

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Dietz)
Universitätsklinikum Charité – Campus Virchow
Medizinische Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin
in Kooperation mit der
Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. Roland Hetzer)

**Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung
bei Diagnostik und interventioneller Therapie von
Herzkranzgefäßerkrankungen am Beispiel der
Transplantatvaskulopathie**

*Der Medizinischen Fakultät der Charité
der Humboldt Universität zu Berlin
als Habilitationsschrift*

*zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Innere Medizin*

vorgelegt von

Dr. med. Wolfgang Bocksch

Berlin 2001

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	1
1.1	INTRAVASKULÄRE ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG (IVUS)	1
1.2	PATHOLOGIE UND PATHOGENESE DER TRANSPLANTATVASKULOPATHIE	6
1.3	DIAGNOSTIK DER TRANSPLANTATVASKULOPATHIE	8
1.4	THERAPIEANSÄTZE ZUR BEHANDLUNG DER TRANSPLANTATVASKULOPATHIE	13
1.5	ZIELE DER ARBEIT	15
2	METHODIK.....	17
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	17
2.2	INVASIVE DIAGNOSTIK EINSCHLIEBLICH BIPLANER KORONARANGIOGRAPHIE	21
2.3	INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALL	23
2.3.1	<i>Intrakoronarer Ultraschallkatheter</i>	23
2.3.2	<i>Durchführung</i>	25
2.3.3	<i>Bildspeicherung</i>	28
2.3.4	<i>On-Line Auswertung (interventionelle Gruppe)</i>	29
2.3.5	<i>Off-Line Auswertung</i>	31
2.4	PTCA UND KORONARE STENTIMPLANTATION	45
2.5	STATISTIK	46
3	ERGEBNISSE.....	47
3.1	DIAGNOSTIK DER TVP MITTELS IVUS	47
3.1.1	<i>Reproduzierbarkeit intravaskulärer Ultraschallmessungen von Koronargefäßen</i>	47
3.1.2	<i>Früherkennung der Transplantatvaskulopathie (TVP)</i>	55
3.1.3	<i>Longitudinale PlaquerVerteilung</i>	57
3.1.4	<i>Inzidenz von fokal/polyfokaler und diffuser TVP im Langzeitverlauf nach HTX</i>	62
3.1.5	<i>Klinische und laborchemische Prädiktoren für diffuse Plaquerbildung</i>	64
3.2	IVUS-GESTEUERTE STENTIMPLANTATION BEI TVP	65
3.2.1	<i>Prozedurale Parameter</i>	65
3.2.2	<i>Plaquerbildung im proximalen und distalen Referenzsegment</i>	67
3.2.3	<i>Akutveränderung von Lumen- und Gefäßdiametern (IVUS) nach PTCA und Stentimplantation</i>	71

3.2.4	<i>Angiographische Akut- und Langzeitergebnisse (QCA) nach Stentimplantation</i>	76
4	DISKUSSION.....	81
4.1	STELLENWERT DER <u>DIAGNOSTISCHEN</u> IVUS-UNTERSUCHUNG	81
4.1.1	<i>Zuverlässigkeit der IVUS-Messungen bei HTX-Patienten</i>	81
4.1.2	<i>Frühdiagnostik der Transplantatvaskulopathie</i>	84
4.1.3	<i>Longitudinale Plaqueverteilung</i>	88
4.1.4	<i>Longitudinale Plaqueverteilung im Langzeitverlauf nach Herztransplantation</i>	90
4.1.5	<i>Limitation</i>	92
4.2	STELLENWERT DER <u>PERI-INTERVENTIONELLEN</u> IVUS-UNTERSUCHUNG BEI KORONARER STENTIMPLANTATION NACH HERZTRANSPLANTATION	94
4.2.1	<i>Prozeduraler Erfolg und Komplikationen</i>	95
4.2.2	<i>Referenzsegment- und Stenosemorphologie (IVUS)</i>	99
4.2.3	<i>Morphometrische Veränderungen nach PTCA und Stentimplantation (IVUS)</i>	101
4.2.4	<i>Angiographisches Akut- und Langzeitergebnis</i>	103
4.2.5	<i>Klinisches Langzeitergebnis</i>	106
4.2.6	<i>Limitation</i>	107
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	108
6	AUSBLICK.....	111
7	LITERATUR.....	114

1 Einführung

1.1 *Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS)*

Seit über 40 Jahren ist die Koronarangiographie das bildgebende Verfahren der Wahl zur Diagnostik von Herzkranzgefäßerkrankungen. Die selektive Injektion von Kontrastmittel in die Kranzarterie ermöglicht die hochauflösende, reproduzierbare Darstellung des gesamten epikardialen Herzkranzgefäßinnenlumens (koronares Luminogramm). Als Folge der fehlenden Gefäßwanddarstellung kommt es zu einer erheblichen Unterschätzung der Häufigkeit und der Ausdehnung der koronaren Plaquebildung (1). Die Entwicklung eines tomographischen bildgebenden Verfahrens erschien daher sinnvoll, und bereits 1972 gab es den ersten Prototypen eines intravaskulären Ultraschallkatheters zur Darstellung intrakardialer und intravaskulärer Strukturen (2). Erst mit der Einführung der perkutanen, katheterinterventionellen Behandlung von arteriellen Gefäßstenosen mit den Limitationen akuter Gefäßverschuß und chronische Restenosierung wurde die Idee des in-vivo Gefäßtomogramms als adjuvante Bildgebung zur Interventionsoptimierung erneut aufgegriffen (3). Die ersten diagnostischen und peri-interventionellen intraarteriellen Untersuchungen wurden infolge des relativ großen IVUS-Katheterdurchmessers zunächst an peripheren Arterien vorgenommen (4,5). Eigene vergleichende Untersuchungen zwischen intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und Angiographie vor und nach Ballonangioplastie konnten zeigen, daß der akute Lumengewinn durch die Angiographie überschätzt wird und, daß das Auftreten und die Ausdehnung von Plaquesdissektionen nach perkutaner Angioplastie durch die Angiographie nicht korrekt erfaßt werden (6).

Trotz weiterer Miniaturisierung der Ultraschallkatheter war vor dem routinemäßigen Einsatz in Herzkranzgefäßen die Abschätzung des Untersuchungsrisikos

notwendig. Große retrospektive, multi-zentrische Datensammlungen von mehr als 2207 Patienten zum Risiko der koronaren IVUS-Untersuchung zeigten ein geringes IVUS-bezogenes Komplikationsrisiko (7,8). Die häufigste Komplikation ist ein durch den IVUS-Katheter induzierter Koronararterienspasmus (2,9%). Gewichtige, sicher IVUS-bedingte, Komplikationen fanden sich bei insgesamt 9 Patienten (3 Koronardissektionen, 1 Koronarembolie, 1 intrakoronarer Thrombus, 5 Gefäßverschlüsse mit 3 konsekutiven Myokardinfarkten). Die Komplikationen traten signifikant häufiger im Rahmen von Koronarinterventionen und bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen auf. Daten unserer Arbeitsgruppe zeigten bei Hochrisikopatienten mit akutem Myokardinfarkt sowohl vor als auch nach Koronarangioplastie des Infarktgefäßes eine hohe Sicherheit der zusätzlichen IVUS-Untersuchung (9). Somit ist nach der heutigen Datenlage der IVUS-Einsatz sowohl als diagnostische Untersuchung als auch zur Planung und Kontrolle von Interventionen sicher und zuverlässig einsetzbar.

Das heutige Indikationsspektrum für die koronare IVUS-Untersuchung läßt sich in diagnostische und peri-interventionelle Anwendungen, d.h. die Durchführung der IVUS-Untersuchung vor und nach einer Koronarintervention, teilen.

Diagnostische Indikation

Die Erkennung der Atherosklerose bei unauffälligem Koronarangiogramm ist ein wesentlicher Vorteil der IVUS-Untersuchung und erlangt neben einer zunehmenden klinischen Bedeutung vor allem eine steigende wissenschaftliche Bedeutung im Rahmen von Plaqueregressions/-progressionsstudien (10). In der normalen koronaren Gefäßwand kommt es aufgrund der unterschiedlichen akustischen Impedanz von Blut und Intima an dieser Grenzfläche bei der Mehrzahl der Patienten (ca.50-70%) zu einer verstärkten Reflexion von Schallwellen. Das gleiche

Phänomen findet sich im Bereich des Übergangs Media-Adventitia (lamina elastica externa). Folglich imponiert die dazwischenliegende Media sonographisch als hyporeflektiver Ring. Die mittlere 'Intimadicke' liegt im Normalkollektiv bei $0,15 \pm 0,07$ mm (11,12).

Bei beginnender Plaquebildung kommt es infolge eines positiven Gefäßremodelings im Initialstadium nicht zu einer Obstruktion des Gefäßinnenlumens (13), weswegen diese Frühveränderungen angiographisch nicht erfaßt werden, sondern nur mit Hilfe eines tomographischen Verfahrens nachweisbar sind. Die Prävalenz solcher Frühveränderungen bei Patienten mit angiographischem Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung liegt altersabhängig über 20% (14,15). Über die prognostische Bedeutung solcher früher Plaquebildungen liegen noch keine verlässlichen Langzeitdaten vor. Von pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Infarktgefäßes (16), seriellen koronarangiographischen Untersuchungen (17) und von eigenen IVUS-Untersuchungen des Infarktgefäßes im akuten Infarktstadium (18) ist bekannt, daß ein akutes Koronarsyndrom meist durch die Ruptur eines exzentrischen, lipidreichen Plaques mit einer Diameterreduktion von unter 50% ausgelöst wird. Mit dem IVUS liegt erstmals ein bildgebendes Verfahren zur in-vivo Frühdiagnostik und Klassifikation solcher Plaques vor. Während die Quantifizierung der Plaquelast bisher weitgehend standardisiert ist (19), bleibt die prognostisch wichtige Beschreibung der Plaquezusammensetzung ein Problem. Wegen der unzureichenden Zuverlässigkeit der Plaquegewebedifferenzierung aus der Grauwertintensität und -verteilung, erfolgt die Beschreibung der Plaquezusammensetzung derzeit anhand einer rein visuellen, subjektiven Einschätzung der Plaqueechogenität durch den Untersucher. Die Adventitia dient dabei als anatomische Referenzstruktur (19). Die Plaqueechogenität wird wesentlich vom Verhältnis fibromuskulärer zu lipidreichen Plaquebestandteilen

bestimmt (19). Es werden hypoechogene von hyperechogenen Plaquebestandteilen ohne und mit Schallauslöschung als Hinweis auf Plaqueverkalkung (20) unterschieden. Auf der Basis dieser Kriterien wurde ein Algorithmus zur vollautomatischen, volumetrischen Erfassung der Plaqueechogenität von unserer Arbeitsgruppe entwickelt und in-vitro evaluiert (21). Die Erkennung von Thromben mittels IVUS ist unzuverlässig (22) und kann nur anhand indirekter Kriterien erfolgen (23). Erste prospektive, multi-zentrische Studien zur pharmakologischen Beeinflussung von hypoechogenen, angiographisch nicht hochgradigen, Plaques liegen vor (24). Die serielle Quantifizierung des Plaquevolumens erfolgt mittels dreidimensionaler Koronargefäßrekonstruktion aus motorisierten Katheterrückzügen (23). Die serielle Erfassung der Plaquezusammensetzung erfolgte ebenfalls auf volumetrischer Basis mit Hilfe des oben erwähnten Algorithmus (21).

Eine weitere, klinisch wichtige, Anwendung der IVUS-Untersuchung ist die Einschätzung einer grenzwertigen Stenose im Koronarangiogramm. In 2 großen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, daß die Ergebnisse der präinterventionellen IVUS-Untersuchung in etwa 20% die Interventionsstrategie des Untersuchers beeinflusst (26,27). Besonders wichtig ist die Erkennung und quantitative Einschätzung einer angiographisch grenzwertigen Hauptstammstenose (28). Eine Plaquelast von mehr als 50% in Verbindung mit einer Lumenfläche von weniger als 9 mm² ist als relevant anzusehen (29).

IVUS vor und nach Koronarintervention (peri-interventionelle Indikation)

Die Hauptlimitation der katheterinterventionellen Behandlung von Koronarstenosen liegt derzeit in der chronischen Restenosierung (Restenose). Bis auf die koronare Stentimplantation (31,32) konnte keine medikamentöse Strategie und kein neues interventionelles Verfahren die Restenosierungsrate im Vergleich zur PTCA

signifikant senken. Durch die Einführung der IVUS-Untersuchung als Schnittbildverfahren waren Hoffnungen auf ein besseres Verständnis der Restenosierung und auf eine Senkung der Restenosierungsrate durch eine IVUS-geführte Intervention geweckt worden. Ging man bisher davon aus, daß die Restenosierung überwiegend durch eine überschießende Intimaproliferation bedingt ist, so konnten serielle IVUS-Untersuchungen nach initial erfolgreicher PTCA zeigen, daß 70% des Lumenverlustes im Langzeitverlauf durch eine Reduktion des Gefäßaußendurchmessers (Negativ-Remodeling) bedingt sind (33). Nach Stentimplantation kommt es ausschließlich zu einer Neointimaproliferation (34), ein bedeutsames Negativ-Remodeling wie nach PTCA wird infolge der 'gefäßschienenden' Wirkung des Stents nicht beobachtet.

Nach derzeitiger Datenlage ist die Indikation zum routinemäßigen Einsatz von prä- und/oder postinterventionellem IVUS für kein interventionelles Verfahren gegeben. In prospektiven, randomisierten Studien ließ sich meist nur ein signifikant größerer initialer Lumengewinn nach IVUS-geführter Intervention im Vergleich zur rein angiographisch geführten Intervention nachweisen (35-40). Zur Restenosierung nach IVUS-geführter Intervention liegen divergente Ergebnisse vor. Sowohl gleiche (36,38), als auch tendenziell (37), oder signifikante niedrigere Restenose-Raten (39,40) werden berichtet. Derzeit besteht der Konsens, daß der peri-interventionelle IVUS-Einsatz nur bei komplexer Stenosemorphologie mit hohem Restenosierungsrisiko sinnvoll ist, um durch Auswahl der optimalen Ballon- (36, 37) und Stentgröße oder durch die Ultraschallkontrolle der Stentimplantation möglichst ein initial großes Lumen zu schaffen. Dadurch könnte das angiographische Restenosierungsrisiko minimiert werden. Ein solches Kollektiv mit hohem Restenosierungsrisiko und häufig komplexer Stenosemorphologie stellen Patienten nach HTX mit TVP dar (41).

1.2 Pathologie und Pathogenese der Transplantatvaskulopathie

Die orthotope Herztransplantation (HTX) ist seit ihrer Einführung 1967 (42) zu einem etablierten und weltweit praktizierten Verfahren zur Behandlung der terminalen Myokardinsuffizienz geworden. Für die Langzeitprognose ist das Auftreten einer progredienten Koronargefäßerkrankung im transplantierten Herzen, genannt Transplantatvaskulopathie (TVP), von entscheidender klinischer Bedeutung (43). Neben dem Befall der epikardialen Koronararterien (44) findet sich zusätzlich auch eine Beteiligung der intramyokardialen Gefäße, der Koronarvenen und des aortalen Segmentes des Spenderherzens (45). Das restliche Gefäßsystem des Empfängers ist hingegen nicht betroffen. Das Entstehen einer TVP innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation ist mit einer schlechten Langzeitprognose verbunden (46). Aufgrund einer nur gelegentlich auftretenden, partiellen Reinnervation des Spenderorganes empfindet der Patient keine pectanginösen Beschwerden, es kommt überwiegend zu klinisch stummen Myokardischämien. Lediglich bei sehr ausgeprägten Perfusionsstörungen bemerkt der Patient infolge der belastungsinduzierten linksventrikulären Kontraktionsstörung Luftnot bei Belastung oder eine allgemeine körperliche Beeinträchtigung seiner Leistungsfähigkeit.

