktoren heraus. Die arterielle Hypertonie war zwar in der Gruppe mit SV häufiger vertreten (88,89 % vs. 77,02 %), es konnte jedoch kein statistisch bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,25$ ). Auch ein kleines Gefäß und eine lange Läsion stellten sich nicht als signifikante Risikofaktoren für SV dar.

Dies könnte an der sehr geringen Fallzahl der SV-Gruppe liegen (27 Patienten) oder an dem insgesamt recht kleinen Patientenkollektiv.

### **5.2.2 Charakteristika von Stents mit und ohne Frakturen bei Stentversagen**

In der multivariablen Analyse stellte sich die Stentlänge als unabhängiger Prädiktor für eine Stentfraktur bei Stentversagen heraus ( $p = 0,0304$ ).

Bei langen Stents erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen bei der Interaktion zwischen Metall und Arterie, denn es ist ein größerer Abschnitt der Arterie der Stentoberfläche ausgesetzt. Auch die Verletzung der Gefäßwand, die unweigerlich durch den Implantationsvorgang verursacht wird, entsteht über einen größeren Abschnitt. Somit bildet sich eine größere Entzündungsfläche, was ein Risiko sowohl für ISR als auch für ST darstellt [135], [316]. An den entzündeten Gefäßsegmenten kann die Gefäßheilung nur unvollständig erfolgen und ein Stimulus für die Bildung von ST entsteht [312].

Weiter könnte es durch die langstreckige Endothelverletzung zu einer ausgeprägteren neointimalen Hyperplasie kommen, welche ebenfalls einen Pathomechanismus von ISR und ST darstellt [9].

Ein weiteres Problem bei besonders langen Stents ist die schwierigere Entfaltung des Stents. Dadurch kommt es an Stellen mit schlecht applizierten Stentstreben zu einer pathologischen Scherbelastung. Dies erhöht das Risiko von ST [312]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Stentexpansion in einem umgekehrten Verhältnis zur Stentlänge steht, also je länger der Stent, desto weniger gut expandiert er [225].

Eine Vielzahl von Studien bestätigen das Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

Mauri et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Stentlänge und ISR bei 4585 Patienten. Diese multizentrische Studie kam zu dem Ergebnis, dass sehr lange Stents das Risiko einer ISR signifikant erhöhen [324]. De Feyter et al. bestätigten die Stentlänge als starken Prädiktor einer 6-Monats-Restenose; zu demselben Ergebnis kamen Goto et al. Längere Stents verursachten mehr Restenosen [325], [326].

In einer anderen Studie wurden 725 Patienten und 1090 Läsionen untersucht. Hier wurde ein langes gestentetes Segment als unabhängiger Prädiktor für eine Restenose eingestuft [327].

Casses et al. stellten in ihrer Studie mit 12094 Patienten fest, dass für die Entwicklung einer ISR jede Zunahme der Stentlänge um 10 mm einen Risikofaktor darstellt. Dies wurde durch eine Studie von Génèreux et al. auch für ST beschrieben [281], [328]. Eine andere Studie konnte eine Stentlänge von über 40 mm als Prädiktor für eine ISR festmachen [329]. Joner et al. beschreiben in ihrer Autopsiestudie ebenfalls, dass die ST-Gefahr mit der Stentlänge zusammenhängt und sie beschreiben einen langen Stent als Hochrisiko-Situation [312].

Cutlip et al. und Moreno et al. bestätigen diese Ergebnisse ebenfalls [221], [330].

Auch Stentfrakturen wurden mit langen Stents in Verbindung gebracht. Die höheren radialen Kräfte, die vor allem im mittleren Teil des Stents herrschen, könnten bei der Entstehung von SF eine Rolle spielen. Diese hohen Kräfte führen zu Strebenbrüchen, vor allem wenn der Stent in verkalkte Läsionen oder gewundene Gefäße implantiert wird [232]. Nakazawa et al. beschreiben in ihrer Autopsiestudie ebenfalls Frakturen, die im mittleren Teil des Stents lokalisiert waren. Bei Stents mit 25 mm Länge waren die Frakturen dann Richtung proximal verschoben [237]. Bei Chung et al. wurden SF bei einer mittleren Stentlänge von 49 mm beobachtet [24].

Doi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem Typ 1-Frakturen, welche früh nach der Implantation auftreten, mit der Stentlänge assoziiert sind [22]. Giri et al. und Kan et al. beschreiben eine Stentlänge von über 25 mm als unabhängigen Prädiktor einer SF [331], [21].

In einer Studie mit 364 Läsionen und einer geplanten Koronarangiographie nach 6–9 Monaten, konnte die Stentlänge als unabhängiger Risikofaktor für Stentfrakturen bestätigt werden. In dieser Studie nahm das Risiko einer Fraktur pro 1 mm Stentlänge zu [332].

In einer weiteren Studie mit 169 untersuchten Läsionen wurde die totale Stentlänge ebenfalls als Risikofaktor für Stentfrakturen beschrieben, ebenso bei einer anderen Studie mit 28 frakturierten Stents [333], [236]. Auch Umeda et al., die 430 Läsionen untersuchten, bestätigten das Ergebnis, ebenso Yang et al. und Ino et al. mit 302 Läsionen und Sirolimus-eluting-Stents [334],[335]. Aoki et al., die die SF als mögliche Ursache für eine ISR untersuchten, konnten auch die implantierte Stentlänge als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von SF identifizieren [241].

Eine andere Studie untersuchte das Auftreten von SF bei Patienten mit mittelschwerer Koronarer Herzerkrankung. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit klinisch gemeldeten Frakturen viel komplexere Läsionen aufwiesen, unter anderem eine Läsionslänge von über 20 mm [239].

Lee et al., betonen jedoch, dass in ihrer Studie Frakturen nicht nur auf lange Stents beschränkt blieben, sondern auch Stents mit 18 mm und kürzer betroffen waren [336]. Die Inzidenz akuter ST war in der Studie von Kobayashi et al. ebenfalls erhöht und die Autoren empfehlen die sorgfältige Nachbeobachtung für 24 Stunden bei Patienten mit langen Stents und langen gestenteten Segmenten [327].

Die vorgestellten Studien bestätigen unser Ergebnis, dass die Stentlänge einen Risikofaktor für die Entstehung von Stentversagen darstellt.

Es sollte deshalb bei der Stentimplantation darauf geachtet werden, nicht zu lange Stents zu verwenden, wenn dies nicht unbedingt notwendig ist. Und Patienten, die trotzdem mit langen Stents versorgt werden müssen, sollten sorgfältig nachbeobachtet werden, um Zeichen eines Stentversagens frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

In der multivariablen Analyse war außerdem die Implantation in stark verkalkte Läsionen ein unabhängiger Prädiktor für Stentversagen ( $p = 0,0079$ ).

Stark verkalkte Läsionen wurden definiert als Vorliegen von Calcium  $> 180^\circ$ .

Der Kalk kann sich sowohl in der Intima innerhalb der atherosklerotischen Plaque anlagern oder aber in der Media innerhalb der Gefäßmuskulatur [337]. Er erschwert oder verhindert die korrekte Implantation und Expansion des Stents. Schon bei der Prädilatation kann es zu Problemen kommen. Dies führt häufig zu einem nicht ganz optimalen Ergebnis und somit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Stentversagen [337]. Auch andere Komplikationen wie Koronarperforation und Stentverlust können auftreten. Verkalkte Läsionen gehen mit einer höheren Mortalitätsrate und Reinterventionsrate einher [337]. Wiemer et al. konnten zeigen, dass es bei Implantation in verkalkte Läsionen zu erheblichen Schäden in der Oberfläche des Stents kommen kann. Kratzer können zum Verlust der Medikamentenbeschichtung während der Implantation führen [338]. Kalk innerhalb des Stents und der lipidbeladenen Neointima

wurden in der Arbeit von Yonetsu et al. als Neoatherosklerose, einer Ursache der ISR und ST, bezeichnet [339].

Einige Studien konnten das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Die randomisierten Studien TWENTE und DUTCH untersuchten 1779 Patienten mit ACS hinsichtlich des 2-Jahres-Ergebnisses. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem ACS und stark verkalkten Läsionen, die mit einem DES der neuen Generation behandelt worden waren, eine höhere Zielgefäßrevaskularisationsrate aufwiesen und insgesamt ein höheres Ereignisrisiko hatten [337].

In einem State-of-the-art-Paper von Dangas et al. werden kalzifizierte Läsionen als Prädiktoren für ISR aufgeführt [340].

Bei einer OCT-Studie, bei der 143 ISR-Läsionen mit einem DES behandelt wurden, war das Ziel die Ausdehnung eines neu implantierten Stents nach ISR zu analysieren. Es zeigte sich, dass ein Kalziumwinkel von  $> 180^\circ$  und eine Kalziumdicke  $> 0,5$  mm unabhängige Prädiktoren für eine Unterexpansion des Stents nach ISR sind [341]. In der REAL-ST-Multicenterstudie fanden die Autoren heraus, dass stark kalzifizierte Läsionen Risikofaktoren für frühe und späte ST darstellen [342].

In einer IVUS basierten Studie, die sehr späte ST untersuchte, wiesen durch sehr stark verkalkte Läsionen mit einem Kalziumbogen von  $360^\circ$  einige Patienten eine Stentunterexpansion auf [225]. Eine Studie von Lee et al. untersuchte 1072 Patienten mittels Multidetektor-Computertomographie und mittels Koronarangiographie nach Implantation eines DES. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass ein hoher Koronarkalk-Score zwar kein direkter Hinweis auf eine starke Verkalkung des zu behandelnden Gefäßabschnittes ist, dass dieser Abschnitt jedoch besonders sorgfältig auf die Prozedur vorbereitet werden sollte [343]. Nascimento Silva et al. konnten einen Zusammenhang zwischen kalzifizierten Läsionen und ST nicht bestätigen. Diese Studie wurde jedoch nur mit einer Koronarangiographie und ohne IVUS oder OCT durchgeführt, was zu einer schlechteren Detektion von Kalk geführt haben könnte. Dangas et al. weisen in ihrem Paper ebenfalls darauf hin, dass eine Stentunterexpansion, die auf verkalkte Läsionen hindeuten kann, in einer Angiographie oft nicht zu sehen ist [340].

Auch für Stentfrakturen wurde ein Zusammenhang mit kalzifizierten Läsionen untersucht.

In einer Autopsiestudie untersuchten die Autoren 18 Stents mit Stentfrakturen auf Risikofaktoren. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Stentfrakturen in komplexen Läsionen häufig mit diffuser Verkalkung auftreten [344]. Auch Kuramitsu et al. und Popma et al. konnten einen hohen Calciumgehalt als unabhängigen Prädiktor für SF bestätigen [345], [239].

Da das Vorliegen von kalzifizierten Läsionen noch immer eine große Herausforderung darstellt und zu einer deutlich höheren Komplikationsrate führt, ist es wichtig, das Vorhandensein solcher Läsionen mit geeigneten Diagnostikmethoden rechtzeitig zu erkennen, zu charakterisieren und mit geeigneten Mitteln zu behandeln [346]. Hierfür wurden bereits einige Verfahren entwickelt, wie beispielsweise die Rotablation.

### **5.2.3 Prävalenz und Klassifizierung von Stentfrakturen in den beiden Gruppen**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz von Stentfrakturen erhoben. Dabei wurde das Auftreten von Frakturen zwischen der Patientengruppe mit SV und der Kontrollgruppe verglichen.

Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe mit Stentversagen 59,26 % der Patienten von einer Stentfraktur betroffen sind, wohingegen es in der Kontrollgruppe nur 11,8 % sind. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). In der univariablen logistischen Regression waren SF mit einem Stentversagen assoziiert und zwar mit einer OR von 14,4 (95 %CI 4,66–44,51,  $p < 0,0001$ , siehe Tabelle 4.8).

