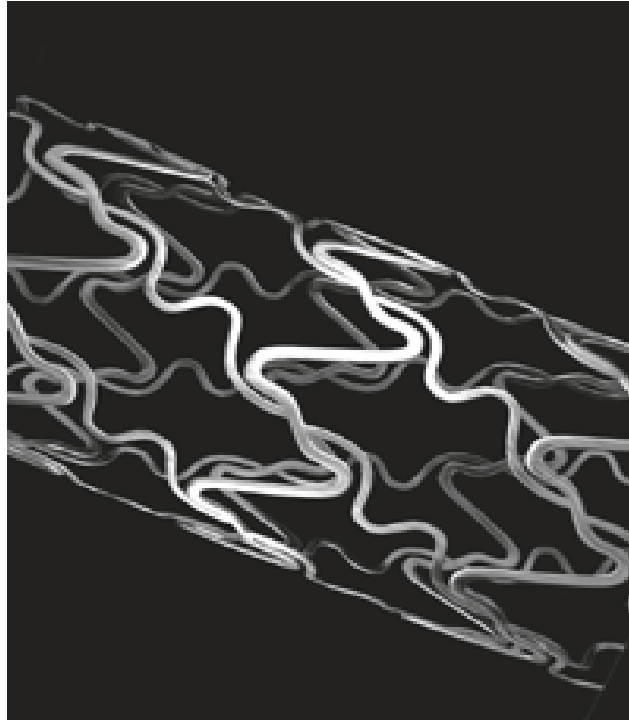


**Analyse von mit Medikamenten beschichteten Stents
in der Therapie des Instent-Rezidivs
und bei nativer Atherosklerose
mittels Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall**



Julia Thiele

2010

Aus der Medizinischen Poliklinik - Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Reindle

**Analyse von mit Medikamenten beschichteten Stents
in der Therapie des In-stent-Rezidivs
und bei nativer Atherosklerose
mittels Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Julia Thiele

aus
Garmisch-Partenkirchen

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. V. Klauss
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. S. Silber
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. A. König
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	22.07.2010

Gliederung

1.	Einleitung	6
1.1.	Pathophysiologie der Neointimabildung.....	7
2.	Material und Methoden	8
2.1.	CYPHERTMStent.....	8
2.1.1.	Aufbau des CYPHERTMStents.....	8
2.1.2.	Sirolimus (Rapamycin/ Rapamune®).....	9
2.2.	Quantitative Koronare Angiographie (QCA) und Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	12
2.2.1.	Quantitative Koronarangiographie.....	12
2.2.2.	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	15
2.3.	Aufbau der Messungen und der Messwerte.....	19
2.4.	Statistische Analyse und Methoden.....	20
2.5.	Läsionen.....	20
2.5.1.	Läsionstypisierung.....	20
2.5.2.	Definition der Restenose.....	20
2.5.3.	Definition der Lokalisation.....	20
3.	Ergebnisse	21
3.1.	Gesamtes Patientenkollektiv.....	21
3.1.1.	Patientendaten und klinische Parameter.....	21
3.1.2.	Läsionen.....	23
3.2.	Auswertung und Reproduzierbarkeit.....	25
3.2.1.	Angiographische Daten.....	25
3.2.2.	Sonographische Daten.....	25
3.3.	Quantitative Ergebnisse Koronarangiographie (QCA).....	26
3.3.1.	Baseline.....	26
3.3.2.	Serielle Daten.....	28
3.4.	Quantitative Ergebnisse Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	29
3.4.1.	Baseline.....	30
3.4.2.	Serielle Daten.....	31
3.5.	Subgruppen-Analysen.....	36
3.5.1.	Subgruppen-Analyse ISR vs. DeNovo.....	36
3.5.2.	Subgruppen-Analyse Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker.....	49
3.6.	Stentrezidive.....	57
3.6.1.	ISR im proximalen Bereich des Stents bei initialer DeNovo-Stenose.....	58
3.6.2.	ISR im distalen Bereich des Stents bei initial ISR im bare metal Stent.....	59
3.6.3.	ISR zwischen zwei Stents (GAP) bei initial ISR im bare metal Stent.....	61
3.6.4.	ILR bei ISR im bare metal Stent und Brachytherapie.....	62

4.	Diskussion	63
4.1.	Gesamtes Patientenkollektiv	63
4.2.	Angiographische Daten	64
4.2.1.	Subgruppen-Analyse ISR vs. DeNovo.....	64
4.2.2.	Subgruppen-Analyse Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker.....	65
4.3.	Sonographische Daten	66
4.3.1.	Stentbereich.....	66
4.3.2.	Inkomplette Stentpositionierung.....	66
4.3.3.	Plaueflächenänderung	67
4.3.4.	Neointimabildung	67
4.3.5.	Lumenänderungen	69
4.4.	Klinischer Verlauf der Restenosen	69
4.5.	Limitationen	70
4.5.1.	Messtechnik.....	70
4.5.2.	Vergleich QCA und IVUS.....	70
4.5.3.	Statistik.....	70
5.	Zusammenfassung	71
5.1.	Untersuchungsziel.....	71
5.2.	Methoden.....	71
5.3.	Ergebnisse	72
5.4.	Schlussfolgerung.....	72
6.	Literaturverzeichnis.....	74
7.	Anhang	82
8.	Danksagung	85
9.	Lebenslauf	86

1. Einleitung

Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen in Deutschland und in anderen westlichen Industrieländern die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität dar. Wichtige klinische Manifestationsformen des Akuten Koronarsyndroms (ACS) sind die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt sowie der plötzliche Herztod. Da die Übergänge zwischen diesen klinischen Formen fließend sind, hat sich in den letzten Jahren eine Einteilung der Patienten anhand des aktuell vorliegenden EKG-Befundes in 3 Gruppen durchgesetzt: Patienten mit instabiler Angina pectoris, Patienten, deren EKG eine ST-Streckenhebung zeigt (STEMI) und Patienten, deren EKG keine ST-Streckenhebung zeigt (NSTEMI).

Über Jahrzehnte war die aortokoronare Bypass-Operation die einzig mögliche Methode, eine Revaskularisation durch eine koronare Herzerkrankung (KHE) verengter Herzkranzgefäße (Koronararterien) zu erreichen^{7,89,103}.

1977 gelang es erstmals von Grüntzig, eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit Hilfe eines kathetergeführten Ballons durchzuführen^{33,51,102,108}. Mittlerweile hat diese PTCA eine entscheidende Stellung in der funktionellen Behandlung der KHE eingenommen. Hierbei wird die Koronarstenose mittels eines Ballonkatheters aufgeweitet. Die Erfolgsquote dieser Therapiemöglichkeit wird jedoch durch Gefäßdissektionen, akute postinterventionelle Gefäßverschlüsse sowie durch hohe Restenoseraten im Langzeitverlauf kompliziert^{15,22,43,92,105}. Mechanische Gefäßstützen (Stents) zur Stabilisierung der aufgedehnten Stenose wurden daraufhin entwickelt und seit Beginn der 90er Jahre im Rahmen einer Koronarangiographie implantiert^{27,28,29,79,82}. Als Indikationen zur Implantation eines Stents gelten akute oder drohende Gefäßverschlüsse^{10,91}, Dissektionen⁸⁵, Revaskularisierungen von Stenosen in aortokoronaren Venenbypassen (ACVB) sowie hämodynamisch relevante Restenosen in nativen Herzkranzgefäßen^{38,52,109}. Aber selbst mit dieser Methode liegt die Gefahr eines Instent-Rezidivs/Instent-Restenose (ISR) immer noch bei 20 % bis 40 %^{3,12,55,81,83}, abhängig von der Anzahl von Risikofaktoren, dem Vorhandensein von bestimmten Läsionscharakteristika wie geringer Gefäßdurchmesser, lange Läsionen und dem Auftreten der Läsion an Bifurkationen.

Ursächlich für eine Instent-Restenose ist eine Proliferation von Neointima im Stent. Die Instent-Restenose kann durch intrakoronare Brachytherapie^{54,59,100,104} mit Gamma- oder Betastrahlern (z.B. ¹⁹²Iridium) sowie durch Implantation mit Medikamenten beschichteter (drug-eluting) Stents^{75,80,88,93} behandelt werden; die Therapie der ISR ist also schwierig, kostenintensiv und mit Komplikationen behaftet.

Diese Studie befasst sich ausschließlich mit dem mit Sirolimus beschichteten CypherTMStent. Die Effektivität dieses Stents bezüglich der Revaskularisation verengter Herzkranzgefäße sowie der ISR wurde bereits in mehreren Studien^{20,61,84,98} bewiesen. Durch die kontinuierliche Abgabe des

immunsupprimierenden Wirkstoffs Rapamycin wird die Neointimabildung verringert. Vor allem bei Hochrisikopatienten (Diabetiker^{2,62}/ISR-Läsionen^{1,17,19}) wird der Vorteil dieser Art von Therapie gegenüber einem herkömmlichen unbeschichteten Stent deutlich^{53,64}. Durch die Kombination der gefäßwandstützenden Funktion des Stents mit der Freisetzung proliferationshemmender oder immunsuppressiver Pharmaka aus einer dem Stent aufgetragenen Beschichtung konnte eine signifikante Reduktion der Restenoseinzidenz erreicht werden⁶⁰.

Zur Evaluation der In-stent-Restenosen eignen sich vor allem intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen (IVUS)^{9,35,71,101}. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht eine genauere und umfassendere Berechnung der Stent- und Gefäßdimensionen koronarer Arterien^{69,72} sowie eine genauere morphologische Diagnostik der Gefäßwand^{34,74} als die Koronarangiographie. Auch die Stentimplantation selbst konnte durch Optimierung der Stentexpansion mit Hilfe des IVUS verbessert werden^{14,63,107}, da sich im Ultraschall während oder nach Implantation häufig eine Minderexpansion des Stents oder eine nicht optimale Stentpositionierung zeigte^{13,32,65}.

Aufgabenstellungen:

- Quantitative Untersuchung sonographischer und angiographischer Parameter im Langzeitverlauf sowohl im Stentbereich als auch in den Gefäßreferenzen des CypherTMStents
- Subgruppenanalyse (Vergleichsanalyse der angio- und sonographischen Parameter bei unterschiedlichen Risikogruppen)
- Klinische Darstellung des Langzeitverlaufs im CypherTMStents

1.1. Pathophysiologie der Neointimabildung

Die In-stent-Restenosen nach Stentimplantation sind durch diverse Faktoren bedingt, vor allem aber durch die Neointimabildung. Nach Implantation eines intrakoronaren Stents wird konstant ein radialer Druck auf die Gefäßwand ausgeübt. Durch den chronischen Dehnungsreiz in der Gefäßwand wird die Neointimaproliferation induziert^{60,106}. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion kommt es zu einer Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen sowie zu einer Produktion von extrazellulärer Matrix^{42,49,87}. Das Zusammenwirken dieser Faktoren kann in einem Verschluss des zuvor eröffneten Gefäßes resultieren, siehe Abbildung 1.

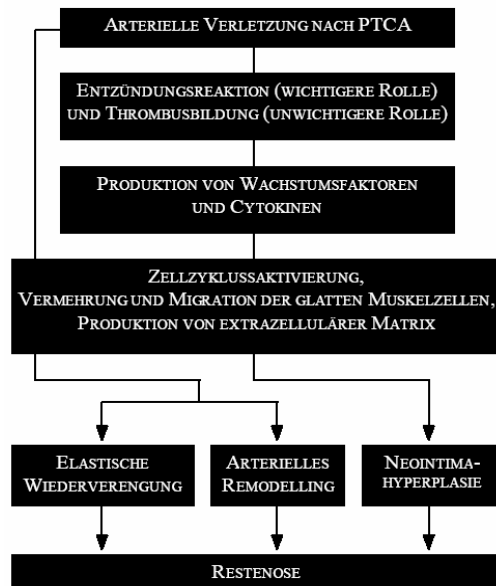


Abbildung 1: Pathophysiologie der Neointimabildung

2. Material und Methoden

2.1. CYPHER™ Stent

2.1.1. Aufbau des CYPHER™ Stents

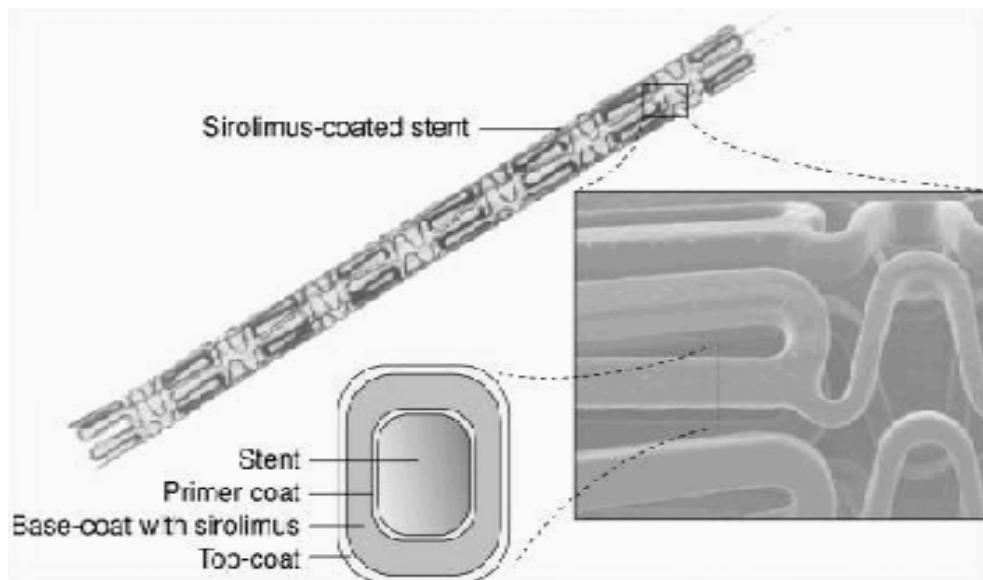


Abbildung 2: Aufbau des Cypherstents

Der CYPHER™ Stent (Cordis Corporation, Miami, Florida) ist eine Gefäßstütze (Grundgerüst: Bx Velocity) aus chirurgischem 316L Edelstahl, die auf dem Ballon eines Implantationssystems vormontiert ist. Erhältlich ist er bisher in unterschiedlichen Längen (8-33 mm) und Durchmessern (2,25-5,00 mm). Die Edelstahlstreben des Stents besitzen eine Polymerbeschichtung. Als

Polymer wird eine chemische Verbindung benannt, die sich aus zahlreichen Monomeren zusammensetzt. Als Monomere bezeichnet man niedermolekulare Verbindungen, die sich aufgrund chemischer Eigenschaften zu hochmolekularen Verbindungen, den Polymeren, umsetzen lassen. Beim CYPHER™ Stent beinhaltet diese Polymerbeschichtung (= Basecoat) Sirolimus (Rapamycin oder Rapamune®), welches kontinuierlich an das umliegende Gewebe abgegeben wird, siehe Abbildung 2. Überzogen wird diese Schicht von einer weiteren Schicht (= Topcoat), bestehend aus einem reinen Polymer ohne Rapamycin. Dieses Topcoat stellt eine Diffusionsbarriere dar, welche eine Freisetzung des lipidlöslichen Wirkstoffes Sirolimus in „slow-release“-Kinetik, d.h. höchstens 50 % in der ersten Woche und 80 % im ersten Monat ermöglicht. Der in dieser Studie verwendete CYPHER™ Stent enthält 140 µg Sirolimus pro cm², was 3 % der Tagesdosis einer systemischen Anwendung als Immunsuppressivum entspricht, siehe Abbildung 3.

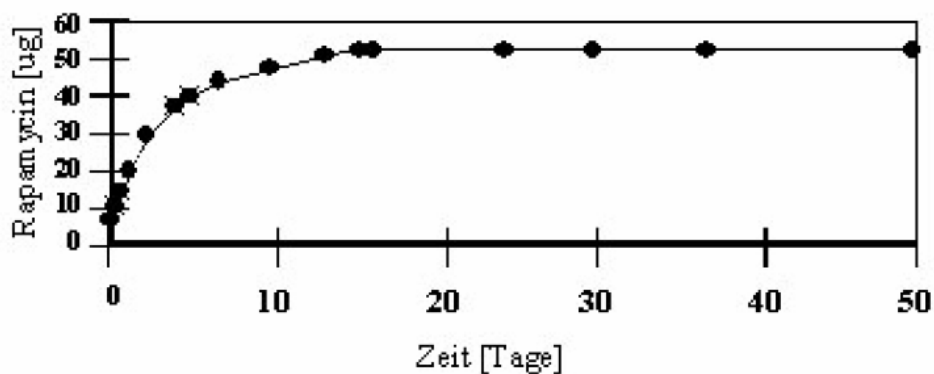


Abbildung 3: Rapamycinabgabe eines beschichteten Stents
(initiale Beschichtung ~175 µg, nach 50 Tagen ~120 µg)

2.1.2. Sirolimus (Rapamycin/ Rapamune®)

2.1.2.1. Historie

Auf der Suche nach antimykotisch wirksamen Naturstoffen isolierten Forscher 1975 eine neue Substanz aus einer Bodenprobe von der Osterinsel in Rapa Nui: Rapamycin. Es wurden sowohl immunsuppressive als auch entzündungshemmende Eigenschaften dieser Substanz nachgewiesen. In den achtziger Jahren konnte die chemische Strukturformel entziffert und die immunsuppressive Wirkung erfolgreich bei Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen bei Tieren getestet werden. Klinisch wurde der Wirkstoff Sirolimus aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung das erste Mal 1999 bei Nierentransplantationen eingesetzt⁹⁶. 1999 wurde Rapamune® vom FDA (US Food and Drug Administration) und 2001 auch in Deutschland als Medikament zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation zugelassen. Desweiteren zeigte sich, dass Sirolimus erfolgreich die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen hemmt. Sirolimusbeschichtete Stents (SES) wurden daraufhin in DeNovo-Läsionen eingesetzt, es

zeigte sich ein gutes Langzeitergebnis mit im Vergleich zu konventionellen Stents deutlich verringerter Neointimabildung^{16,20,61,97}.

2.1.2.2. Aktuelle Datenlage

Die RAVEL-Studie, die erste große randomisierte multizentrische Studie, die mit Medikamenten beschichtete Stents (drug eluting stents, DES) gegen unbeschichtete Metallstents (bare metal stents, BMS) testete^{76,88}, ergab bei den DES nach 6 Monaten eine Restenose-Rate von 0 % im Vergleich zu 27 % bei den BMS. Nach einjähriger Beobachtung hatten sich in der Gruppe der Patienten mit einem Sirolimus beschichteten Stent signifikant weniger kardiale Ereignisse wie Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod gezeigt. Zwischen 2003 und 2005 wurden dann 3 große randomisierte multizentrische klinische Studien abgeschlossen und veröffentlicht, in denen unterschiedliche Endpunkte im Langzeitverlauf nach Implantation eines Sirolimus beschichteten Stents und nach Implantation eines unbeschichteten Metallstents ausgewertet wurden (SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS). Die SIRIUS-Studie an 1101 Patienten in den USA zeigte bei den Patienten, denen ein Sirolimus beschichteter Stent implantiert worden war, 9 Monate und 2 Jahre⁴⁴ post implantationem eine geringere Rate an Restenosen und Stentthrombosen im Vergleich zu den Patienten mit einem unbeschichteten Metallstent. In der E-SIRIUS-Studie (352 Patienten in Europa) wurden 8, 12 und 24 Monate nach Stentimplantation ebenfalls Restenose-Raten und Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiac events= MACE) verglichen, auch hier präsentierte die Gruppe der DES günstigere Ergebnisse.

Unterschieden werden können die bis zum aktuellen Zeitpunkt abgeschlossenen Studien nach primär angiographischen (RAVEL, E-SIRIUS, C-SIRIUS) und primär klinischen (SIRIUS, RESEARCH) Endpunkten.

Eine 2007 veröffentlichte Metaanalyse 14 klinischer Studien, darunter unter anderem auch die RAVEL-Studie, wies keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des klinischen Endpunktes Tod und Myokardinfarkt zwischen den Sirolimus beschichteten Stents und BMS nach⁴⁰.

2.1.2.3. Nomenklatur

Rapamycin= historischer Name des Wirkstoffs

Sirolimus= Generikum

Rapamune®= eingetragener Name der Fa. Wyeth-Ayerst für den immunsuppressiven Wirkstoff

CYPHER™Stent= Markenname der Cordis Cooperation (Johnson&Johnson Company) für den Sirolimus-beschichteten intrakoronaren Stent

2.1.2.4. Chemische Grundlagen

Sirolimus ist ein von *Streptomyces hygroscopicus* produziertes makrozyklisches Lacton. Die chemische Bezeichnung von Sirolimus lautet (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxyxyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]-oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29-(4H,6H,31H)-penton, die Summenformel C₅₁H₇₉NO₁₃ und sein Molekulargewicht beträgt 914,2. Die chemische Strukturformel ist in Abbildung 4 dargestellt.

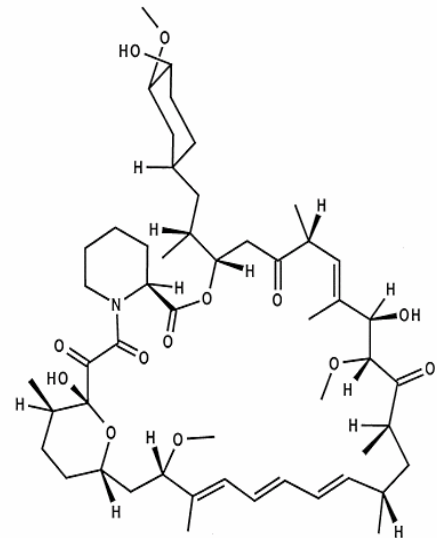


Abbildung 4: Strukturformel Sirolimus (Rapamycin)

2.1.2.5. Wirkmechanismus

Bei Rapamune® handelt es sich um einen immunsuppressiven Wirkstoff. Rapamycin bindet zunächst an ein cytosolisches Signalübermittlungsprotein FKBP12. Der FKBP12-Sirolimus-Komplex blockiert die Funktion einer Kinase, genannt **T**arget **O**f **R**apamycin, siehe Abbildung 5. TOR ist essentiell für die Progression des Zellzyklus. Da Rapamycin dessen Funktion blockiert, wird die Wirkung von Wachstumsfaktoren und die cytokingesteuerte T-Zell-Proliferation durch Inhibierung des Übergangs von der G1- zur S-Phase gehemmt. Es erfolgt damit eine Hemmung der Translation von mRNAs, welche Proteine kodieren, die für das Voranschreiten im Zellzyklus essentiell sind, sowie der IL-2-induzierten Transkription des „Proliferating cell nuclear antigen“ (PCNA), essentiell für die DNA-Replikation; die Cd28-verstärkte Hochregulation von IL-2 Transkription in T-Zellen wird blockiert; es erfolgt eine Hemmung der Kinaseaktivität des cdk4/cyclin D- bzw. cdk2/cyclin E-Komplexes, welche für das Voranschreiten im Zellzyklus essentiell notwendig ist. Es werden also mehrere spezifische Signaltransduktionswege blockiert, was letztlich zur erwünschten Hemmung der Lymphozytenaktivierung führt^{5,56,73}.

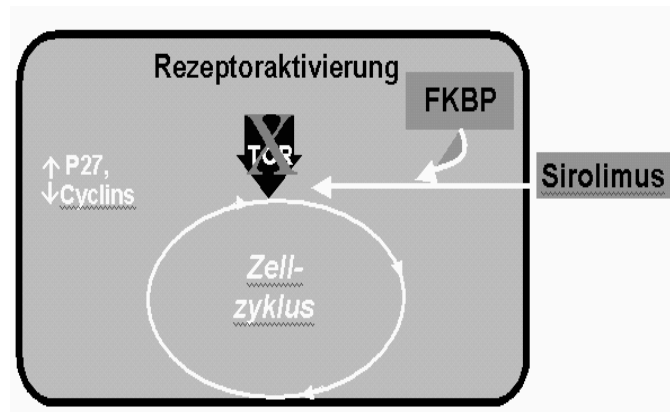


Abbildung 5: Wirkmechanismus Sirolimus

2.2. Quantitative Koronare Angiographie (QCA) und Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

2.2.1. Quantitative Koronarangiographie

2.2.1.1. Methode und Durchführung

Die quantitative Koronarangiographie ist eine Methode zur Messung angiographischer Segmente in Bezug auf Längen und Gefäßdurchmesser⁹⁰. Sie ist eine etablierte validierte wissenschaftliche Methode zur Analyse der einzelnen quantitativen Parameter während (online) und nach Implantation des Stents sowie auch im Langzeitverlauf^{21,94}.