Das histologische Bild der TVP ist im Langzeitverlauf variabel, und kann den Gefäßwandveränderungen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung ähneln (47,48). Es finden sich sowohl konzentrische, bindegewebsreiche Intimaverdickungen als auch komplexe Plaques mit Lipideinlagerungen, Nekrosen und Verkalkungen wie bei einer konventionellen atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung. Die Histologie der diffusen Intimaverdickung ist durch eine Proliferation von glatten Muskelzellen, Makrophagen, Monozyten und T-Lymphozyten gekennzeichnet (49). Die Media ist normal stark oder sogar verdünnt (50) und die Lamina elastica interna ist meist intakt (45). Mit zunehmendem

Transplantatalter finden sich vermehrt Lipid- und Kalkeinlagerungen in den Kranzgefäßen (45).

Die exakte Pathogenese der TVP ist unklar. Es ist von einer multifaktoriellen Genese auf dem Boden einer immunologisch bedingten Gefäßerkrankung auszugehen. Argumente dafür sind der meist diffuse, auf das Spenderorgan beschränkte, Koronargefäßbefall, die Induzierbarkeit einer Transplantatvaskulopathie bei Histokompatibilitäts-Mismatch im Tierexperiment und das Fehlen von entsprechenden Veränderungen bei Isografts. Das initiale Ereignis am Beginn der Erkrankung ist die Endothelverletzung (50). Konsekutiv kommt es zu einer Vasokonstriktion, einer Thrombozytenaktivierung, einer Gefäßwandentzündung und schließlich zur Proliferation glatter Muskelzellen. Eine Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1) konnte bei Patienten nach Herztransplantation nachgewiesen werden (51). Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen ICAM-1-Expression und dem Auftreten einer angiographisch sichtbaren TVP (52). Infolge der chronischen Entzündung kommt es zur Vermehrung von extrazellulärer Matrix (50). Der Zeitpunkt des Auftretens von Lumeneinengungen hängt wesentlich von der Remodeling-Kapazität des Koronargefäßes ab (53,54). Zusätzlich gibt es Hinweise, daß der genetisch-determinierte Zelltod (Apoptose) ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der TVP spielt (55).

Neben den immunologischen Faktoren spielen noch klinische Faktoren des Spenders (Alter, Geschlecht, präexistente koronare Herzkrankheit, Ischämiezeit) und des Empfängers (Alter, Geschlecht, Übergewicht, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Insulinresistenz, Cytomegalievirus-Infektion) eine potentielle Rolle (56,57,58,59). Hervorzuheben sind die Bedeutung der Hypercholesterinämie und der Insulinresistenz. 50 bis 80% aller HTX-Patienten weisen eine gestörte

Glucosetoleranz/Insulinresistenz, eine Hypercholesterinämie oder eine Hypertriglyceridämie auf (59). Die endothelschädigende Wirkung von oxidiertem LDL-Cholesterin ist bekannt. Obwohl eine signifikante Korrelation von Lipidanomalie und Endothelfunktionsstörung bei Patienten nach HTX bisher nicht nachweisbar ist, fand sich ein insignifikanter Trend zu vermehrter Intimaproliferation nach HTX bei höherem LDL/HDL-Cholesterin-Quotienten und erhöhten Triglyceridwerten (60,61). Das Vorliegen einer gestörten Glucosetoleranz und einer Insulinresistenz ist ein Prädiktor für das Auftreten einer TVP (62). Für eine wesentliche Bedeutung einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Entstehung und Fortschreiten der TVP gibt es derzeit kein Anhalt (63). Die Größe des Zeitintervalls zwischen der Ex- und Implantation des Spenderherzenes (Ischämiezeit) stellt die frühest mögliche transplantationsbedingte Endothelschädigung dar (64,65). Die dabei entstehenden freien Sauerstoffradikale führen zur Aktivierung von Empfängerleukozyten und -Makrophagen und stellen möglicherweise einen bedeutenden Co-Faktor bei der Entstehung der TVP dar (66).

1.3 Diagnostik der Transplantatvaskulopathie

Als Folge der Denervation des Spenderherzens ist die nicht-invasive Diagnostik der TVP von erheblicher Bedeutung. Die Anforderungen an die Untersuchungsverfahren zur nicht-invasiven Diagnostik der TVP sind wie folgt: Das Minimalziel besteht wie bei der atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung in der frühzeitigen Erkennung hämodynamisch relevanter Stenosen mit einer angiographischen Lumendiameterreduktion von über 50%. Weiterhin ist zur Risikostratifizierung der herztransplantierten Patienten die rechtzeitige Erkennung von Patienten mit beginnender TVP wichtig.

Alle nicht-invasiven Untersuchungsverfahren sind fast ausschließlich an der

Koronarangiographie als Goldstandard evaluiert. Die Sensitivitäten und Spezifitäten von Ruhe-Ekg, Ergometrie, szintigraphischen Methoden (Myokardszintigraphie, Radionuklidventrikulographie) und Ruheechokardiographie sind zum TVP-Screening von post-HTX-Patienten nicht ausreichend (65). Die Gründe liegen zum einen in der fehlenden Beurteilung des Elektrokardiogramms infolge präexistenter Repolarisationsstörungen und der fehlenden Belastbarkeit der Patienten bis zum Erreichen der submaximalen Ausbelastungsherzfrequenz. Die pharmakologische Stressechokardiographie unter Einsatz des synthetischen Katecholamins Dobutamin führt über eine β -Rezeptoren-vermittelte Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (positive Inotropie und Chronotropie) zum indirekten Nachweis relevanter Koronarstenosen durch Induktion von regionalen Wandbewegungsstörungen als Folge einer regionalen Durchblutungsstörung (68). Nach den vorliegenden Daten ist die Dobutaminstressechokardiographie von allen nicht-invasiven Verfahren am besten zur Früherkennung der TVP geeignet. Nach anfänglich eher enttäuschenden Berichten über die Sensitivität und Spezifität der Dobutaminstressechokardiographie zur Erkennung von Koronarstenosen (69) kann unter der kombinierten Auswertung von belastungsinduzierten Wandbewegungsstörungen und systolischer Dickenzunahme im M-Mode eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 88% erreicht werden (70). Frühveränderungen sind meist vom pathophysiologischen Ansatz der Methoden her prinzipiell nicht nachweisbar. Eine direkte oder indirekte Erkennung früher Plaquebildungen erlaubt die Magnetresonanztomographie (MRI) und Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT). Ansätze zur nicht-invasiven Plaquedarstellung mittels MRI sind vorhanden und vielversprechend (71). Diese Untersuchung ist aber bei HTX-Patienten wegen meist liegender Schrittmacher-Elektroden nicht durchführbar. Die EBCT nutzt den Nachweis und die

Quantifizierung von Koronarkalk als Marker für intrakoronare Plaquebildungen (72). Die Sensitivität zur Erkennung von Koronarstenosen > 50% nach HTX bei einem Grenzwert für den Agatston-Score von 55 ist mit 94% bei einer Spezifität von 79% bemerkenswert. Der positive prädiktive Wert von 43% ist für den klinischen Routinebetrieb unzureichend (73). Zudem ist eine Korrelation zwischen koronarem Kalzifizierungsgrad und intrakoronarer Plaquelast bei beginnender TVP nicht gegeben (74), was in bezug auf die Beurteilung serieller Untersuchungen kritisch zu bewerten ist.

Wegen der eingeschränkten Zuverlässigkeit der nicht-invasiven Verfahren zur Erkennung von beginnenden Plaquebildungen und teilweise auch bei der Erkennung von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen ist die serielle Koronarangiographie bei der Nachsorge herztransplantierter Patienten derzeit noch als Standard zu bezeichnen. Die Koronarangiographie liefert eine optimale Darstellung des gesamten Koronargefäßsystems. Die Beurteilung des Gefäßinnenlumens nach HTX ist subtiler vorzunehmen als bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung (75).

Nach Gao et al. (76) werden drei unterschiedliche angiographische Typen der epikardialen TVP definiert.

Bei Typ A Läsionen handelt es sich um eine oder mehrere fokale/ tubuläre Einengungen der Kranzarterien, die epikardialen peripheren Koronargefäße sind unverändert.

Bei Typ B1 Läsionen zeigen sich normal weite, proximale Gefäßsegmente mit einem abrupten Übergang in konzentrisch, diffuse eingeengte, aber glattwandige distale Koronargefäße mit peripheren Obliterationen.

Typ B2 Läsionen zeigen hingegen von proximal nach distal kontinuierlich zunehmende, glattwandige Lumenreduktionen ohne abrupte Kalibersprünge oder

periphere Gefäßverschlüsse.

Bei Typ C Läsionen finden sich unregelmäßig begrenzte, peripher multipel-stenosierte Gefäße mit abrupten Gefäßverschlüssen.

Angiographische Koronargefäßveränderungen findet man bereits bei 11% der Patienten 1 Jahr nach Transplantation und bei 45% der Patienten nach 4 Jahren (44). Vergleichende histopathologische Untersuchungen zeigen, daß die Koronarangiographie sowohl die Inzidenz als auch die Ausprägung der TVP unterschätzt (77).

Schon früh wurde die IVUS-Untersuchung in die invasive Diagnostik von post-HTX-Patienten eingebunden. Bereits ein Jahr nach HTX finden sich bei 75% der Patienten beginnende Plaquebildungen (78). Diese Inzidenz ist deutlich höher als die berichteten Inzidenzen aus entsprechenden angiographischen Studien (79). Der Nachweis von frühen Plaquebildungen im Sinne einer beginnenden TVP ist ein Prädiktor für das spätere Auftreten von angiographisch sichtbaren Koronarstenosen (80) und kardialen Ereignissen (81). Somit erweitert der IVUS die diagnostische Genauigkeit der invasiven Nachuntersuchung herztransplanteder Patienten. Bei der Bewertung der ersten IVUS-Studien an Herzkranzarterien von HTX-Patienten sind folgende methodische Probleme erwähnenswert. Aufgrund der Größe der ersten IVUS-Katheter waren in den frühen post-HTX-Studien nur die proximalen Segmente einer Herzkranzarterie, meist des Ramus interventricularis anterior, untersuchbar. Sowohl der Ablauf der IVUS-Untersuchung als auch die qualitative und quantitative Auswertung ist noch unzureichend standardisiert. Ausreichende Daten über die Reproduzierbarkeit bei seriellen Untersuchungen fehlen bisher. Die Quantifizierung der TVP erfolgt bisher plaquebezogen mittels der semiquantitativen Stanford-Klassifikation aus zweidimensionalen Gefäßquerschnitten (82). Diese Klassifikation berücksichtigt nur die maximale Plaquedicke und die zirkumferentielle

Plaquesausdehnung. Die segmentbezogene Berechnung von ein- und zweidimensionalen Plaquesparametern (maximale Plaquesdicke, maximale Plaquesfläche, Intima-Index) ist ebenfalls sehr subjektiv und berücksichtigt nur unzureichend die longitudinale Plaquesausdehnung. Die Möglichkeit der derzeit noch sehr zeitaufwendigen, dreidimensionalen Koronargefäßrekonstruktion aus motorisierten IVUS-Katheterrückzügen (25) wurde bisher außerhalb von Studien kaum genutzt. Erwähnenswert ist noch die Diagnostik einer Endotheldysfunktion der epikardialen Koronararterien mittels intrakoronarer Gabe von Acetylcholin oder Substanz P. Nach HTX ist die Endotheldysfunktion prädiktiv für das Fortschreiten der TVP (83).

Da die TVP sich nicht auf den Befall der epikardialen Gefäße beschränkt ist, ist eine Untersuchung der Mikrozirkulation sinnvoll. Mögliche Ursachen für eine gestörte Mikrozirkulation nach Herztransplantation sind sowohl eine morphologische Veränderung der Arteriolen im Sinne einer Mikronangiopathie als auch eine Änderung der Myokardstruktur durch eine subklinische Abstoßung oder eine linksventrikuläre Hypertrophie. Die Bestimmung des koronaren Blutflusses ist ein Funktionsparameter zur Bestimmung der Integrität der Mikrozirkulation. Die in-vivo Bestimmung der koronaren Flußreserve (Quotient aus hyperämischen und Ruheblutfluß) erfolgt heutzutage meist mittels intrakoronarer Dopplerflußmessung vor (Basalwert) und nach intrakoronarer Gabe der arteriolären Gefäßdilatoren Adenosin oder Papaverin (84). Bei dieser Methode werden anstelle von Volumenflüssen die dopplerechokardiographisch ermittelten Blutflußgeschwindigkeiten ins Verhältnis gesetzt. In den ersten 2 Jahren nach HTX findet sich eine normale koronare Flußreserve (85,86), während für den Langzeitverlauf noch widersprüchliche Daten vorliegen (88,88). Es gibt Hinweise, daß es als Folge einer gestörten Mikrozirkulation - durch wiederholte

subendokardiale Durchblutungsstörungen- zu einer konsekutiven Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion kommen kann (89). Wichtig ist ferner, daß es keine Korrelation zwischen epikardialer und mikrovaskulärer TVP gibt (90). Möglicherweise handelt es sich um zwei völlig unabhängige Manifestationen der TVP.

1.4 Therapieansätze zur Behandlung der Transplantatvaskulopathie

Eine kausale Therapie der TVP existiert nicht. Es gibt mehrere konservativ-medikamentöse Therapieansätze. Die Gabe des Kalzium-Antagonisten Diltiazem über 2 Jahre führt zu signifikant besseren Überlebensraten und einer Reduktion der angiographischen Progredienz der TVP (91). Der Wirkmechanismus liegt in einer verbesserten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskelzellen auf Endothelium-Derived-Relaxation-Factor (EDRF) und einer verminderten Vasokonstriktion durch Endothelin (92). Im Tiermodell ließ sich hingegen das Fortschreiten der Intimaproliferation durch Diltiazem nicht aufhalten (93).

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmstoffe (ACE-Hemmer) können die Intimaproliferation nach HTX hemmen (94,95). Neben der verminderten Bildung des Vasokonstriktors Angiotensin II ist die lokale Erhöhung der Bradykininkonzentration und die konsekutive Aktivierung des L-Arginin-NO-Stoffwechselweges von Bedeutung. Die cyclosporin-induzierte Endothelschädigung der Rattenaorta ließ sich durch Gabe des ACE-Hemmers Enalapril hemmen (96).

Cholesterinsynthese-Hemmer (Statine) reduzieren sowohl die Anzahl schwerer Abstoßungen als auch das Fortschreiten der TVP (58,97). Neben den vom Betrag der Cholesterinsenkung unabhängigen immunmodulatorischen Effekten (98,99,100) spielen dabei eine verminderte Thromboxan-A₂-Biosynthese im Thrombozyten und eine verminderte wachstumsfaktor-induzierte Zellproliferation eine Rolle (101). Ein

wesentliches zukünftiges Potential in der Eindämmung der TVP stellt die optimierte immunsuppressive Therapie des herztransplantierten Patienten dar. Einerseits gibt es Hinweise, daß eine effektive hochdosierte Immunsuppression mit Cyclosporin mit einer geringeren Anzahl kardialer Ereignisse assoziiert ist (102). Andererseits ist aus experimentellen Untersuchungen an der Rattenaorta bekannt, daß die chronische Gabe von Cyclosporin A über eine beeinträchtigte Endothelfunktion und eine erhöhte Ansprechbarkeit auf Angiotensin II zu einem erhöhten Gefäßtonus mit konsekutiver Gefäßwandschädigung führen kann (103). Tacrolimus, ein Makrolidimmunsuppressivum, was ähnlich wie Cyclosporin wirkt, konnte die experimentell geweckten Erwartungen einer niedrigeren TVP-Inzidenz in einer prospektiven Studie bisher nicht erfüllen (104). Dem Antimetaboliten Mycophenolat konnte im Tierexperiment eine antiproliferative Wirkung auf glatte Muskelzellen nachgewiesen werden (104). Rapamycin hemmt u.a. die Proliferation von B-Zellen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen (105,106) über die Interferenz mit der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Im Tierexperiment konnte sowohl eine Plaquebildung nach Ballonverletzung reduziert werden (104) als auch eine Rückbildung von Intimaproliferation nach HTX (107) gefunden werden.

Neben der kausalen Behandlung der TVP findet als Palliativ-Verfahren die katheterinterventionelle und operative Revaskularisation zunehmend Anwendung (108). Sowohl die koronare Bypassoperation als auch die katheterinterventionelle Behandlung beschränken sich auf die Therapie der epikardialen, angiographisch umschriebenen, koronaren Makroangiopathie. Die Hauptlimitation der perkutanen Kathethertherapie ist analog zur atherosklerotischen, koronaren Herzerkrankung die chronische Restenosierung mit Rezidiv-Raten von bis zu 60% (41).