Des Weiteren wurden SF anhand einer bereits publizierten Studie in vier Klassen eingeteilt und das Vorkommen der einzelnen Frakturtypen analysiert. Sowohl in der Gruppe mit SV als auch in der KG ist der häufigste Frakturtyp Typ 3.

Die in der Literatur zu findenden Klassifizierungen sind abhängig von den verwendeten Diagnostikmethoden.

Lee et al. stuften 2007 in ihrer Studie mittels Koronarangiographie Stentfrakturen als gering, mittelschwer und schwer ein [336]. In einer anderen Studie von Lee et al. wurden drei Frakturtypen mittels Fluoroskopie unterteilt: Avulsion, Kollaps und partielle SF [347]. Auch andere Studien unterteilten in drei Frakturtypen oder sogar nur in partielle oder komplette Strebenfrakturen [24], [335].

Die verwendeten Diagnostikmethoden Koronarangiographie und Fluoroskopie sind beide hinsichtlich der räumlichen Auflösung im Vergleich zu der OCT limitiert. Strebenfrakturen lassen sich somit nicht detailliert genug darstellen [264], [348].

In der Autopsiestudie von Nakazawa et al. wurden Frakturen mithilfe von Lichtmikroskopie in fünf Typen eingeteilt (vgl. Tabelle 2.7).

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Diagnostik von Stentfrakturen die OCT verwendet. Es wurde eine Unterteilung in vier Typen vorgenommen, angelehnt an eine bereits publizierte Arbeit von Schochlow et al. und Gori et al. [308], [235].

Typ 1 ist definiert als das Vorhandensein einer einzelnen Strebenfraktur. Typ 2 beinhaltet mehrere Strebenfrakturen ohne Deformierung, Typ 3 weist Deformierungen auf und Typ 4 zeigt eine komplette transversale Stentfraktur mit Divergenz der Fragmente. Durch die hochauflösende OCT lassen sich die einzelnen Frakturtypen gut voneinander unterscheiden.

In der vorliegenden Studie war der häufigste Frakturtyp in beiden Gruppen Typ 3. In einer vorhergehenden Studie war der am häufigsten vorliegende Frakturtyp ebenfalls Typ 3 zusammen mit Typ 4 [21].

Einige Studien beschreiben ein häufigeres Vorkommen von SV bei vollständigen Stentfrakturen. Beispielsweise stellten Popma et al. in ihrer Studie fest, dass isolierte Strebenfrakturen keine unerwünschten Ereignisse auslösen, wohingegen Frakturen mit vollständiger Ablösung des Stents deutlich schwerwiegender sind. Es waren mehr TLR bei höhergradigen Frakturen notwendig [239]. Nakazawa et al. stellten fest, dass der Grad der SF mit dem Outcome und der Schwere der Komplikationen assoziiert ist. SF Grad eins bis vier hatten in dieser Studie keine wesentliche Auswirkung auf das Outcome, wohingegen Grad fünf mit ST einherging [237], [275]. Kan et al. stellten eine erhöhte ISR-Prävalenz bei Typ 2 bis 4 Frakturen fest [21]. Schochlow und Gori et al. stellten eine 10-fach höhere Prävalenz des höchstgradigen Frakturtyps bei Stentversagen fest im Vergleich zu Kontrollstents [235].

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Frakturtypen 2, 3 und 4 häufiger zu einer symptomatischen ISR führen, wohingegen Typ 1 meist asymptomatisch verläuft [21]. Auch in einer weiteren Studie waren höhergradige Frakturen häufiger mit pathologischen Befunden an den Stellen der Fraktur verbunden [237].

In anderen Studien war, wie in der vorliegenden Arbeit, nicht der höchstgradige Frakturtyp 4, sondern Frakturtyp 3 am häufigsten mit SV assoziiert. Bei Lee et al. war beispielsweise Frakturtyp 3 am häufigsten von einer Restenose betroffen, Frakturtyp 1 und 2 sind den Autoren nach schwerer zu diagnostizieren [260]. Auch in einer anderen Studie führten partielle Stentfrakturen zu einer höheren Rate an ISR als vollständige SF [257].

Es ist zu empfehlen, dass ISR nach DES-Implantation sorgfältig auf das Vorhandensein von SF untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit deutet die hohe Prävalenz von SF in der Gruppe mit SV ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Fraktur und ISR und ST hin.

Hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz von SF variieren die Angaben in der Literatur stark. Die Zahlen gehen von knapp 1 % bis über 20 % [24], [21].

Verschiedene Faktoren können dazu führen, dass die Inzidenz-Angaben so weit auseinanderliegen. Dazu gehört, dass keine einheitliche Definition für SF von den Autoren verwendet wurde.

Während einige Autoren nur eine komplette Separation der Segmente als SF werteten [241], wurden bei anderen auch partielle Separationen mit eingeschlossen [332]. Auch verschiedene Follow-up-Zeiten spielen eine Rolle. Die meisten Autoren führten nach 6–9 Monaten eine Untersuchung durch [349],[335],[345]. Bei Lee et al. lag der Median hingegen beispielsweise bei 226 Tagen [336]. Die hohe Inzidenz in der oben erwähnten Autopsiestudie, die deutlich höher ist als in den meisten klinischen Studien, legt nahe, dass viele SF asymptomatisch verlaufen. Dies könnte ebenfalls dazu beitragen, dass Frakturen oft nicht detektiert werden [238].

Außerdem spielen die verwendeten Diagnostikmethoden eine Rolle. Denn manche Bildgebungsverfahren stellen SF besser und manche schlechter dar [350]. Es ist zum Beispiel möglich, dass einige SF in der Angiographie nicht als Ursache der vorhandenen ST oder Restenose identifiziert werden [238], womit die tatsächliche Inzidenz unterschätzt werden könnte. Einige Studien verwendeten die Angiographie [239], [242], andere Intravaskulären Ultraschall (IVUS) zur Bestätigung bei Verdacht auf Frakturen [241], wieder andere die optische Kohärenztomographie (OCT) [235]. Des Weiteren ist die Auswahl des Patientenkollektivs wichtig. Studien, die nur Patienten einschlossen, die bereits ein Stentversagen aufwiesen, gehen folglich mit einer potenziell erhöhten Inzidenz einher [349].

Auch die Art des Stenttyps ist bedeutend. DES gehen mit einer höheren Inzidenz einher als BMS, bei denen nur vereinzelte Fälle von Frakturen in einem Saphenusvenentransplantat berichtet wurden [351]. Eventuell könnten sie aufgrund des starken neointimalen Wachstums auch eher übersehen werden [244]. Die höchste Inzidenz generell liegt bei Cypher Stents. Bei Shaik et al. waren 23,9 % der Sirolimus-eluting-Stents (SES) betroffen und 9 % der Paclitaxel-eluting-Stents (PES). Eine Erklärung dafür könnte das starre Gerüst der DES der ersten Generation sein, das ihn anfälliger für Frakturen macht [349]. Die Implantationstechnik und Gefäßmerkmale sind ebenfalls relevant [348].

Einige Autoren geben an, dass die Inzidenz von SF mit der Zeit zunimmt [21]. In einer Studie von Schochlow und Gori et al. wurde direkt nach der Implantation eine Inzidenz von 8 % erfasst, welche nach einem Jahr auf über 30 % anstieg. In einer Gruppe von Patienten mit Restenose oder ST stieg die Zahl der SF um das Dreifache an [235].

Tabelle 5.1 zeigt eine Auswahl von Arbeiten, die die Inzidenz von SF erhoben haben. Es fällt auf, dass ein Großteil der Autoren DES der ersten Generation untersucht hat und dass Definition der SF und Zeitpunkt der Untersuchung sich teils stark unterscheiden.

**Tabelle 5.1:** Inzidenz von SF in der Literatur.

Paper	Stent- typ	Definition SF	Inzidenz pro Stent [%]
Lemos et al. 2003 [352]	SES	Fehlen von Streben	3,3 (p. Pat.)
Lee et al. 2007 [336]	SES	Komplette und partielle Separation der Segmente	1,9
Lee et al. 2007 [347]	SES	Komplette und partielle Separation der Segmente	2,7
Aoki et al. 2007 [241]	SES	Komplette Separation	3,1
Okumura et al. 2007 [333]	SES	Fehlen von Streben, Diskontinuität	2,4
Shaik et al. 2008 [349]	SES+ PES	Komplette Separation der Segmente. Nur Pat. mit IRS	18,6
Chung et al. 2008[24]	SES	Unterbrechung der Strebenverbindung	0,84
Yamada et al. 2008 [246]	SES	Stentbiegung mit Abtrennung der Streben	3,1
Ino et al. 2009 [332]	SES	Komplette und partielle Separation	4,9
Umeda et al. 2009 [335]	SES	Komplette und partielle Separation	7,7
Nakazawa et al. 2009 [275]	DES	Komplette Separation der Streben	29
Yang et al. 2009 [334]	SES	Komplette Separation der Segmente	
Popma et al. 2009 [239]	SES	Komplette und partielle Separation	1,3
Kim et al. 2009 [242]	SES+P ES	Komplette und partielle Separation	1,7
Chakravarty et al. 2010 Metaanalyse [256]	SES	Komplette und partielle Separation	4,0
Umeda et al. 2011[255]	SES	Komplette und partielle Separation	8,0
Park et al. 2011[236]	SES+ PES	Komplette und partielle Separation	0,89 0,09
Kuramitsu et al. 2012 [345]	EES	Komplette und partielle Separation	2,9
Kashiwagi et al. 2012 [251]	SES	Fehlen von Stentstreben	12,7

Paper	Stent- typ	Definition SF	Inzidenz pro Stent [%]
Kan et al. 2016 [21]	DES n. n. b	Komplette und partielle Separation	12,3,0
Ohya et al. 2016 [353]	DES +P ES	Nach Academic Research Consortium definitions	4,2
Chung et al. 2016 [240]	DES 1. Gen	Komplette und partielle Separation	8,1
	DES 2. Gen	Komplette und partielle Separation	11,3
Schochlow et al. 2021	DES 2. Gen	Komplette und partielle Separation. 4 Muster	8,2
			30,8

*n. n. b = nicht näher bezeichnet.*

Die bisherigen Arbeiten betrachteten jedoch nur die SF-Rate im gesamten Patientenkollektiv und nicht speziell die Patienten mit SV im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, so wie es in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde.

Die Prävalenz der SF von 11,8 % in der Kontrollgruppe dieser Studie scheint plausibel zu sein. Die SF fielen als Zufallsbefund bei elektiv geplanten Kontrolluntersuchungen auf.

Sie kann durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden.

Eine Koronare CT-Angiographie-Studie von Chung et al. konnte eine Inzidenz von 11,3 % in DES der 2. Generation erheben. Die Autoren schlossen 374 Patienten mit wiederkehrender Angina pectoris und 535 DES der ersten und zweiten Generation ein. Anschließend analysierten die Autoren die Auswirkungen der SF und zogen den Schluss, dass bei ihnen nur in 6 % der Fälle ISR auftraten und somit SF nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren [240]. In der Studie von Schochlow und Gori et al. betrug die Prävalenz 11,4 % [235]. In einer OCT-Studie zum Thema SF und Neointimahyperplasie bei Sirolimus eluting Stents wurden 110 Stents analysiert. Es wurden SF bei 12,7 % der implantierten Stents gefunden, welche eine höhere binäre ISR-Rate und Durchmesserstenose aufwiesen [251]. In einer prospektiven Angiographiestudie von Kan et al. wurde bei 12,3 % der Patienten eine SF festgestellt. Die SF gingen mit einer erhöhten Rate an ISR (42,1 %), ST (4,6 %) und TLR (24,8 %) einher [21].