Die Angiographie wird mittels manuell im Bolus injiziertem röntgendichten Kontrastmittel durchgeführt. Die Koronararterien werden in verschiedenen standardisierten Angulationen der zwei orthogonalen Durchleuchtungsebenen dargestellt, um eine möglichst optimale, verkürzungs- und überlagerungsfreie Darstellung zu erhalten, siehe Abbildung 6.

Zur angiographischen Analyse der erhobenen Daten erfolgt die Konturerfassung des Koronargefäßes, indem jeweils proximal und distal der Läsion ein Anfangs- und ein Endpunkt manuell festgelegt werden. Durch ein computergestütztes Datenanalyseprogramm (QCA for Windows, Spie Medical Imaging, siehe Abbildung 7) ist eine quantitative Analyse von Gefäßdurchmesser, Läsionslänge und Stenose der zu untersuchenden Koronararterie möglich⁷⁸.

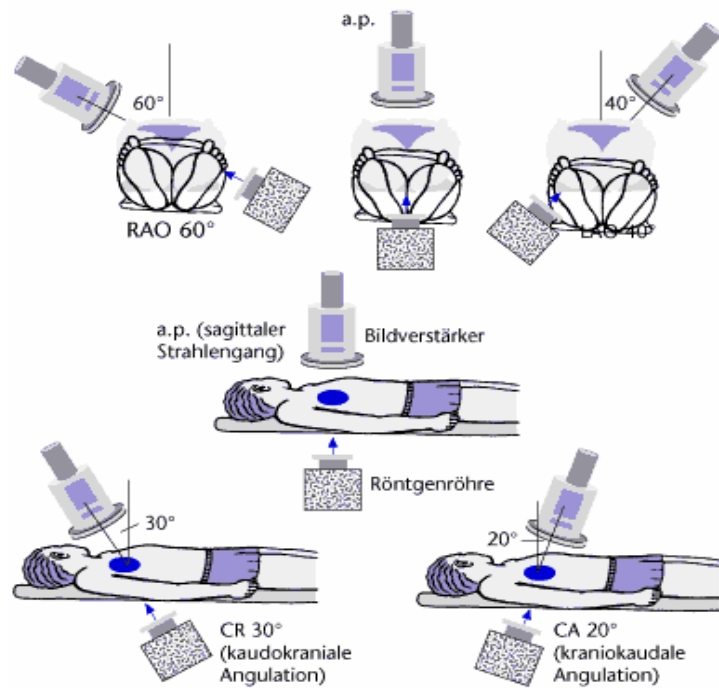


Abbildung 6: Darstellungsebenen der quantitativen Koronarangiographie

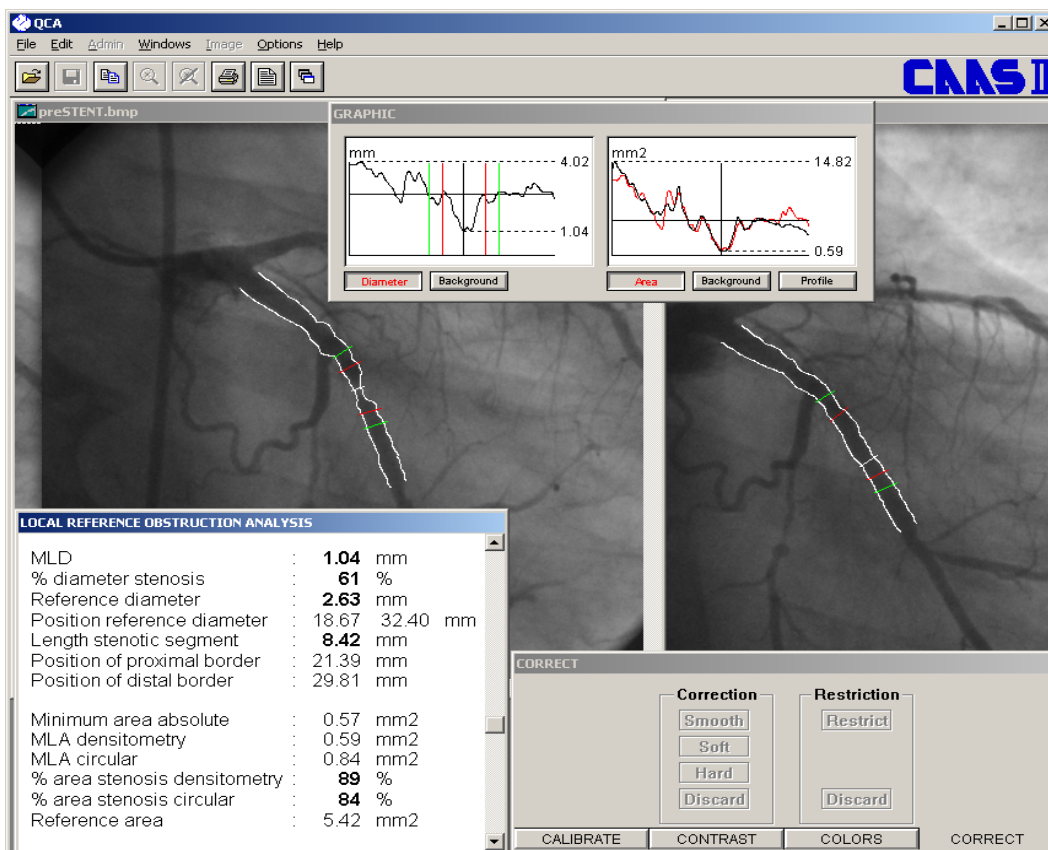


Abbildung 7: Datenanalyse mittels QCA

2.2.1.2. Auswertung

Die quantitative Koronarangiographie wird zum einen online, das heißt während der Untersuchung zur Führung der Stentimplantation (Anpassung des Durchmessers des Stents beziehungsweise des Dilatationsballons an die Gefäßreferenz) verwendet, zum anderen offline zur darauf folgenden Auswertung der digitalisierten Angiogramme verwendet.

Um die Analysewerte seriell auswerten zu können, also die vor und nach Stentimplantation und bei der Kontrolluntersuchung erhaltenen quantitativen Daten vergleichen zu können, wurden nur überlagerungsfreie, kontrastmittelgefüllte, enddiastolische Gefäßdarstellungen verwendet. Desweiteren wurden für sämtliche Messungen (vor und nach Implantation, Kontrolle) immer dieselben Stent- und Gefäßsegmente mit gleichen Projektionen zur Analyse herangezogen. Innerhalb der jeweiligen Segmente wurden folgende Parameter als Mittelwerte bestimmt: Minimaler Lumen Durchmesser (MLD) an der Stelle der Läsion (inlesion) bzw. im Stent (instent) sowie Lumen Durchmesser der proximalen und distalen Gefäßreferenz. Die Diameterstenose wurde unter Bezugnahme auf die proximale und distale Gefäßreferenz sowohl im Stent als auch im Läsionsbereich berechnet. Aus diesen Werten konnten dann weitere Parameter berechnet werden.

2.2.1.3. Angiographische Parameter

- 1) **Minimaler luminaler Durchmesser (MLD)** zu allen Zeitpunkten, sowohl
-**MLD im Stent** (instent)
-**MLD innerhalb der Läsion** (inlesion)
- 2) **Läsionslänge** vor Revaskularisierung
- 3) **Referenzdurchmesser** proximal und distal der Läsion zu allen Zeitpunkten
- 4) **Stent/ Gefäßratio** Verhältnis des Nenndurchmessers des Stent zur mittleren Gefäßreferenz (Mittelwert aus proximaler und distaler Gefäßreferenz) vor Implantation
- 5) **-Lumengewinn:** Zunahme des MLD (instent und inlesion) nach Stentimplantation (MLD nach Stentimplantation minus MLD vor Stentimplantation)
-Relativer Lumengewinn: Akuter Lumengewinn im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz vor Implantation
-Netto Lumengewinn: (MLD bei Kontrolle minus MLD vor Implantation) Lumengewinn nach mechanischer sowie post-prozeduraler Umformung im Langzeitverlauf

- 6) **-Lumenverlust:** Abnahme des MLD (instent und inlesion) im Langzeitverlauf (MLD nach Stentimplantation minus MLD bei Kontrolle)
-Relativer Lumenverlust: Lumenverlust im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz (MLD nach Stentimplantation minus MLD Kontrolle/ mittlere Gefäßreferenz vor Implantation)
- 7) **Diameterstenose** $[1 - (\text{MLD im Stent} / \text{mittlerer Referenzgefäßdurchmesser})]$ zu allen Zeitpunkten
- 8) **-Ballondurchmesser**
-Maximaler Ballondurchmesser bei Stentimplantation (am Ort der Läsion)
-Gemessenes Verhältnis von Ballon zu Arterie: Erreichter Ballondurchmesser im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz vor Implantation
- 10) **Überdehnung relativ:** Nenndurchmesser des Stents/ mittlerer Durchmesser der Gefäßreferenzen

2.2.2. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

2.2.2.1. Methode und Durchführung

In diesen Untersuchungen wurde ein Ultraschallbildgebungssystem verwendet (Ultracross™, Boston Scientific, Scimed, Maple Grove, USA), welches aus einem Teleskopkatheter mit einem Schaftdurchmesser von 2,9 Fr besteht, siehe Abbildung 8. Dieser Katheter besitzt am distalen Ende ein schalldurchlässiges Teleskopinnenteil (Länge: 24 cm), welches während der Katheterplatzierung den Führungsdraht und nach dessen Rückzug während der Bildgebung die Bildgebungseinheit in sich aufnimmt. Die Bildgebungseinheit ist mit einer flexiblen Antriebswelle mit einem 30 MHz-Schallkopf (Transducer) am distalen Ende ausgestattet, die während der gesamten Bilddarstellungsphase mit einer Geschwindigkeit von 1800 Umdrehungen/Min. rotiert und währenddessen Ultraschallwellen aussendet. Dadurch wird die gesamte Innenoberfläche des Gefäßes abgetastet.

Zu diesem System gehört zusätzlich noch eine Antriebseinheit, die die eintreffenden elektrischen Signale in eine optische Bildkonstruktion in Echtzeit von bis zu 30 Bildern/Sekunde umwandelt. Die dabei erzeugte zweidimensionale Darstellung von 640 mal 480 Pixel bei einer 8 Bit Grauskala des Gefäßquerschnitts besitzt eine axiale Auflösung von ca. 80 µm und einer mittleren, lateralen Auflösung von ca. 200 µm abhängig von der Eindringtiefe.

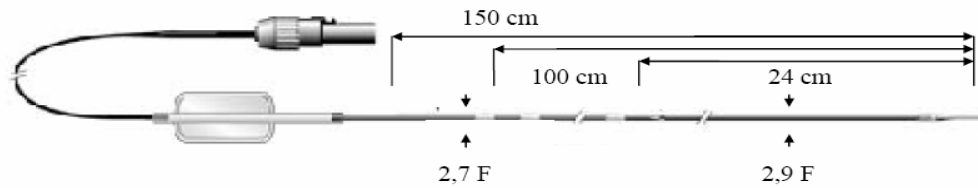


Abbildung 8: IVUS-Katheter

Zur Einführung des Bildgebungskatheters in den Führungskatheter wurde ein koaxial verlaufender Führungsdraht verwendet. Dieser wurde bis in die Peripherie des Zielgefäßes vorgeschoben und die genaue Position des Transducers im distalen Gefäß vor jeder Untersuchung angiographisch dokumentiert. Mit Hilfe eines standardisierten, motorisierten Rückzugsinstrumentes wurde der Ultraschallkatheter unter Videoregistrierung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s nun wieder durch das Gefäß bis zum proximalen Referenzsegment bzw. Ostium bewegt. Dazu wurde in den Motorschlitten die für die Rotation des Transducers sorgende Antriebseinheit gespannt, worauf der IVUS-Motor mit der Antriebseinheit und damit der Ultraschallkatheter in Bewegung gesetzt wurde. Als Grundlage dieser Untersuchung diente eine genaue Positionierung der Bildgebungseinheit distal der Läsion, bevor der Schlitten in Betrieb genommen und damit der Ultraschallkatheter Richtung proximal durch das Lumen des Gefäßes gezogen werden konnte. Die Ultraschallbilder wurden digital auf CD gespeichert.

Proximal und distal des implantierten Stents wurden 5 Messungen in Schritten von 1,0 mm Abstand durchgeführt. Aus den Mittelwerten dieser Messungen ergaben sich die Werte der proximalen bzw. distalen Gefäßreferenz. Innerhalb des Stents wurden Messungen im 1 mm-Abstand (bei Stentlängen ≤ 13 mm) bzw. 2 mm-Abstand (bei Stentlängen ≥ 13 mm) durchgeführt, aus dessen Mittelwerten jeweils das proximale, mediale und distale Stentsegment berechnet wurden, siehe Abbildungen 9 und 10. Die quantitativen Daten des zu untersuchenden Herzkranzgefäßes wurden im Rahmen der Untersuchung dokumentiert.

Durch den standardisierten motorisierten Rückzug sowie mithilfe anatomischer Gegebenheiten der Herzkranzgefäße wie zum Beispiel Plaquebeschaffenheit oder Gefäßabgänge wurde versucht, seriell erhobene Daten zu korrelieren.

2.2.2.2. Auswertung

Die digital aufgezeichneten Bilder der Ultraschalluntersuchung wurden im Abstand von 1,0 mm (bei Stentlänge ≤ 13 mm) bzw. 2 mm (bei Stentlänge ≥ 13 mm) analysiert. Es wurde darauf geachtet, möglichst nur IVUS-Bilder im enddiastolischen Herzzyklus bei maximaler Perfusion der

Herzkranzgefäße zu verwenden. Zudem sollten die ausgewählten IVUS-Bilder eine gut abgrenzbare Adventitia und Wandstrukturen bei guter Bildqualität aufweisen (Verkalkungen der Gefäßwand unter 45° des Gefäßbogens), bevor sie nach Digitalisierung zur Auswertung herangezogen wurden.

Durch die IVUS-Untersuchung wurden Querschnittsbilder der Stents und der angrenzenden Gefäßsegmente erzeugt, auf denen manuell die Konturen festgelegt und planimetriert wurden.

Dies erfolgte unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen Computerprogramms (Tape Measure, INDEC Systems, Inc.)

Nun war es möglich, quantitativ die Querschnittsfläche für Stent, Lumen und Gefäß zu vermessen und daraus weitere Parameter abzuleiten.

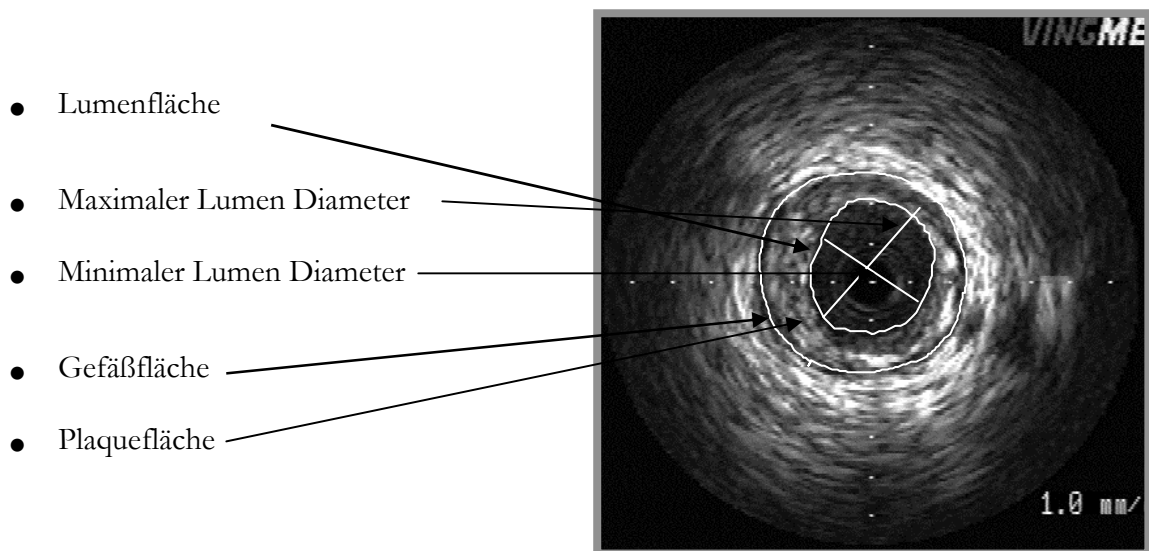


Abbildung 9: Planimetrie von Querschnittsflächen

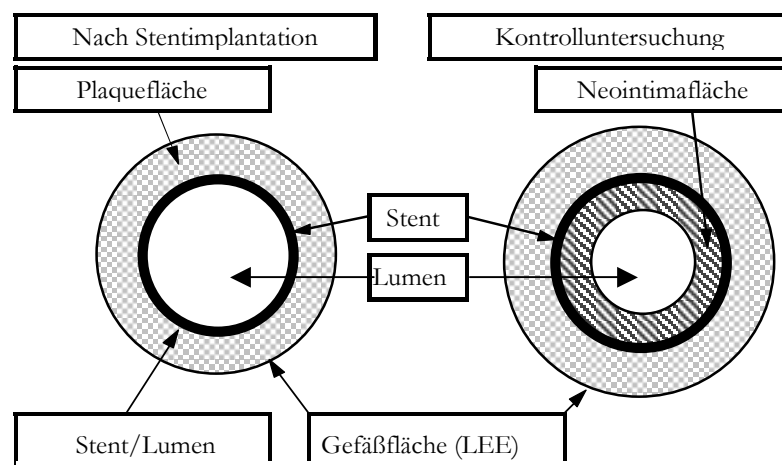


Abbildung 10: Gefäßschema/ LEE: Lamina Elastica Externa

In der Auswertung wurden Querschnittsflächen des Gefäßsystems nach der Implantation bzw. bei der Kontrolle bestimmt.

Für diese Analyse der IVUS-Bilder wurde das bereits erwähnte Computerprogramm verwendet.

2.2.2.3. Sonographische Parameter

- 1.) Die Fläche des gesamten **Gefäßquerschnitts (=Gefäßfläche)** in Stent- und Referenzsegmenten innerhalb der Lamina Elastica Externa, entsprechend Adventitia
- 2.) **Lumenfläche**, abgegrenzt durch eine innere, echoreiche Struktur, gleich der Stentfläche nach Stentimplantation sowie bei Kontrolluntersuchung in den Stentsegmenten sowie Referenzsegmenten
- 3.) **Stentfläche**, bei Kontrolluntersuchung
- 4.) **Neointimafläche** (Stentfläche minus Lumenfläche)
- 5.) **Plauefläche** (Gefäßfläche minus Lumenfläche) in Stent- und Referenzsegment nach Stentimplantation und bei der Kontrolluntersuchung
- 6.) **Plauefläche persist** (Gefäßfläche minus Stentfläche) bei Kontrolluntersuchung
- 7.) Messung der **Stentlängen** nach Stentimplantation und bei Kontrolluntersuchung
- 8.) **Absolute Änderungen**
 - der Stentlängen
 - der Gefäß-, Lumen-, Stentfläche
 - der Stentdurchmesser (Stentdurchmesser aus den Flächenwerten der Stents abgeleitet)
- 9.) **Relative Änderungen**
der Gefäß-, Lumen-, Plaue-, Neointima und Stentflächen
 - a) **Lumenflächenstenose:**
$$\frac{[(\text{Lumenfläche Referenz} \text{ minus Lumenfläche Stent}) / (\text{Lumenfläche Referenz})]}{1}$$
 - b) **Relative Plauefläche** in Stent- und Referenzsegmenten:
$$(\text{Plauefläche} / \text{Gefäßfläche})$$
 - c) **Relative Flächenzunahme** sowie absolute Zunahmen für Lumen-, Gefäß- und Stentfläche
 - d) **Relative Neointimafläche** in Bezug auf Lumenfläche nach Stentimplantation und Stentfläche bei Kontrolluntersuchung

2.2.2.4. Nomenklatur der sonographischen Messwerte

Das untersuchte Gefäß mit dem implantierten Stent wird senkrecht zur Längsachse in mehrere Segmente eingeteilt. Dabei unterscheidet man im Stent ein distales, ein mediales und ein proximales Segment, angrenzend an den Stent jeweils eine 5 mm lange proximale und eine distale Referenz, siehe Abbildung 11. Diese Einteilung gilt für alle Querschnittsflächen: Lumen, Stent, Plaque, Gefäß und Neointima im Stentbereich. In den einzelnen Gefäßanteilen werden Mittelwerte aus der jeweiligen Querschnittsfläche berechnet, die im Folgenden als „mittel“ bezeichnet werden.

Bei der Angiographie wurden Messungen an der engsten Stelle des Gefäßes (Läsion) sowie an den angiographisch unauffällig erscheinenden proximalen bzw. distalen Gefäßreferenzen durchgeführt.

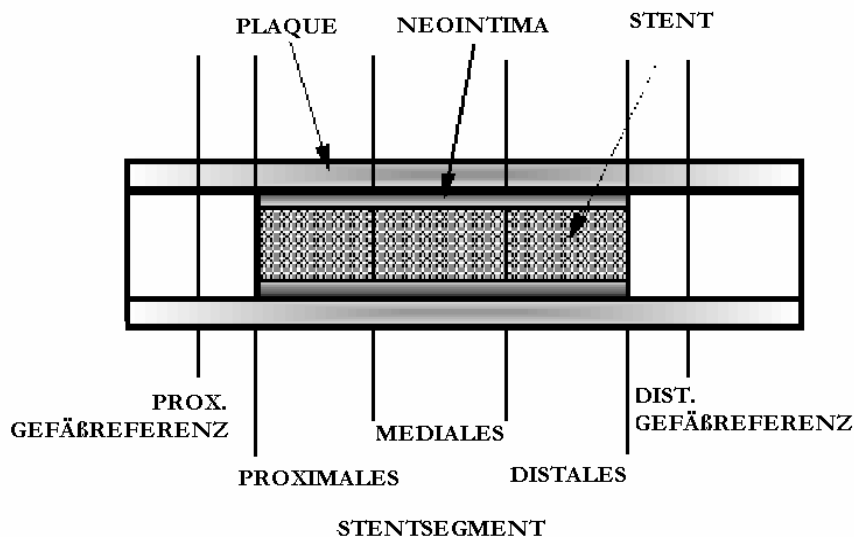


Abbildung 11: Gefäßsystem

2.3. Aufbau der Messungen und der Messwerte

Tabelle 1: Untersuchungsmethoden, Anzahl der Interventionen und Messzeitpunkt

Messmethode	vor Implantation	nach Implantation	Kontrolluntersuchung
QCA	101	101	101
IVUS	45	45	45

2.4. Statistische Analyse und Methoden

Sämtliche Messwerte werden in den Tabellen als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt. Für die Langzeitverlaufmessreihen wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test auf Signifikanz überprüft. Auch bei den Vergleichsuntersuchungen der einzelnen Untergruppen wurde ein Wilcoxon-Test zur Signifikanzbestimmung angewendet. Es wurde für alle Tests ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft® Excel und SPSS für Windows, ©SPSS Inc.

2.5. Läsionen

2.5.1. Läsionstypisierung

Die Charakterisierung der Läsionen erfolgte anhand der angiographischen Kennzeichen, Lage, Kalzifizierung, Thrombosierung und Okklusionen, siehe Anhang: Mehran-Klassifizierung von In-stent-Restenosen.

2.5.2. Definition der Restenose

Eine Restenose bei der Kontrolluntersuchung wurde auch in unserer Studie gemäss Literaturangaben⁴⁹ definiert als angiographische Diameterstenose innerhalb der Stentsegmente mit einer Verengung von über 50 % des mittleren Referenzdiameter.