Die koronare Bypassoperation wird in Einzelfällen bei Mehrgefäß-TVP erfolgreich durchgeführt (108,109). Die berichteten Fallzahlen sind aber äußerst gering, und

reichen für eine endgültige Beurteilung dieser Therapiestrategie nicht aus. Die Ultima-Ratio stellt die Retransplantation dar. Die Akut- und Langzeitergebnisse sind deutlich schlechter als nach Ersttransplantation (110,111).

1.5 Ziele der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, herauszufinden, welche Bedeutung die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) bei der invasiven Nachsorge und der katheterinterventionellen Therapie herztransplantierte Patienten hat.

Es wurden zwei Patientengruppen nach HTX anhand angiographischer Kriterien gebildet.

1. Patienten ohne relevante Stenosen (>25%) im Koronarangiogramm (diagnostische Gruppe)
2. Patienten mit umschriebenen Stenosen (>50%), die elektiv einer Stentimplantation unterzogen wurden (interventionelle Gruppe).

Bei Patienten ohne relevante Stenosen im Koronarangiogramm soll der zusätzliche diagnostische Stellenwert der IVUS-Untersuchung mit der Beantwortung der folgenden Fragen geklärt werden.

Wie hoch sind Intraobserver-, Interobserverübereinstimmung und die Reproduzierbarkeit serieller Messungen von ein- und zweidimensionalen Koronargefäßparametern bei Patienten mit nicht-obstruktiver beginnender Transplantatvaskulopathie?

Wie häufig sind beginnende, angiographisch inapparente Plaquebildungen bei Patienten nach Herztransplantation ohne relevante Stenosen der epikardialen Koronararterien und wie ist die Abhängigkeit dieser Veränderungen vom Zeitintervall zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt?

Wie ist das longitudinale Plaqueverteilungsmuster bei Patienten mit angiographisch inapparenter TVP, und wie verteilt sich die Plaquelast zwischen proximalen und distalen Segmenten im Langzeitverlauf nach HTX?

Gibt es klinische und laborchemische Prädiktoren für das Vorliegen unterschiedlicher longitudinaler Plaqueverteilungsmuster?

Bei Patienten mit therapiepflichtigen, angiographisch abgegrenzten Stenosen soll der Stellenwert der IVUS-gesteuerten, gefäßgrößen-adaptierten, intrakoronaren Stentimplantation evaluiert werden.

Da eine Referenzsegmenterkrankung zur Unterschätzung der wahren Gefäßgröße führen kann, soll untersucht werden, wie häufig und wie stark ausgeprägt sich im Referenzsegment proximal und distal der Stenose eine relevante Plaquebildung befindet und wie variabel diese ist?

Wie hoch ist die prozedurale Erfolgsrate- und Komplikationsrate der IVUS-gesteuerten Stentimplantation ?

Der zusätzliche Lumengewinn durch die intrakoronare Stentimplantation nach initialer PTCA soll mittels serieller IVUS-Messungen der Zielstenose ermittelt werden.

Wie hoch ist die mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) ermittelte, binäre In-Stent-Restenosisierungsrate und die Re-Interventionsrate nach IVUS-gesteuerter, gefäßgrößen-adaptierter Stentimplantation ?

2 Methodik

2.1 *Patientenkollektiv*

Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurden von 1986 bis Mai 2001 1205 orthotope Herztransplantationen durchgeführt.

Von diesen Patienten wurden 321 im Rahmen der vorliegenden Studie zwischen 1997 und 1999 nach koronarangiographischem Ausschluß von Stenosierungen (> 25%) der epikardialen Kranzarterien zusätzlich diagnostisch mit IVUS untersucht (diagnostische Gruppe). Bei 104 dieser Patienten sind zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der seriellen Bestimmung von ein- und zweidimensionalen Plaqueparametern aus den IVUS-Bildern zwei unabhängige manuelle IVUS-Katheterrückzüge durchgeführt worden.

Ausschlußkriterien für die IVUS-Untersuchung (diagnostische Gruppe) waren:

- Lumendiameterstenose größer/gleich 25%
- Extrem kurviger Koronargefäßverlauf der LAD (>120°)
- Gefäßdurchmesser kleiner als 2,5 mm in der proximalen LAD
- Fehlendes Einverständnis des Patienten

Das zweite Kollektiv (interventionelle Gruppe) umfaßte 68 koronare Stentimplantationen bei 36 Patienten nach HTX. Diese Interventionen sind zwischen 1996 und 2000 prospektiv wegen einer angiographisch umschriebenen Stenose mit einer Lumendiameterreduktion von mehr als 50% unter IVUS-Kontrolle vor als auch nach der Intervention durchgeführt worden (interventionelle Gruppe).

Ausschlußkriterien für die IVUS-Untersuchung (interventionelle Gruppe)

waren:

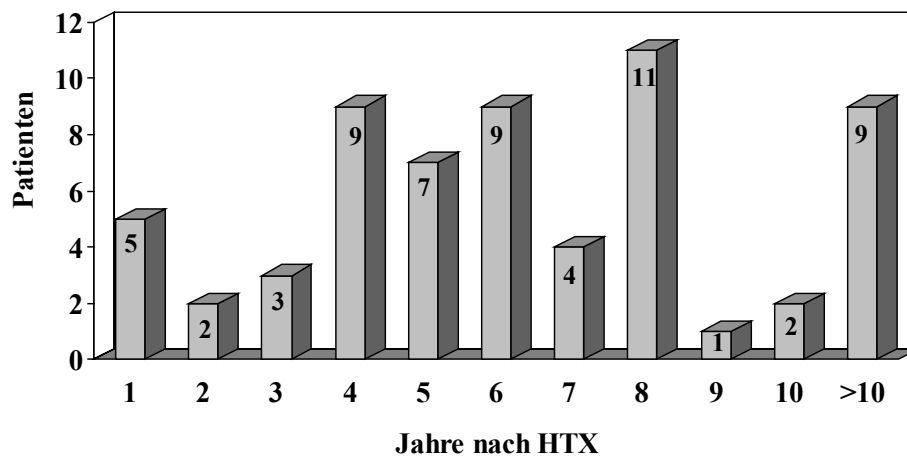
- Hämodynamische Instabilität
- Akuter Myokardinfarkt
- Hauptstammstenose >25%
- Extrem kurviger Koronargefäßverlauf (>120°)
- Bifurkationsstenosen oder bifurkationsnahe Stenosen
- Gefäßdurchmesser unter 2,5 mm im proximalen Gefäßabschnitt
- Chronische Koronargefäßverschlüsse
- Angiographisch sichtbare intrakoronare Thromben
- Fehlendes Einverständnis des Patienten

Die klinischen und laborchemischen Grunddaten der beiden mit IVUS untersuchten Patientengruppen finden sich in Tab.1. Abbildung 1 zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung des Zeitintervall zwischen Transplantation und diagnostischer IVUS-Untersuchung respektive IVUS-gesteuerter Stentimplantation.

Tabelle 1: Klinische und laborchemische Grunddaten der Patienten

	Diagnostische Gruppe	Interventionelle Gruppe
Patienten	n=321	n=36
<u>Empfängerdaten</u>		
Alter [Jahre]	46,2±12,8	45,5±13,3
Geschlecht [m/w]	271/50	32/4
HTX-Indikation		
Dilatative Kardiomyopathie	236	27
Koronare Herzerkrankung	75	9
Andere	10	0
Ischämiezeit [Minuten]		
Abstoßungen	1,3±0,7	1,4±0,9
Transplantationszeit [Monaten]	55±35	71±36
Serum-Cholesterin [mg/dl]		
Serum-Triglyceride [mg/dl]	246±49	246±50
Glucose [mg/dl]	214±120	272±97
Kreatinin [mg/dl]	114±40	133±51
Cyclosporine [ng/dl]	1,8±0,9	1,9±0,8
	260±59	301±201
SPENDERDATEN		
Alter [Jahren]	34,7±13,3	43,3±14,2
Geschlecht [m/w]	230/91	27/9

Interventionelle Gruppe



Diagnostische Gruppe

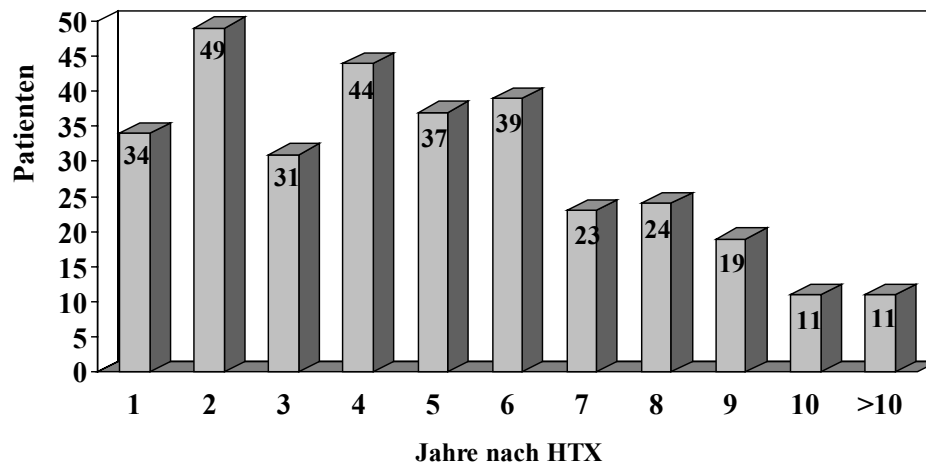


Abbildung 1: Absolute Häufigkeitsverteilung des Zeitintervalls zwischen Herztransplantation und interventioneller (oben) und diagnostischer (unten) IVUS-Untersuchung

2.2 Invasive Diagnostik einschließlich biplaner Koronarangiographie

Durchführung

Nach transfemorale Sondierung des rechten und linken Herzens erfolgten die entsprechenden Druckregistrierungen und Herzzeitvolumenmessungen (Thermodilution). Anschließend wurde eine biplane Ventrikulographie (RAO 45°, LAO 45°, 25 Bilder/Sekunde) des rechten und linken Ventrikels mit jeweils 40 ml nicht-ionischem Kontrastmittel über einen 7-French Pigtail-Katheter (10 ml/Sekunde) durchgeführt. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 2.0 mg/dl) ist auf eine Ventrikulographie verzichtet worden. Danach erfolgte die selektive Sondierung und Koronarangiographie der rechten (RCA) und linken Herzkranzarterie (LCA). Die diagnostische biplane Koronarangiographie (RCA: RAO 45°/0° und LAO 45°/0°; LCA: RAO 45° und LAO 45° jeweils 20°kopf- und fußanguliert; RAO 0°/0°, LAO 90°/0°) erfolgte mittels Handinjektion von 7-10 ml Kontrastmittel und einer Bildrate von 12,5/Sek. In der Gruppe mit diagnostischer IVUS-Untersuchung erfolgte eine Kontrollszene in beliebiger Projektion nach Abschluß der IVUS-Untersuchung, um mögliche Komplikationen auszuschließen. In der interventionellen Gruppe erfolgte zusätzlich vor Intervention, nach Ballonangioplastie, nach Stentimplantation, ggf. nach Redilatationen im Stent und nach finaler IVUS-Untersuchung eine biplane Angiographie der Stenose (optimale Darstellung) in identischen Projektionen. Der Verschluss der arteriellen Gefäßpunktionsstelle erfolgte mittels perkutaner Gefäßnaht (8-French Techstar oder 6-French TheCloser, PerClose™, U.S.A.) oder perkutanem Kollagenverschluss (AngioSeal™, U.S.A.). Die venöse Punktionsstelle ist manuell komprimiert worden. Ein Druckverband wurde für 12 Stunden angelegt. Die Patienten konnten im Regelfall nach 4 Stunden Bettruhe mit Druckverband aufstehen.

Visuelle Auswertung

Die Einteilung der Koronarsegmente von LAD, LCX und RCA wurde nach dem Protokoll der **Coronary Artery Surgery (CASS) Study** (112) vorgenommen. Die Quantifizierung des Stenosegrades erfolgte in Anlehnung an die **Thrombolysis-In-Mycardial-Infarction TIMI-Klassifikation** (113) mittels visueller Einschätzung der auf das Referenzsegment bezogenen, relativen Lumendiameterreduktion. Der Stenosegrad wurde überwiegend in 25%-Inkrementen eingeteilt (100%,99%,90%,75%,50%,25%). Die visuelle Stenosequantifizierung wurde offline von einem erfahrenen Untersucher (mehr als 1000 Koronarangiogrammbefundungen) ohne Kenntnis des IVUS-Befundes erstellt. Während in der diagnostischen Gruppe nur eine visuelle Stenosegraduierung durchgeführt wurde, ist in der interventionellen Gruppe zusätzlich offline eine quantitative Koronarangiographie (QCA) durchgeführt worden.

Quantitative Koronarangiographie (QCA)

In der interventionellen Gruppe wurde vor Intervention, nach initialer PTCA, nach abgeschlossener Stentimplantation und nach 6 Monaten eine quantitative Auswertung des Koronarangiogramms der Zielstenose durchgeführt. Nach Gabe von 0,15 mg Nitroglycerin intrakoronar mußte die Stenose wiederholt biplan in identischen, möglichst überlagerungsfreien Projektionen dargestellt werden. Zur Kalibration wurde die Spitze des Führungskatheters verwendet. Unter Einsatz der kommerziell erhältlichen Software Quansad[®] (ARRI, München) sind der minimale Lumendiameter im Stenosebereich, der minimale Lumendiameter im proximalen Referenzsegment und die sich daraus ergebende prozentuale Diameterstenose im Rahmen der Studie (interventionelle Gruppe) bestimmt worden (109).

2.3 Intravaskulärer Ultraschall

2.3.1 Intrakoronarer Ultraschallkatheter

Im Rahmen der Studie kam ein 3,0/3,4 French, Monorail, 30 MHz phased-array Ultraschallkatheter (Abb.2) zum Einsatz (115). In der Spitze des Ultraschallkatheters befinden sich 64 nebeneinander angeordnete, piezoelektrische Kristalle, die elektronisch, nacheinander angesteuert werden, um Ultraschallsignale auszusenden und zu empfangen. Die axiale Auflösung des verwendeten Ultraschallkathetersystems liegt zwischen 0,08 und 0,14mm, die laterale Auflösung zwischen 0,15 und 0,3mm. Sie ist abhängig von der Entfernung zwischen Objekt und Schallkopf und nimmt mit zunehmendem Katheter-Objekt-Abstand ab.

Physikalische Eigenschaften des IVUS-Katheters

Länge:	135 cm
Länge der Monorail-Schiene:	25 cm
Schaftdurchmesser:	distal 3,0 F proximal 3,4 F
Floppy tip.	12 mm
Mittenfrequenz:	30 MHz
Bandbreite:	10-40 MHz
Bildrate:	30 Bilder/sec.
Anzahl der Ultraschallelemente:	64
Fokussierung:	elektronisch über Dynamic Aperture Array
Dynamic range:	68 dB
Eindringtiefe:	8 mm
Auflösung:	lateral: 150-300 µm axial: 80-140 µm

Aufbau des intravaskulären Ultraschallkatheters

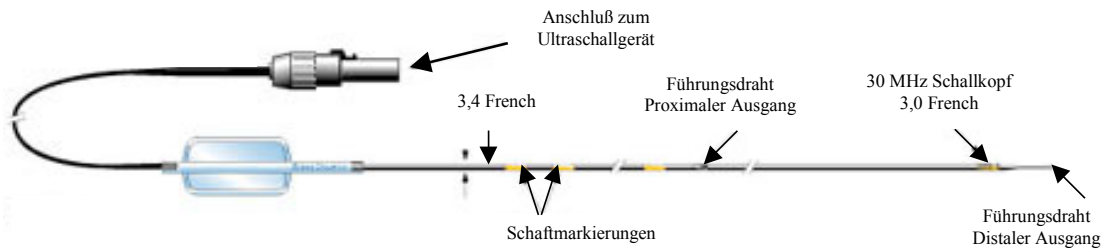


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des bei allen Untersuchungen (diagnostische und interventionelle Gruppe) verwendeten, multi-element, phased-array IVUS-Kathetertyps (Visions-Five-64TM, 30 MHz, Endosonics, U.S.A.).