Bei Kuramitsu et al. wiesen nur 3,9 % der Patienten mit Everolimus-eluting-Stent eine SF auf. Diese Zahl ist deutlich geringer als in der vorliegenden Studie. Dies könnte daran liegen, dass

die Studie mittels Angiographie und Fluoroskopie/IVUS durchgeführt wurde. Durch die schlechtere räumliche Auflösung als bei der OCT ist es möglich, dass SF übersehen wurden.

Es gibt bisher jedoch noch keine vergleichbare Arbeit, die die Prävalenz von SF bei Vorliegen von ISR oder ST untersuchte.

Die Prävalenz von 59,26 % in der Gruppe mit nachgewiesenem SV in dieser Arbeit ist überraschend hoch. Da SF jedoch schon oft mit SV in Verbindung gebracht wurden und als eine der Ursachen mehrfach beschrieben wurden, ist es vorstellbar, dass SF im Setting des SV bisher oft nicht identifiziert wurden.

Die Ursachen von SF sind multifaktoriell und die Risikofaktoren lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen: die Beschaffenheit des Stents, die Charakteristika der Läsion, prozedurale Faktoren und patientenbezogene Risikofaktoren [23]. Die meisten Studien untersuchten die Risikofaktoren von medikamentenfreisetzenden Stents, da das Vorkommen in BMS recht selten ist. Grund hierfür könnte die vermehrte Neointimaproliferation sein, die den Bare Metal Stent schützt, die aber etwaige SF in der Bildgebung auch maskieren kann [244]. Beim DES wird die Neointimaproliferation gehemmt, was zwar die Rate an Restenosen deutlich senkt, jedoch auch zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit führen kann [347].

Im Allgemeinen führen Stents zu einer veränderten Gefäßgeometrie. Dadurch wird eine andere Gefäßneigung erzwungen. Durch die mechanische Kraft, die hierbei entsteht, kommt es zu einer Materialermüdung des Metalls und letztlich zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur des Stents [335].

Der SES ist allein ein unabhängiger Prädiktor für SF [236], denn durch sein starres, rigides Gerüst ist er weniger anpassungsfähig [354]. Bei einem Patienten mit Very-Late-Stent-Thrombosis (VLST) in einem SES, die mit einer SF assoziiert war, wurden vielkernige Riesenzellen und Makrophagen in den Thromben gefunden. Dies gab einen Hinweis auf eine Fremdkörperreaktion im Sinne einer verzögerten Hypersensibilitätsreaktion [20]. Weitere stentbezogene Risikofaktoren sind lange Stents mit mehr als 25 mm, die durch die Wirkung größerer Radialkräfte und eine stärkere Materialdehnung bei entsprechenden Krümmungsradien vermehrt frakturgefährdet sind [250], [355]. Die Implantation mehrerer Stents [349] und die Überlappung von Stents erwiesen sich ebenfalls als Prädiktor für eine SF, da es zu einer gesteigerten Steifigkeit kommt [250]. Die Dehnung und Spannung wird an der Überlappungsstelle konzentriert, sodass die Fraktur meist an den der Überlappung angrenzenden Bereichen auftritt [355]. Auch Herstellerfehler, fehlerhafte Anwendung [249] und rostfreie Stents [21] sind zu erwähnen.

Bei den Läsions-Charakteristika stellten sich stark gewundene Läsionen [240], kalzifizierte Plaques [356], [344], anatomisch komplexe Läsionen wie Bifurkationsläsionen [235], Läsionen in einem Ostium [248], Gefäßangulationen  $> 75^\circ$  [349] und Scharnierbewegungen als

Risikofaktoren heraus. Die Scharnierbewegungen des Gefäßes während Systole und Diastole führen im Laufe der Zeit zu einer Materialermüdung [259]. Auch wiederholtes Abknicken des Gefäßes während des Gefäßzyklus führt zu einer hohen Belastung des Stents [357]. Stenting der rechten Koronararterie (RCA) ist ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor, da der Stent hier besonders den Angulationen während der Herzbewegung ausgesetzt ist [236]. Eine erhöhte Asymmetrie und Exzentrizität von Stent/Gefäß führt auch zu mechanischem Stress und zu einer Materialermüdung [235]. Die Verwendung eines hohen Postimplantationsdrucks und großer Ballons [232] wurde ebenfalls als Risikofaktor genannt. Bei patientenbezogenen Risikofaktoren sind als unabhängige Prädiktoren die chronische Nierenerkrankung [236] und das männliche Geschlecht zu nennen [349]. Diabetes mellitus ist per se kein Risikofaktor, allerdings war in der Studie von Ge et al. das Risiko bei Diabetikern für einen plötzlichen Herztod nach SF um das 2,6-fache höher als bei Patienten ohne Diabetes [358].

Bei den BRS gehen Asrar et al. davon aus, dass in der Resorptionsphase Streben, die nicht durch die Bildung von Neointima und Reendothelialisierung stabilisiert werden, dislozieren und in das Lumen kollabieren können [359].

Auch wenn die Prävalenz von SF in der Gruppe mit Stentversagen mit 59,26 % zunächst erstaunlich hoch erscheint, so konnte doch in einigen Studien bereits der Zusammenhang zwischen SV und SF festgestellt werden [20], [21], [22].

Ursachen für die Entstehung von ST und ISR durch SF können Entzündungsreaktionen durch die Gefäßverletzung sein, eine unvollständige Endothelialisierung durch frakturierte Streben oder eine Hypersensitivitätsreaktion des Gefäßes [316], [360]. Auch eine neointimale Hyperplasie durch die mechanische Reizung der Gefäßwand stellt einen möglichen Pathomechanismus dar. Durch eine Unterbrechung der kontinuierlichen lokalen Medikamentenabgabe des Stents durch eine Zerstörung der Polymerbeschichtung, beispielsweise durch eine Lücke zwischen den Stentstreben, wird die neointimale Hyperplasie ebenfalls gefördert und die Reendothelialisierung gehemmt [236],[250], [345], [361]

Das Hineinragen in das Gefäßlumen und das Freiliegen von Metallstreben stellt einen thrombogenen Stimulus dar, der eine Ursache für eine ST sein könnte. Auch die teilweise oder vollständige Behinderung des Blutflusses kann zu einer ST und zu einem Myokardinfarkt führen [260].

Auch bei Kan et al. waren SF mit einer signifikant höheren Rate an ISR und definitiven ST verbunden. Der Großteil der SF blieb nicht asymptomatisch, sondern erforderte eine TLR [21]. Weitere Studien konnten den Zusammenhang zwischen SF und ST ebenfalls bestätigen [362], [363], [364], [246]. Und auch der Zusammenhang zwischen SF und ISR wurde häufig beschrieben [257], [246], [349], [365].

In einer anderen Studie traten nur in 6 % der Fälle bei SF auch ISR auf [240]. Dies könnte an der Verwendung der koronaren Computertomographie liegen. Taniwaki et al. identifizierten als Ursachen der VLST eine Kombination aus mehreren Faktoren. Dazu gehören mehrere Malapositionen hintereinander und nicht abgedeckte Streben mit einer Inzidenz von 29 %. Die malapplizierten Streben führen zu einem gestörten Blutfluss, der wiederum zur Aktivierung der Thrombozytenaggregation beiträgt. Ein weiterer Faktor ist die Neoatherosklerose mit einem gehäuften Vorkommen von Fibroatheromen. Auch eine Unterexpansion des Stents konnte bei Taniwaki et al. als Ursache einer VLST ausgemacht werden [278].

Gori et al. stellten einen Zusammenhang zwischen Stentfrakturen, Evaginationen, PSLIA [366] und Malapositionen fest [308].

Auch ein Zusammenhang mit Aneurysmen wird in der Literatur beschrieben [261]. Eine Erklärung für die Entstehung von Aneurysmen ist eine Überempfindlichkeitsreaktion auf das Polymer oder das Medikament, was zu einer Entzündung und Aneurysmenbildung führen könnte. Auch eine Stentfraktur kann zur Ausbildung eines Aneurysmas führen [22] sowie durch zu große Stents oder Ballons verursachte, tiefe Arterienwandverletzungen und Restdissektionen [367].

Stentfrakturen wurden bisher oft als ein relativ selten auftretendes Ereignis angesehen. In der vorliegenden Studie wurde jedoch deutlich, dass im Rahmen eines Stentversagens die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SF bis zu 5-mal so hoch ist wie in einer Kontrollgruppe. SF werden vermutlich noch viel zu häufig als Ursache von ISR und ST übersehen.

Da SF im schlimmsten Falle auch zu einem plötzlichen Herztod und zu vielen anderen Komplikationen führen können, ist es zu empfehlen, weitere Studien zu Ursachen und Risikofaktoren durchzuführen und bei SV konkret nach SF als Ursache zu suchen.

### 5.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer kleinen Stichprobengröße. Es ist nur möglich, Zusammenhänge zu beschreiben, nicht jedoch eine Kausalität daraus abzuleiten.

Die Pathomechanismen von Stentversagen und Stentfrakturen sind sehr komplex, sodass sie sich oft nicht nur auf einen einzigen Mechanismus reduzieren lassen.

Es muss außerdem die Möglichkeit einer Überweisungsbias in Betracht gezogen werden, da nicht alle Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt einer PCI unterzogen, in die Studie eingeschlossen wurden, sondern nur die, die eine OCT zur Verfügung hatten.

Der Zeitpunkt der OCT-Untersuchungen war nicht bei allen Patienten gleich. Außerdem handelt es sich um eine Querschnittsstudie, wodurch die Inzidenz von SV und SF nicht im Laufe

der Zeit beurteilt werden können. Auch der tatsächliche Zeitpunkt der Frakturentstehung kann nicht festgestellt werden. Mit der Zeit können sich außerdem Frakturtypen auch in einen höheren Schweregrad entwickeln, was in dieser Studie nicht dargestellt werden kann. Es wäre deshalb sinnvoll, OCT-Aufnahmen der Stents auch über eine längere Zeit zu analysieren, um weitere Informationen zu erhalten. Die Gruppengrößen waren unterschiedlich, was jedoch aufgrund der geringen Prävalenz von ISR und ST nicht vermeidbar war. Aufgrund der geringen Fallzahl der Stentversagensgruppe müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Hinweise auf mögliche Zusammenhänge können jedoch aus unseren Ergebnissen abgeleitet werden. Es ist empfehlenswert, weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und ähnlichen Gruppengrößen anzuschließen.

Des Weiteren war keine korrekte Randomisierung möglich, da die Entscheidung über die Durchführung einer PCI und OCT-Diagnostik anhand klinischer Kriterien durch den behandelnden Arzt gestellt wurde. Hierdurch besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias. Da die OCT ein invasives Verfahren darstellt, wurden nur bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender medizinischer Indikation für eine PCI Folgeaufnahmen angefertigt. Dies war ethisch nicht anders vertretbar. Es ist daher möglich, dass vor allem Patienten mit Komplikationen in der Studie vertreten sind und solche mit problemloser Stentimplantation unterrepräsentiert sind.

Hinsichtlich der Auswertung der OCT-Aufnahmen ist anzumerken, dass die Auswertung durch verschiedene Personen eine Limitation darstellt. Da es bei der verwendeten Software QCU-CMS, Version 4.69 erforderlich ist, händisch Umriss von Gefäßen und Stentgerüsten nachzubearbeiten, kann es hier personenabhängig zu Unterschieden kommen. Auch ein Übersehen von nicht korrekten Konturmarkierungen durch die Software ist möglich. Die qualitative Auswertung wurde ebenfalls durch verschiedene Personen durchgeführt. Bei allen Auswertungsschritten wurden jedoch dieselben Definitionen verwendet.