2.5.3. Definition der Lokalisation

Der Ort der Lokalisierung der Restenosen wurde gemäß den Literaturangaben⁵⁷ in In-vessel-restenosis (IVR), In-lesion-restenosis (ILR) und In-stent-restenosis (ISR) eingeteilt, siehe Anhang: Einteilung Restenosen. Als IVR wird eine Restenose im gleichen Gefäß, als ILR eine Restenose im Bereich der vormaligen Läsion, das heißt im Stent und jeweils 5 mm proximal und distal, als In-stent-restenosis (ISR) eine Restenose direkt im Stent bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtes Patientenkollektiv

3.1.1. Patientendaten und klinische Parameter

Es lagen die Daten von 101 Patienten vor, die zwischen April 2002 und Mai 2004 elektiv oder notfallmäßig koronarangiographiert, mit mindestens einem Sirolimus beschichteten Stent versorgt und nach im Durchschnitt 201 Tagen (min. 30 Tage, max. 623 Tage) koronarangiographisch nachuntersucht wurden. Alle Patienten hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie gegeben. Vor der Implantation erfolgte eine Vordilatation aller Läsionen in konventioneller Ballon-Technik. Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg/Tag. Zusätzlich wurde Clopidogrel gegeben, zunächst 300 mg als loading-dose vor Implantation des Cypher-Stents, dann 75 mg/Tag als Langzeittherapie für 9 Monate. Bei 45 dieser Patienten wurden zudem serielle intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1: Patientendaten

Patienten	n=101
Geschlecht : w/m	15 (14,9 %) / 86 (85,1 %)
Lebensalter (Jahre)	64, 2 ± 9,3
Körpergröße (cm)	172 ± 8
Körpergewicht (kg)	78,6 ± 11,5
Body-Mass-Index ¹	26,5 ± 3,6

¹Body-Mass-Index: (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²)

Koronarangiographisch wurde bei 21 Patienten (20,8 %) eine Drei-Gefäß-, bei 24 Patienten eine Zwei-Gefäß- und bei 56 Patienten (55,4 %) eine Ein-Gefäß-Koronare Herzerkrankung diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung gaben 89 Patienten (82,1 %) pektanginöse Beschwerden an. 19 Patienten (18,8 %) gaben Schweregrad 1 nach CCS (Canadian Cardiovascular Society, siehe Anhang) an, 32 Patienten Grad 2 (31,7 %), 30 Patienten (29,7 %) Grad 3 und 8 Patienten (7,9 %) Grad 4 nach CCS an, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Klinische Parameter

Klinische Parameter	n=101	Anteil der Patienten
CASS ¹		
3	21	20,8 %
2	24	23,8 %
1	56	55,4 %
Angina Pectoris CCS ² :		
0	12	11,9 %
1	19	18,8 %
2	32	31,7 %
3	30	29,7 %
4	8	7,9 %
Kardiovaskuläres Risikoprofil:		
Diabetes mellitus	31	30,7 %
Arterielle Hypertonie	74	73,3 %
Hypercholesterinämie	88	87,1 %
Raucher (incl. Ex-Raucher)	51	50,5 %
Positive Familienanamnese	56	55,4 %

¹CASS: Coronary Artery Segment Identification System (siehe Anhang)

²CCS: Canadian Cardiovascular Society (siehe Anhang)

-Indikation zur Koronarangiographie

Initial stellten sich 87 Patienten (86,1 %) elektiv zur Koronarangiographie vor, 8 Patienten (7,9 %) bei drohendem und 2 Patienten (2 %) bei chronischem Gefäßverschluss, bei 2 Patienten (2,0 %) war die Indikation durch eine Gefäßdissektion gegeben. 2 Patienten (2 %) wurden notfallmäßig im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms bzw. eines akuten Myokardinfarktes koronarangiographiert, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Indikationen

Indikation	n=101	Anteil der Patienten
Elektiv	87	86,1 %
Drohender Gefäßverschluss	8	7,9 %
Chronischer Gefäßverschluss	2	2,0 %
Dissektion	2	2,0 %
Akutes Koronarsyndrom/ Infarkt	2	2,0 %

3.1.2. Läsionen

Bei 30 Patienten (29,7 %) handelte sich es bei dem mit einem Sirolimus-beschichteten Stent versorgten Gefäß um die rechte Koronararterie, bei 43 Patienten (42,6 %) um den Ramus interventricularis anterior und bei 15 Patienten (14,9 %) um den Ramus circumflexus. Bei 13 Patienten (12,9 %) wurden ein oder mehrere Sirolimusstents in einen Bypass implantiert, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Gefäße

Betroffenes Gefäß	n=101	Anteil der Patienten
RKA	30	29,7 %
RIVA	43	42,6 %
RCX	15	14,9 %
Bypass	13	12,9 %

RKA=rechte Koronararterie,RIVA=Ramus interventricularis anterior,RCX=Ramus circumflexus

Koronarangiographisch wurden die Läsionen bezüglich ihrer Lage im Gefäß klassifiziert. Bei 25 Patienten (24,8 %) handelte es sich um eine proximale Läsion, bei 16 Patienten (15,8 %) um eine mediale und bei 24 Patienten (23,8 %) um eine distale Läsion. Bei 19 Patienten (18,8 %) lag die Läsion im Gefäß im Bereich einer Bifurkation, bei 4 Patienten (4,0 %) zeigte sich ein Thrombus und bei 13 Patienten (12,9 %) lag eine langstreckige Läsion im lädierten Gefäß vor, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakteristik der Läsion

Lage der Läsion im Gefäß	n=101	Anteil der Patienten
Proximal gelegen	25	24,8 %
Medial gelegen	16	15,8 %
Distal gelegen	24	23,8 %
Bifurkation	19	18,8 %
Thrombus	4	4,0 %
Langstreckige Läsion	13	12,9 %

Bei 54 der 101 Patienten (53,5 %) handelte es sich um eine DeNovo-Stenose, bei 47 Patienten (46,5 %) um ein Instent-Rezidiv (ISR), also um eine Stenose in einem bereits mit einem Stentversorgten Koronargefäß. Die DeNovo-Stenosen können morphologisch anhand der AHA/ACC-Klassifizierung unterteilt werden, die Instent-Restenosen anhand der Mehran-Klassifizierung, siehe Tabellen 6, 7, 8.

Tabelle 6: Stenoseart

Art der Stenose	n=101	Anteil der Patienten
DeNovo-Stenose	54	53,5 %
Stentrezidiv	47	46,5 %

Tabelle 7: AHA/ACC-Klassifizierung der DeNovo-Läsionen (Erläuterung siehe Anhang)

	n=54	Anteil der Patienten
A	1	1,9 %
B1	16	29,6 %
B2	20	37,0 %
C	17	31,5 %

Tabelle 8: Mehran-Klassifizierung der Insten-Restenosen (Erläuterung siehe Anhang)

	n=47	Anteil der Patienten
IA	1	2,1%
IB	8	17,0 %
IC	6	12,8 %
ID	2	4,3 %
II	11	23,4 %
III	18	38,3 %
IV	1	2,1%

3.2. Auswertung und Reproduzierbarkeit

3.2.1. Angiographische Daten

Von allen 101 Patienten wurden Angiogramme vor und nach Stentimplantation sowie bei Kontrolluntersuchung ausgewertet. Im Falle eines kompletten Gefäßverschlusses wurde die proximale Referenz zugleich als mittlere Referenz definiert.

Durch serielle Angiogramme kann laut Literatur eine Reproduzierbarkeit der Koronararterien-durchmesser von $\pm 0,16$ mm und $\pm 0,20$ mm erreicht werden^{18,21}. Dieser Messfehler wurde in dieser Studie in allen Messungen berücksichtigt.

3.2.2. Sonographische Daten

Es wurden insgesamt 2079 digitalisierte IVUS-Bilder zur Auswertung verwendet: 933 Bilder aus dem Bereich der Gefäßreferenzen (485 proximal, 448 distal), 1137 aus dem Bereich der Sirolimus beschichteten Stents (417 aus dem proximalen, 389 aus dem medialen und 340 aus dem distalen Segment). Aus diesen Daten konnten Gefäß-, Stent-, Lumen-, Plaque- und Neointimaflächen gewonnen werden.

In der Literatur⁶⁵ wird bei gleicher Methodik wie in dieser Studie eine Reproduzierbarkeit der IVUS-Messungen abhängig von der zu messenden Fläche beschrieben. Für die absolute und die relative Differenz (Mittelwert \pm Standardabweichung) zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen wird für die Gefäßfläche ein Wert von $1,4 \pm 1,2$ mm² bzw. $6,9 \pm 7,0$ %, für die Stentfläche ein Wert von $0,7 \pm 0,6$ mm² bzw. $5,7 \pm 5,7$ % und für die Lumenfläche ein Wert von $1,2 \pm 1,2$ mm² bzw. $10,2 \pm 9,7$ % angegeben.

3.3. Quantitative Ergebnisse Koronarangiographie (QCA)

3.3.1. Baseline

3.3.1.1. Läsionen

Vor Intervention zeigte sich bei einem proximalen Referenzdiameter von $2,60 \pm 0,52$ mm, einem distalen Referenzdiameter von $2,27 \pm 0,54$ mm und einem MLD von $0,80 \pm 0,40$ mm eine durchschnittliche Länge der Läsion von $18,50 \pm 13,20$ mm bei einem durchschnittlichen Stenosegrad von 67 ± 16 %.

Tabelle 9: Läsionen bei Baselineuntersuchung

	n=101
Prox. Referenzdiameter (mm)	$2,60 \pm 0,52$
Dist. Referenzdiameter (mm)	$2,27 \pm 0,54$
Länge der Läsion (mm)	$18,50 \pm 13,20$
Diameterstenose (%)	67 ± 16
MLD (mm)	$0,80 \pm 0,40$

Nach Stentimplantation konnte koronarangiographisch im Stentbereich ein signifikanter Lumengewinn von $1,70 \pm 0,49$ mm bzw. 78 ± 37 % nachgewiesen werden. Die Diameterstenose wurde somit im Stent von 67 ± 16 % auf 3 ± 26 % signifikant reduziert, siehe Tabellen 9, 10.

Tabelle 10: Vergleich Lumenparameter vor und nach Stentimplantation

	vor Implantation	nach Implantation	<i>p</i>
MLD (mm)	$0,80 \pm 0,40$	$2,50 \pm 0,44$	$<0,001$
Diameterstenose (%)	67 ± 16	3 ± 26	$<0,001$

Lumengewinn (mm)	$1,70 \pm 0,49$
Relativer Lumengewinn (%)	78 ± 37

3.3.1.2. Stentcharakteristika

Es wurden insgesamt 116 CYPHER™ Stents bei 101 Patienten implantiert. 88 Patienten (87,1 %) wurden mit einem Stent, 11 Patienten (10,9 %) in der gleichen Sitzung mit zwei Stents und 2 Patienten (2,0 %) mit drei Stents versorgt. Der Durchmesser der Stents betrug 2,5 oder 3,0 mm und die Einzellängen der Stents 8 bis 33 mm, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Stentcharakteristika

Länge der einzelnen Stents	n=116	%
8 mm	23	19,8 %
10 mm	1	0,9 %
13 mm	14	12,1 %
18 mm	42	36,2 %
23 mm	19	16,4 %
33 mm	17	14,7 %

Stentdurchmesser	n=116	%
2,5 mm	39	33,6 %
3,0 mm	77	66,4 %

3.3.1.3. Prozedurale Parameter

Der mittlere Stentdurchmesser betrug $2,83 \pm 0,24$ mm bei einer mittleren Länge von 18,36 mm. Implantiert wurden die Stents mit einem mittleren Druck von $2,95 \pm 0,35$ bar, es ergab sich eine relative Überdehnung (Nenndurchmesser des Stents/ mittlerer Durchmesser der Gefäßreferenzen) von $12,37 \pm 2,58$ %, siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Prozedurale Parameter

Mittlerer Stentdurchmesser (mm)	2,83 ± 0,24
Mittlere Stentlänge (mm)	18,36 ± 7,80
Überdehnung absolut (mm)	0,33 ± 0,61
Überdehnung relativ (%)	12,37 ± 2,6
Max. Ballondiameter (mm)	2,95 ± 0,35
Max. Ballondruck (bar)	12,37 ± 2,58

3.3.2. Serielle Daten

3.3.2.1. Läsionen

Direkt nach Stentimplantation zeigte sich eine signifikante Zunahme des MLD sowie eine signifikante Reduktion der Diameterstenose im Stent. Bei der Kontrolluntersuchung nach im Durchschnitt 201 Tagen (min. 30, max. 623 Tage) ließ sich nun eine erneute signifikante Zunahme der Diameterstenose von $3 \pm 26\%$ auf $15 \pm 20\%$ im Stentsegment (auf $30 \pm 16\%$ im Läsionssegment) sowie eine signifikante Abnahme des MLD von $2,50 \pm 0,44$ mm auf $2,17 \pm 0,56$ mm ($1,95 \pm 0,47$ mm auf $1,69 \pm 0,58$ mm in der Läsion) nachweisen.

In der distalen Referenz zeigte sich bei Kontrolle eine signifikante Abnahme des Gefäßdurchmessers von 2,36 mm auf 2,28 mm. Im Bereich der proximalen Referenz konnte keine signifikante Veränderung des Gefäßdurchmessers festgestellt werden, siehe Tabelle 13.

Tabelle 13: Läsionen bei Kontrolluntersuchung

	nach Implantation	Kontrolluntersuchung	<i>p</i>
<u>Stentsegment:</u>			
Diameterstenose (%)	3 ± 26	15 ± 20	<0,001
MLD (mm)	2,50 ± 0,44	2,17 ± 0,56	<0,001
<u>Läsionssegment:</u>			
Diameterstenose (%)		30 ± 16	
MLD (mm)		1,69 ± 0,58	
Prox. Referenzdiameter(mm)	2,71 ± 0,51	2,68 ± 0,50	0,404
Dist. Referenzdiameter (mm)	2,36 ± 0,52	2,28 ± 0,52	<0,05

3.3.2.2. Lumenparameter

Insgesamt wurde bei der Kontrolluntersuchung im Stentbereich ein mittlerer Lumenverlust von $0,36 \pm 0,56$ mm, entsprechend einem relativen Lumenverlust von 16 ± 29 % ermittelt. Im Läsionsbereich lagen diese Werte etwas niedriger, hier ließ sich aus den Messdaten ein mittlerer Lumenverlust von $0,25 \pm 0,55$ mm (relativer Lumenverlust von 10 ± 22 %) berechnen, siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: Lumenparameter bei Kontrolluntersuchung

	n=101
<u>Stentsegment:</u>	
Lumenverlust (mm)	$0,36 \pm 0,56$
Relativer Lumenverlust (%)	16 ± 29
<u>Läsionssegment:</u>	
Lumenverlust (mm)	$0,25 \pm 0,55$
Relativer Lumenverlust (%)	10 ± 22

3.4. Quantitative Ergebnisse Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Bei der sonographischen Auswertung lagen die digitalisierten Bilder von 45 Patienten nach durchgeführter Intervention und bei Kontrolluntersuchung vor. Aus den Daten, die aus diesen Bildern gewonnen worden sind, wurden Mittelwerte von den Bereichen distal, medial und proximal im Stent bzw. von den Bereichen der Referenzen gebildet. Daraus resultieren die im weiteren aufgeführten Daten.

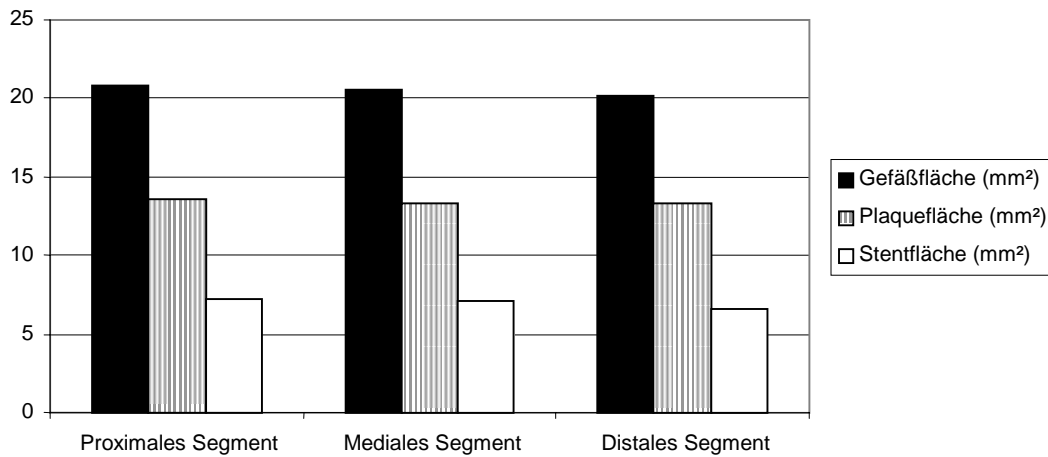


Abbildung 12: Schematische Darstellung der sonographischen Daten bei der Erstuntersuchung (Baseline)

3.4.1. Baseline

3.4.1.1. Stentsegment

Nach der Implantation des Stents zeigte sich entsprechend dem Gefäßverlauf eine geringe Abnahme der Gefäß- bzw. Stentflächen von proximal ($20,81 \pm 5,27 \text{ mm}^2 / 7,23 \pm 1,85 \text{ mm}^2$) nach distal ($20,22 \pm 5,52 \text{ mm}^2 / 6,66 \pm 1,86 \text{ mm}^2$), siehe Tabelle 15.

Tabelle 15: Stentflächen

	Lokalisation im Stent	n=45
Gefäßfläche (mm ²)	Proximal	20,81 ± 5,27
	Medial	20,61 ± 5,42
	Distal	20,22 ± 5,52
Stentfläche (mm ²)	Proximal	7,23 ± 1,85
	Medial	7,10 ± 1,93
	Distal	6,66 ± 1,86

3.4.1.2. Referenzsegment

Auch im Bereich der Gefäßreferenzen ließ sich proximal sowohl eine größere Gefäßfläche ($20,97 \pm 5,27 \text{ mm}^2$ zu $20,05 \pm 5,84 \text{ mm}^2$) als auch eine größere Lumenfläche ($6,58 \pm 2,13 \text{ mm}^2$ zu $5,68 \pm 1,72 \text{ mm}^2$) als distal nachweisen, siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Referenzgefäßflächen

	Lokalisation	n=45
Gefäßfläche (mm^2)	Proximal	$20,97 \pm 5,27$
	Distal	$20,05 \pm 5,84$
Lumenfläche (mm^2)	Proximal	$6,58 \pm 2,13$
	Distal	$5,68 \pm 1,72$

Plaueflächen

Die Plauefläche persistente verteilte sich homogen im gesamten Stentbereich, wobei sie ein Maximum von $13,54 \pm 4,72 \text{ mm}^2$ im proximalen Stentsegment erreichte, siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Plaueflächen persistente im Stent

Lokalisation im Stent	(mm^2)
Proximal	$13,54 \pm 4,72$
Medial	$13,34 \pm 4,61$
Distal	$13,36 \pm 4,61$

3.4.2. Serielle Daten

3.4.2.1. Stentsegment

Gefäßfläche

Bei den Gefäßflächen konnte ein leichter Rückgang der Querschnittsfläche in allen drei Stentabschnitten beobachtet werden, wobei es hier zu keinem signifikanten Ergebnis kam, siehe Tabelle 18, Abbildungen 13.

Tabelle 18: Gefäßflächen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	20,81 ± 5,27	20,52 ± 5,36	0,700
Medial	20,61 ± 5,42	20,12 ± 5,43	0,279
Distal	20,22 ± 5,52	19,89 ± 5,37	0,105

Lumenflächen

Bei der Lumenfläche war in allen Stentabschnitten eine signifikante Abnahme zu erkennen, siehe Tabelle 19, Abbildungen 13.

Tabelle 19: Lumenflächen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	7,23 ± 1,85	6,30 ± 1,48	<0,001
Medial	7,10 ± 1,93	6,14 ± 1,68	<0,001
Distal	6,66 ± 1,86	5,96 ± 1,64	<0,001

Plauefläche

Nach Stentimplantation war die Plauefläche in den drei Stentabschnitten nahezu homogen verteilt. Im Langzeitverlauf zeigte sich sowohl im proximalen (13,59 ± 4,21 mm² auf 14,21 ± 4,71 mm²) als auch im medialen Stentabschnitt (13,51 ± 4,30 mm² auf 13,97 ± 4,64 mm²) eine signifikante Zunahme der Plauefläche, auch im Bereich des distalen Abschnittes war dieser Trend erkennbar, jedoch hier nicht signifikant (13,56 ± 4,44 mm² auf 13,93 ± 4,65 mm²), siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Plaueflächen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	13,59 ± 4,21	14,21 ± 4,71	<0,05
Medial	13,51 ± 4,30	13,97 ± 4,64	<0,05
Distal	13,56 ± 4,44	13,93 ± 4,65	0,079

Stentfläche

Es zeigte sich bei der Kontrolluntersuchung in allen Stentabschnitten eine nicht signifikante Abnahme der Stentfläche, im medialen Stentsegment war jedoch ein Trend erkennbar, siehe Tabelle 21, Abbildungen 13.

Tabelle 21: Stentflächen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	7,23 ± 1,85	6,98 ± 1,63	0,227
Medial	7,10 ± 1,93	6,78 ± 1,84	0,053
Distal	6,66 ± 1,86	6,53 ± 1,77	0,883

Neointimafläche

In der Kontrolluntersuchung lag ein inhomogenes Verteilungsmuster der Neointimabildung mit einem Maximum im proximalen Stentabschnitt (0,68 ± 0,34 mm²) und Minimum im distalen Stentabschnitt (0,57 ± 0,32 mm²) vor, siehe Tabelle 22.

Tabelle 22: Neointimaflächen

	(mm ²)	% Lumenfläche nach Implantation	% Stentfläche Kontrolluntersuchung
Proximal	0,68 ± 0,34	9,48 ± 4,39	9,60 ± 4,27
Medial	0,63 ± 0,38	8,62 ± 4,69	9,18 ± 5,32
Distal	0,57 ± 0,32	8,51 ± 4,42	8,71 ± 4,44

3.4.2.2. Referenzsegment

Gefäßflächen

Auch bei den Gefäßflächen im Bereich der proximalen und distalen Gefäßreferenz, also außerhalb des implantierten Stents, konnte im Rahmen der Kontrolluntersuchung ein Rückgang der Gefäßfläche von 20,97 ± 5,27 mm² auf 20,52 ± 5,26 mm² proximal und von 20,05 ± 5,84 mm² auf 19,55 ± 5,87 mm² beobachtet werden. Allerdings war dieser Abnahme der Gefäßfläche an beiden Referenzen nicht signifikant, siehe Tabelle 23, Abbildungen 13.

Tabelle 23: Gefäßflächen der Referenzen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>P</i>
Proximal	20,97 ± 5,27	20,52 ± 5,26	0,060
Distal	20,05 ± 5,84	19,55 ± 5,87	0,264

Lumenflächen

Auch in den beiden Referenzen war ebenso wie in allen drei Stentsegmenten eine Abnahme der Lumenfläche zu erkennen, wobei die Abnahme an der proximalen Referenz (von 6,59 ± 2,13 mm² auf 6,01 ± 1,78 mm²) signifikant war, siehe Tabelle 24, Abbildungen 13.

Tabelle 24: Lumenflächen der Referenzen

	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	6,59 ± 2,13	6,01 ± 1,78	<0,05
Distal	5,68 ± 1,72	5,49 ± 1,60	0,168

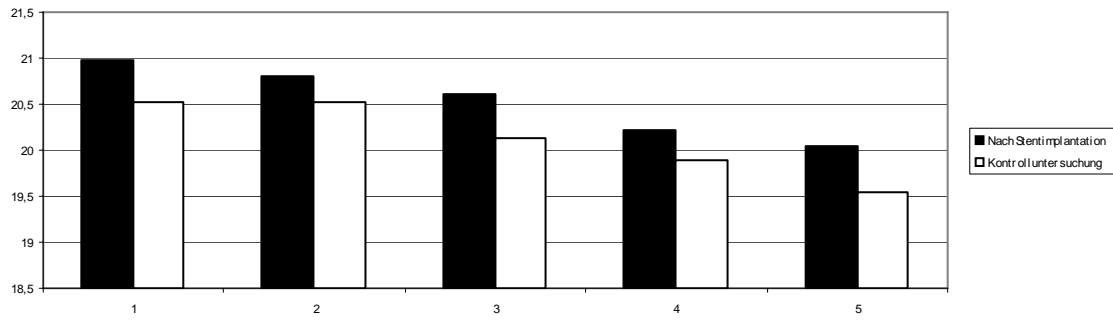
Plaueflächen

Die Plauefläche an der proximalen Referenz zeigte eine diskrete Zunahme (von 14,38 ± 4,25 mm² auf 14,51 ± 4,46 mm²), während an der distalen Referenz eine Abnahme der Plauefläche beobachtet werden konnte (14,37 ± 4,88 mm² auf 14,05 ± 5,43 mm²). Diese Veränderungen waren nicht signifikant, siehe Tabelle 25.