2.3.2 Durchführung

Diagnostische Gruppe

Nach Komplettierung des diagnostischen Koronarangiogramms erfolgte die Instrumentierung des linkskoronaren Ostiums mit einem passenden 7-French Führungskatheter (Judkins Links 4 oder 5, alternativ Amplatz links 1 oder 2 und XB 3,5 oder 4,0). Danach wurde nach intrakoronarer Gabe von 0.15 mg Nitroglycerin ein 0,014''inch High-Torque-Floppy (HTF)-Führungsdraht (Guidant[®], U.S.A.) in der Peripherie der LAD platziert. Nach Abgleich des IVUS-Katheter-Nahfeld-Artefaktes in der aufsteigenden Aorta wurde der IVUS-Katheter unter Durchleuchtungskontrolle in die Peripherie der LAD vorgeschoben. Danach wurde ebenfalls unter Durchleuchtungs- und Ekg-Kontrolle (stumme Ischämiegefahr) der Katheter kontinuierlich manuell zurückgezogen. Während des Rückzuges wurde zeitgleich eine longitudinale Gefäßrekonstruktion aus den akquirierten Ultraschallquerschnittsbildern vorgenommen (L-Mode) und am Monitor dargestellt (Abb.3). Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit von seriellen IVUS-Untersuchungen wurde bei 104 Patienten diese Prozedur anschließend noch einmal mit identischem Ablauf durchgeführt.

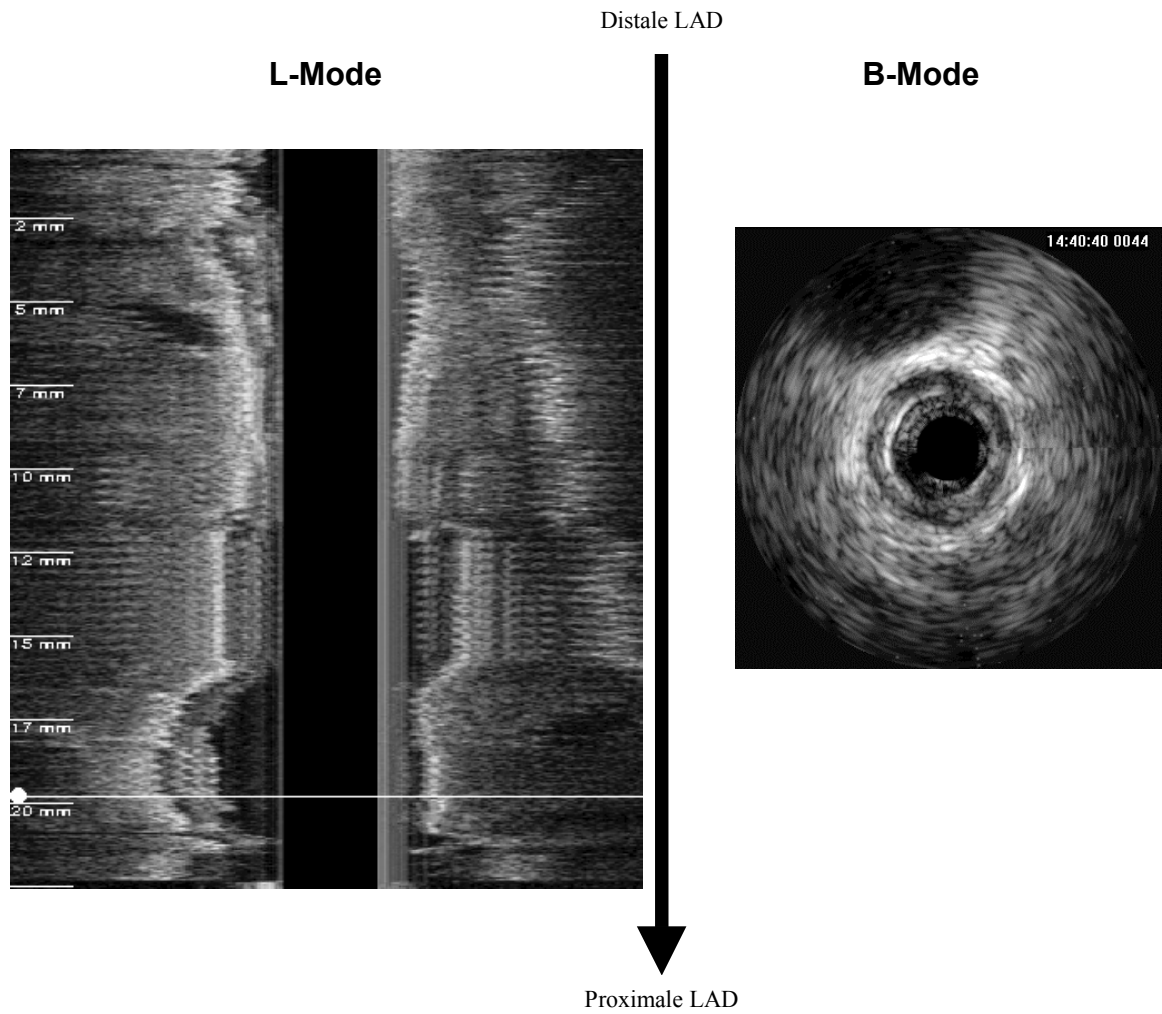


Abbildung 3: Prinzip der longitudinalen Koronargefäß-Rekonstruktion (L-Mode) aus den gewonnenen, sonographischen Gefäßtomogrammen (B-Mode).

Interventionelle Gruppe

Ebenfalls nach Komplettierung des diagnostischen Koronarangiogramms wurde die Instrumentierung des links- oder rechtskoronaren Ostiums mit einem passenden 7-French Führungskatheter (LCA: Judkins Links 4 oder 5, alternativ Amplatz links 1 oder 2 und XB 3,5; RCA: Amplatz rechts 1 oder 2 mit Seitenlöchern, alternativ Amplatz Links 1 oder 2, CordisTM, U.S.A.) vorgenommen. Nach intrakoronarer Gabe von 0.15mg Nitroglycerin erfolgte die anschließende Platzierung eines 0,014''inch High-Torque-Floppy-Führungsdrahtes (GuidantTM, U.S.A.) in der Peripherie des Zielgefäßes. Nach Abgleich des Katheter-Nahfeld-Artefaktes in der ascendierenden Aorta wurde der IVUS-Katheter unter Durchleuchtungskontrolle über die Stenose bis in das periphere Segment des Zielgefäßes vorgeschoben. Anschließend erfolgte unter Durchleuchtungs- und Ekg-Kontrolle der kontinuierliche manuelle Katheterrückzug. Nach anschließender On-line-Vermessung des proximalen Referenzsegmentes erfolgte die PTCA. Nach angiographischem Erfolg (Diameter-Reststenose kleiner 50%) ist ein erneuter IVUS-Katheterrückzug im Zielgefäß wie oben beschrieben durchgeführt worden. Anschließend erfolgte die Stentimplantation mit erneuter angiographischer Kontrolle. Ist ein angiographisch gutes Ergebnis erreicht worden (Diameter-Reststenose <25%) ist ein weiterer IVUS-Katheterrückzug mit anschließender Vermessung der Lumendiameter im Stentbereich und im proximalen Referenzsegment vorgenommen worden. Lag keine optimale Stentplatzierung nach IVUS-Kriterien vor (siehe Kapitel Auswertung) wurde eine weitere Ballondilatation mit einem größeren Ballon oder höheren Inflationsdrucken im Stentbereich mit erneuter IVUS-Kontrolle gemacht. Nach Abschluß aller intrakoronaren Kathetermanipulationen erfolgte die finale angiographische Dokumentation des Endergebnisses.

2.3.3 Bildspeicherung

Bei beiden Patientengruppen wurde eine doppelte Bildspeicherung vorgenommen. Zum einen lief während der gesamten intrakoronaren IVUS-Bildgebung eine S-VHS-Videodokumentation der Ultraschallbilder einschließlich eines akustischen Kommentares des Untersuchers über den Untersuchungsablauf im Katheterlabor. Zweitens erfolgte nach longitudinaler Rekonstruktion (L-Mode) des IVUS-Katheterrückzuges aus den Querschnittsbildern (B-Mode) eine digitale Archivierung auf CD-ROM (InLineDig, EndosonicsTM, U.S.A.). Die Online-Auswertung erfolgte am Gerät aus den Bildern im Zwischenspeicher, während die Off-Line Analyse an den digitalen CD-Bildern mittels einer kommerziell erhältlichen Auswerte-Software (*MARVINforIVUS*TM, Kiel, Germany) vorgenommen wurde. Für alle Auswertungen wurden enddiastolische Bilder verwendet.

2.3.4 On-Line Auswertung (interventionelle Gruppe)

Eine quantitative Auswertung von Koronargefäßdiametern während der Katheteruntersuchung (Online-Auswertung) war lediglich in der interventionellen Gruppe vorgenommen worden. Vor Intervention wurde im angiographisch intakten proximalen Referenzsegment der minimale Lumendurchmesser MLD_{Ref} und auf derselben Querschnittlinie der Gefäßdurchmesser VD_{Ref} gemessen. Die verwendete Stentgröße mußte zwischen dem MLD_{Ref} und dem VD_{Ref} liegen.

Folgende Formel diente als Grundlage für die Berechnung der optimalen Stentgröße:

$$X = \frac{(MLD_{Ref} + VD_{Ref})}{2}$$

Folgende Stentgrößen wurden anschließend implantiert:

X	<u>Stentdurchmesser</u>
<2,75 mm	2,5 mm
2,75-3,24 mm	3,0 mm
3,25-3,74 mm	3,5 mm
>3,74 mm	4,0 mm

IVUS-Kontrolle der Stentimplantation:

Nach angiographisch erfolgreicher Stentimplantation wurde die optimale Stentposition in der Gefäßwand anhand der **MUSIC**-Kriterien (**M**ulticenter **U**ltrasound **S**tenting **I**n **C**oronaries-Studie) überprüft (116) und bei Nichterfüllung der Kriterien eine erneute Ballondilatation im Stentbereich durchgeführt.

- Komplette Aposition aller Stentlamellen in der Gefäßwand über die gesamte Stentlänge ohne Plaqueprotrusionen ins Lumen.
- Bei einer minimalen Lumenfläche im Stent von weniger als 9.0 mm^2 mußte diese Fläche entweder 100% der kleinsten Lumenfläche der proximalen oder distalen Referenzsegmentlumenfläche erreichen oder aber 90% des Mittelwertes beider Referenzsegmentlumenflächen.
- Bei einer minimalen Lumenfläche im Stent von mehr als 9.0 mm^2 mußte diese Fläche entweder 90% der kleinsten Lumenfläche der proximalen oder distalen Referenzsegmentlumenfläche erreichen oder aber 80% des Mittelwertes beider Referenzsegmentlumenflächen.
- Die Lumenfläche im Stenteingang mußte mindestens 90% der proximalen Referenzsegmentlumenfläche betragen.
- Eine symmetrische Stententfaltung mußte erreicht werden, d.h. der Quotient aus minimalem und maximalem Lumendiameter mußte mehr als 0,7 betragen.

2.3.5 Off-Line Auswertung

I. Diagnostische Gruppe

In jedem Segment der LAD und des linkskoronaren Hauptstammes (LMCA) wurden folgende ein- und zweidimensionalen Koronargefäßparameter in Anlehnung an die Empfehlungen der European Society of Cardiology (83) an der Stelle der maximalen Plaquedicke bestimmt (Abb.4).

Gemessene Größen:

Lumendiameter (LD)

LD=geringster Abstand zwischen gegenüberliegenden Lumen-Intima-Grenzen [mm]

Gefäßdiameter (VD)

VD=Abstand zwischen gegenüberliegenden Media-Adventitia-Grenzen [mm]

Max. Plaquedicke (PDmax)

PD=Maximale Abstand zwischen Lumen-Intima-Grenze und Media-Adventitia-Grenze [mm]

Lumenfläche (LA)

LA = Fläche zwischen Ultraschallkatheter und Lumen-Intima-Grenze [mm²].

Gefäßfläche (VA)

VA = Fläche zwischen Ultraschallkatheter und Media-Adventitia-Grenze [mm²]

Errechnete Größen:

Plaquefläche (PA)

PA = VA-LA [mm²]

Intima-Index (PI)

PI = [(PA/VA)] x 100 [%]

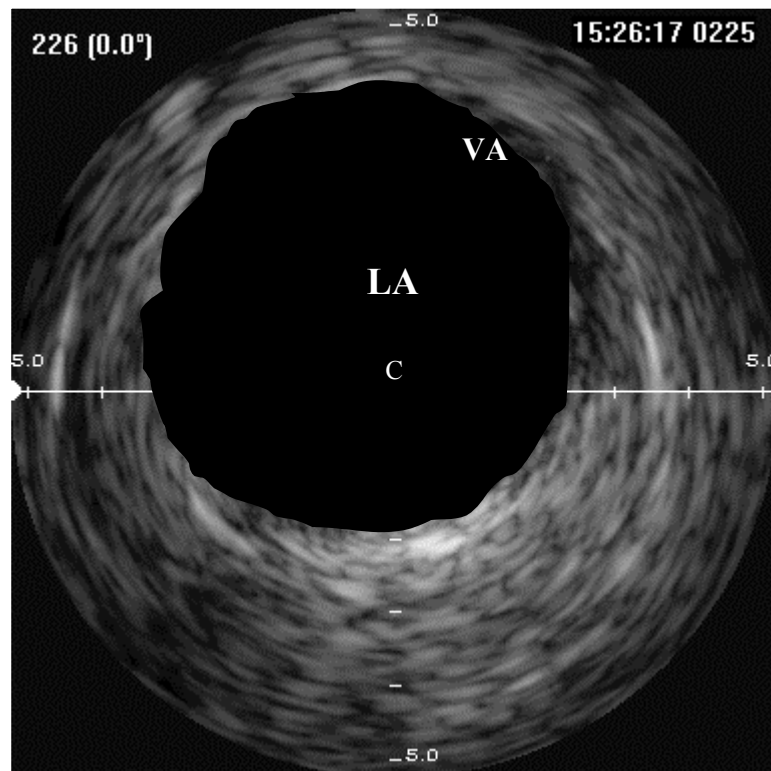
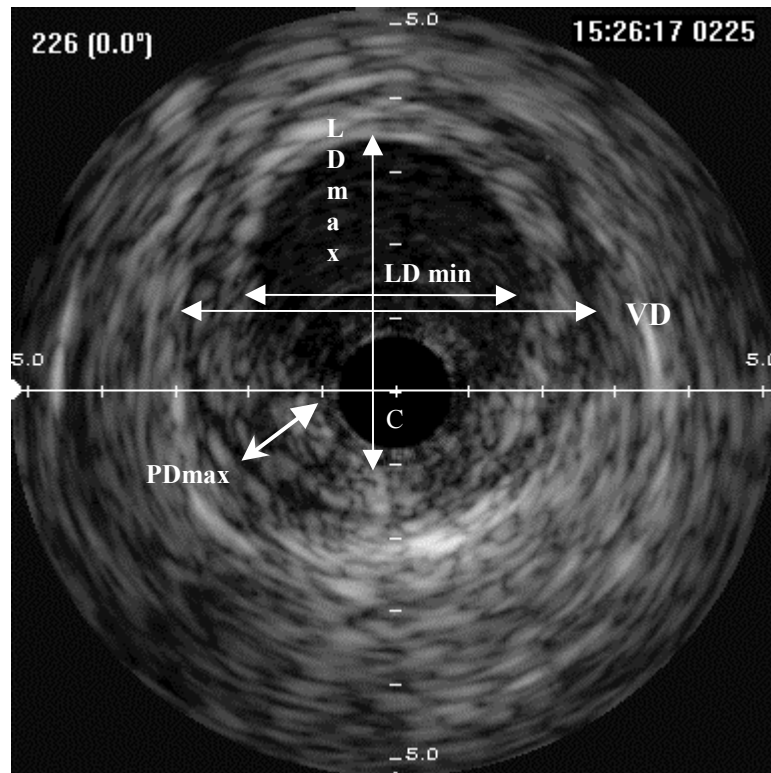


Abbildung 4: Bestimmung der ein- (oben) und zweidimensionalen Plaqueparameter (unten) aus IVUS-Querschnittsbildern.