Bei Unklarheiten besprachen sich die Untersucher innerhalb der Arbeitsgruppe.

Die Auswertung durch verschiedene Personen ist nicht optimal. Allerdings wird so eine einseitige, unbewusste Beeinflussung der Ergebnisse durch eine Person verhindert. Es wäre jedoch wünschenswert, wenn jede Auswertung durch mehrere Personen durchgeführt würde.

Es ist möglich, dass Frakturen nicht identifiziert werden konnten. Bei einzelnen Strebenbrüchen wie bei Typ 1 und 2 ist es möglich, dass die Streben in der OCT in ihrer normalen Form zirkulär erscheinen. Bei einem kompletten transversalen Bruch des Stents kann es auch zu einer Fehlinterpretation kommen, da die Bruchebene so verlaufen kann, dass trotzdem auf jedem Querschnittsbild Stentstreben sichtbar sind. Außerdem kann es sein, dass vereinzelt Frakturen nicht richtig zugeordnet wurden, beispielsweise durch eine mangelhafte Bildqualität oder durch eine Überlagerung durch Restenose/Thrombose. Auch die OCT als Bildgebung hat

ihre Grenzen. Es ist zum Beispiel möglich, dass bei unvollständiger Blutspülung bei Stentversagen die Aussagekraft eingeschränkt ist. Bei Vorhandensein von Neointima ist außerdem die Sichtbarkeit des Stents eingeschränkt [348].

## 5.4 Ausblick

Die vorliegende Studie konnte eine unerwartet hohe Prävalenz von Stentfrakturen im Zusammenhang mit Stentversagen feststellen. In zukünftigen Studien sollte dieses Ergebnis bestenfalls auch mittels der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) und mit der hier verwendeten Stentfrakturen-Klassifikation überprüft werden. Durch ein einheitliches Klassifikationssystem kann eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Studien geschaffen werden.

Weiter bleibt der genaue Zeitpunkt der Frakturentstehung interessant, um eine frühzeitige Diagnostik und Therapie durchführen zu können, was durch eine längere Nachbeobachtungszeit und eine Bildgebung in regelmäßigen Abständen weiter eruiert werden könnte.

Die Sensibilisierung für Risikofaktoren des Stentversagens sollte behandelnde Ärzte außerdem dazu anhalten, bei Vorliegen solcher Risikofaktoren eine besonders gründliche Nachbeobachtung nach der Stentimplantation durchzuführen. Auch in Bezug auf die Risikofaktoren und Mechanismen von Stentversagen sollten noch weitere, größer angelegte Studien folgen, um bessere Präventionen durchführen zu können.

## 6 Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen noch immer die häufigste Todesursache in Deutschland und weltweit dar. Durch den Einsatz von Koronarstents wurde die interventionelle Kardiologie revolutioniert. Nach Einführung von BMS kam es zu einer hohen Komplikationsrate, welche durch medikamentenbeschichtete Stents reduziert werden konnte. Vor allem die Rate an ISR, plötzlichen Gefäßverschlüssen und Gefäßdissektionen konnte signifikant gesenkt werden und DES der zweiten Generation stellen auch heute noch den Goldstandard der interventionellen Kardiologie dar.

Leider ist die Rate an Stentthrombosen, die mit einer hohen Mortalität einhergehen können, noch immer zu hoch, weshalb die genaue Erforschung von Risikofaktoren und Pathomechanismen wichtig ist.

In den letzten Jahren rückten auch Stentfrakturen als Ursachen von Stentversagen in den Blick. Es wurden einige Studien mit DES der ersten Generation durchgeführt, aber noch nicht viele mit DES der zweiten Generation.

Außerdem zeigte sich, dass die Studien untereinander schwer vergleichbar sind, da sie sich hinsichtlich der Diagnostikmethoden und Klassifizierung der Frakturtypen unterscheiden. In vielen Angiographie-basierten Studien könnte die Prävalenz von Stentfrakturen aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung unterschätzt sein.

Ziel dieser Studie war es deshalb, zum einen Risikofaktoren von Stentversagen zu identifizieren und zum anderen die Prävalenz von Stentfrakturen im Zusammenhang mit Stentversagen zu erheben. Ein weiteres Ziel war die Klassifizierung der Stentfrakturen anhand eines neuen Klassifizierungssystems, angelehnt an eine bereits veröffentlichte Klassifikation, alles mittels der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) [237].

In dieser retrospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie wurden die OCT-Aufnahmen von insgesamt 188 Patienten und 218 Stents ausgewertet, die zwischen 2014 und 2019 angefertigt wurden. Zuerst wurden pro Stent die OCT-Aufnahmen (mit 5–10 Querschnittsbildern pro Millimeter) quantitativ im Abstand von einem Millimeter analysiert. Hierbei wurden Parameter wie die Anzahl der Streben, maximale, minimale und durchschnittliche Lumen-/Stentfläche, Durchmesser von Lumen und Stent, aber auch die maximale, minimale und durchschnittliche Stenosefläche und Stenosedurchmesser erhoben.

Im Anschluss wurde eine qualitative Analyse durchgeführt, wobei auf das Auftreten von Malappositionen, Mikrogefäßen, unbedeckten Streben, Evaginationen und Frakturen geachtet wurde.

Die Stentfrakturen wurden in vier Frakturtypen eingeteilt. Frakturtyp 1 wurde definiert als Vorhandensein einer einzelnen gebrochenen Stentstrebe, Frakturtyp 2 weist mindestens zwei gestapelte Stentstreben ohne Verformung auf, Frakturtyp 3 ist charakterisiert durch multiple Stentstrebenfrakturen mit Deformierung des Stents und Vorwölbung einzelner Streben oder Segmente in das Innere des Lumens. Frakturtyp 4 wurde definiert als vollständige transversale Fraktur des Stents mit Fehlausrichtung der Segmente und einer Lücke zwischen den Fragmenten.

Die Ergebnisse zeigen eine Prävalenz von Stentfrakturen von 59,26 % im Vergleich zu einer Prävalenz von 11,80 % in der Kontrollgruppe. Stentfrakturen traten im Zusammenhang mit Stentversagen also signifikant häufiger auf als in einem elektiven Setting ( $p < 0,0001$ ).

In der Analyse der Frakturtypen war sowohl in der Gruppe mit Stentversagen als auch in der Kontrollgruppe der häufigste vorliegende Frakturtyp Typ 3. Bei Stentversagen trat Frakturtyp 4 fast 10-mal so häufig auf wie in der Kontrollgruppe und Frakturtyp 3 fast 6-mal so oft.

Die Ergebnisse der multivariablen Analyse zeigen, dass das Vorliegen einer Hyperlipidämie signifikant mit dem Auftreten eines Stentversagens assoziiert war ( $p = 0,0458$ ). Außerdem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Stentlänge ( $p = 0,0304$ ) sowie stark verkalkten Läsionen ( $p = 0,0079$ ) und dem Auftreten von Stentversagen. Kein statistischer Zusammenhang konnte für ein höheres Lebensalter  $> 65$  Jahre ( $p = 0,7781$ ), Diabetes mellitus ( $p = 0,9201$ ) oder Herzinsuffizienz ( $p = 0,8750$ ) festgestellt werden. Es ist möglich, dass die Studienpopulation insgesamt zu klein und die Gruppengrößen nicht ausgewogen genug waren, um einen statistischen Zusammenhang zu detektieren.

Es ist deshalb zu empfehlen, in folgenden Studien eine noch größere Anzahl an Studienteilnehmern einzuschließen und die Gruppengrößen ausgewogen zu gestalten, was sich in unserem Fall aufgrund der relativ geringen Inzidenz von SV nicht umsetzen ließ.

Unsere Ergebnisse zeigen eine erstaunlich hohe Prävalenz von Stentfrakturen im Zusammenhang mit einem Stentversagen. Dies zeigt zum einen, dass Stentfrakturen wahrscheinlich insgesamt sehr viel häufiger auftreten als bisher angenommen und hebt die mögliche klinische Bedeutung von Stentfrakturen hervor. Die Erkenntnis, dass höhergradige Frakturtypen im Setting des Stentversagens deutlich häufiger anzutreffen sind als in einer Kontrollgruppe, deutet auf eine Korrelation der Schwere der Fraktur mit der Schwere klinischer Folgen hin.

Außerdem zeigen unsere Ergebnisse, dass gut eingestellte Cholesterinwerte nicht nur das Fortschreiten einer Koronaren Herzkrankheit im Allgemeinen, sondern auch das Entstehen von Stentversagen reduzieren könnte. Außerdem legen unsere Ergebnisse nahe, dass bei der Implantation auf die Stentlänge geachtet werden sollte. Auch die Stentimplantation in besonders verkalkte Läsionen sollte zu einer sorgfältigen Nachbeobachtung anhalten, um möglichst früh Komplikationen zu erkennen und behandeln zu können.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis), Sterbefälle 2019 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10 (Internet). Letzte Aktualisierung 02.08.2021. 02.08.2021.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis), *Krankheitsklassen und Alter in Euro je Einwohner der jeweiligen Altersgruppe*. (Internet). Letzte Aktualisierung 18. März 2019. 2019.
3. Grüntzig, A.R., Å. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. New England Journal of Medicine, 1979. **301**(2): p. 61-68.
4. Simpfendorfer, C., et al., *Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. The American journal of cardiology, 1987. **59**(4): p. 267-269.
5. Baer, F. and S. Rosenkranz, *Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom*, in *Klinische Kardiologie*. 2011, Springer. p. 13-72.
6. Fischman, D.L., et al., *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators*. N Engl J Med, 1994. **331**(8): p. 496-501.
7. Serruys, P.W., M.J. Kutryk, and A.T. Ong, *Coronary-artery stents*. N Engl J Med, 2006. **354**(5): p. 483-95.
8. Kuchulakanti, P.K., et al., *Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus-and paclitaxel-eluting stents*. Circulation, 2006. **113**(8): p. 1108-1113.
9. Nef, H., et al., *Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter*.
10. Stefanini, G.G. and D.R. Holmes, Jr., *Drug-eluting coronary-artery stents*. N Engl J Med, 2013. **368**(3): p. 254-65.
11. Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch*. 2014: Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
12. Morice, M.-C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(23): p. 1773-1780.
13. Moses, J.W., et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(14): p. 1315-1323.
14. Stettler, C., et al., *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis*. The Lancet, 2007. **370**(9591): p. 937-948.
15. Nakazawa, G., et al., *The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1314-22.