Tabelle 25: Plaueflächen der Referenzen

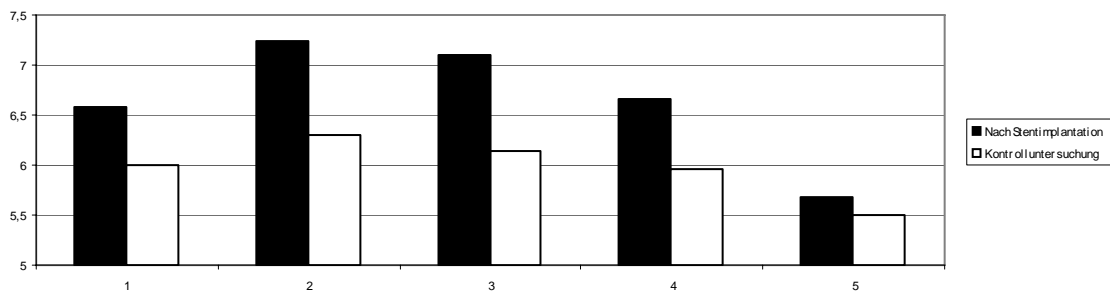
	nach Implantation (mm ²)	Kontrolluntersuchung (mm ²)	<i>p</i>
Proximal	14,38 ± 4,25	14,51 ± 4,46	0,580
Distal	14,37 ± 4,88	14,05 ± 5,43	0,572

Gefäßfläche in mm²



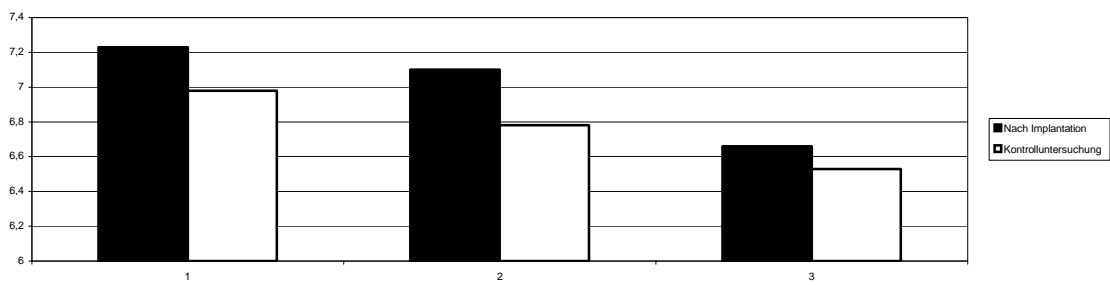
1=proximale Referenz, 2=proximales Segment, 3=mediales Segment, 4=distales Segment, 5=distale Referenz

Lumenfläche in mm²



1=proximale Referenz, 2=proximales Segment, 3=mediales Segment, 4=distales Segment, 5=distale Referenz

Stentfläche in mm²



1=proximales Segment, 2=mediales Segment, 3=distales Segment

Abbildungen 13: Graphische Darstellung von Gefäß, Lumen- und Stentfläche im Verlauf

3.5. Subgruppen-Analysen

3.5.1. Subgruppen-Analyse ISR vs. DeNovo

3.5.1.1. Klinische Parameter

Für die Auswertung lagen die seriellen Daten von 101 Patienten vor. 54 Patienten (53,5 %) wiesen eine DeNovo-Stenose auf, 47 Patienten (46,5 %) ein Instent-Rezidiv, siehe Tabelle 26.

Tabelle 26: Stenoseart

	n=101	Anteil Patienten
DeNovo-Stenose	54	53,5 %
Stentrezidiv (ISR)	47	46,5 %

Hinsichtlich des Schweregrades der AP-Symptomatik ergab sich kein signifikanter Unterschied. Zwischen beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, weder im Durchschnittsalter, Geschlecht, Auftreten von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus. Bei den Patienten mit ISR lag jedoch der durchschnittliche BMI signifikant höher als bei den Patienten mit DeNovo-Stenose, zudem hatten diese Patienten bereits vor der Eingangsuntersuchung signifikant häufiger einen Myokardinfarkt erlitten, siehe Tabelle 27.

Tabelle 27: Klinische Parameter

Klinische Parameter	ISR n=47	DeNovo n=54	<i>p</i>
Angina Pectoris CCS ^{1*} :			
0	4 (8 %)	8 (15 %)	0,331
1	11 (24 %)	8 (15 %)	0,273
2	14 (30 %)	18 (33 %)	0,855
3	14 (30 %)	16 (30 %)	0,986
4	4 (8 %)	4 (7 %)	0,924
Alter (Jahren)	62,18 ± 7,00	63,49 ± 9,69	0,313
Männliches Geschlecht	40 (85 %)	46 (85 %)	0,951
Diabetes mellitus	14 (30 %)	17 (32 %)	0,855
Art. Hypertonie	35 (75 %)	39 (72 %)	0,800
Hypercholesterinämie	42 (89 %)	46 (85 %)	0,534
Raucher (incl. Ex-)	25 (53 %)	26 (48 %)	0,599
Pos. Familienanamnese	26 (55 %)	30 (56 %)	0,981
Anamnese Myokardinfarkt	31 (66 %)	22 (41 %)	<0,05
BMI ²	27,54 ± 3,61	25,86 ± 3,67	<0,05

¹CCS: Canadian Cardiovascular Society (siehe Anhang)

²BMI: Body-Mass-Index (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²)

3.5.1.2. Quantitative Ergebnisse Koronarangiographie

Die Läsionen der 54 Patienten mit einer DeNovo-Stenose wurden nach der AHA/ACC-Klassifizierung unterschieden, die der 47 Patienten mit einer ISR nach der Mehran-Klassifizierung. Die Erläuterungen hierzu sind im Anhang enthalten.

Hinsichtlich der prozeduralen Parameter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der ISR-Gruppe zeigte sich die rechte Koronararterie signifikant häufiger betroffen, siehe Tabelle 28.

Tabelle 28: Läsionscharakteristika

	ISR n=47	De Novo n=54	<i>p</i>
Läsionslänge (mm)	20,12 ± 14,27	17,07 ± 12,13	0,271
AHA/ACC-Klassifizierung			
A	-	1 (2 %)	
B1	-	16 (30 %)	
B2	-	20 (37 %)	
C	-	17 (31 %)	
Mehran-Klassifizierung			
1A	1 (2%)	-	
IB	8 (17 %)	-	
IC	6 (13 %)	-	
ID	2 (4 %)	-	
II	11 (24 %)	-	
III	18 (38 %)	-	
IV	1 (2 %)	-	
Ballon/Gefäß-Index	1,24 ± 0,22	1,23 ± 0,29	0,487
Max. Ballondruck (bar)	16,58 ± 2,61	15,31 ± 2,83	0,562
Multipl. Stenting	9 (19 %)	10 (19 %)	0,371
Chronischer Verschluss	4 (9 %)	2 (4 %)	0,096
Betroffenes Gefäß			
RIVA	18 (38 %)	25 (46 %)	0,420
RCX	4 (8 %)	11 (20 %)	0,096
RKA	20 (43 %)	10 (19 %)	<0,05
Bypass	5 (11 %)	8 (15 %)	0,534

Vor Implantation des mit Sirolimus beschichteten Stents zeigte sich bei den Patienten (n=47) mit einem Instent-Rezidiv (ISR) ein MLD von $0,77 \pm 0,37$ mm bei einer Diameterstenose von $67,36 \pm 15,57$ % und einer Läsionslänge von $20,12 \pm 14,27$ mm. Bei den Patienten mit einer DeNovo-

Stenose lag ein MLD von $0,83 \pm 0,43$ mm bei einer Diameterstenose von $65,85 \pm 17,35$ % und einer Läsionslänge von $17,07 \pm 12,13$ mm vor. Die Werte waren nicht signifikant unterschiedlich. Nach Implantation des mit Sirolimus beschichteten Stents lag der MLD im Stentsegment bei der ISR-Gruppe bei $2,50 \pm 0,44$ mm bei einer Diameterstenose von $3,10 \pm 25,95$ %, bei der DeNovo-Gruppe betrug der MLD $2,51 \pm 0,50$ mm und die Diameterstenose $4,54 \pm 34,86$ %. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Nach Stentimplantation konnte in der Gruppe der ISR ein Lumengewinn im Stent von $1,71 \pm 0,40$ mm verzeichnet werden, der sich nicht signifikant von dem Lumengewinn der Gruppe der DeNovo-Stenosen ($1,69 \pm 0,57$ mm) unterschied. Dieser führte bei Kontrolluntersuchung zu einem MLD von $2,12 \pm 0,62$ mm bei einer Diameterstenose von $16,20 \pm 22,33$ % in der ISR-Gruppe und einem MLD von $2,20 \pm 0,51$ mm bei einer Diameterstenose von $14,05 \pm 17,46$ % in der DeNovo-Gruppe. Unter den Gruppen waren die Parameter nicht signifikant unterschiedlich.

Im Läsionssegment ergab sich bei den Patienten mit ISR ein Lumengewinn von $1,09 \pm 0,44$ mm, der sich nicht signifikant von dem Lumengewinn der Gruppe der DeNovo-Stenosen ($1,18 \pm 0,68$ mm) unterschied. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung wurde bei der ISR-Gruppe ein MLD von $1,52 \pm 0,58$ mm bei einer Diameterstenose von $35,76 \pm 24,10$ % gemessen, in der DeNovo-Gruppe ein MLD von $1,85 \pm 0,54$ mm bei einer Diameterstenose von $26,46 \pm 14,91$ %. Hier war die MLD-Abnahme in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

Der Vergleich von relativem Lumengewinn, Netto-Lumengewinn und (relativem) Lumenverlust zeigte sowohl im Stent als auch innerhalb der Läsion keinen signifikanten Unterschied.

Insgesamt wurden 15 Restenosen entweder im Sirolimus beschichteten Stents (ISR) oder im gleichen Gefäß außerhalb des Stents beobachtet, davon 10 in der Gruppe der ISR und 5 in der Gruppe der DeNovo-Läsionen, siehe Tabelle 29.

Tabelle 29: Angiographische Daten ISR vs. DeNovo

Parameter	ISR n=47	DeNovo n=54	<i>p</i>
Referenzdiameter prox. (mm)	$2,65 \pm 0,49$	$2,57 \pm 0,56$	<i>0,537</i>
Referenzdiameter dist. (mm)	$2,29 \pm 0,57$	$2,26 \pm 0,51$	<i>0,889</i>
Referenzdiameter mittl. (mm)	$2,46 \pm 0,45$	$2,39 \pm 0,47$	<i>0,457</i>
<u>Vor Implantation</u>			
MLD (mm)	$0,77 \pm 0,37$	$0,83 \pm 0,43$	<i>0,465</i>
Diameterstenose (%)	$67,36 \pm 15,57$	$65,85 \pm 17,35$	<i>0,542</i>
Läsionslänge (mm)	$20,12 \pm 14,27$	$17,07 \pm 12,13$	<i>0,266</i>

Parameter	ISR n=47	DeNovo n=54	<i>p</i>
<u>Nach Implantation</u>			
MLD (mm)	2,50 ± 0,44	2,51 ± 0,50	0,549
Diameterstenose (%)	3,10 ± 25,95	4,54 ± 34,86	0,905
<u>Kontrolluntersuchung</u>			
<u>Stentsegment:</u>			
MLD (mm)	2,12 ± 0,62	2,20 ± 0,51	0,650
Diameterstenose (%)	16,20 ± 22,33	14,05 ± 17,46	0,758
<u>Läsionssegment:</u>			
MLD (mm)	1,52 ± 0,58	1,85 ± 0,54	<0,05
Diameterstenose (%)	35,76 ± 24,10	26,46 ± 14,91	0,177
<u>Stentsegment:</u>			
Lumengewinn (mm)	1,71 ± 0,40	1,69 ± 0,57	0,896
Relativer Lumengewinn (%)	75,91 ± 32,40	79,77 ± 41,11	0,423
Netto Lumengewinn	1,30 ± 0,72	1,39 ± 0,61	0,602
Lumenverlust (mm)	0,59 ± 0,40	0,33 ± 0,44	0,556
Relativer Lumenverlust (%)	16,64 ± 34,28	15,11 ± 22,82	0,626
<u>Läsionssegment:</u>			
Lumengewinn (mm)	1,09 ± 0,44	1,18 ± 0,68	0,675
Relativer Lumengewinn (%)	43,20 ± 17,76	46,68 ± 24,36	0,537
Netto Lumengewinn	0,74 ± 0,65	1,03 ± 0,72	0,054
Lumenverlust (mm)	0,35 ± 0,61	0,19 ± 0,46	0,355
Relativer Lumenverlust (%)	13,42 ± 22,51	7,78 ± 21,35	0,410
Angiographische Restenose	10 (21 %)	5 (9 %)	0,092

3.5.1.3. Quantitative Ergebnisse Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Für die Auswertung lagen die seriellen Daten von 45 Patienten vor. 20 Patienten (44,4 %) wiesen eine DeNovo-Stenose auf, 25 Patienten (55,6 %) ein Instent-Rezidiv (ISR), siehe Tabelle 30.

Tabelle 30: Patienten

	1.1. n=45	Anteil Patienten
De Novo-Stenose	20	44,4 %
Stentrezidiv (ISR)	25	55,6 %

Stentbereich

In der ISR-Gruppe ließ sich sowohl nach Implantation als auch bei Kontrolluntersuchung in allen drei Segmenten eine größere Gefäßfläche als in der DeNovo-Gruppe nachweisen, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Innerhalb beider Gruppen zeigte sich sowohl innerhalb des Stents von proximal nach distal als auch im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Gefäßfläche, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz.

Bei Auswertung der seriellen Daten fiel im zeitlichen Verlauf eine signifikante Abnahme der Lumenfläche in allen Segmenten bei beiden Subgruppen auf. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Innerhalb beider Gruppen ließ sich im Langzeitverlauf in allen Segmenten eine Zunahme der Plaquefläche nachweisen, diese Zunahme erreichte jedoch nur im proximalen Segment bei der Gruppe der ISR Signifikanzniveau. Die Plaquefläche war in allen Segmenten sowohl nach Implantation als auch bei Kontrolle bei der Gruppe der ISR signifikant größer. Bei der Kontrolluntersuchung lag die größte Plaquefläche bei beiden Gruppen im Bereich des proximalen Segmentes vor.

Die Stentfläche war in allen drei Segmenten nach Implantation und bei Kontrolle in der DeNovo-Gruppe größer, der Unterschied war allerdings nie signifikant. Bei beiden Gruppen nahm die Stentfläche von proximal nach distal ab. In der Gruppe der ISR zeigte sich im zeitlichen Verlauf in allen Segmenten eine Abnahme der Stentfläche, signifikant wurde diese Abnahme nur im Bereich des medialen Segmentes. In der Gruppe der DeNovo-Stenosen blieb die Stentfläche im proximalen und medialen Segment im zeitlichen Verlauf nahezu gleich groß, im distalen Segment nahm die Stentfläche nicht signifikant zu, siehe Tabellen 31, Abbildung 14.

Tabellen 31: Sonographische Daten Segmente ISR vs. DeNovo

Gefäßfläche

Gefäßfläche (mm²)		ISR (n=25)	De Novo (n=20)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	21,84 ± 5,37	19,54 ± 4,97	0,293
	Kontrolluntersuchung	21,61 ± 5,75	19,14 ± 4,60	0,309
<i>p</i>		0,968	0,601	
Medial	nach Implantation	21,79 ± 5,60	19,14 ± 4,93	0,178
	Kontrolluntersuchung	21,19 ± 5,94	18,77 ± 4,50	0,367
<i>p</i>		0,083	0,881	
Distal	nach Implantation	21,58 ± 5,99	18,53 ± 4,45	0,178
	Kontrolluntersuchung	21,09 ± 5,76	18,39 ± 4,53	0,189
<i>p</i>		0,078	0,629	

Lumenfläche

Lumenfläche (mm²)		ISR (n=25)	DeNovo (n=20)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	7,04 ± 1,98	7,45 ± 1,70	0,253
	Kontrolluntersuchung	5,98 ± 1,44	6,70 ± 1,46	0,098
<i>p</i>		<0,001	<0,001	
Medial	nach Implantation	6,98 ± 2,24	7,25 ± 1,50	0,437
	Kontrolluntersuchung	5,83 ± 1,72	6,54 ± 1,60	0,123
<i>p</i>		<0,001	<0,05	
Distal	nach Implantation	6,58 ± 2,15	6,77 ± 1,47	0,553
	Kontrolluntersuchung	5,70 ± 1,77	6,28 ± 1,43	0,174
<i>p</i>		<0,001	<0,05	

Plaquefläche

Plauefläche (mm ²)		ISR (n=25)	De Novo (n=20)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	14,80 ± 4,27	12,08 ± 3,74	<0,05
	Kontrolluntersuchung	15,63 ± 5,12	12,44 ± 3,51	<0,05
<i>p</i>		<0,05	0,073	
Medial	nach Implantation	14,81 ± 4,17	11,89 ± 3,98	<0,05
	Kontrolluntersuchung	15,36 ± 5,03	12,24 ± 3,48	<0,05
<i>p</i>		0,078	0,070	
Distal	nach Implantation	15,00 ± 4,58	11,77 ± 3,63	<0,05
	Kontrolluntersuchung	15,38 ± 4,94	12,10 ± 3,59	<0,05
<i>p</i>		0,083	0,514	

Stentfläche

Stentfläche (mm ²)		ISR (n=25)	De Novo (n=20)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	7,04 ± 1,98	7,45 ± 1,70	0,253
	Kontrolluntersuchung	6,64 ± 1,55	7,41 ± 1,67	0,120
<i>p</i>		0,367	0,490	
Medial	nach Implantation	6,98 ± 2,24	7,25 ± 1,50	0,437
	Kontrolluntersuchung	6,45 ± 1,91	7,19 ± 1,70	0,189
<i>p</i>		<0,05	0,737	
Distal	nach Implantation	6,58 ± 2,15	6,77 ± 1,47	0,553
	Kontrolluntersuchung	6,24 ± 1,91	6,88 ± 1,53	0,141
<i>p</i>		0,397	0,296	

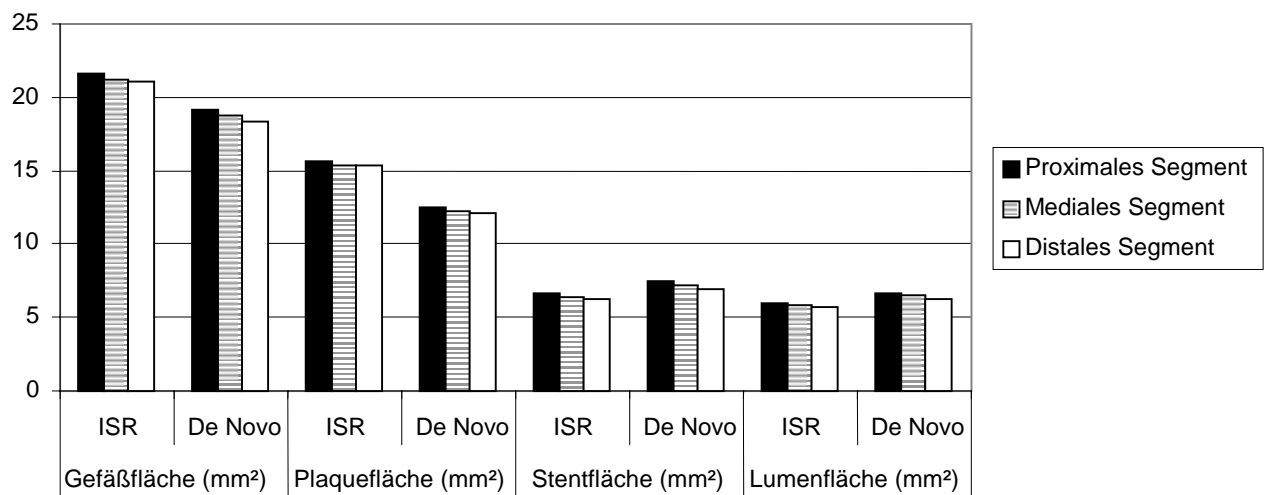


Abbildung 14: Graphische Darstellung Flächen bei Kontrolluntersuchung ISR vs. De Novo

Neointimafläche

Die Neointimaverteilung zeigte im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Hier ließ sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Neointimaflächen von distal nach proximal erkennen. Die maximale Neointimafläche im proximalen Abschnitt belief sich dabei auf $0,71 \pm 0,34 \text{ mm}^2$ bei der DeNovo-Gruppe und auf $0,66 \pm 0,34 \text{ mm}^2$ bei der ISR-Gruppe. In der ISR-Gruppe wurde eine relative Neointimafläche von $9,23 \pm 4,61 \%$ errechnet, bei der DeNovo-Gruppe lag sie bei $9,18 \pm 3,65 \%$ ohne signifikanten Unterschied, siehe Tabelle 32, Abbildung 15.

Tabelle 32: Neointimafläche

Neointimafläche (mm ²)	ISR (n=25)	De Novo (n=20)	<i>p</i>
Proximal	$0,66 \pm 0,34$	$0,71 \pm 0,34$	<i>0,576</i>
Medial	$0,62 \pm 0,39$	$0,65 \pm 0,38$	<i>0,864</i>
Distal	$0,54 \pm 0,31$	$0,61 \pm 0,34$	<i>0,522</i>
Relative Neointimafläche (%)	$9,23 \pm 4,61$	$9,18 \pm 3,65$	<i>0,964</i>

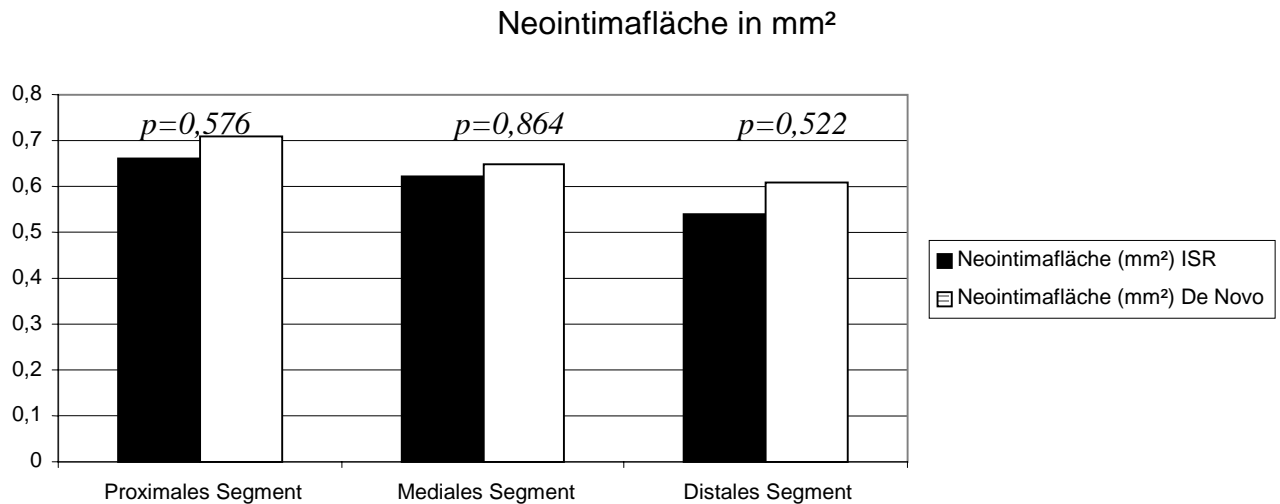


Abbildung 15: Graphische Darstellung Neointimafläche (mm²)

Gefäßreferenzflächen

An den proximalen und distalen Gefäßreferenzen (ebenso wie in allen drei Stentsegmenten) ließ sich nach Implantation und bei der Kontrolluntersuchung bei der ISR-Gruppe eine größere Gefäßfläche feststellen. Der Unterschied zur DeNovo-Gruppe war aber nie signifikant. Bei beiden Gruppen war die Gefäßfläche an der proximalen Referenz größer als an der distalen Referenz. Im zeitlichen Verlauf kam es auch hier bei beiden Gruppen proximal und distal zu einer Abnahme der Gefäßfläche, die sich allerdings einzig bei der DeNovo-Gruppe im Bereich der proximalen Referenz als signifikant herausstellte.

Die Lumenfläche nahm bei beiden Gruppen im Gefäß von proximal nach distal ab, im zeitlichen Verlauf veränderte sie sich nur bei der ISR-Gruppe an beiden Referenzen signifikant. An der distalen Referenz bei der DeNovo-Gruppe zeigte sich sogar eine leichte Zunahme der Lumenfläche bei der Kontrolluntersuchung.