Stanford Klassifikation

Unter Berücksichtigung der Querschnittsausdehnung und der maximalen Plaquedicke wurde die TVP bei jedem Patienten in Anlehnung an die Stanford-Klassifikation (82) eingeteilt. Entscheidend für die Klassifikation des Patienten war die max. im Hauptstamm und der LAD erreichte Stanford Klasse (Abb.5).

Klasse 1 (leichte TVP):

Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke von weniger als 0,3mm mit einem Befall von weniger als 180° des Gefäßzirkumferenz

Klasse 2 (mäßige TVP):

Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke von weniger als 0,3mm mit einem Befall von mehr als 180° des Gefäßgesamtquerschnittes oder

Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke zwischen 0,3 und 0,5mm mit einem Befall von weniger als 180° des Gefäßgesamtquerschnittes.

Klasse 3 (beträchtliche TVP):

Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke zwischen 0,3 und 0,5mm mit einem Befall von mehr als 180° des Gefäßgesamtquerschnittes oder

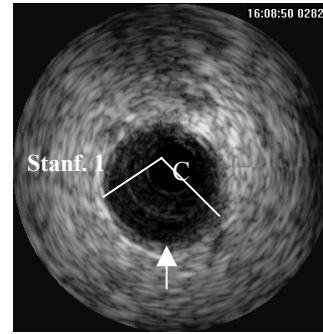
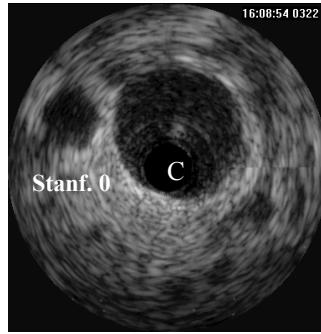
Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke zwischen 0,5 und 1 mm mit einem Befall von weniger als 180° des Gefäßgesamtquerschnittes.

Klasse 4 (schwere TVP):

Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke von mehr als 0,5 mm mit einem Befall von mehr als 180° des Gefäßgesamtquerschnittes oder

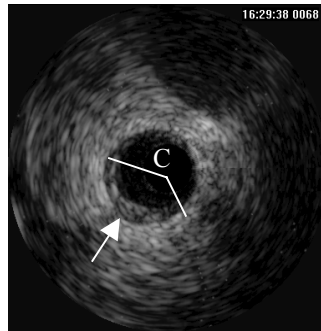
Intimaproliferation mit einer maximalen Plaquedicke von mehr als 1 mm an irgendeiner Stelle des Gefäßgesamtquerschnittes.

Stanford 0/1

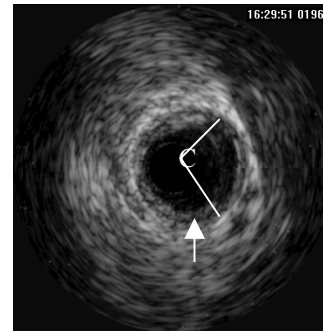


Max. Plaquedicke 0,2mm

Stanford 2

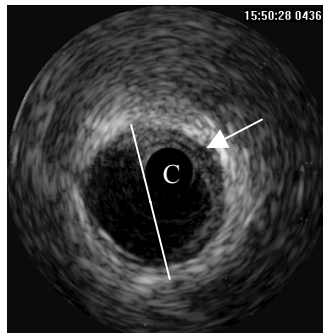


Max. Plaquedicke 0,4mm

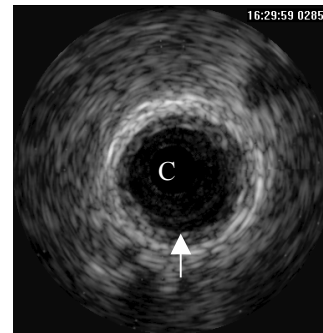


Max. Plaquedicke 0,2mm

Stanford 3

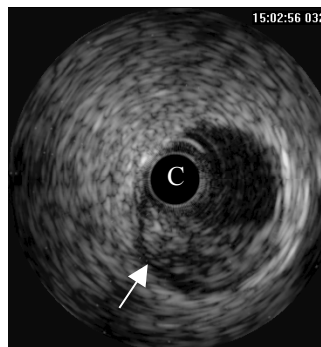


Max. Plaquedicke 0,7mm

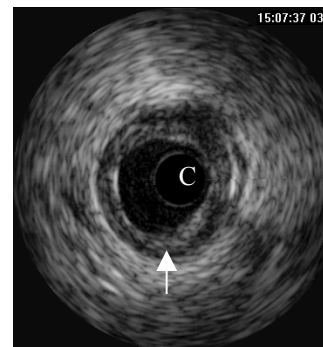


Max. Plaquedicke 0,4mm

Stanford 4



Max. Plaquedicke 1,3mm



Max. Plaquedicke 0,8mm

Abbildung 5: Semiquantitative Einteilung des Schweregrades der Transplantatvaskulopathie nach der Stanford Klassifikation. Neben der maximalen Plaquedicke (PDmax) geht die zirkumferentielle Ausdehnung der Plaquebildung ein. Außer einem Normalbefund (oben links) sind jeweils Beispiele für die Stadien Stanford 1 (oben rechts), Stanford 2 (2.Reihe), Stanford 3 (3.Reihe) und Stanford 4 (untere Reihe) angegeben.

Longitudinale Plaqueverteilung (L-Mode)

Die Einteilung der longitudinalen Plaqueausdehnung erfolgte in Anlehnung an die von Kapadia et al. (117) vorgeschlagene Klassifikation.

Fokal und polyfokale Plaquebildung:

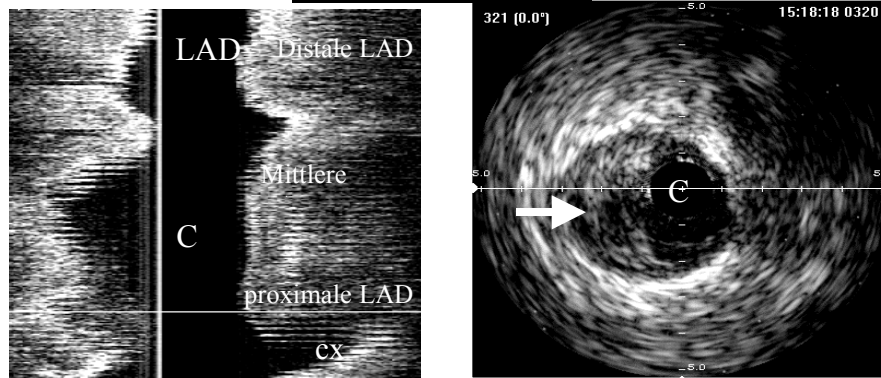
Es ist nur ein umschriebener Plaque in einem Koronarsegment von LMCA und LAD vorhanden. Das restliche Herzkranzgefäß ist unauffällig (Abb.6, oben).

Bei polyfokaler Plaquebildung finden sich mehrere, umschriebene, voneinander durch unauffällige Gefäßabschnitte separierte Plaques in einem oder mehreren Koronarsegmenten von LMCA und LAD (Abb.6, Mitte). Das restliche Herzkranzgefäß ist unauffällig.

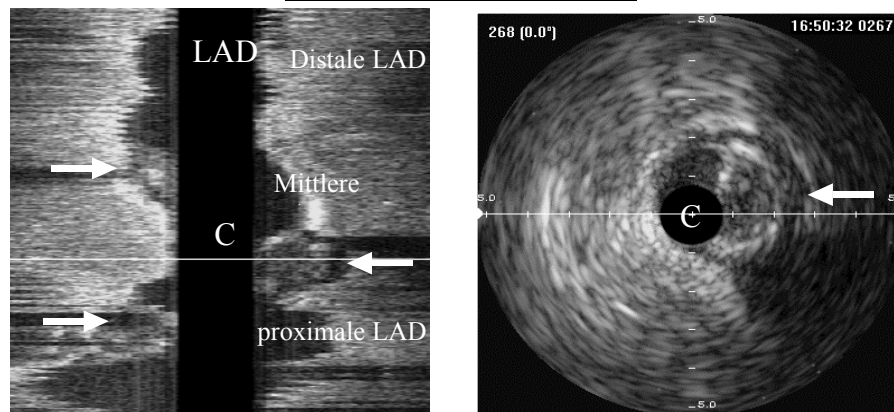
Diffuse Plaquebildung:

Es findet sich eine kontinuierliche Auskleidung mit Plaque von mehr als einem kompletten Koronarsegment. Im übrigen Herzkranzgefäß können zusätzlich fokale Plaques vorhanden sein (Abb.6, unten).

Fokale Plaquebildung



Polyfokale Plaquebildung



Diffuse Plaquebildung

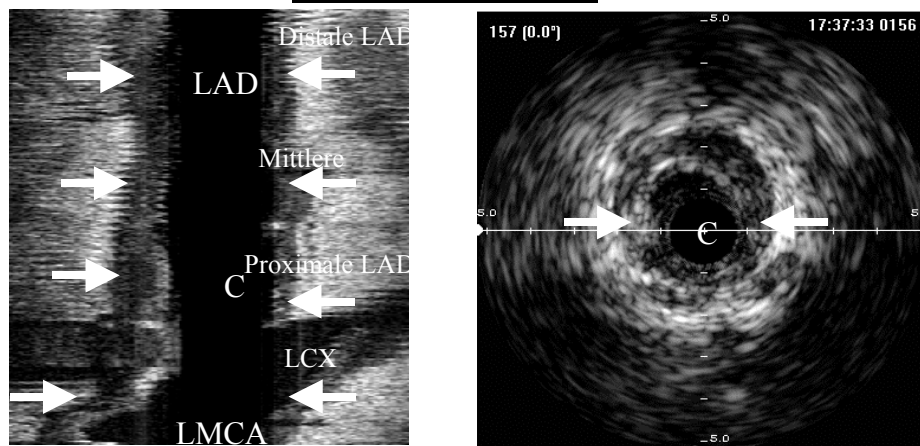


Abbildung 6: Einteilung der longitudinalen Plaqueverteilung (IVUS, L-Mode). Fokale Plaque (oben): Bei diesem Patienten findet sich ein exzentrischer, echoarmer Plaque (<-) in der proximalen LAD sowohl im sonographischen Querschnittsbild (rechts) als auch in der longitudinalen Rekonstruktion (links). Das übrige Herzkranzgefäß ist sonographisch unauffällig. Polyfokale Plaque (Mitte): Bei diesem Patienten finden sich mehrere exzentrische, teilweise, partiell verkalkte Plaques mit Schallauslöschung in der proximalen, medialen und distalen LAD (<-). Dazwischen finden sich normale Abschnitte. Diffuse Plaque (unten): Es finden sich ein durchgehender Befall der gesamten LAD einschließlich des linkskoronaren Hauptstammes und der partiell einsehbaren proximalen LCX mit zirkumferentieller, nicht verkalkter, Plaque

Zirkumferentielle Plaqueausdehnung (B-Mode)

Eine zirkumferentielle Plaque lag dann vor, wenn der gesamte Gefäßquerschnitt eine Plaquebildung $>0,3\text{mm}$ zeigte (Abb.7, links). Entsprechend lag eine nicht-zirkumferentielle Plaquebildung vor, wenn ein Abschnitt der Gefäßwand keine Plaquebildung größer $0,3\text{ mm}$ zeigte (Abb.7, rechts, <-).

Im Falle der Koexistenz von zirkumferentieller und nicht-zirkumferentieller Plaquebildung innerhalb eines Zielgefäßes wurde diese als zirkumferentiell klassifiziert.

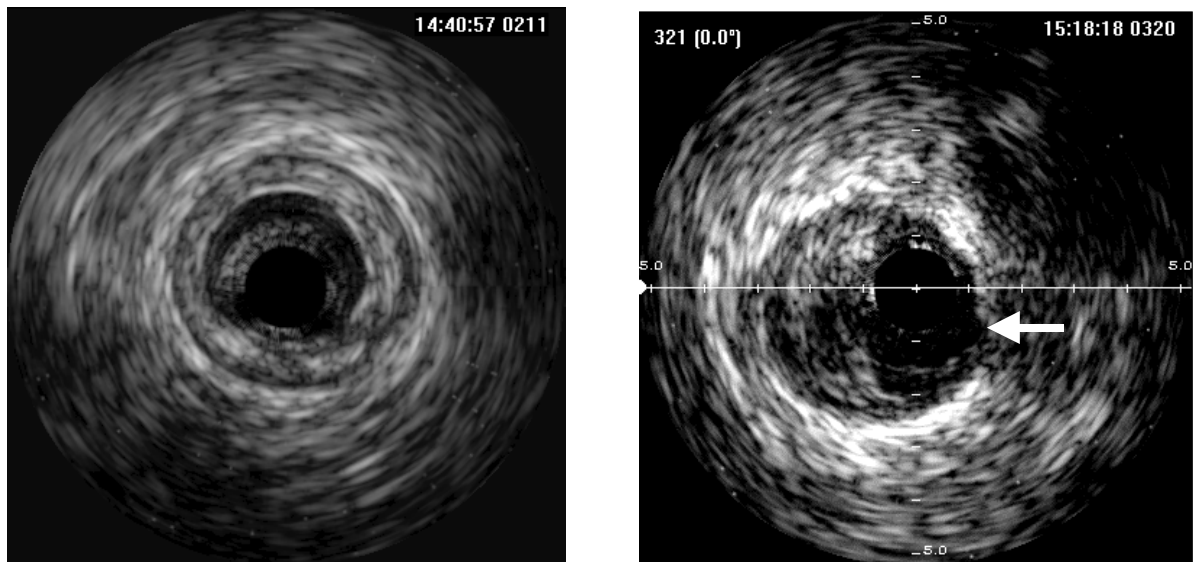


Abbildung 7: Einteilung der Querschnittsausdehnung der Plaque (IVUS). Im linken Bild ist ein zirkumferentieller Plaque mit Befall des gesamten Gefäßquerschnitts zusehen. Das rechte Bild zeigt einen exzentrischen, nicht zirkumferentiellen Plaque mit intakter Gefäßwand (<-).

Intrakoronare Verkalkung

Intrakoronare Verkalkungen sind mittels IVUS mit hoher Zuverlässigkeit zu diagnostizieren (118). Eine Verkalkung ist an einem hyperreflektivem Echomuster mit Schallauslöschung zu erkennen (Abb.8)

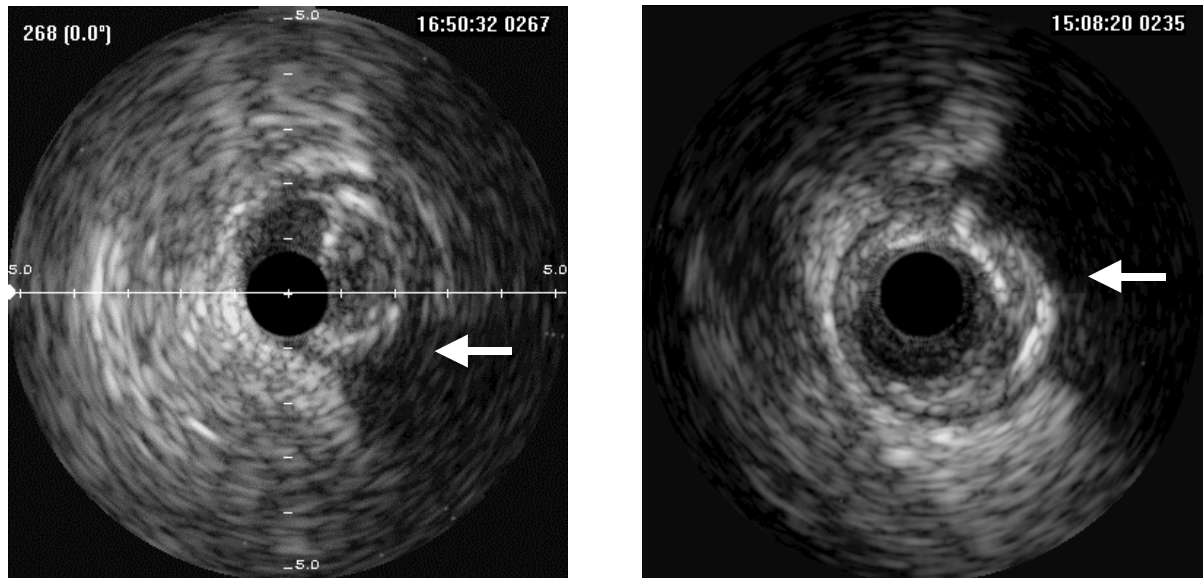


Abbildung 8: Darstellung von intrakoronarem Kalk (IVUS). Links findet sich ein nicht-zirkumferentieller Plaque mit fokal hyperreflektivem Echomuster und Schallauslöschung von 4.00 bis 5.00 Uhr(-) als Hinweis auf intrakoronare Plaqueverkalkung. Zum Vergleich findet sich rechts ein zirkumferentieller, ebenfalls an der Plaquebasis von 1.00 bis 4.00 Uhr verkalkter Plaque.