16. Schaar, J.A., et al., *Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques*. European Heart Journal, 2004. **25**(12): p. 1077-1082.
17. Dangas, G.D., et al., *Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions)*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2013. **6**(9): p. 914-922.
18. Ullrich, H., T. Münzel, and T. Gori, *Coronary Stent Thrombosis- Predictors and Prevention*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(18): p. 320-326.
19. Ullrich, H., et al., *Koronare In-Stent-Restenose: Prädiktoren und Therapie*. Dtsch Arztebl International, 2021. **118**(38): p. 637-644.
20. Konishi, T., et al., *Histopathologically confirmed very late stent thrombosis associated with stent fracture after implantation of first-generation drug eluting stent*. Cardiol J, 2020. **27**(2): p. 204-205.
21. Kan, J., et al., *Incidence and Clinical Outcomes of Stent Fractures on the Basis of 6,555 Patients and 16,482 Drug-Eluting Stents From 4 Centers*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(11): p. 1115-23.
22. Doi, H., et al., *Classification and potential mechanisms of intravascular ultrasound patterns of stent fracture*. The American journal of cardiology, 2009. **103**(6): p. 818-823.
23. Omar, A., et al., *Review: Stent fracture in the drug-eluting stent era*. Cardiovasc Revasc Med, 2016. **17**(6): p. 404-11.
24. Chung, W.S., et al., *The incidence and clinical impact of stent strut fractures developed after drug-eluting stent implantation*. Int J Cardiol, 2008. **125**(3): p. 325-31.
25. Busch, M.A. and R. Kuhnert, *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*. 2017.
26. Gößwald, A., et al., *Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 650-655.
27. *Deutscher Herzbericht 2019*. Deutscher Herzbericht 2019, 10/2020: p. 197.
28. *Deutscher Herzbericht 2020*  
*Weniger Sterbefälle durch Herzinfarkt und Herzschwäche – keine Entwarnung*. Deutscher Herzbericht 2020, 11/2020: p. 197.
29. Duerschmied, D., C. Bode, and C. von zur Muehlen, *Chronisches Koronarsyndrom: Neudefinition der „stabilen“ koronaren Herzerkrankung*. Dtsch Arztebl International, 2019. **116**(40): p. [12].
30. Silber, S., *ESC-Leitlinie 2019 zum chronischen Koronarsyndrom (CCS, vormals „stabile KHK“)*. Herz, 2019. **44**(8): p. 676-683.
31. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2019. **41**(3): p. 407-477.

32. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1.* 2019.
33. Cunningham, K.S. and A.I. Gotlieb, *The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis.* Lab Invest, 2005. **85**(1): p. 9-23.
34. Halcox, J.P., et al., *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction.* Circulation, 2002. **106**(6): p. 653-658.
35. Nilsson, J., G.K. Hansson, and P.K. Shah, *Immunomodulation of Atherosclerosis: Implications for Vaccine Development—ATVB In Focus.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2005. **25**(1): p. 18-28.
36. Wolf, D. and K. Ley, *Immunity and Inflammation in Atherosclerosis.* Circ Res, 2019. **124**(2): p. 315-327.
37. Mörl, H., P. Haders, and J. von Fallois, *1.2 Pathomorphologie, Pathogenese und Pathophysiologie der Arteriosklerose, in Koronare Herzkrankheit.* 2020, De Gruyter. p. 4-11.
38. Viola, A. and A.D. Luster, *Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2008. **48**: p. 171-197.
39. Sakakura, K., et al., *Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression.* Heart, Lung and Circulation, 2013. **22**(6): p. 399-411.
40. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8 Suppl): p. C7-12.
41. Lewis, G.F. and D.J. Rader, *New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport.* Circulation research, 2005. **96**(12): p. 1221-1232.
42. Fatkhullina, A.R., I.O. Peshkova, and E.K. Koltsova, *The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis.* Biochemistry (Mosc), 2016. **81**(11): p. 1358-1370.
43. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Inflammation in Atherosclerosis.* Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(23): p. 2129-2138.
44. Frostegård, J., *Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease.* BMC Med, 2013. **11**: p. 117.
45. Swirski, F.K., et al., *Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(27): p. 10340-10345.
46. Nobuyoshi, M., et al., *Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? J Am Coll Cardiol, 1991. 18(4): p. 904-10.*
47. Croce, K. and P. Libby, *Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis.* Current opinion in hematology, 2007. **14**(1): p. 55-61.
48. Weber, M. and C. Hamm, *Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris.* Der Internist, 2007. **48**(4): p. 399-412.
49. Ylä-Herttuala, S., et al., *Stabilization of atherosclerotic plaques: an update.* European heart journal, 2013. **34**(42): p. 3251-3258.

50. Bergheanu, S., M. Bodde, and J. Jukema, *Pathophysiology and treatment of atherosclerosis*. Netherlands Heart Journal, 2017. **25**(4): p. 231-242.
51. Kolodgie, F.D., et al., *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(24): p. 2316-2325.
52. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 657-671.
53. Schwartz, S.M., R. Virmani, and M.E. Rosenfeld, *The good smooth muscle cells in atherosclerosis*. Current atherosclerosis reports, 2000. **2**(5): p. 422-429.
54. Bennett, M.R., G.I. Evan, and S.M. Schwartz, *Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques*. The Journal of clinical investigation, 1995. **95**(5): p. 2266-2274.
55. Sun, J., et al., *Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines*. Nature medicine, 2007. **13**(6): p. 719-724.
56. Bot, I., et al., *Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 2007. **115**(19): p. 2516-2525.
57. Van Der Wal, A.C., et al., *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 36-44.
58. Virmani, R., et al., *Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. **20**(5): p. 1262-1275.
59. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Atherosclerosis, 2016. **253**: p. 281-344.
60. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. New England journal of medicine, 2000. **342**(12): p. 836-843.
61. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. New England journal of medicine, 2004. **350**(14): p. 1387-1397.
62. Biasucci, L.M., et al., *Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina*. Circulation, 1996. **94**(5): p. 874-7.
63. Zhu, Y., et al., *Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation*. Biomolecules, 2018. **8**(3).
64. Liuzzo, G., et al., *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina*. New England journal of medicine, 1994. **331**(7): p. 417-424.
65. Lindahl, B., et al., *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(16): p. 1139-1147.

66. Lusis, A.J., R. Mar, and P. Pajukanta, *Genetics of atherosclerosis*. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2004. **5**: p. 189-218.
67. Thomas, H.-P., *Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren: Prädiktive Wertigkeit und Behandlung im Alter Der steinige Pfad zur Evidence-Based-Medicine*. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2001. **34**(2): p. 147-152.
68. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis: the road ahead*. Cell, 2001. **104**(4): p. 503-516.
69. Schettler, G. and H. Mörl, *Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose*. Naturwissenschaften, 1978. **65**(3): p. 130-136.
70. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality*. Circulation, 2005. **112**(4): p. 489-497.
71. Ding, N., et al., *Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(4): p. 498-507.
72. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(16): p. 1685-1695.
73. Wang, Z., D. Wang, and Y. Wang, *Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis*. Mediators Inflamm, 2017. **2017**: p. 3102737.
74. Gleichmann, U., et al., *Lebensstiländerung als kausaler Therapieansatz der koronaren Herzkrankheit*. Zeitschrift für Kardiologie, 1998. **87**(2): p. s125-s135.
75. Ladwig, K.-H., et al., *Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie*. Der Kardiologe, 2013. **7**(1): p. 7-27.
76. Herrmann-Lingen, C., *Psychosomatik der koronaren Herzkrankheit*. Psychotherapeut, 2008. **53**(2): p. 143-156.
77. Members:, A.T.F., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. European heart journal, 2012. **33**(13): p. 1635-1701.
78. Vögele, C., *Herz-Kreislauf-Erkrankungen*, in *Verhaltensmedizin*. 2016, Springer. p. 139-152.
79. Mostofsky, E., et al., *Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study*. Circulation, 2012. **125**(3): p. 491-496.
80. Gohlke, H., et al., *Empfehlungen der Projektgruppe Prävention der DGK zur risikoadjustierten Prävention von Herz-und Kreislauferkrankungen*. Der Kardiologe, 2013. **7**(4): p. 297-306.
81. Albus, C., J. Jordan, and C. Herrmann-Lingen, *Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease-recommendations for clinical practice*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. **11**(1): p. 75-9.

82. Ruigómez, A., et al., *Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality*. Family practice, 2006. **23**(2): p. 167-174.
83. Verdon, F., et al., *Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management*. Swiss Medical Weekly, 2008. **138**(23-24): p. 340-347.
84. Skinner, J., Smeeth I, Kendall JM, Adams PC, Timmis A; Chest Pain Guideline Development Group. NICE guidance. *Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin*. Heart, 2010. **96**: p. 974-978.
85. Mant, J., et al., *Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care*. Health technology assessment (Winchester, England), 2004. **8**(2).
86. Chun, A.A. and S.R. McGee, *Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review*. Am J Med, 2004. **117**(5): p. 334-43.
87. Thiele, H. and R. Dörr, *Morphologie versus Funktion in der Ischämiediagnostik – die entscheidende Frage*. Herz, 2016. **41**(5): p. 361-361.
88. Albus, C., et al., *Diagnostik der chronischen koronaren Herzkrankheit*. Dtsch Arztebl, 2017. **42**: p. 712-719.
89. Chang, H.-J., et al., *Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2019. **12**(7 Part 2): p. 1303-1312.
90. Engel, L.-C. and M.R. Makowski, *Update zur nicht invasiven Koronarbildgebung*. CardioVasc, 2021. **21**(2): p. 28-33.
91. Kadalie, C.T. and R. Sternitzky, *Ausschluss stenosierende KHK mittels Kardio-CT*. Clinical Research in Cardiology Supplements, 2011. **6**(1): p. 25-31.
92. Lee, T.H. and C.A. Boucher, *Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(24): p. 1840-1845.
93. Leischik, R. and N. Spelsberg, *Kardiologie*. Journal of Cardiology, 2014: p. 21.
94. Members, C., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(8): p. 1531-1540.
95. Klingenheben, T., et al., *Manual zum Stellenwert der Ergometrie*. Der Kardiologe, 2018. **12**(5): p. 342-355.
96. Kwok, Y., et al., *Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women*. The American journal of cardiology, 1999. **83**(5): p. 660-666.
97. Rosemeier, S., et al., *Nicht invasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: CT oder MRT? Radiopraxis*, 2017. **10**(04): p. 191-208.

98. Society, H.R., et al., *ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians*. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 2011. **24**(3): p. 229-267.
99. Senior, R., et al., *Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography*. *European Journal of Echocardiography*, 2009. **10**(2): p. 194-212.
100. Knuuti, J., et al., *The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability*. *European heart journal*, 2018. **39**(35): p. 3322-3330.
101. Achenbach, S., et al., *Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation*. *Der Kardiologe*, 2017. **11**(4): p. 272-284.
102. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, B.z.E. *Koronarangiographie und Perkutane Koronarintervention (PCI) Qualitätsindikatoren*. 2015.
103. Davidson, C.J. and R.O. Bonow, *Cardiac catheterization*. Libby P, 1997. **10**.
104. Winkhardt, M., *Praktischer Teil mit Arbeitsanleitungen*, in *Das Herzkatheterlabor*. 2017, Springer. p. 63-99.
105. Figulla, H.R., et al., *Perkutane Koronarintervention bei stabiler koronarer Herzkrankheit–Ist weniger mehr*. *Dtsch Arztebl Int*, 2020. **117**: p. 137-144.
106. Ntalianis, A., et al., *Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010. **3**(12): p. 1274-81.
107. Ntalianis, A., et al., *Fractional flow reserve in acute coronary syndromes; factors that might determine the accurate evaluation of the non-culprits*. 2010, Am Heart Assoc.
108. Klauss, V., *Fraktionelle Flussreserve: Chancen und Grenzen des Verfahrens*. *Dtsch Arztebl International*, 2016. **113**(12): p. [30].
109. Gaede, L., et al., *Coronary Angiography With Pressure Wire and Fractional Flow Reserve: State of the Art in the Diagnosis of Coronary Stenosis*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2019. **116**(12): p. 205.
110. Pijls, N.H., et al., *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses*. *New England Journal of Medicine*, 1996. **334**(26): p. 1703-1708.
111. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(3): p. 407-477.