Die Plaquerfläche war distal und proximal sowohl nach Implantation als auch bei Kontrolle bei der Gruppe der ISR größer, im Bereich der distalen Referenz war dieser Unterschied zu beiden Zeitpunkten signifikant (ISR: nach Implantation $15,83 \pm 5,29$ mm², bei Kontrolle $15,95 \pm 5,51$ mm²; DeNovo: nach Implantation $12,55 \pm 3,68$ mm², bei Kontrolle $11,68 \pm 4,37$ mm²). An beiden Referenzen wies die Gruppe der ISR eine allerdings- nicht signifikante- Zunahme der Plaquerfläche auf. Die Plaquerfläche bei den Patienten mit DeNovo-Stenose nahm im zeitlichen Verlauf an beiden Referenzen ab, an der distalen Referenz signifikant; diese Zunahme erreichte nur im proximalen Segment bei der Gruppe der ISR Signifikanzniveau. Bei der Kontrolluntersuchung lag die größte Plaquerfläche bei beiden Gruppen im Bereich des proximalen Segmentes vor, siehe Tabellen 33.

Tabellen 33: Sonographische Daten Gefäßreferenzen ISR vs. DeNovo

Gefäßfläche

Gefäßfläche (mm ²)		ISR (n=25)	DeNovo (n=20)	<i>p</i>
Proximale Referenz	nach Implantation	22,10 ± 5,83	19,56 ± 4,20	0,226
	Kontrolluntersuchung	21,75 ± 5,66	18,98 ± 4,37	0,213
<i>p</i>		0,737	<0,05	
Distale Referenz	nach Implantation	21,44 ± 6,52	18,30 ± 4,42	0,209
	Kontrolluntersuchung	21,18 ± 6,27	17,50 ± 4,72	0,083
<i>p</i>		0,968	0,156	

Lumenfläche

Lumenfläche (mm ²)		ISR (n=25)	DeNovo (n=20)	<i>p</i>
Proximale Referenz	vor Implantation	6,76 ± 2,52	6,37 ± 1,55	0,945
	Kontrolluntersuchung	6,03 ± 1,95	6,00 ± 1,60	0,775
<i>p</i>		<0,05	0,135	

Distale Referenz	vor Implantation	5,62 ± 1,86	5,75 ± 1,57	0,767
	Kontrolluntersuchung	5,23 ± 1,53	5,82 ± 1,66	0,278
<i>p</i>		<0,05	0,896	

Plaquetfläche

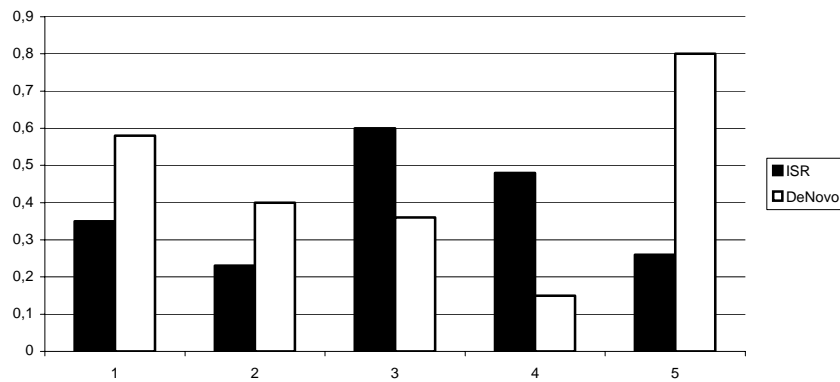
Plaquetfläche (mm ²)		ISR (n=25)	DeNovo (n=20)	<i>p</i>
Proximale Referenz	nach Implantation	15,34 ± 4,45	13,18 ± 3,76	0,105
	Kontrolluntersuchung	15,72 ± 4,60	12,98 ± 3,85	0,069
<i>p</i>		0,231	0,709	
Distale Referenz	nach Implantation	15,83 ± 5,29	12,55 ± 3,68	<0,05
	Kontrolluntersuchung	15,95 ± 5,51	11,68 ± 4,37	<0,05
<i>p</i>		0,206	<0,05	

Hinsichtlich der (absoluten) Flächenänderungen sowohl im Bereich der Gefäßreferenzen als auch im Stent zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Vor allem in der graphischen Darstellung läßt sich gut erkennen, dass sich die Flächenänderungen von Lumen-, Gefäß- und Stentfläche am ausgeprägtesten im medialen Stentsegment zeigten, siehe Tabelle 34, Abbildungen 16.

Tabelle 34: Flächenänderungen

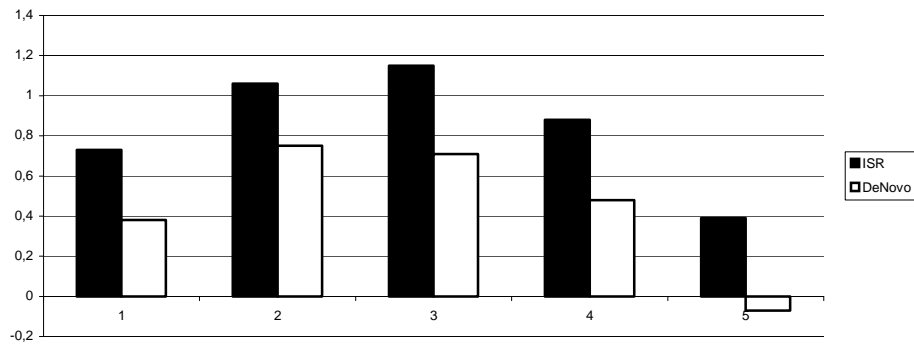
	ISR (n=25)	DeNovo (n=20)	<i>p</i>
<u>Referenzen</u>			
Δ Gefäßfläche distal (mm ²)	0.26 ± 1.63	0.80 ± 1.94	0.235
Δ Gefäßfläche proximal (mm ²)	0.35 ± 1.59	0.58 ± 1.49	0.052
Δ Lumenfläche distal (mm ²)	0.39 ± 0.94	-0.07 ± 1.35	0.201
Δ Lumenfläche proximal (mm ²)	0.73 ± 1.51	0.38 ± 1.13	0.664
<u>Stentsegmente</u>			
Δ Gefäßfläche distal (mm ²)	0.48 ± 1.11	0.15 ± 1.85	0.537
Δ Gefäßfläche medial (mm ²)	0.60 ± 1.44	0.36 ± 2.45	0.197
Δ Gefäßfläche proximal (mm ²)	0.23 ± 1.85	0.40 ± 1.56	0.732
Δ Lumenfläche distal (mm ²)	0.88 ± 1.22	0.48 ± 0.98	0.367
Δ Lumenfläche medial (mm ²)	1.15 ± 1.34	0.71 ± 1.05	0.398
Δ Lumenfläche proximal (mm ²)	1.06 ± 1.41	0.75 ± 1.05	0.873
Δ Stentfläche distal (mm ²)	0.34 ± 1.14	-0.12 ± 0.88	0.135
Δ Stentfläche medial (mm ²)	0.53 ± 1.14	0.06 ± 0.99	0.355
Δ Stentfläche proximal (mm ²)	0.41 ± 1.34	0.04 ± 1.10	0.723

Gefäßflächenänderung in mm²



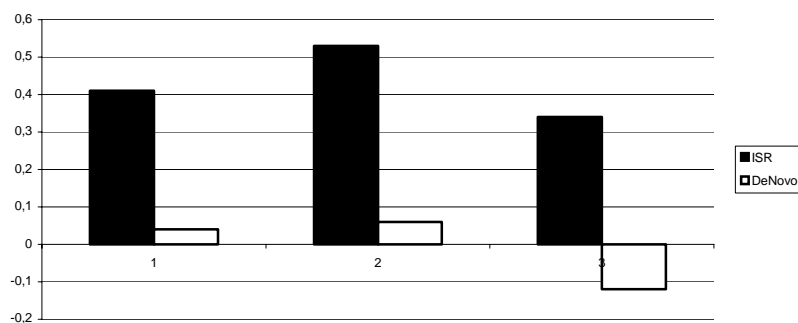
1=proximale Referenz, 2=proximales Segment, 3=mediales Segment, 4=distales Segment, 5=distale Referenz

Lumenflächenänderung in mm²



1=proximale Referenz, 2=proximales Segment, 3=mediales Segment, 4=distales Segment, 5=distale Referenz

Stentflächenänderung in mm²



1= proximales Segment, 2=mediales Segment, 3=distales Segment

Abbildungen 16: Graphische Darstellung Flächenänderungen

3.5.2. Subgruppen-Analyse Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

3.5.2.1. Klinische Parameter

Bei 31 der 101 Patienten (30,7 %), die vor und nach Implantation eines oder mehrerer Sirolimus beschichteter Stents koronarangiographiert wurden, ließ sich ein Diabetes mellitus nachweisen. Bei 70 Patienten (69,3 %) lag bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung kein Hinweis auf einen Diabetes mellitus vor. Hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Arterielle Hypertonie, (Ex-) Nikotinabusus, pos. Familienanamnese) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe Tabellen 34, 35.

Tabelle 34: Patienten

	n=101	Anteil Patienten
Diabetiker	31	30,7 %
Nicht-Diabetiker	70	69,3 %

	Diabetiker n=31	Nicht-Diabetiker n=70	<i>p</i>
ISR	14 (45,2 %)	33 (47,1 %)	<i>0,855</i>
De Novo	17 (54,8 %)	37 (52,9 %)	<i>0,855</i>

Tabelle 35: Risikofaktoren

Parameter	Diabetiker n=31	Nicht-Diabetiker n=70	<i>p</i>
Hypercholesterinämie	26 (83,9 %)	62 (88,6 %)	<i>0,517</i>
Arterielle Hypertonie	25 (80,6 %)	49 (70,0 %)	<i>0,267</i>
Raucher (incl. Ex-Raucher)	15 (48,4 %)	36 (51,4 %)	<i>0,586</i>
Positive Familienanamnese	15 (48,4 %)	41 (58,6 %)	<i>0,345</i>
Body-Mass-Index	26,47 ± 3,49	26,50 ± 3,73	<i>0,944</i>

3.5.2.2. Quantitative Ergebnisse Koronarangiographie

Bei der Eingangsuntersuchung vor Stentimplantation ließ sich bei der Gruppe der Diabetiker (n=31) ein MLD von $0,74 \pm 0,46$ mm bei einer Diameterstenose von $68,00 \pm 18,75$ % ermitteln, bei den Nicht-Diabetikern (n=70) ein MLD von $0,83 \pm 0,37$ mm bei einer Diameterstenose von $65,92 \pm 15,46$ %. Diese Werte waren nicht signifikant unterschiedlich, es lag aber ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$) hinsichtlich der Läsionslänge vor. Diese betrug bei den Diabetikern $23,55 \pm 15,51$ mm, bei den Nicht-Diabetikern $16,34 \pm 11,53$ mm.

Auch nach Implantation des beschichteten Stents ergab sich im Stent kein signifikanter Unterschied von Diameterstenose und MLD zwischen den beiden Gruppen. Dies führte auch zu keinem signifikant unterschiedlichen Lumengewinn der beiden Gruppen. Bei der Kontrolluntersuchung im Verlauf lag der Lumenverlust im Stent bei der Gruppe der Diabetiker bei $15,11 \pm 22,82$ %, bei den Nicht-Diabetikern bei $13,33 \pm 29,40$ % ohne signifikanten Unterschied.

Auch im Läsionsbereich konnte kein signifikanter Unterschied im Lumenverlust ermittelt werden.

Insgesamt wurden 15 Restenosen entweder im Sirolimus-Stent (ISR) oder im gleichen Gefäß außerhalb des Stents beobachtet, davon 7 in der Gruppe der Diabetiker und 8 in der Gruppe der Nicht-Diabetiker, siehe Tabelle 36.

Tabelle 36: Angiographische Daten Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

Parameter	Diabetiker n=31	Nicht-Diabetiker n=70	<i>p</i>
Referenzdiameter prox. (mm)	$2,44 \pm 0,33$	$2,68 \pm 0,57$	$<0,05$
Referenzdiameter dist. (mm)	$2,16 \pm 0,42$	$2,32 \pm 0,58$	$0,300$
<u>Vor Implantation</u>			
MLD (mm)	$0,74 \pm 0,46$	$0,83 \pm 0,37$	$0,416$
Diameterstenose (%)	$68,00 \pm 18,75$	$65,92 \pm 15,46$	$0,830$
Läsionslänge (mm)	$23,55 \pm 15,51$	$16,34 \pm 11,53$	$<0,05$

Parameter	Diabetiker n=31	Nicht-Diabetiker n=70	<i>p</i>
<u>Nach Implantation</u>			
MLD (mm)	2,43 ± 0,33	2,54 ± 0,49	0,177
Diameterstenose (%)	-0,52 ± 6,97	5,03 ± 31,63	0,191
<u>Kontrolluntersuchung</u>			
<u>Stentsegment:</u>			
MLD (mm)	2,18 ± 0,49	2,19 ± 0,55	0,414
Diameterstenose (%)	12,21 ± 12,67	15,36 ± 20,81	0,758
<u>Läsionssegment:</u>			
MLD (mm)	1,73 ± 0,70	1,68 ± 0,53	0,997
Diameterstenose (%)	31,43 ± 19,14	29,76 ± 19,26	0,611
<u>Stentsegment:</u>			
Lumengewinn (mm)	1,69 ± 0,57	1,66 ± 0,45	0,322
Relativer Lumengewinn (%)	79,77 ± 41,11	80,18 ± 37,49	0,710
Netto Lumengewinn	1,39 ± 0,61	1,36 ± 0,73	0,732
Lumenverlust (mm)	0,33 ± 0,44	0,35 ± 0,60	0,641
Relativer Lumenverlust (%)	15,11 ± 22,82	13,33 ± 29,40	0,379
<u>Läsionssegment:</u>			
Lumengewinn (mm)	1,04 ± 0,61	1,18 ± 0,56	0,310
Relativer Lumengewinn (%)	41,62 ± 25,29	46,42 ± 19,63	0,343
Netto Lumengewinn	0,98 ± 0,81	0,85 ± 0,64	0,913
Lumenverlust (mm)	0,11 ± 0,54	0,33 ± 0,53	0,100
Relativer Lumenverlust (%)	4,88 ± 23,48	12,73 ± 21,19	0,235
Angiographische Restenose	7 (22,6 %)	8 (11,4 %)	0,148

3.5.2.3. Quantitative Ergebnisse Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Stentbereich

Von den 45 Patienten, deren serielle Daten zur Auswertung vorlagen, wiesen 18 Patienten (40,0 %) einen Diabetes mellitus auf. Bei diesen untersuchten 18 Patienten zeigte sich im Stentbereich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gefäß-, Lumen-, Plaque- oder Stentfläche im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern. Innerhalb beider Gruppen fiel eine Abnahme der Gefäßfläche auf, sowohl innerhalb des Stentsegmentes von proximal nach distal als auch im zeitlichen Verlauf, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz, siehe Tabelle 37. Bei Auswertung der seriellen Daten fiel im zeitlichen Verlauf eine signifikante Abnahme der Lumenfläche in allen Segmenten bei beiden Subgruppen auf. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Innerhalb beider Gruppen ließ sich im Langzeitverlauf in allen Segmenten eine Zunahme der Plaquefläche nachweisen, diese Zunahme erreichte ausschließlich im medialen und distalen Segment bei der Diabetiker-Gruppe Signifikanzniveau. Die Stentfläche war in allen drei Segmenten nach Implantation und bei Kontrolle in der Gruppe der Diabetiker größer, der Unterschied war aber nie signifikant.

Tabellen 37: Sonographische Daten Segmente Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

Gefäßfläche

Gefäßfläche (mm ²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	21,88 ± 5,64	20,11 ± 4,98	0,172
	Kontrolluntersuchung	21,65 ± 5,87	19,76 ± 4,97	0,256
	<i>P</i>	0,758	0,829	
Medial	nach Implantation	21,52 ± 5,85	20,01 ± 5,14	0,266
	Kontrolluntersuchung	21,52 ± 5,88	19,18 ± 5,00	0,110
	<i>P</i>	0,811	0,124	
Distal	nach Implantation	21,43 ± 6,22	19,42 ± 4,95	0,287
	Kontrolluntersuchung	21,49 ± 5,67	18,82 ± 4,98	0,091
	<i>P</i>	0,831	<0,05	

Lumenfläche

Lumenfläche (mm ²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	7,21 ± 1,93	7,24 ± 1,84	0,826
	Kontrolluntersuchung	6,36 ± 1,34	6,26 ± 1,58	0,963
<i>P</i>		<0,05	<0,001	
Medial	nach Implantation	7,24 ± 2,09	7,01 ± 1,86	0,889
	Kontrolluntersuchung	6,84 ± 1,72	6,09 ± 1,75	0,728
<i>P</i>		<0,05	<0,001	
Distal	nach Implantation	6,85 ± 2,08	6,54 ± 1,72	0,660
	Kontrolluntersuchung	6,09 ± 1,63	5,88 ± 1,66	0,702
<i>P</i>		<0,05	<0,001	

Plauefläche

Plauefläche (mm ²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	14,67 ± 4,53	12,87 ± 3,90	0,211
	Kontrolluntersuchung	15,29 ± 5,40	13,49 ± 4,14	0,247
<i>P</i>		0,170	0,039	
Medial	nach Implantation	14,28 ± 4,74	13,00 ± 3,98	0,404
	Kontrolluntersuchung	15,29 ± 5,33	13,09 ± 3,97	0,105
<i>P</i>		<0,05	0,264	
Distal	nach Implantation	14,59 ± 5,18	12,87 ± 3,83	0,276
	Kontrolluntersuchung	15,40 ± 5,13	12,94 ± 4,10	0,078
<i>P</i>		<0,05	0,755	

Stentfläche

Stentfläche (mm ²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximal	nach Implantation	7,21 ± 1,93	7,24 ± 1,84	0,826
	Kontrolluntersuchung	7,02 ± 1,45	6,95 ± 1,78	0,991
<i>P</i>		0,663	0,239	
Medial	nach Implantation	7,24 ± 2,09	7,01 ± 1,86	0,889
	Kontrolluntersuchung	6,84 ± 1,72	6,73 ± 1,94	0,799
<i>P</i>		0,396	0,084	
Distal	nach Implantation	6,85 ± 2,08	6,54 ± 1,72	0,660
	Kontrolluntersuchung	6,67 ± 1,78	6,43 ± 1,78	0,643
<i>P</i>		0,728	0,866	

Die Neointimaverteilung zeigte im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Es ließ sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Neointimaflächen von distal nach proximal erkennen. In der Diabetiker-Gruppe wurde eine relative Neointimafläche von $9,04 \pm 4,25$ % errechnet, bei den Nicht-Diabetikern lag sie bei $9,32 \pm 4,18$ % ohne signifikanten Unterschied, siehe Tabelle 38, Abbildung 17.

Tabelle 38: Neointimafläche

Neointimafläche (mm ²)	Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximal (mm ²)	0,66 ± 0,36	0,69 ± 0,33	0,618
Medial (mm ²)	0,61 ± 0,37	0,65 ± 0,40	0,472
Distal (mm ²)	0,58 ± 0,30	0,57 ± 0,34	0,935
Relative Neointimafläche (%)	9,04 ± 4,25	9,32 ± 4,18	0,431

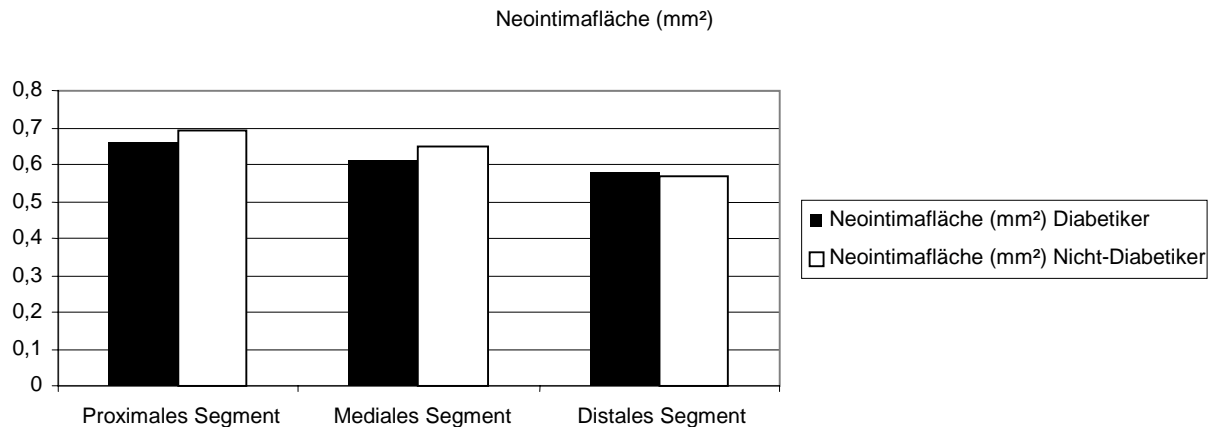


Abbildung 17: Graphische Darstellung Neointima

Gefäßreferenzen

An beiden Referenzen (ebenso wie in allen drei Stentsegmenten) ließ sich bei Stentimplantation und bei der Kontrolluntersuchung bei den Diabetikern eine größere Gefäßfläche feststellen. Der Unterschied zu den Nicht-Diabetikern war jedoch nie signifikant. Bei beiden Gruppen war die Gefäßfläche an der proximalen Referenz größer als an der distalen Referenz. Im zeitlichen Verlauf kam es auch hier bei beiden Gruppen an beiden Referenzen zu einer nicht signifikanten Abnahme der Gefäßfläche. Die Lumenfläche nahm bei beiden Gruppen im Gefäß von proximal nach distal und im zeitlichen Verlauf ab, eine signifikante Abnahme zeigte sich jedoch nur im Bereich der proximalen Referenz bei den Nicht-Diabetikern. Die Plaquefläche war distal und proximal sowohl nach Implantation als auch bei Kontrolle bei der Diabetiker-Gruppe größer, im Bereich der proximalen Referenz war dieser Unterschied zu beiden Zeitpunkten signifikant (Diabetiker: nach Implantation $15,97 \pm 4,56 \text{ mm}^2$, bei Kontrolle $16,00 \pm 4,75 \text{ mm}^2$. Nicht-Diabetiker: nach Implantation $13,32 \pm 3,75 \text{ mm}^2$, bei Kontrolle $13,51 \pm 4,04 \text{ mm}^2$), im Bereich der distalen Referenz nur zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung (Diabetiker $16,11 \pm 5,85 \text{ mm}^2$, Nicht-Diabetiker $15,97 \pm 4,56 \text{ mm}^2$), siehe Tabellen 39.

Tabellen 39: Sonographische Daten Gefäßreferenzen Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker**Gefäßfläche**

Gefäßfläche (mm²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximale Referenz	nach Implantation	22,37 ± 5,85	20,04 ± 4,74	0,089
	Kontrolluntersuchung	21,89 ± 5,66	19,60 ± 4,87	0,144
<i>P</i>		0,102	0,280	
Distale Referenz	nach Implantation	21,56 ± 6,79	19,04 ± 5,00	0,233
	Kontrolluntersuchung	21,44 ± 6,30	18,28 ± 5,32	0,086
<i>P</i>		0,896	0,195	

Lumenfläche

Lumenfläche(mm²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximale Referenz	vor Implantation	6,39 ± 2,39	6,72 ± 1,97	0,417
	Kontrolluntersuchung	5,89 ± 1,85	6,09 ± 1,75	0,610
<i>P</i>		0,094	<0,05	
Distale Referenz	vor Implantation	5,62 ± 1,96	5,71 ± 1,58	0,799
	Kontrolluntersuchung	5,34 ± 1,47	5,60 ± 1,70	0,719
<i>P</i>		0,327	0,319	

Plauefläche

Plauefläche(mm²)		Diabetiker (n=18)	Nicht-Diabetiker (n=27)	<i>p</i>
Proximale Referenz	nach Implantation	15,97 ± 4,56	13,32 ± 3,75	<0,05
	Kontrolluntersuchung	16,00 ± 4,75	13,51 ± 4,04	<0,05
<i>P</i>		0,845	0,517	
Distale Referenz	nach Implantation	15,93 ± 5,65	13,33 ± 4,08	0,126
	Kontrolluntersuchung	16,11 ± 5,85	12,69 ± 4,77	<0,05
<i>P</i>		0,472	0,254	

3.6. Stentrezidive

Bei 15 der 101 (14,85 %) Patienten, deren koronarangiographisch erhobene serielle Daten in dieser Studie vorlagen, hatte sich bei der Kontrolluntersuchung eine Restenose im mit einem medikamentenbeschichteten Stent versorgten Gefäß gezeigt.