Spontane Plaqueruptur und intrakoronare Thromben

Plaquerupturen sind fundamentaler Bestandteil bei der Progenie der koronaren Herzerkrankung und der Entstehung akuter Koronarsyndrome (16). Die Diagnose spontaner Plaquerupturen mittels IVUS erfolgte in Anlehnung an Ge et al. (119). Zeigte sich im Plaquebereich eine echofreie Zone mit Verbindung zum Innenlumen, so ist vom Vorliegen einer spontanen Plaqueruptur ausgegangen worden (Abb.9a).

Der Nachweis intrakoronarer Thromben mittels IVUS ist problematisch, da Thromben eine ähnliche Echogenität aufweisen wie lipidreiche Plaques (120). Weiterhin ist die Echogenität von Thromben abhängig von ihrer Zusammensetzung (121). Die derzeitige Goldstandard-Methode ist die technisch aufwendige, intrakoronare Angioskopie (22), die in unserem Patientengut nicht angewandt wurde. Daher wurde für die Suche nach intrakoronaren Thromben indirekte IVUS-Kriterien, die von unserer Arbeitsgruppe an Patienten mit akutem Myokardinfarkt erarbeitet wurden, angewandt (23,122).

Indirekte Kriterien zum Thrombennachweis (Abb.9b):

- Mobile, echoarme, intraluminale Struktur
- Negativ-Abdruck des IVUS-Katheters
- Verschwinden des intraluminalen, echoarmen Materials nach PTCA

Abb. 9a Spontane Plaqueruptur

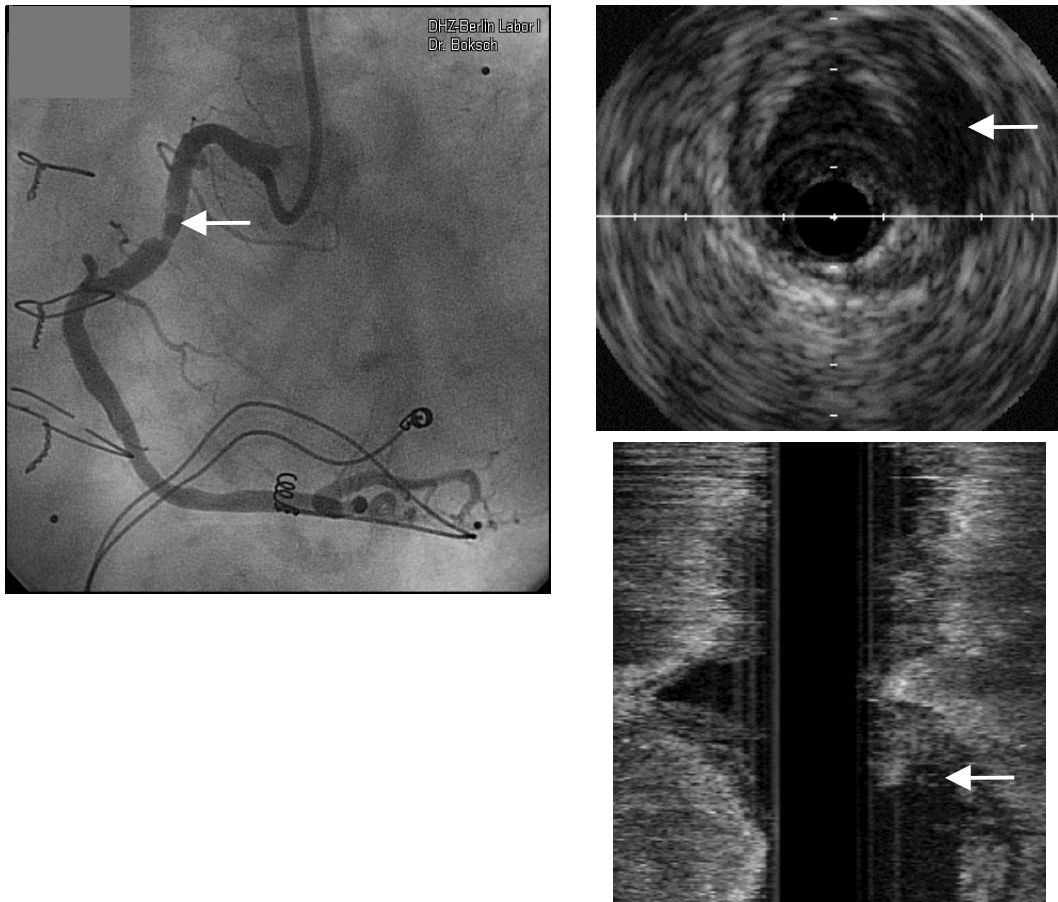


Abb.9b: Intrakoronare Thromben

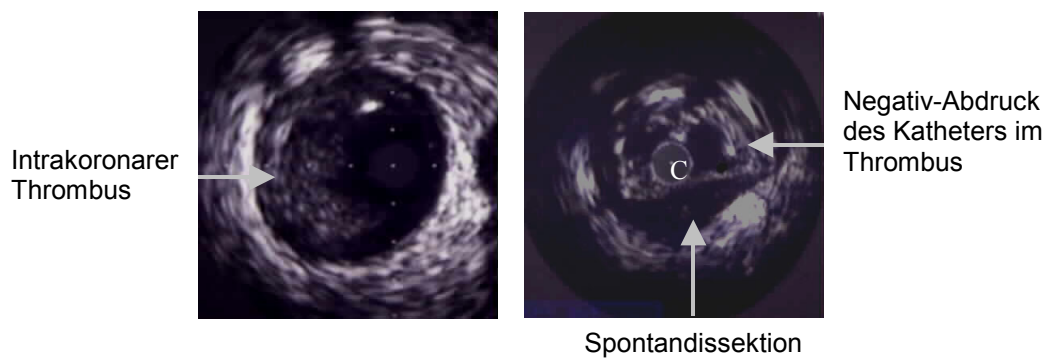


Abbildung 9: a) Spontane Plaqueruptur bei einer Patientin 7 Jahre nach HTX. Das Koronarangiogramm (oben) zeigt im Bereich des RCA (Segment 2) zwei membranöse, nicht-flußrelevante Strukturen (-). Im IVUS (rechts oben) zeigt sich bei diffuser Plaquebildung in dieser Region ein echoarmer, exzentrischer Plaque mit einer spontanen Plaqueruptur bei 3.00 Uhr. (rechts unten). b) Intrakoronare Thromben bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Links findet sich eine wandständige, echoarme, intraluminale Raumforderung. Rechts Darstellung einer zirkulären Spontandissektion mit intraluminalen Thrombus und Negativ-Abdruck des IVUS-Katheters.

II. Interventionelle Gruppe

In jedem Interventionssegment wurden folgende ein- und zweidimensionalen Koronargefäßparameter bestimmt (Abb.10). Die Messung für die einzelnen Parameter erfolgte nach den oben erwähnten Vorschriften.

Referenzsegment (~10 mm prästenotisch und poststenotisch)

Im proximalen und distalen Referenzsegment wurde vor Intervention und nach Stentimplantation der minimale Lumendiameter (MLD_{Ref}), in derselben Querschnittlinie der Gefäßdiameter (VD_{Ref}), die Lumenfläche (LA_{Ref}) und die Gefäßfläche (VA_{Ref}) gemessen.

Stenose

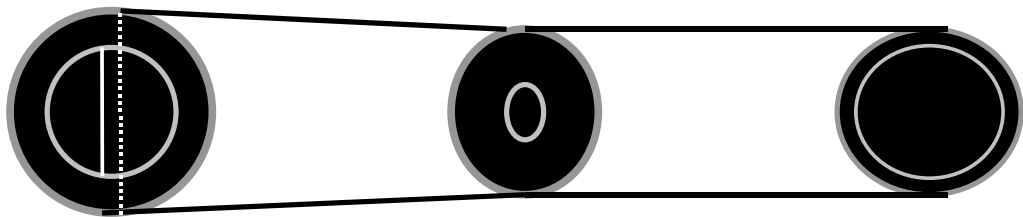
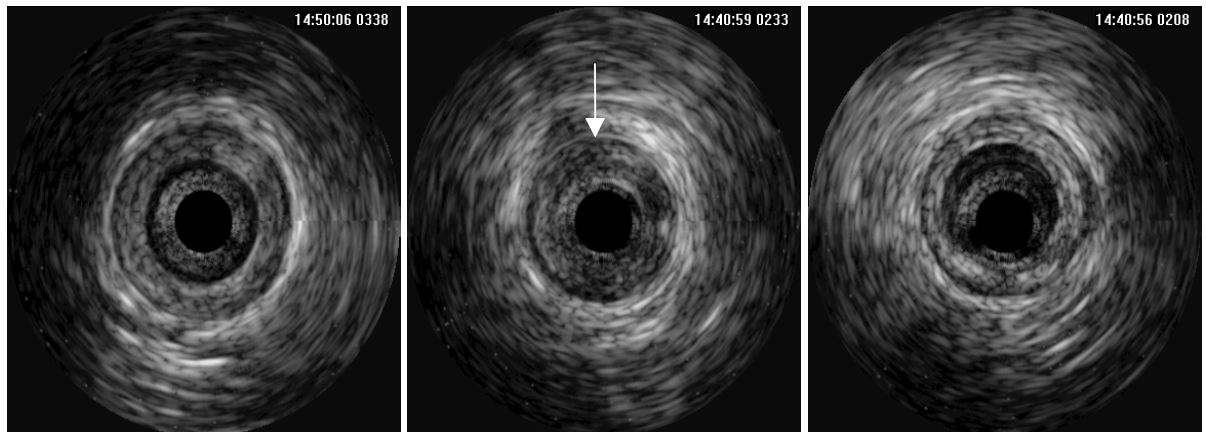
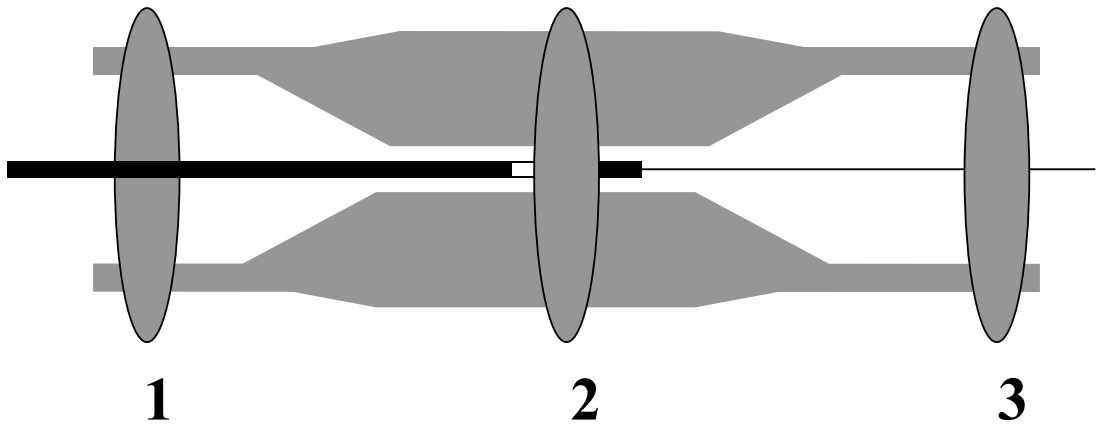
Im Stenosebereich wurde an der jeweils engsten Stelle vor Intervention, nach PTCA und nach koronarer Stentimplantation der minimale Lumendiameter (MLD_{st}), in derselben Querschnittlinie der Gefäßdiameter (VD_{st}), die Lumenfläche (LA_{st}) und die Gefäßfläche (VA_{st}) gemessen. Im Falle, daß der IVUS-Katheter vollständig von Plaquematerial umschlossen war, wurde die Parameter wie folgt als fixe Werte aus den IVUS-Katheterabmessungen geschätzt. Bei einem Durchmesser von 3-3,4 French, respektive ca. 1,2 mm, galt ein Radius von 0,6 mm.

Lumendiameter: 1,2 mm -> Lumenfläche: $(0,6\text{mm})^2 \times \pi = 1,13 \text{ mm}^2$

Nach Stentimplantation wurde zusätzlich der Symmetrieindex des Stents an der engsten Stelle wie folgt bestimmt.

$$STENT_{sym} = LD_{min}/LD_{max} (0-1)$$

Desweiteren erfolgte die Messung der Lumen-/Gefäßdiameter und der Lumen-/Gefäßfläche am proximalen und distalen Stentende bestimmt (Abb.11).



VA 12,2mm²
LA 7,4mm²

VA 10,9mm²
LA 3,2mm²

VA 11,3mm²
LA 7,3mm²

Abbildung 10: Präinterventionelle Stenosequantifizierung (IVUS). Die Parameter Lumendiameter/Lumenfläche, Gefäßdiameter/Gefäßfläche sind jeweils im Stenosebereich (engste Stelle) und im proximalen respektive distalen Referenzsegment gemessen worden. Auffallend das negative Plaqueremodelling im Stenosebereich (->).

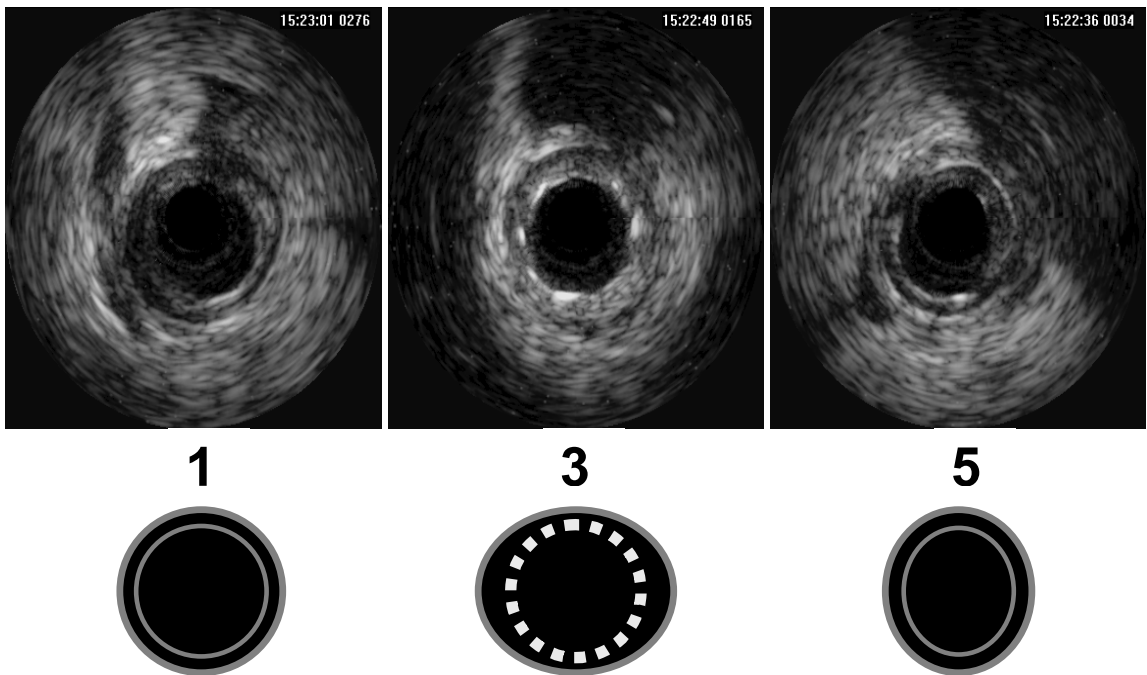
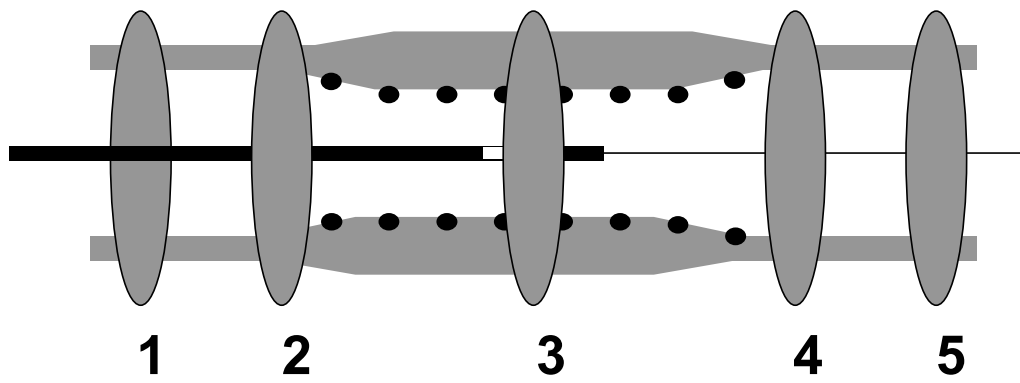


Abbildung 11: Postinterventionelle Stenosequantifizierung (IVUS). Die Parameter Lumendiameter/Lumenfläche, Gefäßdiameter/Gefäßfläche sind jeweils im Stenosebereich (engste Stelle,3), am Stenoseingang/Stenoseausgang (2,4) und im proximalen (1) respektive distalen Referenzsegment (5) gemessen worden.