112. Ruß, M., et al., *Differenzialtherapie der chronischen koronaren Herzkrankheit*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(15): p. 253-61.
113. Meinertz, T. and T. Heitzer, *Primäre und sekundäre Prävention der koronaren Herzkrankheit: Rauchen*. Zeitschrift für Kardiologie, 2002. **91**(2): p. II3-II11.
114. Torres, N., et al., *Nutrition and Atherosclerosis*. Arch Med Res, 2015. **46**(5): p. 408-26.
115. Resl, M. and M. Clodi, *Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2010. **160**(1): p. 3-7.
116. <Pocket Leitlinien ESC CCS.pdf>.
117. Geovanini, G.R. and P. Libby, *Atherosclerosis and inflammation: overview and updates*. Clin Sci (Lond), 2018. **132**(12): p. 1243-1252.
118. Gorenoi, V., M. Schonermark, and A. Hagen, *Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris*. GMS Health Technol Assess, 2011. **7**.
119. Boden, W.E., et al., *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease*. New England journal of medicine, 2007. **356**(15): p. 1503-1516.
120. Bax, J.J. and V. Delgado, *Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure*. Journal of Nuclear Cardiology, 2015. **22**(2): p. 229-245.
121. Bonzel, T., et al., *Perkutane Koronarinterventionen (PCI)*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 513-547.
122. *Deutscher Herzbericht 2020*. 2021. 196.
123. Nabel, E.G. and E. Braunwald, *A tale of coronary artery disease and myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(1): p. 54-63.
124. Dotter, C.T. and M.P. Judkins, *TRANSLUMINAL TREATMENT OF ARTERIOSCLEROTIC OBSTRUCTION. DESCRIPTION OF A NEW TECHNIC AND A PRELIMINARY REPORT OF ITS APPLICATION*. Circulation, 1964. **30**: p. 654-70.
125. de Feyter, P.J., P.P. de Jaegere, and P.W. Serruys, *Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty*. American heart journal, 1994. **127**(3): p. 643-651.
126. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 701-6.
127. Doostzadeh, J., et al., *Recent progress in percutaneous coronary intervention: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent*. Coronary artery disease, 2010. **21**(1): p. 46-56.
128. Palmaz, J.C., et al., *Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress*. Radiology, 1985. **156**(1): p. 73-7.
129. Schatz, R.A., et al., *Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog*. Circulation, 1987. **76**(2): p. 450-7.
130. Chhabra, L., M.A. Zain, and W.J. Siddiqui, *Coronary Stents*. 2018.

131. Onuma, Y. and P.W. Serruys, *Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization?* *Circulation*, 2011. **123**(7): p. 779-797.
132. Serruys, P.W., et al., *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease.* *New England Journal of Medicine*, 1994. **331**(8): p. 489-495.
133. Kereiakes, D.J., et al., *Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal.* *Reviews in cardiovascular medicine*, 2004. **5**(1): p. 9-15.
134. Gori, T., et al., *Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice.* *Nat Rev Cardiol*, 2019. **16**(4): p. 243-256.
135. Gordon, P.C., et al., *Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents—quantitative angiographic assessment.* *Journal of the American College of Cardiology*, 1993. **21**(5): p. 1166-1174.
136. Gielen, S., et al., *Moderne Koronarstents und „vascular scaffolds“.* *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 2016. **30**(2): p. 97-112.
137. Nef, H., et al., *Medikamentenfreisetzung Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter.* *Der Kardiologe*, 2018. **12**(1): p. 26-52.
138. Sehgal, S.N., *Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression.* *Clin Biochem*, 1998. **31**(5): p. 335-40.
139. Marks, A.R., *Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery.* *New England Journal of Medicine*, 2003. **349**(14): p. 1307-1309.
140. Stone, G.W., et al., *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease.* *N Engl J Med*, 2004. **350**(3): p. 221-31.
141. Stone, G.W., et al., *Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial.* *Jama*, 2005. **294**(10): p. 1215-1223.
142. Schofer, J., et al., *Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS).* *The Lancet*, 2003. **362**(9390): p. 1093-1099.
143. Grube, E., et al., *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*, 2003. **107**(1): p. 38-42.
144. Dawkins, K.D., et al., *Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice.* *Circulation*, 2005. **112**(21): p. 3306-13.
145. Schampaert, E., et al., *The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS).* *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(6): p. 1110-5.
146. Stone, G.W., et al., *Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation.* *Circulation*, 2007. **115**(22): p. 2842-2847.

147. Kastrati, A., et al., *Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) trial*. *Circulation*, 2001. **103**(23): p. 2816-21.
148. Colombo, A., et al., *Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions*. *Circulation*, 2003. **108**(7): p. 788-94.
149. Bavry, A.A., et al., *Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *The American journal of medicine*, 2006. **119**(12): p. 1056-1061.
150. Wenaweser, P., et al., *Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(14): p. 1134-40.
151. Nakazawa, G., et al., *Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study*. *Circulation*, 2008. **118**(11): p. 1138-45.
152. Daemen, J., et al., *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*. *The Lancet*, 2007. **369**(9562): p. 667-678.
153. Palmerini, T., et al., *Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY trial*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2011. **4**(6): p. 577-584.
154. Togni, M., et al., *Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. **46**(2): p. 231-236.
155. Hofma, S.H., et al., *Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation*. *European heart journal*, 2006. **27**(2): p. 166-170.
156. Kirtane, A.J., et al., *Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies*. *Circulation*, 2009. **119**(25): p. 3198-3206.
157. Nordmann, A.J., M. Briel, and H.C. Bucher, *Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis*. *European heart journal*, 2006. **27**(23): p. 2784-2814.
158. Spaulding, C., et al., *A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 989-97.
159. Laarman, G.J., et al., *Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(11): p. 1105-1113.
160. Babapulle, M.N., et al., *A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents*. *The Lancet*, 2004. **364**(9434): p. 583-591.
161. Lagerqvist, B., et al., *Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 1009-19.

162. Camenzind, E., P.G. Steg, and W. Wijns, *Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern*. *Circulation*, 2007. **115**(11): p. 1440-55; discussion 1455.
163. Jeremias, A. and A. Kirtane, *Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. *Annals of internal medicine*, 2008. **148**(3): p. 234-238.
164. Pfisterer, M., et al., *Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **48**(12): p. 2584-2591.
165. Garg, P., et al., *Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(19): p. 1844-1853.
166. Kedhi, E., et al., *Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial*. *The Lancet*, 2010. **375**(9710): p. 201-209.
167. Kolandaivelu, K., et al., *Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings*. *Circulation*, 2011. **123**(13): p. 1400-1409.
168. Baber, U., et al., *Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(15): p. 1569-77.
169. Kim, J.-S., et al., *Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents*. *Heart*, 2009. **95**(23): p. 1907-1912.
170. Sarno, G., et al., *Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)*. *European heart journal*, 2012. **33**(5): p. 606-613.
171. Stone, G.W., et al., *Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(18): p. 1663-1674.
172. Krucoff, M.W., et al., *A new era of prospective real-world safety evaluation: primary report of XIENCE v USA (XIENCE v Everolimus Eluting Coronary Stent System Condition-of-Approval Post-Market Study)*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2011. **4**(12): p. 1298-1309.
173. Ullrich, H., T. M<sub>nz</sub>el, and T. Gori, *Koronarstentthrombosen-Prädiktoren und Prävention*. *Dtsch Arztebl International*, 2020. **117**(18): p. 320-326.
174. Palmerini, T., et al., *Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis*. *The Lancet*, 2012. **379**(9824): p. 1393-1402.
175. Räber, L., et al., *Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study*. *Circulation*, 2012. **125**(9): p. 1110-21.

176. Garg, S., et al., *3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions)*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(12): p. 1190-8.
177. Jensen, L.O., et al., *Safety and Efficacy of Everolimus- Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(7): p. 751-62.
178. Sabaté, M., et al., *Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 229-40.
179. Tu, J.V., et al., *Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(14): p. 1393-1402.
180. Kedhi, E., et al., *Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(20): p. 2111-2118.
181. Kaiser, C., et al., *Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(24): p. 2310-2319.
182. von Birgelen, C., et al., *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, 2012. **59**(15): p. 1350-61.
183. Serruys, P.W., et al., *Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(2): p. 136-146.
184. Windecker, S., et al., *Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial*. The Lancet, 2008. **372**(9644): p. 1163-1173.
185. Kandzari, D.E., et al., *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: Cardiovascular Interventions, 2011. **4**(5): p. 543-550.
186. Bangalore, S., et al., *Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis*. Bmj, 2013. **347**.
187. Byrne, R.A. and A. Kastrati, *Bioresorbable drug-eluting stents: an immature technology in need of mature application*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(1 Pt B): p. 198-200.
188. Viola, A., *Bioresorbierbarer Stent: Ein Paradigmenwechsel scheint möglich*. Dtsch Arztebl International, 2012. **109**(50): p. A-2535-A-2535.

189. Otsuka, F., et al., *Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(3): p. 330-42.
190. Polimeni, A. and T. Gori, *Bioresorbable vascular scaffold: a step back thinking of the future*. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2018. **14**(2): p. 117-119.
191. Mehilli, J., et al., *Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(16): p. 1975-82.
192. Byrne, R.A., et al., *Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(20): p. 2441-9.
193. Windecker, S., et al., *Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9644): p. 1163-73.
194. Serruys, P.W., et al., *Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **58**(15): p. 1578-1588.
195. Stefanini, G.G., et al., *Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials*. *European heart journal*, 2012. **33**(10): p. 1214-1222.
196. Navarese, E.P., et al., *Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis*. *Bmj*, 2013. **347**.
197. Palmerini, T., et al., *Clinical outcomes with bioabsorbable polymer-versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014. **63**(4): p. 299-307.
198. Chevalier, B., et al., *Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009. **2**(3): p. 188-95.
199. Gori, T., et al., *Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes*. *EuroIntervention*, 2014. **9**(9): p. 1036-1041.
200. Kočka, V., et al., *Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(12): p. 787-94.
201. Diletti, R., et al., *Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(12): p. 777-86.

202. Simsek, C., et al., *Procedural and clinical outcomes of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: one-month results of the Bioresorbable vascular Scaffold Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospitals (B-SEARCH)*. EuroIntervention, 2014. **10**(2): p. 236-40.
203. Capodanno, D., et al., *Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry*. EuroIntervention, 2015. **10**(10): p. 1144-53.
204. Cassese, S., et al., *Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials*. The Lancet, 2016. **387**(10018): p. 537-544.
205. Muramatsu, T., et al., *1-year clinical outcomes of diabetic patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: a pooled analysis of the ABSORB and the SPIRIT trials*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(5): p. 482-93.
206. Kufner, S., et al., *Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease*. Circulation, 2019. **139**(3): p. 325-333.
207. Kang, W.Y., et al., *Dark side of drug-eluting stent: multiple stent fractures and sudden death*. Int J Cardiol, 2009. **132**(3): p. e125-7.
208. Ferns, G.A., et al., *Probucol inhibits mononuclear cell adhesion to vascular endothelium in the cholesterol-fed rabbit*. Atherosclerosis, 1993. **100**(2): p. 171-81.
209. Schneider, J.E., et al., *Probucol decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis*. Circulation, 1993. **88**(2): p. 628-37.
210. Tanous, D., et al., *Probucol inhibits in-stent thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting re-endothelialization*. Atherosclerosis, 2006. **189**(2): p. 342-9.
211. Massberg, S., et al., *Polymer-free sirolimus-and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus-and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial*. Circulation, 2011. **124**(5): p. 624-632.
212. Urban, P., et al., *Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(21): p. 2038-2047.
213. Haude, M., et al., *The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent*. JACC: Cardiovascular interventions, 2013. **6**(4): p. 334-343.
214. Rassaf, T., S. Steiner, and M. Kelm, *Patienten nach koronarer Stentimplantation: Nachsorge und Verlaufsbeobachtung*. Dtsch Arztebl International, 2014. **2**(1): p. [5]-10.
215. Chen, M.S., et al., *Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity*. Am Heart J, 2006. **151**(6): p. 1260-4.
216. Briguori, C., et al., *In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(3): p. 403-409.