Koronarangiographisch wurde bei 12 (11,88 %) Patienten aufgrund einer über 50 %igen Stenosen die Indikation zur Re-Intervention gestellt und erneut im Rahmen einer Koronarangiographie eine PTCA durchgeführt.

10 der 15 Restenosen traten bei den Patienten auf, die initial bereits eine Restenose aufwiesen (21,3 % der ISR-Gruppe bzw. 9,9 % des Gesamt-Kollektivs), bei der DeNovo-Gruppe zeigten sich 5 Restenosen (9,3 % der DeNovo-Gruppe bzw. 5,0 % des Gesamtkollektivs).

Bei der Kontrolluntersuchung wurden 5 Restenosen im Sirolimus beschichteten Stent, hiervon 2 bei der ISR-Gruppe (4,3 % der ISR-Gruppe bzw. 2,0 % des Gesamt-Kollektivs) und 3 bei der DeNovo-Gruppe (5,6 % der DeNovo-Gruppe bzw. 3,0 % des Gesamtkollektivs) diagnostiziert. Es zeigten sich hier keine Unterschiede auf Signifikanzniveau, siehe Tabelle 40.

Tabelle 40: Restenosen (Erläuterungen siehe Anhang)

Lokalisation	Anzahl Patienten	Anteil
IVR (in-vessel-restenosis)	15	14,85 %
ILR (in-lesion-restenosis)	8	7,92 %
ISR (in-stent-restenosis)	5	4,95 %
Re-PTCA	12	11,88 %

Tabelle 41: Lokalisation der Restenosen

Lokalisation	ISR n=47	DeNovo n=54	<i>p</i>
IVR (in-vessel-restenosis)	10 (21,3 %)	5 (9,3 %)	0,092
ISR (in-stent-restenosis)	2 (4,3 %)	3 (5,6 %)	0,765

8 der 15 Restenosen lagen innerhalb der vorbestehenden Läsion (gesamter Stentbereich plus 5 mm jeweils distal und proximal des Stents), wobei hiervon 5 (4,95 %) innerhalb des beschichteten Stents auftraten und 3 (2,97 %) in unmittelbarer Stentnähe. Von den 5 Stenosen innerhalb des Stents lagen 3 im proximalen und eine im distalen Stentbereich. Eine

Stenose zeigte sich unmittelbar zwischen zwei hintereinander liegenden Sirolimus-Stents. 4 In-stent-Restenosen stellten sich sonographisch als fokal, eine als diffus dar, siehe Tabellen 41, 42.

Tabellen 42: ISR/ILR

Stentrezidive (ISR)	Anzahl Patienten	Anteil
Proximal im Sirolimus Stent	3	2,97 %
Distal im Sirolimus Stent	1	0,99 %
Zwischen zwei Sirolimus Stents	1	0,99 %
Fokale ISR	4	3,96 %
Diffuse ISR	1	0,99 %

In-lesion-Restenose (ILR)	Anzahl Patienten	Anteil
ISR	5	4,95 %
Proximal des Stents	2	1,98 %
Distal des Stents	1	0,99 %

3.6.1. ISR im proximalen Bereich des Stents bei initialer DeNovo-Stenose

Bei der in Abbildung 18 und 19 abgebildeten Läsion handelt es sich um ein In-stent-Rezidiv im proximalen Stentabschnitt. In diesem Gefäß war zuvor eine DeNovo-Stenose mit einem Sirolimus beschichteten Stent versorgt worden. In der Angiographie ist im linken Bild der Abbildung 19 (Kontrolluntersuchung vor Intervention) eine kurzstreckige Restenose im Ramus circumflexus (RCX) zu erkennen. Mittels IVUS konnte gezeigt werden, dass sich diese Stenose von der proximalen Referenz bis in das proximale Stentsegment ausdehnte. Nach erneuter PTCA (Abbildung 19 rechtes Bild: Kontrolluntersuchung nach Intervention) ließ sich sonographisch und koronarangiographisch keine höhergradige Stenose mehr nachweisen.

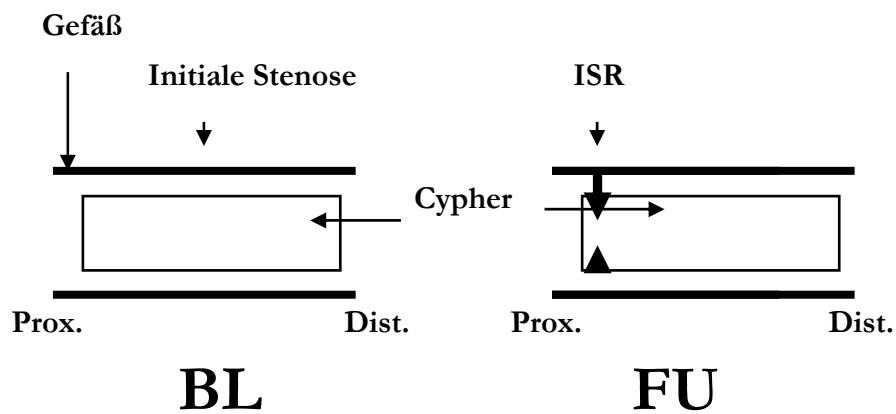


Abbildung 18: Schematische Darstellung eines proximalen Stentrezidivs im Sirolimus Stent

(Prox.= proximales Stentsegment, Dist.= distales Stentsegment, BL= Baseline/Erstuntersuchung, FU= Follow-Up/ Kontrolluntersuchung)

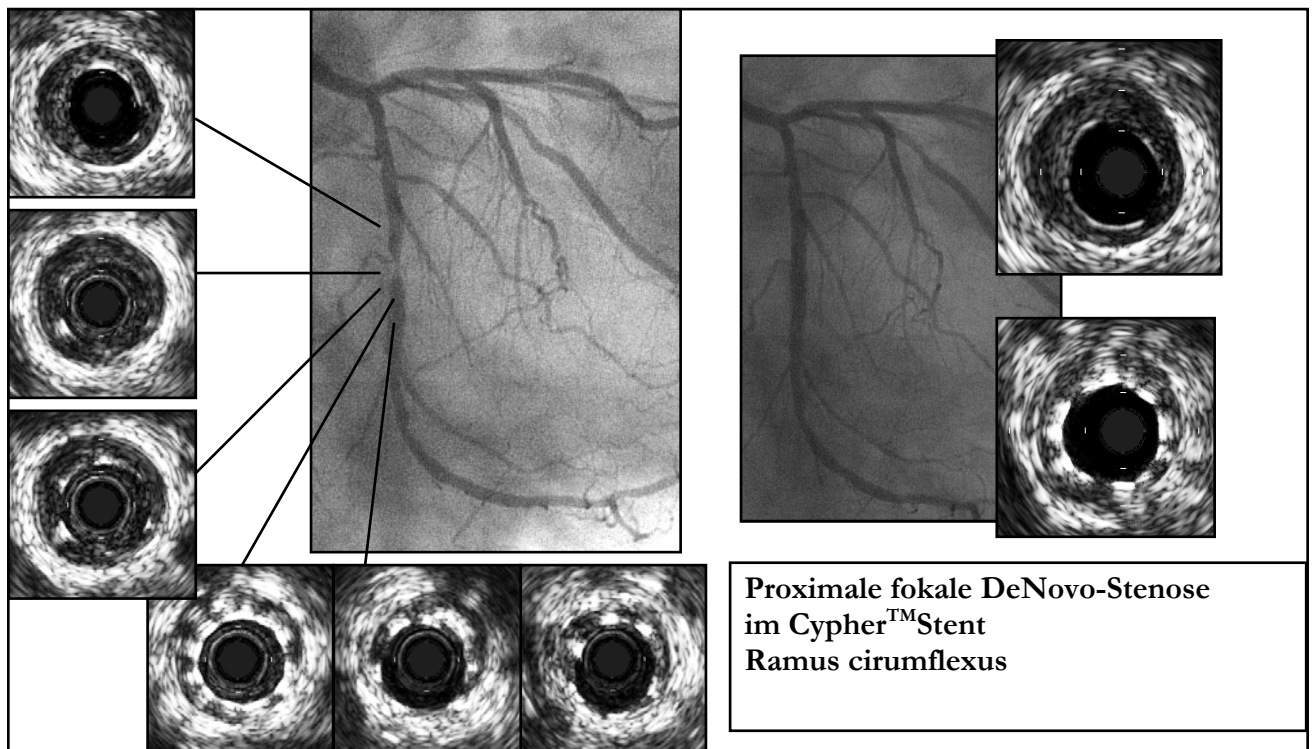


Abbildung 19: Angio- und sonographische Darstellung eines proximalen Stentrezidivs

3.6.2. ISR im distalen Bereich des Stents bei initial ISR im bare metal Stent

Wie in der mittels intravaskulärem Ultraschall erkennbaren doppelten Strebenreihe in Abbildung 21 handelt es sich hier um einen Patienten, der bereits bei der Eingangsuntersuchung ein In-Stent-Residiv in einem zuvor implantierten herkömmlichen, also nicht medikamentenbeschichteten

intrakoronaren Stent aufwies. Daraufhin wurde das betroffene Gefäß mit einem Sirolimus beschichteten Stent versorgt, bei der Kontrolluntersuchung zeigte sich nun erneut ein Stentrezidiv, nun jedoch auch in einem mit Medikamenten beschichteten Stent, siehe Abbildungen 20, 21.

Die Bilder in Abbildung 21 links wurden während der Eingangsuntersuchung aufgenommen (oben vor, unten nach Stent-Implantation und PTCA). Bei dem Patienten lag demnach zunächst eine langstreckige hochgradige Stenose vor, postinterventionell zeigte sich hier eine erfolgreiche Beseitigung. Auf der rechten Seite handelt es sich um während der Kontrolluntersuchung aufgenommene Bilder. Es lässt sich ein kurzstreckige Restenose im distalen Bereich des Sirolimus Stents erkennen.

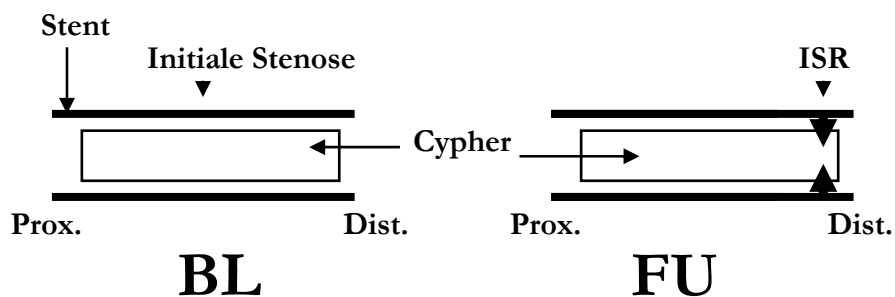


Abbildung 20: Schematische Darstellung einer distalen ISR

(Prox.= proximales Stentsegment, Dist.= distales Stentsegment, BL= Baseline/Erstuntersuchung, FU= Follow-Up/ Kontrolluntersuchung)

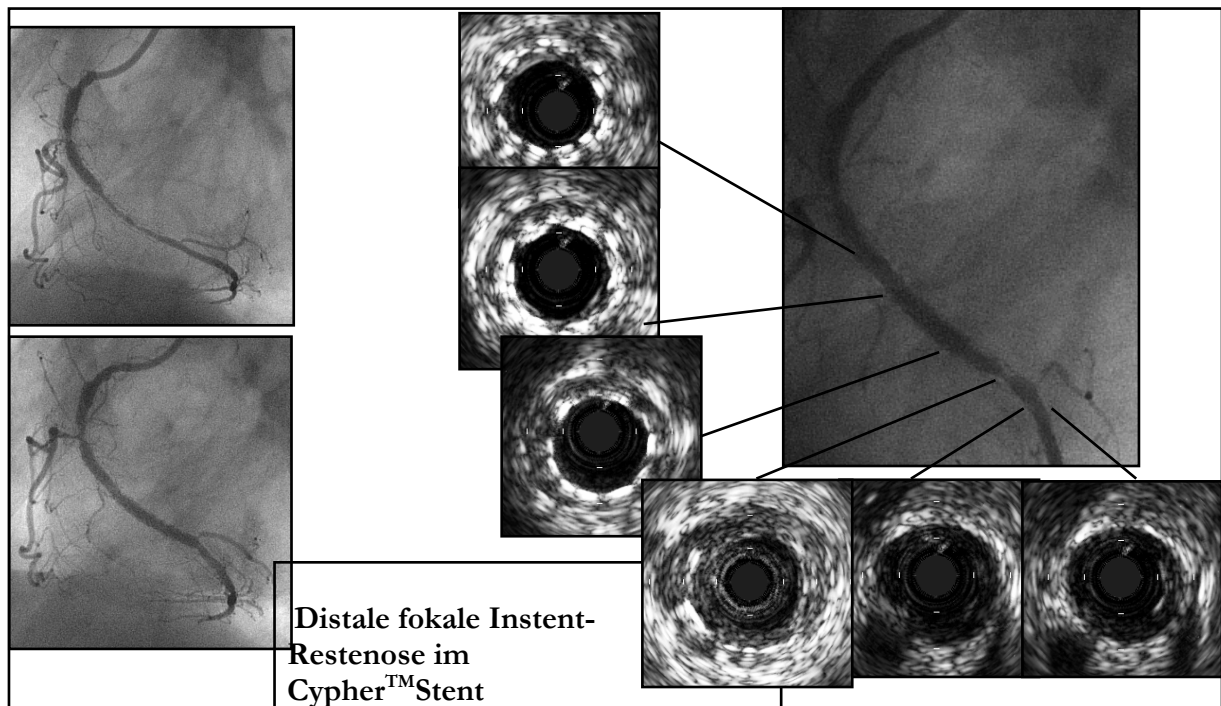


Abbildung 21: Angio- und sonographische Darstellung eines ISR distal

3.6.3. ISR zwischen zwei Stents (GAP) bei initial ISR im bare metal Stent

Zunächst wurden bei diesem Patienten in mehreren Sitzungen multiple mittel- bis höhergradige Stenosen im Bereich des RIVA mit 3 unbeschichteten Stents (Bx Sonic) und Brachytherapie behandelt. Im Verlauf zeigten sich bei diesem Patienten in allen 3 Stents In-stent-Restenosen, daraufhin erfolgte in mehreren Sitzungen die Implantation von 3 Sirolimus Stents. Bei der folgenden Kontrolluntersuchung ließ sich nun eine Stenose zwischen distalem Ende des proximalen und proximalen Ende des mittleren Sirolimus Stent nachweisen (GAP-Effekt).

Mittels IVUS konnte hier in Ergänzung zur Angiographie die Restenose charakterisiert werden, es ließen sich Proliferationen der Gefäßwände exakt zwischen den sich nicht überlappenden Stentsegmenten nachweisen, siehe Abbildungen 22 und 23.

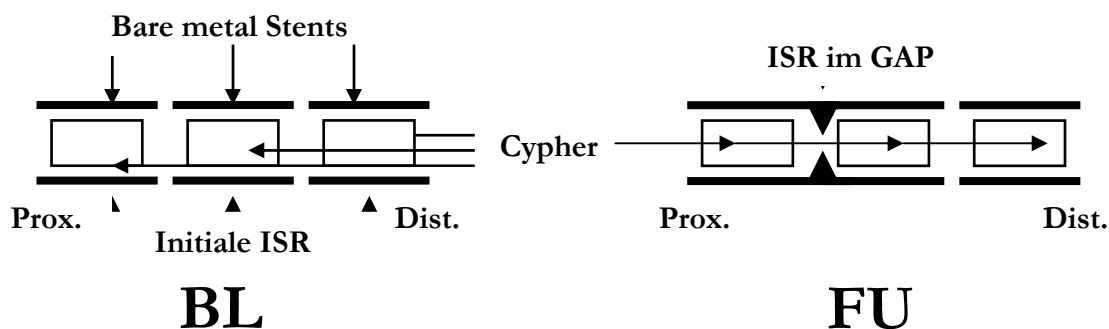


Abbildung 22: Schematische Darstellung des ISR

(Prox.= proximales Stentsegment, Dist.= distales Stentsegment, BL= Baseline/Erstuntersuchung, FU= Follow-Up/ Kontrolluntersuchung)

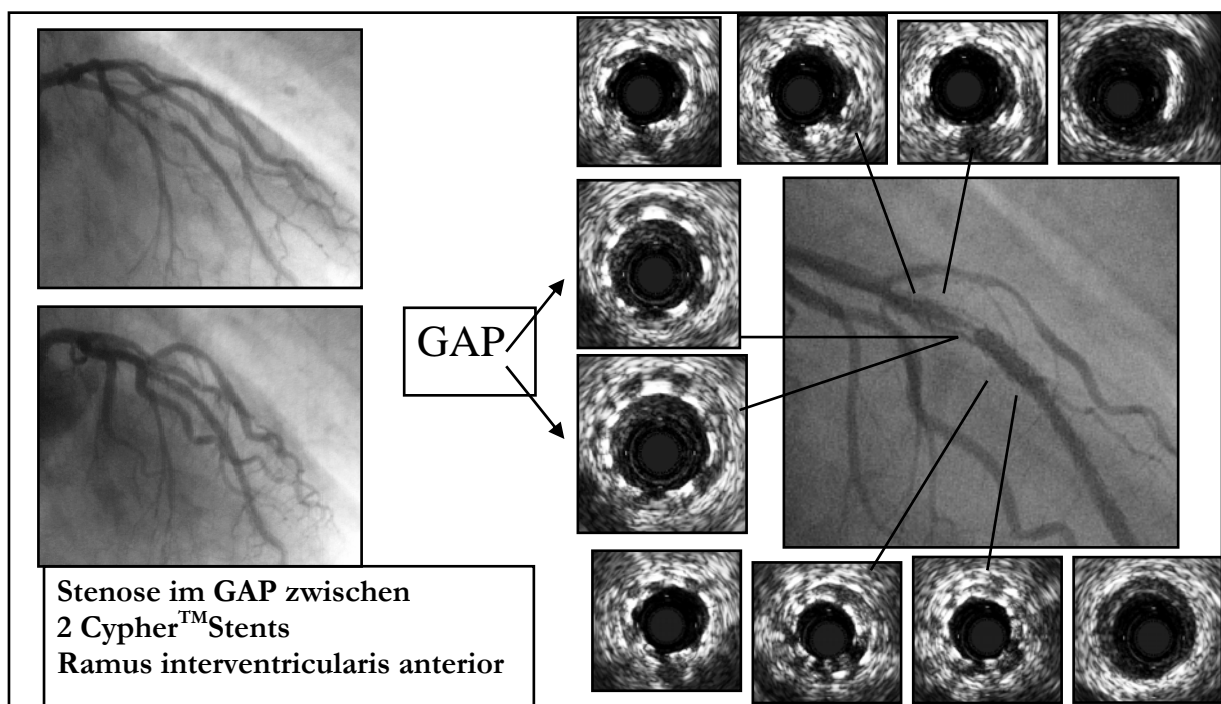


Abbildung 23: Angio- und sonographische Darstellung einer ISR zwischen zwei Stents

3.6.4. ILR bei ISR im bare metal Stent und Brachytherapie

Bei dem folgenden Patienten wurde eine hochgradige Stenose im Ramus interventricularis anterior zunächst mit einem konventionellen Stent versorgt. Bei der Kontrolluntersuchung zeigte sich ein In-stent-Residiv, daraufhin wurde eine Brachytherapie durchgeführt. Bei der nach 6 Monaten durchgeführten Kontrolluntersuchung ließ sich jedoch erneut ein ISR feststellen, es erfolgte die Implantation eines Sirolimus Stent. Mittels IVUS ließ sich die Lokalisation bestimmen, der beschichtete Stent überlappte den konventionellen Stent nur teilweise. In diesem nicht durch den Cypherstent abgedeckten Teil des alten Stents ließ sich bei Kontrolle nach 6 Monaten eine Restenose (ILR) nachweisen, siehe Abbildung 24, Abbildung 25 links. Der ca. 1-2 mm entfernte Sirolimus Stent zeigte jedoch einen guten Langzeitverlauf ohne höhergradige Neointimabildung, siehe Abbildung 25 rechts.

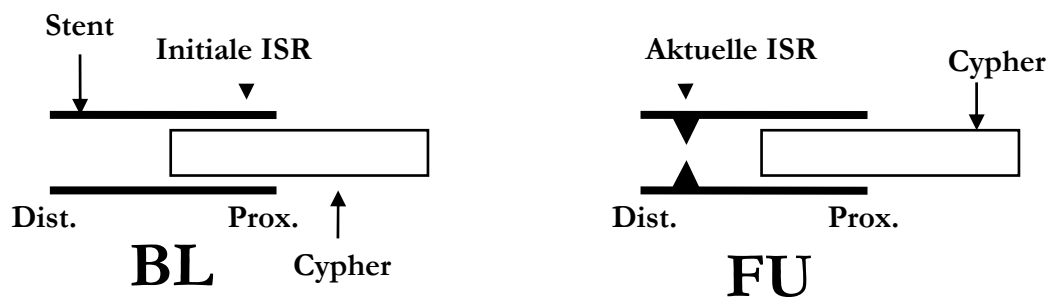


Abbildung 24: Schematische Darstellung der ILR

(Prox.= proximales Stentsegment, Dist.= distales Stentsegment, BL= Baseline/Erstuntersuchung, FU= Follow-Up/ Kontrolluntersuchung)

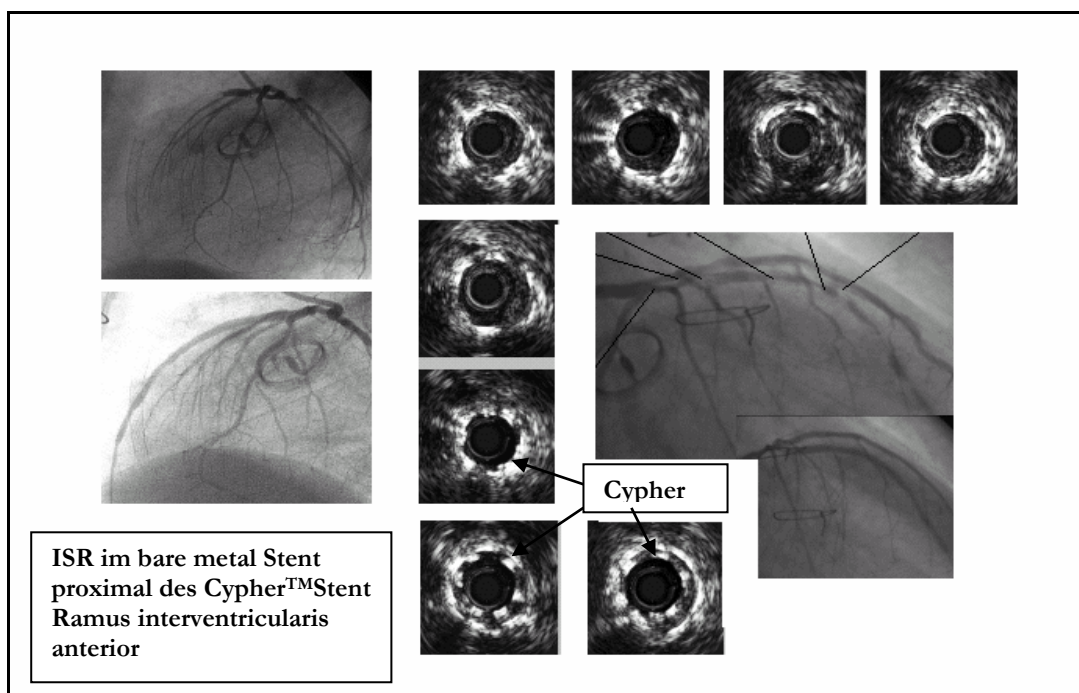


Abbildung 25: Angio- und sonographische Darstellung einer ILR

4. Diskussion

Das Langzeitergebnis bei koronarangiographisch gesicherter hämodynamisch wirksamer Stenose konnte durch Implantation intrakoronarer Stents im Vergleich zu Therapie der Stenose durch Ballondilatation deutlich verbessert werden^{29,91}. Die Restenose innerhalb eines bereits implantierten Stents stellt aber nach wie vor ein klinisches Problem^{4,26,46} dar, welches sich aufgrund der steigenden Zahl von Stentimplantationen, vor allem bei komplexen Läsionen^{45,67,68}, häufig stellt.