2.4 PTCA und koronare Stentimplantation

Nach Legen des Führungskatheters, Platzierung des Führungsdrahtes in der Peripherie des Zielgefäßes und präinterventioneller IVUS-Darstellung der Stenose einschließlich morphometrischer Messung des proximalen Referenzsegmentes erfolgte zunächst die Vordilatation der Stenose mittels konventioneller Ballondilatation (PTCA). Die Ballongröße zur Vordilatation konnte vom Untersucher frei bestimmt werden. Es wurde folgender Ballonkatheter verwendet: ACS RX Gemini (Guidant Corp., U.S.A.). Die maximale Ballongröße lag zwischen 2,0 und 4,0mm, die Ballonlänge zwischen 15 und 30mm und der max. Inflationsdruck zwischen 5 und 10 atm. Nach erfolgreicher Vordilatation und erneuter IVUS-Untersuchung zur Dokumentation des Dilatationsergebnisses wurde der koronare Stent implantiert. Es wurden ausschließlich auf den Ballon vormontierte Stents verwendet: ACS RX Multi-Link™, ACS RX Multi-Link Duet™, ACS RX Multi-Link Tristar™ (Guidant, U.S.A.). Nach angiographisch erfolgreicher Stentimplantation einschließlich abschließender IVUS-Kontrolle wurde der Patient auf eine Überwachungsstation verlegt. Die oral-medikamentöse thrombozytenaggregationshemmende Nachbehandlung bestand aus Acetylsalicylsäure 100mg/die und einem Thienopyridin [500 mg Ticlopidine/die (Tiklyd®) oder 75mg Clopidogrel (Plavix®)] für 4-6 Wochen nach Stentimplantation. Im Fall der Gabe von Clopidogrel wurde unmittelbar nach Ende der Koronarintervention 300mg der Substanz zum Erreichen einer unmittelbaren maximalen Blockade der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation gegeben. Alle Patienten wurden routinemäßig nach 6 bis 8 Monaten kontrollkoronarangiographiert.

2.5 Statistik

Kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Gruppenunterschiede sind für kontinuierliche Variablen mittels t-Test und für kategoriale Variablen mittels χ^2 -Test und Kontingenztafeln untersucht worden. Die Übereinstimmung zwischen quantitativen Untersuchungen ist mittels linearer Regressionsanalyse und nach Bland-Altman (116) untersucht worden. Eine multiple, logistische Regressionsanalyse unter Einschluß eines automatischen, unabhängigen stufenweisen Selektionsalgorithmus ist zur Identifizierung unabhängiger Risikofaktoren einer diffusen Plaquebildung verwendet worden. Ein p-Wert $<0,05$ ist für alle statistischen Tests als signifikant gewertet worden. Die Überlebenskurven nach Stentimplantation wurden nach Kaplan-Meier bestimmt. Als Statistik-Software wurde SPSS Version 9.0 und GB-STAT Version 6,5 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 *Diagnostik der TVP mittels IVUS*

3.1.1 *Reproduzierbarkeit intravaskulärer Ultraschallmessungen von Koronargefäßen*

Da die Auswertung quantitativer IVUS-Daten den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit darstellen sind zunächst die Reproduzierbarkeit von ein- und zweidimensionalen IVUS-Messungen an identischen Gefäßquerschnitten bei 104 ausgewählten Patienten der diagnostischen Gruppe mittels linearer Regressionsanalyse und nach Bland-Altman untersucht worden. Zunächst wurde die Übereinstimmung zwischen wiederholten Messungen eines identischen Gefäßquerschnittes durch einen Untersucher (Intra-Observer-Korrelation) bestimmt. Für alle eindimensionalen, linearen Gefäßdiameter (Lumendiameter, Gefäßdiameter und max. Plaquedicke) lag der Pearssons'sche Korrelationskoeffizient bei $r=0.99$, für die zweidimensionalen Gefäßflächenbestimmungen Lumenfläche, Gefäßfläche und die Plauefläche zwischen 0.98 und 0.99. Die Übereinstimmung zwischen zwei unabhängigen Untersuchern (Inter-Observer-Korrelation) bei der Auswertung eines identischen Gefäßquerschnittes lag für eindimensionale Gefäßdiameter zwischen 0,93 (maximale Plaquedicke) und 0,95 (Lumen- und Gefäßdiameter), für zweidimensionale Parameter zwischen 0,87 (Plauefläche) und 0,98 (Gefäßfläche). Besondere Aufmerksamkeit wurde in der Arbeit der Übereinstimmung zwischen wiederholten Messungen eines identischen Gefäßquerschnittes zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch einen Untersucher (Reliabilität) gewidmet. Die Regressionsgraden und die Bland-Altman-Plots für wiederholte Messungen sind in Abb.12-17 für alle linearen (Abb.12-15) und zweidimensionalen Gefäßparameter (Abb.16-18) dargestellt. Die Korrelation liegt für die wiederholte Messung

eindimensionaler Koronargefäßparameter zwischen $r=0,91$ und $r=0,96$ ($r=0,91$ für LD und VD, $r=0,96$ für PD_{max}). Die Wiederholbarkeit ist tendenziell etwas schlechter für zweidimensionale Parameter von $r=0,93$ bis $r=0,97$ ($r=0,93$ für LA, $r=0,94$ für PA und $r=0,97$ für VA). Die mittleren Differenzen zwischen zwei Messungen liegen für eindimensionale Parameter zwischen 0.0 und 0.04 mm mit Standardabweichungen zwischen 0,13 und 0,34 mm. Für die zweidimensionalen Messungen betragen die mittleren Differenzen zwischen 0,09 und 0,16 mm² mit Standardabweichungen zwischen 1,53 und 1,75 mm².

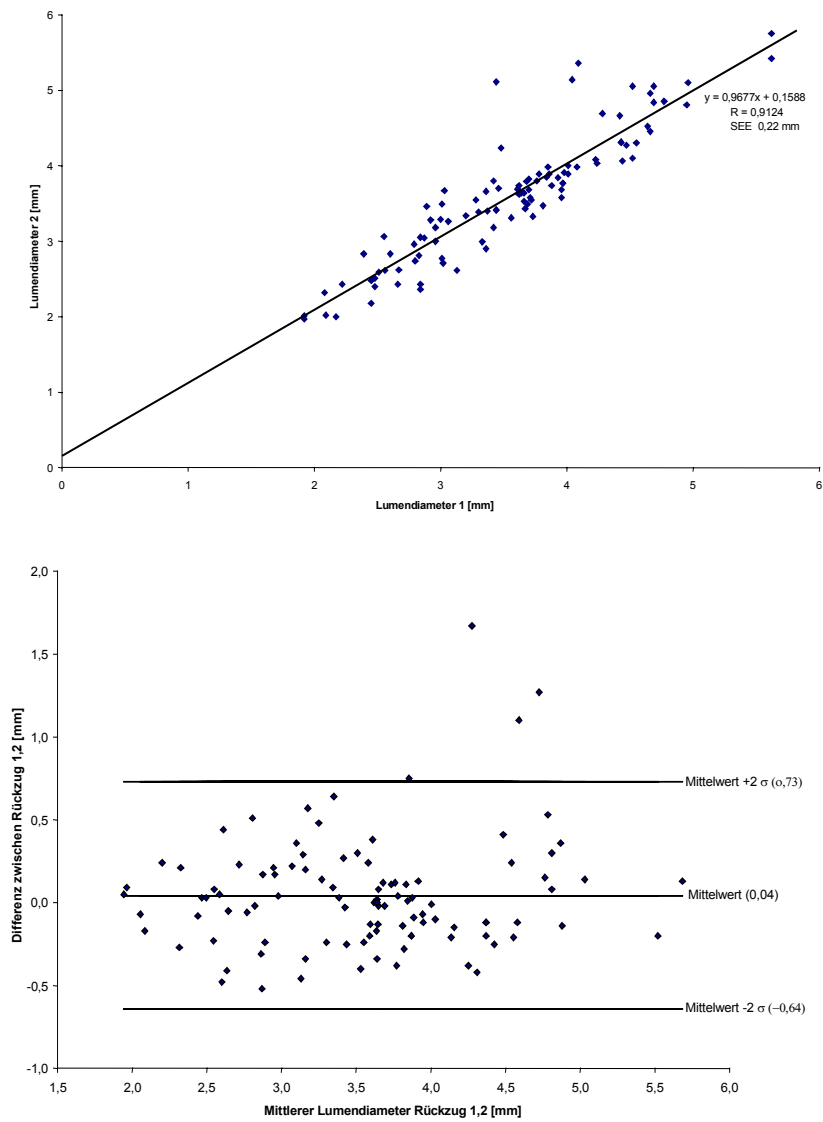


Abbildung 12: Übereinstimmung zwischen seriellen Lumendiametermessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

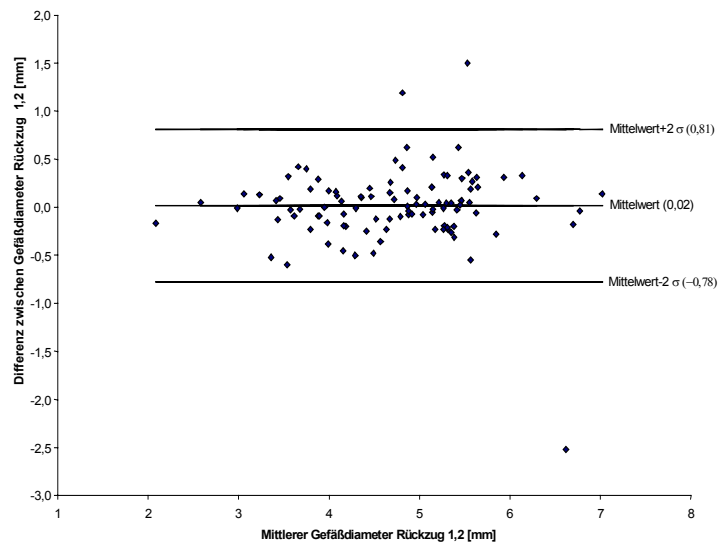
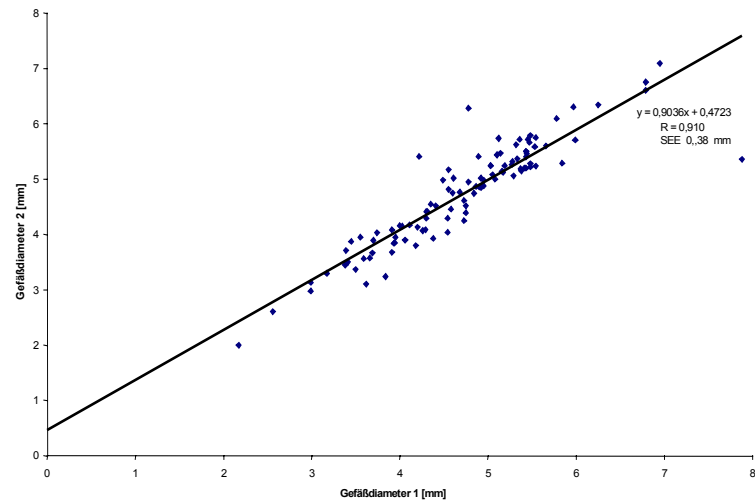


Abbildung 13: Übereinstimmung zwischen seriellen Gefäßdiameternmessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

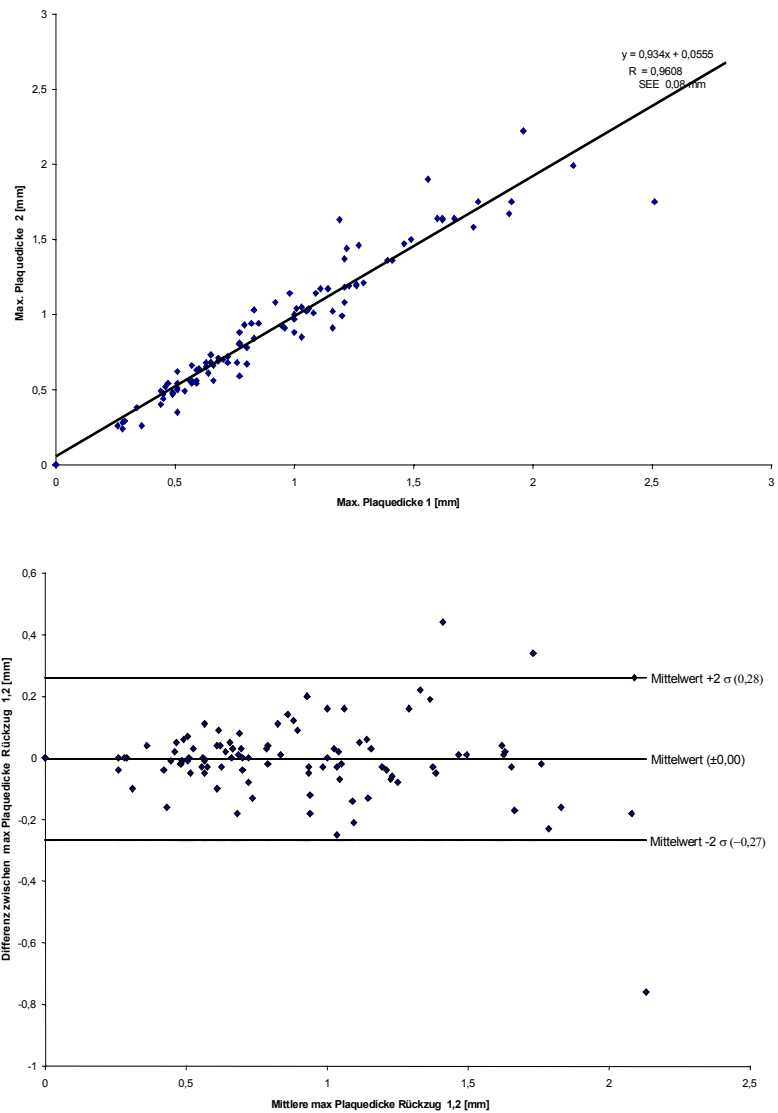


Abbildung 14: Übereinstimmung zwischen seriellen, maximalen Plaquedickenmessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