217. Singh, M., et al., *Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial*. *Circulation*, 2004. **109**(22): p. 2727-31.
218. Dussailant, G.R., et al., *Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(3): p. 720-4.
219. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(2): p. 87-165.
220. Modi, K., M.P. Soos, and K. Mahajan, *Stent Thrombosis*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

221. Cutlip, D.E., et al., *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials*. *Circulation*, 2001. **103**(15): p. 1967-71.
222. Reynolds, M.R., et al., *Current clinical characteristics and economic impact of subacute stent thrombosis*. *J Invasive Cardiol*, 2002. **14**(7): p. 364-8.
223. Mauri, L., et al., *Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents*. *New England journal of medicine*, 2007. **356**(10): p. 1020-1029.
224. Holmes, D.R., Jr., et al., *Stent thrombosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(17): p. 1357-65.
225. Cook, S.p., et al., *Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation*. *Circulation*, 2007. **115**(18): p. 2426-2434.
226. Souteyrand, G., et al., *Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(15): p. 1208-16.
227. Byrne, R.A., M. Joner, and A. Kastrati, *Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(47): p. 3320-31.
228. van Werkum, J.W., et al., *Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(16): p. 1399-409.
229. Harari, E., et al., *Direct Targeting of the mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) Kinase Improves Endothelial Permeability in Drug-Eluting Stents-Brief Report*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018. **38**(9): p. 2217-2224.
230. Jang, J.Y., et al., *Favorable effect of optimal lipid-lowering therapy on neointimal tissue characteristics after drug-eluting stent implantation: qualitative optical coherence tomographic analysis*. *Atherosclerosis*, 2015. **242**(2): p. 553-9.
231. Chowdhury, P.S. and R.G. Ramos, *Images in clinical medicine. Coronary-stent fracture*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(8): p. 581.
232. Sianos, G., et al., *Stent fracture and restenosis in the drug-eluting stent era*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004. **61**(1): p. 111-6.
233. Manola, S., et al., *Coronary artery stent fracture with aneurysm formation and in-stent restenosis*. *Int J Cardiol*, 2010. **140**(2): p. e36-9.

234. Chinikar, M. and P. Sadeghipour, *Coronary stent fracture: a recently appreciated phenomenon with clinical relevance*. *Curr Cardiol Rev*, 2014. **10**(4): p. 349-54.
235. Schochlow, K., et al., *Coronary Stent Strut Fractures: Classification, Prevalence and Clinical Associations*. *J Clin Med*, 2021. **10**(8).
236. Park, K.W., et al., *Clinical characteristics of coronary drug-eluting stent fracture: insights from a two-center des registry*. *J Korean Med Sci*, 2011. **26**(1): p. 53-8.
237. Nakazawa, G., et al., *Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(21): p. 1924-31.
238. Mohsen, M.K., A. Alqahtani, and J. Al Suwaidi, *Stent fracture: how frequently is it recognized?* *Heart Views*, 2013. **14**(2): p. 72-81.
239. Popma, J.J., et al., *A qualitative and quantitative angiographic analysis of stent fracture late following sirolimus-eluting stent implantation*. *Am J Cardiol*, 2009. **103**(7): p. 923-9.
240. Chung, M.S., et al., *Stent fracture and longitudinal compression detected on coronary CT angiography in the first- and new-generation drug-eluting stents*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016. **32**(4): p. 637-46.
241. Aoki, J., et al., *Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **69**(3): p. 380-6.
242. Kim, H.S., et al., *Incidence and predictors of drug-eluting stent fractures in long coronary disease*. *Int J Cardiol*, 2009. **133**(3): p. 354-8.
243. Jaff, M., et al., *Standardized evaluation and reporting of stent fractures in clinical trials of noncoronary devices*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **70**(3): p. 460-2.
244. Alexopoulos, D. and I. Xanthopoulou, *Coronary stent fracture: how frequent it is? Does it matter?* *Hellenic J Cardiol*, 2011. **52**(1): p. 1-5.
245. Kim, M.C., et al., *Intravascular Ultrasound-Guided Treatment for In-stent Restenosis Associated with Stent Fracture in Overlapped Drug-eluting Stents*. *Chonnam Med J*, 2019. **55**(3): p. 165-167.
246. Yamada, K.P., et al., *Serial angiographic and intravascular ultrasound analysis of late stent strut fracture of sirolimus-eluting stents in native coronary arteries*. *Int J Cardiol*, 2008. **130**(2): p. 255-9.
247. Laimoud, M., et al., *Stent boost enhancement compared to intravascular ultrasound in the evaluation of stent expansion in elective percutaneous coronary interventions*. *The Egyptian Heart Journal*, 2018. **70**(1): p. 21-26.
248. Eldin, R.N., H. Alamri, and A. Almoghairi, *Very delayed coronary stent fracture: A case report*. *J Saudi Heart Assoc*, 2011. **23**(4): p. 249-51.
249. Ramegowda, R.T., et al., *Circumferential stent fracture: novel detection and treatment with the use of StentBoost*. *Tex Heart Inst J*, 2012. **39**(3): p. 431-4.
250. Lee, K.H., et al., *Double coronary artery stent fracture with coronary artery microaneurysms*. *Int Heart J*, 2009. **50**(1): p. 127-32.
251. Kashiwagi, M., et al., *OCT-verified neointimal hyperplasia is increased at fracture site in drug-eluting stents*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(2): p. 232-3.

252. Gutiérrez-Chico, J.L., et al., *Optical coherence tomography: from research to practice*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(5): p. 370-84.
253. Guagliumi, G. and V. Sirbu, *Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting*. Catheter Cardiovasc Interv, 2008. **72**(2): p. 237-47.
254. Rafighdust, A. and A. Eshraghi, *Acute ST-Elevation Myocardial Infarction after Coronary Stent Fracture*. J Tehran Heart Cent, 2015. **10**(4): p. 205-7.
255. Umeda, H., et al., *Impact of sirolimus-eluting stent fracture on 4-year clinical outcomes*. Circ Cardiovasc Interv, 2011. **4**(4): p. 349-54.
256. Chakravarty, T., et al., *Meta-analysis of incidence, clinical characteristics and implications of stent fracture*. Am J Cardiol, 2010. **106**(8): p. 1075-80.
257. Kim, J.S., et al., *Significant association of coronary stent fracture with in-stent restenosis in sirolimus-eluting stents*. Coron Artery Dis, 2009. **20**(1): p. 59-63.
258. Chhatriwalla, A.K., et al., *Drug-eluting stent fracture and acute coronary syndrome*. Cardiovasc Revasc Med, 2009. **10**(3): p. 166-71.
259. Ino, Y., et al., *Predictors and prognosis of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. Circ J, 2009. **73**(11): p. 2036-41.
260. Lee, S.E., et al., *Clinical outcomes and optimal treatment for stent fracture after drug-eluting stent implantation*. J Cardiol, 2009. **53**(3): p. 422-8.
261. Oshima, T., et al., *Coronary Artery Aneurysm Caused by a Stent Fracture*. Int Heart J, 2018. **59**(1): p. 203-208.
262. Nef, H.M., et al., *Empfehlungen zur Anwendung von intravaskulärer Bildgebung (optische Kohärenztomographie)*. Der Kardiologe, 2017. **11**(4): p. 300-308.
263. Sittel, C., *Optische Kohärenztomographie*. HNO, 2007. **55**(6): p. 435-436.
264. Mrevlje, B., et al., *Optische Kohärenztomographie der Koronararterien*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014. **139**(39): p. 1941-1946.
265. Erbel, R., et al., *Herzkatheter Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie*. 2012, Köln: Deuter Ärzte-Verlag Köln. 974.
266. Chau, A.H., et al., *Mechanical Analysis of Atherosclerotic Plaques Based on Optical Coherence Tomography*. Annals of Biomedical Engineering, 2004. **32**(11): p. 1494-1503.
267. Oswald, M., *Intravaskuläre katheterbasierte optische Kohärenztomographie*. 2008, Imu.
268. Regar, E., et al., *The diagnostic value of intracoronary optical coherence tomography*. Herz, 2011. **36**(5): p. 417-29.
269. Meissner, O., et al. *Intravaskuläre optische Kohärenztomographie: Validierung einer neuen mikrostrukturellen Bildgebung an Koronararterien in vitro*. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2005.

270. Kobayashi, T., et al., *Neointimal characteristics comparison between biodegradable-polymer and durable-polymer drug-eluting stents: 3-month follow-up optical coherence tomography light property analysis from the RESTORE registry*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020. **36**(2): p. 205-215.
271. Suwannasom, P., et al., *The impact of post-procedural asymmetry, expansion, and eccentricity of bioresorbable everolimus-eluting scaffold and metallic everolimus-eluting stent on clinical outcomes in the ABSORB II trial*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2016. **9**(12): p. 1231-1242.
272. Won, H., et al., *Optical coherence tomography derived cut-off value of uncovered stent struts to predict adverse clinical outcomes after drug-eluting stent implantation*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(6): p. 1255-63.
273. Kilickesmez, K., et al., *Optical coherence tomography characteristics of in-stent restenosis are different between first and second generation drug eluting stents*. Int J Cardiol Heart Vessel, 2014. **3**: p. 68-74.
274. Räber, L., et al., *Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*. European Heart Journal, 2018. **39**(35): p. 3281-3300.
275. Nakazawa, G., et al., *Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Fracture in Human Coronary Artery*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(21): p. 1924-31.
276. Schochlow, K., *Beschreibung und Untersuchung von Stentfrakturen unter Verwendung der Optischen Kohärenztomografie*. 2018, Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
277. Nascimento Silva, J.S., et al., *Predictors of coronary stent thrombosis: a case-control study*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2018. **46**(3): p. 420-426.
278. Taniwaki, M., et al., *Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography*. Circulation, 2016. **133**(7): p. 650-660.
279. Adriaenssens, T., et al., *Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort)*. Circulation, 2017. **136**(11): p. 1007-1021.
280. Moussa, I.D., et al., *Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(13): p. 1521-1531.
281. Cassese, S., et al., *Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography*. Heart, 2014. **100**(2): p. 153-9.
282. Damelou, A., P.A. Davlourous, and D. Alexopoulos, *Late asymptomatic sirolimus-eluting stent fracture in a female with systemic lupus erythematosus*. International Journal of Cardiology, 2011. **149**(2): p. e72-e74.
283. Niccoli, G., et al., *Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome*. Eur Heart J, 2015. **36**(22): p. 1377-84.