Vom implantierten Stent werden mechanische Kräfte auf das Herzkranzgefäß und umgekehrt ausgeübt. Zudem lassen sich biologische Vorgänge in der Gefäßwand nachweisen, die ihren Ursprung teils in der Grunderkrankung (Koronare Herzerkrankung, KHE) haben, teils aber auch in der Verletzung der Gefäßwand während der Revaskularisierung (Stentimplantation)^{47,86}. Hinzu kommen Neointimabildung und Remodellingprozesse^{18,58,95}, welche Proliferations- und Umbauvorgänge zwischen den Stentstreben und im Gefäß bewirken. Diese Faktoren werden als ursächlich für das Auftreten von Restenosen innerhalb implantierter Stents gesehen.

Durch mit Medikamenten beschichtete Stents wie z. B. den Sirolimus Stent können sowohl Inzidenz als auch Ausmaß von In-stent-Restenosen verringert werden. Die proliferations- und migrationshemmende Wirkung des Medikaments auf glatte Muskelzellen verhindert effizient die Bildung von Neointima^{16,61,75,98}, dadurch wird die Restenoserate gegenüber herkömmlichen Stenttypen verringert^{53,61}.

Die vorausgegangene Datenaufstellung der gesamten Eingangsuntersuchungen wurde nur zur Vollständigkeit der Datendarstellung vorgenommen, im folgenden werden ausschließlich die seriellen Daten (angio- und sonographisch) diskutiert.

4.1. Gesamtes Patientenkollektiv

Von den 101 Patienten in dieser Studie, deren Daten zur Auswertung vorlagen, wiesen 30,7 % einen Diabetes mellitus, 73,3 % eine arterielle Hypertonie, 87,1 % eine Hypercholesterinämie sowie 55,4 % eine positive Familienanamnese auf. Zudem sind 50,5 % der Patienten Raucher bzw. erst seit kurzer Zeit Ex-Raucher. Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) lag bei 26,5 (\pm 3,6). Bei 20,8 % des Studienkollektivs liegt eine Drei-Gefäß-KHK und bei 23,8 % eine Zwei-Gefäß-KHK vor.

Auch die Einteilung der Läsionen (siehe Anhang) selbst spricht mit einem hohen Anteil an Typ B2- und Typ C-Läsionen (gesamt 68,5 %) bei den DeNovo- und Typ II- Typ IV-Läsionen (gesamt 66,0 %) bei den ISR-Läsionen für eine höher- bis hochgradige Gefäßschädigung.

4.2. Angiographische Daten

Durch Implantation eines mit Sirolimus beschichteten Stents (CYPHER™Stent) konnte bei dem gesamten in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv zunächst ein signifikanter Lumengewinn ($1,70 \pm 0,49$ mm) mit deutlicher Reduktion der Durchmesserstenose erreicht werden (von 67 % auf 3 %). Nach Implantation lag der MLD im Stent bei $2,50 \pm 0,44$ mm. Bei der Kontrolluntersuchung nach im Durchschnitt 201 Tagen ließ sich jedoch eine erneute Zunahme der Durchmesserstenose auf 15 % nachweisen, ursächlich war dafür eine geringe Neointima-Bildung. Bei 15 der 101 Patienten (14,85 %) zeigte sich eine Restenose im mit einem CYPHER™Stent versorgten Gefäß. 5 Restenosen (4,95%) lagen direkt innerhalb des implantierten mit Medikamenten beschichteten Stents, 3 Patienten wiesen eine In-Lesion-Restenose (ILR), d.h. eine Restenose 5 mm vor oder nach, aber nicht direkt im Sirolimus Stent auf. Insgesamt lag also bei 8 Patienten (7,92 %) eine ILR vor. Dieses Ergebnis liegt somit etwas über dem in der 1-Jahres-Analyse der SIRIUS-Studie³⁷ veröffentlichten Wert; dort wiesen 4,9 % der Patienten eine erneute Stenose im Läsionsgebiet auf. In unserer Studie zeigte sich zudem bei 7 Patienten eine Progression der KHE im gleichen Gefäß, aber nicht in unmittelbarer Nähe zum implantierten Stent. Insgesamt wurde also eine Rate der In-vessel-Restenosen (IVR) von 14,85 % ermittelt. In bisherigen Studien^{6,39,53} lag diese bei Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr jedoch mit 5,1 %, 8 % und 9,1 % deutlich unter diesem Wert.

Damit zeigt unsere Studie ebenso wie große multizentrische Studien^{1,17,19}, dass Patienten, denen ein CYPHER™Stent zur Therapie eines ISR im BMS implantiert wurde, deutlich häufiger eine Stenose im Sirolimus-Stent aufwiesen als Patienten, denen der CYPHER™Stent zur Therapie einer DeNovo-Stenose implantiert wurde.

4.2.1. Subgruppen-Analyse ISR vs. DeNovo

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese) konnte in den beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. In der Gruppe der Patienten mit einer DeNovo-Stenose zeigte sich jedoch signifikant häufiger eine Drei-Gefäß-KHK als bei den Patienten mit einem Instent-Rezidiv, es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der bei Eingangs- und Kontrolluntersuchung angegebenen Schweregrad der Angina pectoris-Symptomatik. In mehreren Literaturstellen^{36,41,50} werden Läsionslänge, Stentlänge, mehrfache Stentimplantation und Referenzdurchmesser als Prädiktoren für das Auftreten einer Restenose angegeben. In dieser Studie zeigten sich hier aber keine Unterschiede auf Signifikanzniveau. Es kann also aufgrund eines vergleichbaren Risikoprofils beider Gruppen sowie vergleichbarer klinischer und prozeduraler Para-

meter davon ausgegangen werden, dass alle seriellen morphologischen Unterschiede zwischen den Gruppen aus der unterschiedlichen Indikation zur Stentimplantation (ISR vs. DeNovo) resultieren.

Die Stenosesituation (MLD, Diameterstenose) war in beiden Gruppen vor Implantation nicht signifikant unterschiedlich. Nach Implantation des Sirolimus Stents und bei der Kontrolluntersuchung ergaben sich bezüglich Lumengewinn und Lumenverlust keine signifikanten Unterschiede im Stent und im Läsionsbereich. Die Anzahl der Patienten mit Instent-Rezidiv lag bei der ISR-Gruppe mit 10 Patienten von 47 (21,3 %) deutlich höher als in der DeNovo-Gruppe (5 Patienten von 54 = 9,3 %). Insgesamt zeigten sich also 15 Restenosen, wovon 8 im Läsionsbereich, davon 5 im Sirolimus-Stent auftraten. Von diesen 5 Restenosen im medikamentenbeschichteten Stent traten 2 (d.h. bei 1,98 % des gesamten Patientenkollektivs bzw. bei 4,3 % der ISR-Gruppe) bei den Patienten auf, die bei der Eingangsuntersuchung bereits eine Instent-Restenose in einem herkömmlichen Stent präsentierten. Dieser Wert liegt also deutlich unter dem von Degertekin¹⁷ ermittelten Wert (6,7 %) für das Auftreten einer Instent-Restenose in einem mit Sirolimus beschichteten Stent.

4.2.2. Subgruppen-Analyse Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

Mehreren Literaturstellen^{11,99} zufolge nach gilt ein Diabetes mellitus als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose nach PTCA. Zurückzuführen ist dies am ehesten auf eine im Vergleich zur Normalpopulation gesteigerte Neointimaproliferation^{23,48}. Es hatte sich jedoch in vorangegangenen Studien^{2,62} auch gezeigt, dass durch die wachstums- und entzündungshemmende Wirkung des Sirolimus Stents auch bei diesen Risikopatienten ein guter Langzeitverlauf hinsichtlich der Restenoserate erzielt werden kann.

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, also vor Stentimplantation, wies die Gruppe der Diabetiker (30,7 %) keine signifikant höhere Stenose und keinen signifikant kleineren MLD auf, es zeigte sich jedoch hinsichtlich der Läsionslänge ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Diabetiker $23,55 \pm 15,51$ mm, Nicht-Diabetiker $16,34 \pm 11,53$ mm). Durch PTCA und Implantation des Sirolimus Stents wurde in beiden Gruppen eine vergleichbare Aufdehnung des betroffenen Gefäßes erreicht. Auch im Langzeitverlauf ergab sich in beiden Gruppen sowohl im Stent als auch im Läsionsbereich ein ähnliches Ergebnis bezüglich des absoluten, relativen und des Netto-Lumengewinns. Bei der Kontrolluntersuchung lag die Diameterstenose im Läsionsbereich bei der Diabetiker-Gruppe etwas höher bei 31,43 % im Vergleich zu 29,76 % bei den Nicht-Diabetikern. Im Stent allerdings wiesen die Diabetiker eine etwas geringere Diameterstenose (12,21 %) als die Nicht-Diabetiker (15,36 %) auf. In der Gruppe der Diabetiker ließ sich

zum Zeitpunkt der Kontrolle ein deutlich geringerer Lumenverlust (0,11 mm vs. 0,33 mm) im Läsionsbereich ausmachen, der Unterschied zur anderen Subgruppe war jedoch nicht signifikant. Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse sind in etwa mit der Studie von Alexandre Abizaid² zu vergleichen, in der sich bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Diameterstenose von im Mittel 16 % zeigte. Sie liegen jedoch deutlich unter den in einer von Issam Moussa⁶² et al veröffentlichten Ergebnissen einer SIRIUS-Substudie. Dort wiesen Patienten mit Diabetes mellitus bei der Kontrolluntersuchung eine Durchmesserstenose von 29 % auf, Patienten ohne Diabetes mellitus eine Durchmesserstenose von 21 %. Es wird beschrieben, dass das Auftreten von Restenosen im mit Sirolimus beschichteten Stent gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet wird. Dies zeigte sich auch in unserer Studie (7 Restenosen bei 31 Diabetikern, 8 Restenosen bei 70 Nicht-Diabetikern), die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant.

4.3. Sonographische Daten

4.3.1. Stentbereich

Durch in die Koronararterien implantierte Stents werden im Langzeitverlauf Veränderungen der Lumen- und Gefäßfläche sowie eine Neointimabildung hervorgerufen, diese können auch den stentfreien Anteil des betroffenen Gefäßes betreffen.

Aus den in dieser Studie erhobenen sonographischen Daten war ersichtlich, dass beim Gesamtpatientenkollektiv sowohl direkt nach Implantation des Sirolimus Stents als auch bei der Kontrolluntersuchung eine Verjüngung des Gefäßlumens von proximal nach distal vorlag, die in etwa der ursprünglichen Gefäßform entsprach. Im proximalen und distalen Stentende wurde hier durch den Implantationsdruck die Lumenfläche der jeweiligen Referenz leicht überschritten, auch bei der Kontrolluntersuchung nach im Durchschnitt 201 Tagen (entspricht 6,6 Monaten) war die Lumenfläche im distalen und im proximalen Stent größer als an der jeweiligen Referenz. Somit kann von einer adäquaten Stentexpansion ausgegangen werden.

4.3.2. Inkomplette Stentpositionierung

Seit Einführung der mit Rapamycin-beschichteten Sirolimus Stents gibt die unvollständige Stentexpansion immer noch Anlass zu Bedenken³⁰. Die Studienlage hierzu ist nicht einheitlich, es wurde z.B. in einer Studie mit 13 Patienten von Degertekin¹⁶ et al. kein Einfluss auf den Langzeitverlauf nachgewiesen. Weitere Studien^{31,95} zeigten aber auf Signifikanzniveau, dass durch eine inkomplette Stentpositionierung eine Restenose im CYPHERTMStent begünstigt wird.

In unserer Studie kann hierzu nicht Stellung genommen werden, da sich im intravaskulären Ultraschall (IVUS) bei der Kontrolluntersuchung am ehesten aufgrund ausreichender Dilatation bei Stentimplantation keine unzureichende Stentpositionierung bzw. -expansion zeigte.

4.3.3. Plaueflächenänderung

Die bereits im Gefäß vorhandene Plauefläche wird durch Stentimplantation nach außen gedrückt und nun als Persistent-Fläche bezeichnet. Durch die Bildung von Neointima entsteht die (Intrastent-) Plauefläche. Durch Anwendung der intravaskulären Ultraschalldiagnostik konnte gezeigt werden, dass eine Restenose im Stent nicht allein durch Neointimabildung, sondern auch durch zusätzliche Remodellingprozesse begünstigt wird. Die Stentimplantation führt zu einem Barotrauma, welches wiederum eine Entzündungsreaktion im betroffenen Gefäß auslöst. Es kommt zur Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen, eine Restenose kann die Folge sein.

In unserer Studie verteilte sich zum Zeitpunkt der Implantation des CYPHER™Stents die Persistent-Plauefläche homogen im Stent mit einem Maximum im proximalen Segment, im Langzeitverlauf ergaben sich beim gesamten Patientenkollektiv signifikante Zunahmen der Plauefläche im proximalen und medialen Segment. Diese Flächenvergrößerung weist darauf hin, dass auch außerhalb des Stents proliferative Prozesse im Gewebe ablaufen können und Plaueverlagerungen infolge der mehrfachen Dilatationen mit kurzen Ballons stattfinden, die zu einem arteriellen Remodelling führen können. Im Bereich der Gefäßreferenzen jedoch war bei der Kontrolluntersuchung eine nicht signifikante Abnahme der distalen Plauefläche zu erkennen.

Bei der Gruppe der ISR-Patienten zeigte sich im Vergleich zu der Gruppe der DeNovo-Patienten zu allen Zeitpunkten in allen Segmenten und beiden Referenzen eine signifikant größere Plauefläche. Im zeitlichen Verlauf nahm bei beiden Gruppen die Plauefläche in allen Stentsegmenten sowie bei der ISR-Gruppe auch im Bereich beider Referenzen zu, die DeNovo-Gruppe zeigte bei der Kontrolluntersuchung im Bereich beider Referenzen eine Abnahme der Lumenfläche. Es ergaben sich jedoch im zeitlichen Verlauf keine Veränderungen auf Signifikanzniveau.

4.3.4. Neointimabildung

Hinsichtlich der Neointimafläche variieren die Angaben in der Literatur. Dies ist wohl vor allem durch unterschiedliche Definitionen bzw. unterschiedliche Methodik bei der Auswertung der IVUS-Bilder bedingt.

Anhand der in dieser Studie von 45 Patienten erhobenen Daten konnte bei einer Neointimafläche von im Mittel $0,63 \text{ mm}^2$ ein gutes Langzeitergebnis nach Implantation eines Sirolimus-Stents bestätigt werden. Dieser Wert liegt damit zwischen den in der Literatur beschriebenen Werten von $0,04 \text{ mm}^2$ ¹⁹ und $2,0 \text{ mm}^2$ ³¹.

Desweiteren konnte beobachtet werden, dass sich die Neointimabildung nicht homogen im Stent, sondern abnehmend von proximal nach distal hin verteilte. Die Ursache dieser Verteilung lässt sich nicht mit Sicherheit klären. Die im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser übermäßige Dilatation bei Stentimplantation³⁷ im proximalen Stentbereich könnte eine Erklärung dafür sein. Dagegen spricht allerdings die Tatsache, dass bei der Dilatation darauf geachtet wurde, dass sich der Ballonkatheter medial im Stent befand, während das Gefäß aufgedehnt wurde. Diese würde also eher im distalen Stentbereich zu einer verstärkter Neointimabildung führen, da durch die Verjüngung des Gefäßes dort ein verhältnismäßig höherer Implantationsdruck erreicht wird. Zudem wurden in einer Studie²⁵ axiale, auf die Gefäßwand wirkende Kräfte, resultierend aus einer inkompletten Stentexpansion im proximalen Stentbereich als mitursächlich für die Veränderungen im proximalen Stentbereich gesehen.

Möglicherweise kann die sogenannte Inflow disease als mitursächlich betrachtet werden. Darunter werden Strömungsturbulenzen am Stenteingang und im proximalen Segment verstanden, die zu einer vermehrten Neointimaproliferation führen können. Auch eine im Stent unterschiedliche immunsuppressive und antiproliferative Wirkung von Rapamycin kann als Ursache für die im Stent nicht homogen verteilte Neointimabildung diskutiert werden. Durch den Blutstrom von proximal nach distal könnte es im distalen Bereich zu einer höheren Konzentration an Rapamycin entsprechend einer gesteigerten antiproliferativen Wirkung kommen, was eine geringere Neointimabildung zur Folge haben könnte.

Letztendlich kann der ausschlaggebende Faktor für die beobachtete Verteilung der Neointimabildung nicht eindeutig zugeordnet werden, am ehesten ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen.

In den Subgruppenanalysen konnte sowohl im Vergleich zwischen Patienten mit ISR und Patienten mit DeNovo-Stenose und im Vergleich zwischen Patienten mit zu Patienten ohne Diabetes mellitus hinsichtlich der Neointimabildung kein signifikanter Unterschied herausgefunden werden. Auch hier zeigte sich in allen Subgruppen, genau wie im Gesamtkollektiv, ein Maximum der gebildeten Neointima proximal und ein Minimum distal.

4.3.5. Lumenänderungen

Anhand der mittels IVUS erhobenen Messdaten konnte zu allen Zeitpunkten eine im Gefäßverlauf von proximal nach distal abfallende Lumenfläche beobachtet werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass während der Stentimplantation und durch das Zurückziehen des Dilatationsballons keine Plaqueintrusionen durch die Gitterstäbe der Stents stattgefunden haben, da zum Zeitpunkt der Stentimplantation Lumen- und Stentquerschnitte in allen Segmenten gleich groß waren. Im Langzeitverlauf nahm die Lumenfläche in allen Segmenten und im Bereich der proximalen Referenz signifikant ab. Im Bereich der distalen Referenz nahm die Lumenfläche auch ab, allerdings nicht signifikant. Die Lumenänderungen im Bereich der Gefäßreferenzen werden am ehesten durch die von den Stents ausgehenden Randwirkungen, durch das Remodelling der Gefäße und durch die Plaqueentwicklung in diesen Bereichen verursacht.

Die Subgruppenanalyse ISR vs. DeNovo lieferte die gleichen Ergebnisse, d.h. eine Abnahme der Lumenfläche sowohl von proximal nach distal als auch im Langzeitverlauf wurde beobachtet, zwischen den beiden Gruppen zeigte sich jedoch keine signifikante Unterschied. Auch im Vergleich Patienten mit Diabetes mellitus zu Patienten ohne Diabetes mellitus ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lumenflächenänderung nachweisen.

4.4. Klinischer Verlauf der Restenosen

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung ließ sich bei 5 Patienten des Gesamtkollektivs (4,95 %) eine Stenose im CYPHER™ Stent nachweisen. Von diesen 5 Patienten gehörten 2 Patienten in die Gruppe der ISR. Dies entspricht einem Prozentwert von 4,3 % des gesamten ISR-Patientenkollektiv. In der Gruppe der DeNovo-Patienten, d.h. in dem Patientenkollektiv, welchem der Sirolimus Stent wegen einer DeNovo-Stenose implantiert worden war, wiesen 3 Patienten eine Stenose im Sirolimus Stent auf, was einem Prozentsatz von 5,6 % der Gesamtgruppe entspricht. Zusätzlich wiesen 3 Patienten eine Restenose unmittelbar proximal oder distal vom implantierten beschichteten Stent auf. Bei 7 weiteren Patienten zeigte sich eine Restenose im gleichen Gefäß, jedoch nicht in unmittelbarer Nähe zum Stent.

4.5. Limitationen

4.5.1. Messtechnik

Die QCA-Bilder zur Auswertung lagen jeweils in 2 unterschiedlichen Ebenen vor, das Bild mit der besseren Projektion auf die Stenose wurde ausgesucht und der minimale Lumendurchmesser (MLD) ermittelt. Zur besseren Auswertung wurde daraufhin bei Auswertung der zeitlich folgenden Untersuchung bei jedem Patienten immer die gleiche Projektion verwendet. In der Literatur wird die Genauigkeit der QCA-Durchmesser-Messungen mit 0,09 bis 0,23 mm angegeben⁹⁴.

Wie bereits oben erwähnt wurden die sonographischen Parameter aus im Abstand von 1-2 mm durchgeführten multiplen Messungen berechnet. Die Anzahl der Messungen war jeweils von der Länge des Stents abhängig, es erfolgten jedoch immer mindestens 5 Messungen pro Segment. Aus diesen wurde nun der Mittelwert errechnet.

Bei den IVUS-Messungen liegt der Fehler laut Literatur^{66,77} bei 0,5 % bis 11 % je nach Messstelle im Gefäßsystem und nach zu messender Fläche.

4.5.2. Vergleich QCA und IVUS

Da die Ergebnisse der QCA-Auswertung nur auf der Messung von 3 Parametern (minimaler Lumendurchmesser, proximale und distale Referenz), die Ergebnisse der IVUS-Auswertung jedoch auf mehrfacher Messung sonographischer Querschnittsflächen im 1 bzw. 2 mm-Abstand beruhen, sind die IVUS-Messungen im Allgemeinen aussagekräftiger und zudem umfassender, da auch Daten über den Stent und Gefäßflächen geliefert werden können.

Ein quantitativer Vergleich angiographischer und sonographischer Messungen war aus diesem Grund nicht sinnvoll. Auf die Problematik bei der Interpretation angiographischer und sonographischer Messwerte wird in der Literatur hingewiesen⁷⁰.

4.5.3. Statistik

In dieser Studie erfolgte die Auswertung von Patientendaten, deren Qualität mit allen Mängeln einer retrospektiven Datenauswertung behaftet ist.

5. Zusammenfassung

5.1. Untersuchungsziel

Ziel der Studie war es, im Langzeitverlauf den Einfluss eines mit Sirolimus beschichteten intrakoronaren Stent auf die Bildung von Neointima und somit auf die Ausbildung einer Restenose festzustellen. Beobachtet werden sollten zudem auch die Veränderungen in den Gefäßreferenzen. Desweiteren sollte der Nutzen des Sirolimus Stents für bestimmte Risikogruppen überprüft werden.

5.2. Methoden

Serielle angiographische Untersuchungen wurden vor bzw. nach Implantation und im Langzeitverlauf nach $6,6 \pm 3,5$ Monaten an 101 Patienten durchgeführt. Zudem wurden die sonographisch ermittelten Daten von 45 Patienten nach Implantation und bei Kontrolluntersuchung ausgewertet.

54 Patienten (53,5 %) wurde der Sirolimus Stent bei einer DeNovo-Stenose implantiert, bei 47 Patienten (46,5 %) wurde eine Instent-Restenose mit dem beschichteten Stent therapiert.

Durch die mittels der koronaren Angiographie erhobenen Daten wurden minimaler Lumendurchmesser, Diameterstenose und Referenzlumendurchmesser, mittels intravaskulärem Ultraschall Querschnittsflächen von Stent-, Lumen- und Gefäßflächen in den als proximal, medial und distal bezeichneten Segmenten des Gefäßsystems im Stentbereich und in angrenzenden Gefäßreferenzen berechnet. Sowohl die Angiogramme als auch die in 1 bzw. 2 mm Abstand erhaltenen sonographischen Bilder wurden zunächst mit Hilfe computergestützter Auswerteprogramme analysiert, die Änderungen der Lumendurchmesser und der Querschnittsflächen in den einzelnen Segmenten im Langzeitverlauf konnten berechnet werden, woraus sich wiederum Lumengewinn, Lumenverlust, Peristent-Plaquerfläche und Neointimabildung ergaben. Aus den Einzelmessungen wurden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen für die einzelnen Stentsegmenten sowie für die Referenzen gebildet und zur Prüfung von Unterschieden oder Zusammenhängen einer statistischen Auswertung unterzogen.

Bei der Eingangsuntersuchung lag der mittlere Gefäßdurchmesser bei $2,53 \pm 0,45$ mm bei einer mittleren Läsionslänge von $18,50 \pm 13,20$ mm. Die mittlere Länge der implantierten Stents betrug $21,09 \pm 11,54$ mm bei einem Stentdurchmesser von $3,07 \pm 2,52$ mm. Daraus ergab sich ein Oversizing von $11,91 \pm 26$ % bei einem durchschnittlichen Implantationsdruck von 12,37 bar.

5.3. Ergebnisse

Der mit Sirolimus beschichtete CYPHERTMStent zeigte im Langzeitverlauf nach signifikanter Reduktion direkt nach Implantation eine erneute Zunahme der Durchmesserstenose (3 % auf 15 %). Dieses wird auf die im IVUS zu erkennende geringe Neointimabildung mit im Mittel 0,63 mm² und auf die elastischen Rückstellkräfte von Gefäß und Stent zurückgeführt. Innerhalb des Sirolimus Stents konnte man eine Zunahme der Neointimafläche von distal nach proximal erkennen. Die Auswertung der seriellen Daten der Gefäßreferenzen zeigte einen stärkeren Lumenverlust an der proximalen Referenz, während die distale Referenz diesbezüglich nahezu unverändert blieb. Die Ursache dafür konnte jedoch nicht vollständig geklärt werden, es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen.

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung konnte in 5 Fällen (4,95 %) eine Instent-Restenose im Sirolimus Stent nachgewiesen werden. Die Zahl der Restenosen im gleichen Gefäß, jedoch nicht im Bereich des Sirolimus Stents (IVR) lag mit 14,85 % jedoch deutlich höher.

In den Subgruppenanalysen der Risikopatienten wiesen sowohl Diabetiker als auch Patienten mit einem bereits behandelten Instent-Rezidiv ein gutes Ergebnis mit geringer Neointimaprolieration auf. Die ISR-Patienten wiesen mit 10 Fällen einer Restenose im gleichen Gefäß oder im Stent bei 47 Patienten (21,3 %) ein deutlich gegenüber den DeNovo-Läsionen erhöhtes Risiko auf, ein Rezidiv innerhalb oder außerhalb des Stents zu entwickeln.

5.4. Schlussfolgerung

Veränderungen der Querschnittsflächen im Bereich eines implantierten Stents und der Referenzen können durch die intravaskuläre Ultraschalldiagnostik (IVUS) umfassender und aussagekräftiger beschrieben werden als durch die Koronarangiographie (QCA).

Der mit Sirolimus beschichtete CYPHERTMStent zeigte in unserer und in großen multizentrischen randomisierten Studien einen sehr guten Langzeitverlauf mit geringer Neointimabildung im gesamten Stentbereich. Besonders profitieren können von der Entwicklung des beschichteten Stents die Hochrisikopatienten, welche bisher ein deutlich erhöhtes Risiko besaßen, innerhalb eines herkömmlichen implantierten intrakoronaren Stents (bare metal Stent) eine Rezidivstenose zu entwickeln. Denn auch in diesem Patientenkollektiv fällt nach Implantation eines Sirolimus beschichteten Stents die Neointimaprolieration gering aus, es konnten in dieser Studie in sämtlichen Subgruppenanalysen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Risikos einer Instent-Restenose ausgemacht werden.

Mit Medikamenten beschichtete Stents, von denen in dieser Studie der mit Sirolimus beschichtete CYPHER™-Stent untersucht wurde, haben die Brachytherapie abgelöst^{8,24}, die lange Zeit als einzig relevante, nicht operative Möglichkeit der Therapie einer In-stent-Restenose galt.

6. Literaturverzeichnis

1. Abizaid A, Dangas G, Costa M, Sousa A, Serruys PW, Sousa E: Sirolimus-coated Stent prevents Neointimal Proliferation. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2001; 3(1): 1-4
2. Abizaid A, Marco A, Costa, Didier Blanchard, et al.: Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. *European Heart Journal.* 2004; 25: 107-12.
3. Adamian M, Colombo A, Briguori C, et al.: Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 672-9.
4. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Goicolea, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, Banelos C, Fernandez C, Macaya C: Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1268-70.
5. Andrew J. Carter et al.: Sirolimus eluting stents: preclinical insights and mechanism of action. CRT 2002, www.tctmd.com
6. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoye A, Saia F, Tanabe K, van der Giessen WJ, Smits PC, McFadden E, deFeyter P, Serruys PW: Elective Sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 62: 292-6
7. Austen WG, Hammnod GL: Research progress in the surgery of coronary occlusive disease. *J Surg Res.* 1967; 7(4):188-197
8. Bailey SR: Drug-eluting Stents have made brachytherapie obsolete. *Curr Opin Cardiol.* 2004, 19(6): 598-600
9. Bartorelli AL, Neville RF, Keren G, Potkin BN, Almagor Y, Bonner RF, Gessert JM, Leon MB: In vitro and in vivo intravascular ultrasound imaging. *Eur Heart J.* 1992; 13: 102-8.
10. Buchwald A, Unterberg C, Werner GS, Voth E, Kreuzer H, Wiegand V: Short- and long-term results following implantation of the new Wiktor stent in acute coronary occlusion following PTCA. *Z Kardiol* 1990; 79: 837-42.
11. Carozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF et al.: Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 344-9.
12. Carozza JP Jr, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD et al.: Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 328-37.
13. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
14. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, Di Mario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA: Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 month clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries Study. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1214-23.
15. de Jaegere P, Serruys PW, Bertrand M, Wiegand V, Kober G: Wiktor stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol.* 1992, 69: 598-602.

16. Degertekin M, MD, Patrick W. Serruys, MD PhD, Kengo Tanabe, MD, et al.: Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 108: 2747-50.
17. Degertekin M, MD, Evelyn Regar, MD, Kengo Tanabe, et al.: Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-9.
18. Degertekin M, MD, Evelyn Regar, MD, Kengo Tanabe, MD, et al.: Evaluation of coronary remodelling after sirolimus-eluting stent implantation by serial three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2003; 91:1046-50.
19. Degertekin M, Pedro A. Lemos, Chi Hang Lee, et al.: Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *European Heart Journal* 2004; 25: 32-8.
20. Degertekin M, Serruys PW, Folley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smiths PC, van der Giessen WJ, van den Brand M, de Feyter P, Popma JJ: Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106: 1610-13.
21. Desmet W, Willems JL, Vrolix M, van Lierde J, Byttebier G, Piessens J: Intra- and interobserver variability of a fast on-line quantitative coronary angiographic system. *Int J Card Imaging* 1993; 9: 249-56.
22. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D Jr, Bourassa M et al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med.* 1988; 318: 265-270.
23. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al.: Coronary revascularisation in diabetic patients; a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularisation investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-40.
24. Dietz R, Silber S, Baumgart D et al.: Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. *Z Kardiol.* 2001; 90: 875-880
25. Doriot PA, Dorsaz PA: Residual stenosis poststenting and subsequent decrease in the proximal reference diameter are correlated: excessive axial wall stress is a plausible explanation. *J Endovasc Ther.* 2004; 11: 310-8
26. Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB: Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 720-4.
27. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P: Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(23):1672-78.
28. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al.: Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999, 99: 44-52
29. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331:496-501.

30. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Weissman NJ, Diver DJ, Moses J, Pepine CJ, Uren NG, Oesterle SN, Yock PG: Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-30
31. Fujii K., MD, Gary S. Mintz, MD Yoshio Kobayashi, MD, Stéphane G. Carlier, Md, PhD, et al.: Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent-restenosis. *Circulation* 2004; 109: 1085-8.
32. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis JM: Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 996-1003.
33. Gruntzig A, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301(2):61-8.
34. Gussenhoven EJ, Salem HK, Serruys PW, Van Urk H, Pieterman H, et al.: Intravascular ultrasound and vascular intervention. *J Interv Cardiol.* 1991; 4: 41-8
35. Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, Sheehan H: Percutaneous intracoronary ultrasound imaging: initial applications in patients. *Echocardiography.*1990; 7: 403-13.
36. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Pickard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wu H, Leon M: Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz-Stents. *J Am Coll Cardiol.*1998; 31: 43-9
37. Holmes David R., Jr, MD, Martin B. Leon, MD, Jeffrey W. Moses, MD, et al.: Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRUS Trial: A randomized trial of a sirolimus eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation.* 2004; 109: 634-40.
38. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM et al.: Return to work after coronary angioplasty: a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 48C-51C.
39. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, Degertekin M, Hofmann SH et al.: Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004 2; 43(11): 1954-8
40. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C et al.: Analysis of 14 trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med.* 2007; 356:1030-9
41. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1428-36.
42. Kearney M, Pieczek A, Haley L, Losordo DW, Andres V, Schainfeld R, Rosenfiel K, Isner JM: Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997, 95: 1998-2002
43. Kent KM, Bentivoglio LG, Dorros G, Cowley MG, Simpson J, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Gruntzig AR, Kelsey SF, Mock MB, Mullin SM, Myler RK, Passamani ER, Stertz SH, Williams DO: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Report of complications from the National Heart, Lung and Blood Institute *Am J Cardiol.* 1982; 49: 2011-20
44. Kereikas D, Moses JW, Leon MB et al.: Durable clinical benefit following Cypher coronary stent deployment: SIRIUS study 2-year results. *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV):IV-532A

45. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M: Serial anangiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1557-63
46. Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, Herrman HC, Hirshfeld JW, Kolansky DM: Three-year clinical follow-up after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1185-91.
47. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB: In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 224-30.
48. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM et al.: Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
49. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS: Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21; 15-25
50. Kuntz RE, Hinohara T, Robertson GC, Safian RD, Simpson J, Baim DS: Influence of vessel selection on the observed restenosis rate after endoluminal stenting or directional atherectomy. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1101-8
51. Legoff JJ, Doyon D: Percutaneous transluminal angioplasty. Non-surgical treatment of vascular stenoses and occlusions with balloon catheters. *Nouv Presse Med.* 1981; 10: 2197-201
52. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB Jr, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73: 710-17.
53. Lemos Pedro A, MD Patrick W. Serruys, MD, PhD, Ron T. van Domburg, PhD, et al.: Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation.* 2004; 109: 190-5
54. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al.: Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001; 344: 250-6.
55. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM: Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39; 183-93.
56. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR: Rapamycin FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995; 76: 412-7
57. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al.: Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999; 100: 1872-78.
58. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF, Chuang YC, Griffin J, Leon MB: Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1678-87
59. Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation.* 2001; 104: 1872-78.
60. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, et al.: Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 462-6

61. Morice Marie-Claude, Patrick W. Serruys, J. Eduardo Sousa, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. et al.: A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med.* 2003; 346: 1773-80
62. Moussa I, MD, Martin B. Leon, MD, Donald S. Baim, MD, et al.: Impact of Sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS substudy. *Circulation.* 2004; 109:2273-8.
63. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerbloom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V: Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce restenosis (OPTICUS study) *Circulation.* 2001 104(12):1343-9
64. Mudra H, Grube E, de Haan F, et al.: Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z Kardiol.* 2004; 93: 416-422
65. Mudra H, Klauss V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, Theisen K: Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation.* 1994; 90: 1252-61.
66. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH et al.: Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. Instant neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation.* 1997; 95:363-70
67. Narins CR, Ellis SG: Prevention of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol.* 1998; 3: 91-103.
68. Narins CR, Holmes Dr Jr, Topol EJ. A call for provisional stenting: the balloon is back! *Circulation.* 1998; 97: 1298-1305.
69. Nissen SE, Grines CL, Gurley JC, Sublett K, Haynie D, Diaz C, Booth DC, DeMaria AN: Application of a new phased-array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions. In vivo comparison to cineangiography. *Circulation.* 1990; 81: 660-6.
70. Nissen SE, Gurley JC, Booth DC, DeMaria AN: Intravascular ultrasound of the coronary arteries: current applications and future directions. *Am J Cardiol.* 1992; 69(20): 18H-29H
71. Pandian NG, Kreis A, Brockway B, Isner JM, Sacharoff A, Boleza E, Caro E, Muller D: Ultrasound angioscopy: Real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessels. *Am J Cardiol.* 1988; 62: 493-4.
72. Pandian NG, Kreis A, Weintraub A, Motarjeme A, Desnoyers M, Isner JM, Konstam M, Salem DN, Millen V: Real-time intravascular ultrasound imaging in humans. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 1392-6.
73. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubmann MB, Marks AR: Rapamycin inhibits vascular smooth cell migration. *J Clin Invest.* 1996; 98: 2277-83
74. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation.* 1990; 81: 1575-85.
75. Regar E, MD, P.W. Serruys, MD, PhD; C. Bode, MD, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent (RAVEL). *Circulation.* 2002; 106: 1949-56.

76. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonpez JL, et al on behalf of the RAVEL Study Group: Angiographic findings of the multicenter randomized study with the Sirolimus-Eluting BXvelocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL) *Circulation* 2002; 106: 1949-56
77. Regar E, Werner F, Klauss V, Siebert U, Henneke KH, Rieber J, König A, Theisen K, Mudra H: IVUS analysis of the acute and long-term stent result using motorized pullback: intraobserver and interobserver variability. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 48: 245-50
78. Reiber JH, van der Zwet PM, Koning G, von Land CD, van Meurs B, Gerbrands JJ, Buis B, van Voorthuisen AE: Accuracy and precision of quantitative digital coronary arteriography:observer-, short- and medium-term variabilities. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993; 28: 187-98
79. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J: Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1992; 85: 916-27.
80. Saia F, Lemos PA, Sianos G, et al.: Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 200-3
81. Savage MP, Fishman DL, Schatz RA, Teirstein PS, Leon MB, Baim D, Ellis SG, Topol EJ, Hirshfeld JW, Cleman MW, et al.: Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation: Palmaz-Schatz-Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(5):1207-12
82. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry RC, Levine SL, Palmaz JC: Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation.* 1991; 83: 148-61.
83. Schatz RA: Insights from the STRESS trial. STent REStenosis Study. *J Interv Cardiol.* 1994; 7(6): 575-80
84. Schiele T, Rieber J, König A, Leibig M, Erhard I, Theisen K, Siebert U, Klauss V: Comparison of acute and long-term-results and underlying mechanisms from sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of in-stent restenosis and recurrent in-stent restenosis in patients with whom intracoronary radiation failed as assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 917-921
85. Schömig A, Kastrati A, Dietz R, Rauch B, Neumann FJ, Katus HH, Busch U: Emergency coronary stenting for dissection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic follow-up after stenting and after repeat angioplasty of the stented segment. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 1053-60
86. Schwartz RS, Edwards WD, Huber KC, Antoniades LC, Bailey KR, Camrud AR, Holmes DR: Coronary restenosis: prospects for solution and new perspectives from a porcine model. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68: 54-62
87. Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ: The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1284-93
88. Serruys Patrick W, MD, PhD; Muzaffer Degertekin, MD, Kengo Tanabe, MD, et al.: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL Trial. *Circulation.* 2002; 106: 798-803.
89. Sewell WH: Indications and contraindications for surgery for coronary disease. *Dis Chest.* 1968; 53: 632-7

90. Shapiro TA, Herrmann HC: Coronary angiography and interventional cardiology. *Curr Opin Radiol.* 1992; 4(4): 55-64.
91. Sigwart U, Kaufmann U, Goy JJ, Grbic M, Golf S, Essinger A, Fischer A, Sadeghi H, Mirkovitch V, Kappenberger L: Prevention of coronary restenosis by stenting. *Eur Heart J.* 1988; 9 Suppl C:31-7.
92. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L: Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation.* 1988; 78: 1121-27.
93. Silber S: Wann sind Drug-eluting Stents als wirksam zu bezeichnen? *Zeitschrift für Kardiologie* 2004, 93/9
94. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Golf S: Reproducibility of quantitative coronary analysis, Assessment of variability due to frame selection, different observers, and different cinefilmless laboratories. *Int J Card Imaging.* 1996; 12: 197-203.
95. Sonoda S, Morino Y, Ako J. et al.: An optimal diagnostic threshold of minimum stent area to predict long-term stent patency following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 80 A
96. Sousa E, Serruys PW, Costa MA: New frontiers in cardiology. *Circulation.* 2003; 107 :2274-2291
97. Sousa Eduardo, MD, PhD; Marco A. Costa, MD, PHD; Alexandre Abizaid, PhD, et al.: Sustained oppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: One-Year-angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001; 207-11
98. Sousa J. Eduardo, MD, PhD, Marco A. Costa, MD, PhD, Amanda G.M.R. Sousa, MD, PhD, et al.: Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation.* 2003; 107: 381-3.
99. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al.: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
100. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al.: Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1697-1703.
101. Tobis JM, Mallery JA, Gessert J, Griffith J, Mahon D, Bessen M, Moriuchi M, McLeay L, McRae M, Henry WL: Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vitro. *Circulation.* 1989; 80: 873-82.
102. Turina M, Gruntzig A, Krayenbuhl C, Senning A: Percutaneous transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 27(3):199-201
103. Urschel HC Jr, Miller ER, Razzuk MA, Alvares JF, Mc Namara JJ, Paulson DL: Aorta-to-coronary-artery vein bypass graft for coronary artery occlusive disease. *Ann Thorac Surg.* 1969; 8(2): 114-25.
104. Walksmann R, White RL, Chan RC, et al.: Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation.* 2000; 101: 2165-71.
105. Waller BF: Early and late morphologic changes in human coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 1983; 6: 363-72.
106. Welt FGP, Tso C, Edelman ER, et al.: Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003; 8: 1-7

107. Werner GS, Diedrich J, Schunemann S, Gastmann O, Ferrari M, Buchwald AB, Figulla HR, Kreuzer H: Additional luminal area gain by intravascular ultrasound guidance after coronary stent implantation with high inflation pressure. *Int J Card.Imaging.* 1997; 13: 311-21.
108. Wierny L, Plass R, Porstmann W. Long-term observations following transluminal catheter recanalisation of arterial obliterations using Dotters' and Judkins' technique. *Zentralbl Chir.* 1973; 98: 1761-72
109. Wong SC, Baim DS, Schatz RA, Teirstein PS, King SB, Curry RC, Heuser RR, Ellis SG, Cleman MW, Overlie P et al.: Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(3): 704-12.

7. Anhang

- Einteilung des Schweregrades der Angina-pectoris-Symptomatik nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society (CSS)

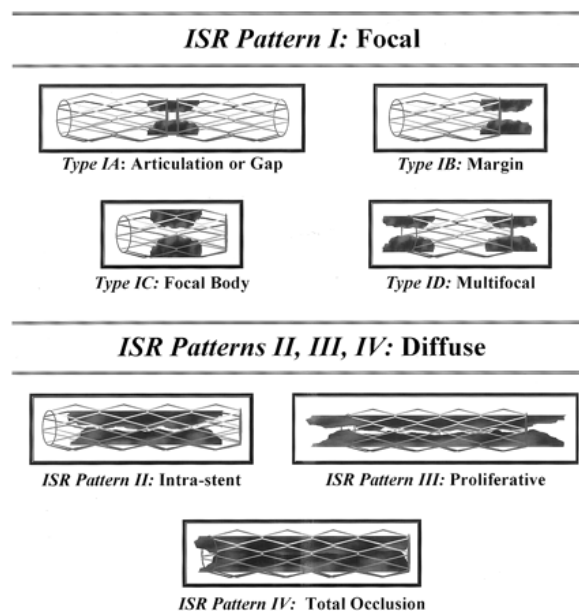
Class I	Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden; Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller bzw. langer Belastung während der Arbeit.
Class II	Geringe Einschränkungen der täglichen Arbeit; Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind; unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen.
Class III	Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit; Angina nach wenigen Metern von einer Straßenseite zur anderen; Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit.
Class IV	Alltägliche Arbeit ohne Angina nicht mehr möglich.

- AHA/ACC-Klassifizierung von DeNovo-Läsionen

Typ A	Konzentrisch, < 10 mm Länge; für Katheter leicht zugänglich; nicht anguliertes Segment <45°; keine oder leichte Kalzifizierung; kein Verschuß; nicht ostial gelegen; größere Seitenäste sind nicht betroffen; kein Thrombus; glatte Kontur.
Typ B1	1 Typ B Charakteristikum
Typ B2	2 oder mehr Typ B Charakteristika Länge der Läsion: 10-20 mm; Exzentrizität; mäßige Windung des proximalen Segmentes; mäßige Angulierung: 45°<x<90°; irreguläre Kontur; mäßige bis schwere Kalzifizierung; absoluter Gefäßverschluss < 3Monate alt; ostial gelegen; mit Thrombus.
Typ C	Länge der Läsion >20 mm; extreme Windung des proximalen Gefäßsegments; extreme Angulierung des Gefäßsegments; absoluter Gefäßverschluss > 3Monate alt; größere Seitenäste können nicht erhalten werden; degenerierte venöse Bypässe.

Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty; a report of the American Heart Association/ American college of Cardiology/ Task Force on Assessment and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Circulation 88:2987, 1993)

- Mehran-Klassifizierung von In-stent-Restenosen



Roxana Mehran, MD; George Dangas, MD, PhD; Andrea S. Abizaid, MD, et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis, classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-1878.

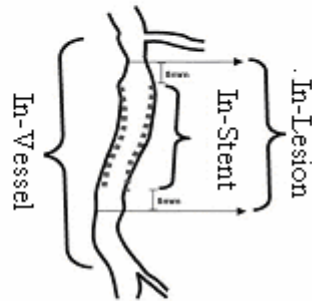
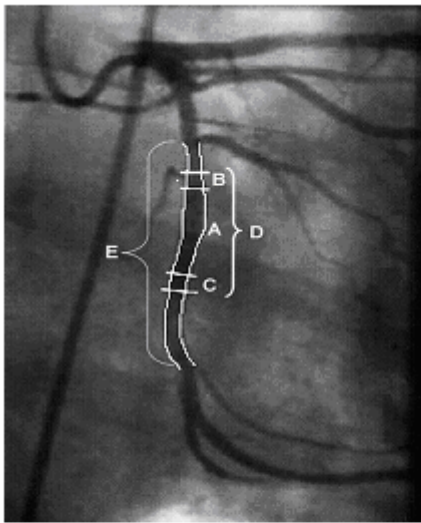
- Indikation einer PTCA

Nach der Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (veröffentlicht 2003):

Grundsätzlich sollte sowohl mittels PCI (Perkutane Koronarintervention) als auch mittels koronarer Bypassoperation eine komplette Revaskularisation ischämischer Areale angestrebt werden. Aktuelle Entwicklungen in der Herzchirurgie (...) und in der interventionellen Kardiologie werden die Indikationsgebiete erneut verschieben. Zunächst gelten die bisherigen Voraussetzungen wie

- präinterventionelle Diagnostik
- vorhandene klinische Symptomatik
- Ischämienachweis
- PTCA-würdiger Befund (60 %ige Koronarstenose)

- Einteilung der Restenosen



A=Stent

B=Bereich zwischen prox. Referenz und prox. Stentende

C=Bereich zwischen dist. Referenz und dist. Stentende

D=Läsionsbereich

E=Gefäßbereich

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

Herrn Professor Dr. V. Klauss danke ich sehr herzlich für die Bereitstellung des Themas.

Herrn Dr. A. König danke ich ganz besonders für die effektive Betreuung sowohl im Rahmen der Auswertung und Interpretation der Daten als auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit mit wiederholtem Korrekturlesen.

Bei Herrn Dr. C. Hansi bedanke ich mich für die Einarbeitung in die Computerprogramme und seine wertvollen Ratschläge zur Auswertung.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meine Freunde, die immer an die Fertigstellung dieser Arbeit glaubten und mich dadurch sehr unterstützen.

9. Lebenslauf

Name: Thiele
Vorname: Julia Elisabeth
Geburtsort: Füssen, Deutschland
Geburtsdatum: 3.10.1974

Schulische Laufbahn:

1981-1985: Grundschule Füssen
1985-1994: Gymnasium Füssen
09-12/1991: Arlington Highschool, Washington DC, USA
07/1994: Abitur

Akademische Laufbahn:

11/1994: Beginn des Studium der Medizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/1996: Physikum
09/1997: Erstes Staatsexamen
09/1997-04/1998: Medizinstudium an der Universität Dijon, Frankreich
09/2000: Zweites Staatsexamen
11/2001: Drittes Staatsexamen
03/2010: Facharztprüfung Allgemeinmedizin

Berufliche Laufbahn:

05/2001-10/2003 ÄIP Innere Medizin, Krankenhaus Dachau, Amperkliniken AG
11/2003-09/2004 Assistenzärztin für Innere Medizin, Krankenhaus Dachau, Amperkliniken AG
01/2005-09/2006 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, St. Vinzenz-Hospital, Rhede
10/2006-09/2007 Asssistenzärztin für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
11/2007-10/2008 - Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin, Dr. med. Heiko Thiele, Facharzt für Allgemeinmedizin, Füssen
jeweils in Teilzeit - Asssistenzärztin für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
11/2008-12/2009 Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin, Dres med. A. Spiegl/ F. Schaffer, Fachärzte für Allgemeinmedizin und Innere Medizin, Murnau
seit 05/2010 Job-Sharing-Assistentin bei Frau Dr. med. H. Hoffmann, Oberau, Fachärztin für Allgemeinmedizin und Pädiatrie