284. Ali, Z.A., et al., *Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **388**(10060): p. 2618-2628.
285. Jinnouchi, H., et al., *Difference of Tissue Characteristics Between Early and Late Restenosis After Second-Generation Drug-Eluting Stents Implantation - An Optical Coherence Tomography Study*. Circ J, 2017. **81**(4): p. 450-457.
286. Schneider, V., et al., *Einsatz der optischen Kohärenztomographie in der interventionellen Kardiologie*. Der Kardiologe, 2018. **12**(2): p. 153-166.
287. Reith, S. and M. Burgmaier, *Optische Kohärenztomografie und intravaskulärer Ultraschall*. Kardiologie up2date, 2020. **16**(03): p. 223-238.
288. Hurtubise, J., et al., *The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep, 2016. **18**(12): p. 82.
289. Aoki, J. and K. Tanabe, *Mechanisms of drug-eluting stent restenosis*. Cardiovasc Interv Ther, 2021. **36**(1): p. 23-29.
290. Kornowski, R., et al., *In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **31**(1): p. 224-230.
291. Garg, S. and P.W. Serruys, *Coronary stents: current status*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **56**(10S): p. S1-S42.
292. Hoffmann, R., et al., *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study*. Circulation, 1996. **94**(6): p. 1247-54.
293. Kibos, A., A. Campeanu, and I. Tintoiu, *Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis*. Acute cardiac care, 2007. **9**(2): p. 111-119.
294. Kijani, S., et al., *Intimal hyperplasia induced by vascular intervention causes lipoprotein retention and accelerated atherosclerosis*. Physiol Rep, 2017. **5**(14).
295. Owens, A.P., 3rd, J.R. Byrnes, and N. Mackman, *Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin*. Trends Cardiovasc Med, 2014. **24**(3): p. 95-8.
296. Bhargava, B., et al., *New approaches to preventing restenosis*. Bmj, 2003. **327**(7409): p. 274-9.
297. Meng, L., et al., *Incidence and Predictors of Neoatherosclerosis in Patients with Early In-Stent Restenosis Determined Using Optical Coherence Tomography*. Int Heart J, 2020. **61**(5): p. 872-878.
298. Kuroda, M., et al., *The impact of in-stent neoatherosclerosis on long-term clinical outcomes: an observational study from the Kobe University Hospital optical coherence tomography registry*. EuroIntervention, 2016. **12**(11): p. e1366-e1374.
299. Zeng, M., X. Yan, and W. Wu, *Risk factors for revascularization and in-stent restenosis in patients with triple-vessel disease after second-generation drug-eluting stent implantation: a retrospective analysis*. BMC Cardiovasc Disord, 2021. **21**(1): p. 446.
300. Alexandrescu, D.M., et al., *Risk factors associated with intra-stent restenosis after percutaneous coronary intervention*. Exp Ther Med, 2021. **22**(4): p. 1141.

301. Kamishirado, H., et al., *Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation*. *Angiology*, 2007. **58**(1): p. 55-60.
302. Takano, M., et al., *Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angioscopy*. *Heart*, 2007. **93**(12): p. 1533-1536.
303. Attizzani, G.F., et al., *Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(14): p. 1355-67.
304. Zhou, Y., et al., *Definite stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in coronary bifurcation lesions: a meta-analysis of 3,107 patients from 14 randomized trials*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2018. **92**(4): p. 680-691.
305. Iakovou, I., et al., *Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents*. *Jama*, 2005. **293**(17): p. 2126-2130.
306. Ullrich, H., T. M<sub>nz</sub>el, and T. Gori, *Koronarstentthrombosen ñ Pr<sub>o</sub>diktoren und Pr<sub>o</sub>vention*. *Dtsch Arztebl International*, 2020. **117**(18): p. 320-326.
307. Finn, A.V., et al., *Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization*. *Circulation*, 2007. **115**(18): p. 2435-2441.
308. Gori, T., et al., *Coronary evaginations and peri-scaffold aneurysms following implantation of bioresorbable scaffolds: incidence, outcome, and optical coherence tomography analysis of possible mechanisms*. *European Heart Journal*, 2015. **37**(26): p. 2040-2049.
309. Gori, T., *Vascular Wall Reactions to Coronary Stents-Clinical Implications for Stent Failure*. *Life (Basel)*, 2021. **11**(1).
310. Yamaji, K., et al., *Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(19): p. 2330-2344.
311. Cook, S., et al., *Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis*. *Circulation*, 2009. **120**(5): p. 391-399.
312. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(1): p. 193-202.
313. Sibbing, D. and S. Massberg, *Plättchenaggregationshemmer*. *Der Kardiologe*, 2012. **6**(5): p. 399-411.
314. Podrez, E.A., et al., *Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype*. *Nature medicine*, 2007. **13**(9): p. 1086-1095.
315. Helkin, A., et al., *Dyslipidemia Part 1--Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology*. *Vasc Endovascular Surg*, 2016. **50**(2): p. 107-18.
316. Virmani, R., et al., *Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?* *Circulation*, 2004. **109**(6): p. 701-5.
317. Finn, A.V., et al., *Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(7): p. 1500-10.

318. Joner, M., et al., *Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(5): p. 333-342.
319. Farb, A., et al., *Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans*. Circulation, 1999. **99**(1): p. 44-52.
320. Noaman, S., et al., *Clinical outcomes following ST-elevation myocardial infarction secondary to stent thrombosis treated by percutaneous coronary intervention*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020. **96**(4): p. E406-e415.
321. Katzmann, J., A. Tünnemann-Tarr, and U. Laufs, *Europäische Leitlinien zu Lipiden 2019*. Herz, 2019. **44**(8): p. 688-695.
322. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(1): p. 20-28.
323. Nissen, S.E., et al., *Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(1): p. 29-38.
324. Mauri, L., et al., *Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis*. Am J Cardiol, 2004. **93**(11): p. 1340-6, a5.
325. de Feyter, P.J., et al., *Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography*. Circulation, 1999. **100**(17): p. 1777-83.
326. Goto, K., et al., *Mechanisms and Patterns of Intravascular Ultrasound In-Stent Restenosis Among Bare Metal Stents and First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents*. Am J Cardiol, 2015. **116**(9): p. 1351-7.
327. Kobayashi, Y., et al., *Stented segment length as an independent predictor of restenosis*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(3): p. 651-9.
328. Généreux, P., et al., *Stent thrombosis and dual antiplatelet therapy interruption with everolimus-eluting stents: insights from the Xience V coronary stent system trials*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(5): p. e001362.
329. Wihanda, D., et al., *Factors Associated with In-stent Restenosis in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention*. Acta Med Indones, 2015. **47**(3): p. 209-15.
330. Moreno, R., et al., *Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(6): p. 954-959.
331. Giri, J. and M.D. Saybolt, *Coronary Stent Fracture: A New Form of Patient-Prosthesis Mismatch?* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(11): p. 1124-6.
332. Ino, Y., et al., *Predictors and prognosis of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. Circulation Journal, 2009: p. 0908210463-0908210463.
333. Okumura, M., et al., *Restenosis and stent fracture following sirolimus-eluting stent (SES) implantation*. Circ J, 2007. **71**(11): p. 1669-77.
334. Yang, T.H., et al., *Clinical characteristics of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. Int J Cardiol, 2009. **131**(2): p. 212-6.
335. Umeda, H., et al., *Frequency, predictors and outcome of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. Int J Cardiol, 2009. **133**(3): p. 321-6.

336. Lee, M.S., et al., *Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications*. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. **69**(3): p. 387-94.
337. Patrascu, A., M. Cieslik, and C. Templin, *Behandlung schwer verkalkter Koronarläsionen*. Therapeutische Umschau, 2021. **78**(1): p. 16-22.
338. Wiemer, M., et al., *Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers*. Catheter Cardiovasc Interv, 2010. **75**(6): p. 905-11.
339. Yonetsu, T., et al., *Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry*. Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(5): p. 660-6.
340. Dangas, G.D., et al., *In-stent restenosis in the drug-eluting stent era*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(23): p. 1897-907.
341. Yin, D., et al., *In-stent restenosis characteristics and repeat stenting underexpansion: insights from optical coherence tomography*. EuroIntervention, 2020. **16**(4): p. e335-e343.
342. Kuramitsu, S., et al., *Risk Factors and Long-Term Clinical Outcomes of Second-Generation Drug-Eluting Stent Thrombosis*. Circ Cardiovasc Interv, 2019. **12**(6): p. e007822.
343. Lee, J.B., et al., *High coronary calcium score and post-procedural CK-MB are noninvasive predictors of coronary stent restenosis*. Clin Interv Aging, 2017. **12**: p. 399-404.
344. Halwani, D.O., et al., *The role of vascular calcification in inducing fatigue and fracture of coronary stents*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2012. **100**(1): p. 292-304.
345. Kuramitsu, S., et al., *Incidence and clinical impact of stent fracture after everolimus-eluting stent implantation*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 663-71.
346. Shlofmitz, E., M. Iantorno, and R. Waksman, *Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review*. Circ Cardiovasc Interv, 2019. **12**(8): p. e007023.
347. Lee, S.H., et al., *Frequency of stent fracture as a cause of coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation*. Am J Cardiol, 2007. **100**(4): p. 627-30.
348. Gori, T., et al., *Reply to 'Relationship between stent fracture and thrombosis'*. Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(1): p. 64-65.
349. Shaikh, F., et al., *Stent fracture, an incidental finding or a significant marker of clinical in-stent restenosis?* Catheter Cardiovasc Interv, 2008. **71**(5): p. 614-8.
350. White, J.M., M.W. Webster, and J.A. Ormiston, *Strut fracture with contemporary stent platforms*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **85**(5): p. 932.
351. Makaryus, A.N., L. Lefkowitz, and A.D.K. Lee, *Coronary artery stent fracture*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2007. **23**(3): p. 305-309.
352. Lemos, P.A., et al., *Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases*. Circulation, 2003. **108**(3): p. 257-60.

353. Ohya, M., et al., *Incidence, predictive factors, and clinical impact of stent recoil in stent fracture lesion after drug-eluting stent implantation*. *Int J Cardiol*, 2016. **214**: p. 123-9.
354. Gao, H., et al., *A case report of spontaneous coronary artery dissection complicated by stent fracture*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(35): p. e16612.
355. Everett, K.D., et al., *Structural Mechanics Predictions Relating to Clinical Coronary Stent Fracture in a 5 Year Period in FDA MAUDE Database*. *Ann Biomed Eng*, 2016. **44**(2): p. 391-403.
356. Morlacchi, S., et al., *Influence of plaque calcifications on coronary stent fracture: a numerical fatigue life analysis including cardiac wall movement*. *J Biomech*, 2014. **47**(4): p. 899-907.
357. Adlakha, S., et al., *Stent fracture in the coronary and peripheral arteries*. *J Interv Cardiol*, 2010. **23**(4): p. 411-9.
358. Ge, Z., et al., *Stent fracture is associated with a higher mortality in patients with type-2 diabetes treated by implantation of a second-generation drug-eluting stent*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017. **33**(12): p. 1873-1881.
359. Asrar UI Haq, M., et al., *Late Strut Fracture Within a Partially Resorbed Bioresorbable Vascular Scaffold: A Possible Cause of Late Scaffold Thrombosis and Acute Coronary Syndrome*. *Heart Lung Circ*, 2017. **26**(4): p. e26-e28.
360. Nakazawa, G., et al., *One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(5): p. 625-8.
361. Hecht, H.S., et al., *Stent gap by 64-detector computed tomographic angiography relationship to in-stent restenosis, fracture, and overlap failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(21): p. 1949-59.
362. Ohya, M., et al., *Stent Fracture After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: 8-Year Clinical Outcomes*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(8): p. e002664.
363. Lee, S.W., F.C. Tam, and K.K. Chan, *Very late stent thrombosis due to DES fracture: description of a case and review of potential causes*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011. **78**(7): p. 1101-5.
364. Ito, T., et al., *Very late sirolimus-eluting stent thrombosis due to stent fracture and late-acquired incomplete stent apposition detected on multislice computed tomography*. *Circ J*, 2011. **75**(11): p. 2716-7.
365. Kwon, S.U., et al., *Stent strut fracture-induced restenosis in the right coronary artery: detection by MDCT*. *Heart*, 2008. **94**(2): p. 221.
366. Cuculi, F., et al., *Optical Coherence Tomography Findings in Bioresorbable Vascular Scaffolds Thrombosis*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(10): p. e002518.
367. Fang, H.Y., W.C. Lee, and F.Y. Kuo, *A stent fracture associated with giant coronary aneurysm*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(1): p. 13-14.



## 8 Anhang

### 8.1 Erklärung

Ich, Tabitha Schäfer, erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt.

Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland.

Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades.

Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die

Unterlagen unvollständig oder die Angaben unrichtig sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Freiburg, 14.06.2022

Tabitha Schäfer

## **8.2 Danksagung**

### **8.3 Curriculum vitae**