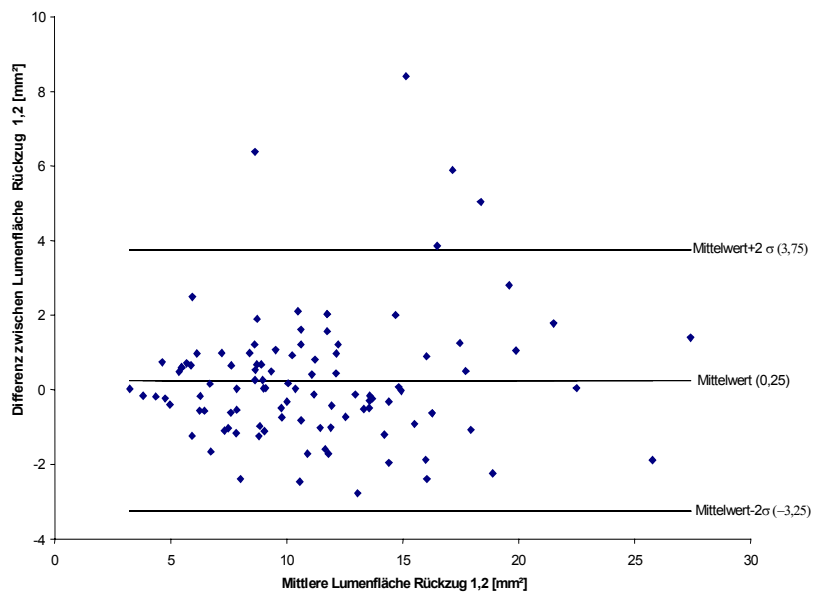
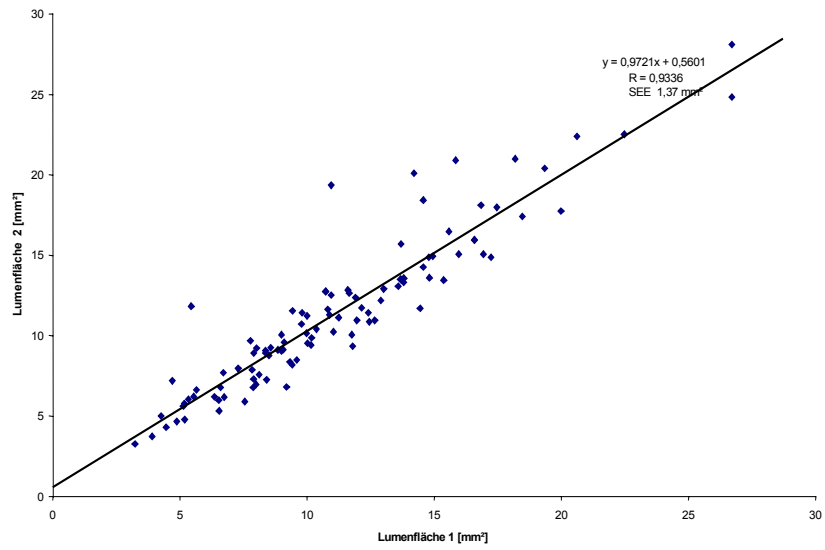


Abbildung 15: Übereinstimmung zwischen seriellen Lumenflächenmessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

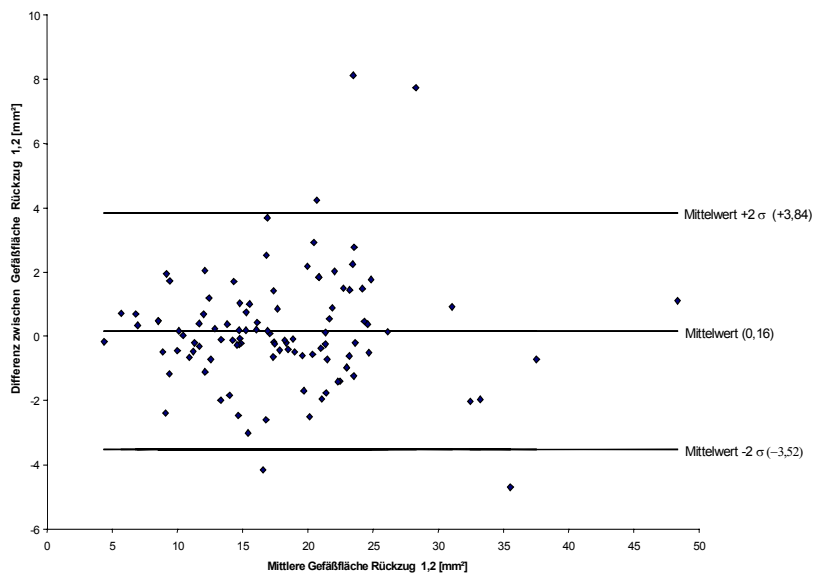
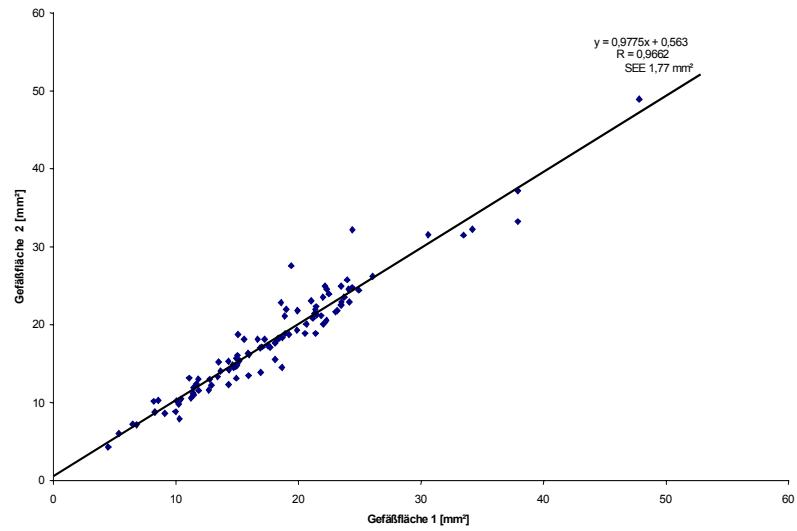


Abbildung 16: Übereinstimmung zwischen seriellen Gefäßflächenmessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

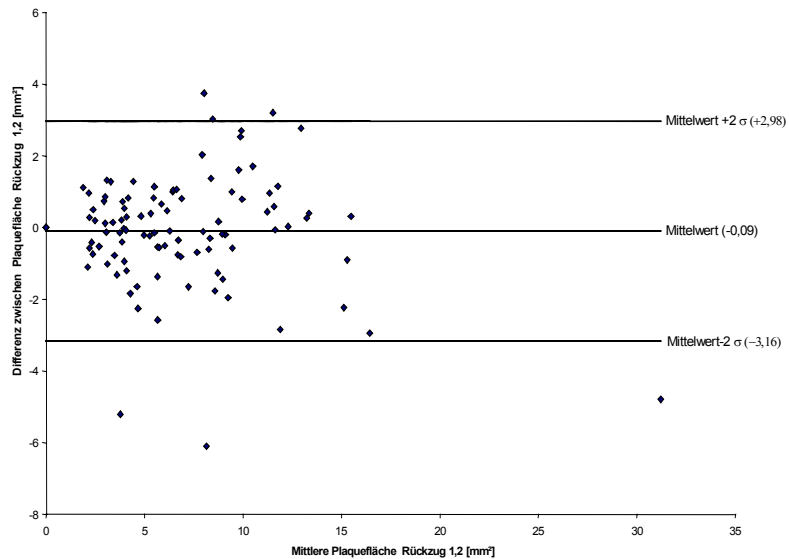
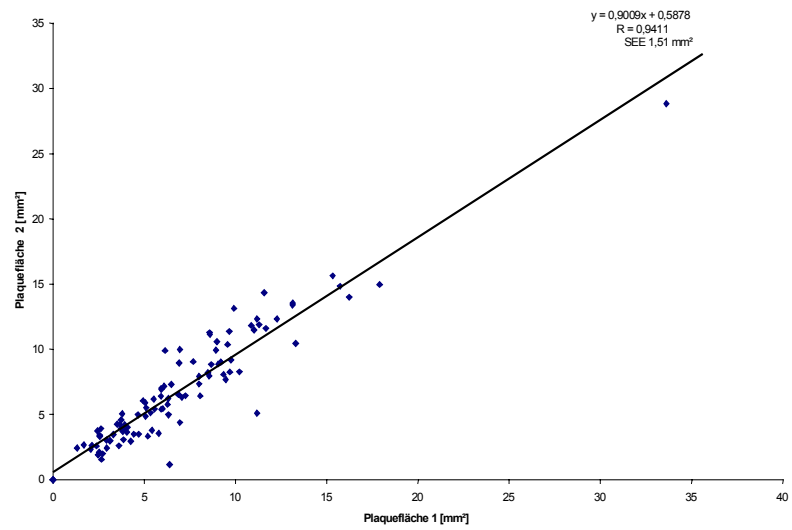


Abbildung 17: Übereinstimmung zwischen seriellen Plaqueflächenmessungen identischer Koronargefäßquerschnitte (IVUS). Lineare Regressionsanalyse (oben) und Bland-Altman Plot (unten).

3.1.2 Früherkennung der Transplantatvaskulopathie (TVP)

Bei 321 von 334 Patienten (96,1%) gelang die erfolgreiche Platzierung des IVUS-Katheters in der Peripherie der LAD. Die Ursache für das Nichterreichen der LAD-Peripherie war ausschließlich eine kurviger Gefäßverlauf, der die problemlose Passage des Katheters verhinderte. Aggressive Versuche, den Katheter in der Peripherie zu platzieren, sind aus Sicherheitsaspekten bei einer rein diagnostischen Untersuchung unterblieben. Nur die 321 erfolgreich mit IVUS-untersuchten Patienten bilden das diagnostische Patientenkollektiv. Bei diesem Gesamt-Patientenkollektiv ohne angiographisch Nachweis von Diameterstenosen >25% gelingt ein Nachweis von beginnenden Plaquebildungen durch die IVUS-Untersuchung bei 296 Patienten (92,2%). Teilt man diese beginnenden Plaquebildungen nach der Stanford-Klassifikation für TVP ein, so haben nur 25 Patienten keine Veränderungen (7,8%), 14 (4,4%) max. Plaquebildung der Klasse Stanford I, 17 (5,3%) Plaquebildung der Klasse Stanford II, 20 (6,2%) Plaquebildung der Klasse Stanford III und die Mehrheit von 245 Patienten (76,3%) Plaquebildung der Klasse Stanford IV. Der Mittelwert der im IVUS gemessenen maximalen Plaquedicke liegt bei $1,1 \pm 0,6$ mm. Die relativen Häufigkeiten und Stärken der im IVUS diagnostizierten beginnenden Plaquedicken in Abhängigkeit von der Zeit nach HTX zeigt Abb.18. Bereits im ersten Jahr nach HTX sind bei 85% aller Patienten beginnende Plaquebildungen nachweisbar, mit einer max. Plaquedicke von mehr als 1 mm bei 44% aller Patienten. Bis zum fünften Jahr nach HTX steigen die relativen Häufigkeiten für beginnende Plaquebildungen insgesamt und für max. Plaquedicken über 1 mm signifikant an und erreichen dann ein Plateau.

Die Inzidenz der beginnenden Plaquebildung in den einzelnen Koronarsegmenten verteilt sich wie folgt: Im linkskoronaren Hauptstamm LMCA finden sich bei 190 Patienten (59,2%), in der proximalen LAD bei 265 (82,6%), in der medialen LAD bei

224 (69,8%) und in der distalen LAD bei 112 (34,9%) Patienten beginnende Plauebildungen. Die mittleren Lumendiameter/-flächen (IVUS) und die maximalen Plaue-dicken und -flächen in den einzelnen Koronarsegmenten zeigt Tabelle 2. Die Mittelwerte für im IVUS gemessenen Lumendiameter des linkskoronaren Hauptstammes und der LAD zeigen Normalwerte mit normalen Kalibersprüngen von proximal nach distal. Die größte Plaueelast befindet sich im Bereich der proximalen und medialen LAD, während linkskoronarer Hauptstamm und die distale LAD geringer betroffen sind.

Tabelle 2: Lumen- und Plaueabmessungen in Abhängigkeit vom Koronarsegment

	LDmin [mm]	Lumenfläche [mm ²]	PD _{max.} [mm]	Plauefläche [mm ²]
LMCA	4.5±1.1	18.7±6.5	0.6±0.5	4.1±4.7
LAD-6	3.4±1.0	10.7±4.3	0.9±0.5	5.1±4.2
LAD-7	3.0±0.9	8.2±3.8	0.8±0.6	4.4±4.1
LAD-8	2.6±0,9	6.3±3.5	0.3±0.4	1.5±2.6

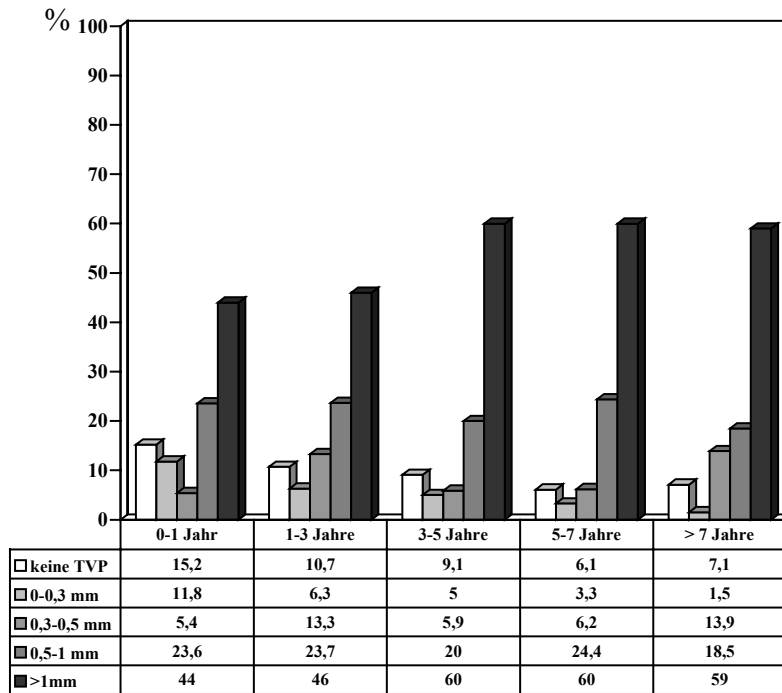


Abbildung 18: Relative Häufigkeiten (in%) der unterschiedlichen maximalen Plaquadicken in Abhängigkeit von der Transplantationszeit.

3.1.3 Longitudinale PlaquerVerteilung

Von 296 Patienten mit beginnender Plaquerbildung nach HTX haben 65 Patienten (22%) lediglich einen, fokalen Plaquer in einem einzigen Koronarsegment von LMCA und LAD. 77 Patienten (26%) haben mehrere, voneinander separierte, Plaques in einem oder mehreren Koronarsegmenten (polyfokale Plaquerbildung). Den insgesamt 142 Patienten (48%) mit fokal/polyfokaler Plaquerbildung stehen 154 Patienten mit diffuser Plaquerbildung gegenüber (52%), die einen kontinuierlichen Plaquerbefall von mehr als einem Koronarsegment aufweisen. Bei den 154 Patienten mit diffuser Plaquerbildung waren zwei Koronarsegmente bei 57 (37%), drei Koronarsegmente bei 27 (17,5%) und alle untersuchten Koronarsegmente von LMCA und LAD bei 70 Patienten (45,5%) betroffen. Im Vergleich dazu fand sich bei den 142 Patienten mit fokal/polyfokaler Plaquerbildung nur ein befallenes Segment bei 65 (45,8%), zwei bei 52 (36,6%), drei bei 14 (9,9%) und der Befall aller Segmente bei lediglich 11 Patienten (7,8%). Der Mittelwert der maximalen Stanford

Klasse lag bei Patienten mit diffuser Plaquebildung mit $3,8 \pm 0,4$ versus $3,4 \pm 1,3$ signifikant höher ($p < 0,01$) als bei Patienten mit fokal/polyfokaler Plaquebildung. Gleiches gilt für die Mittelwerte der maximalen Plaquedicken mit $1,0 \pm 0,5$ mm bei fokal/polyfokaler versus $1,3 \pm 0,5$ mm bei diffuser Plaquebildung ($p < 0,01$). Eine diffuse Plaquebildung war fast ausschließlich mit einer zirkumferentiellen Plaquebildung assoziiert (95,5%), während bei fokal/polyfokaler Plaque lediglich eine Tendenz zu einer Häufung nicht-zirkumferentieller Plaquebildung (65,5%) nachweisbar war (Tabelle 3).

Tabelle 3: Assoziation zwischen longitudinaler und circumferentieller Plaqueausdehnung

	Fokal/polyfokale Plaque	Diffuse Plaque	
Zirkumferentielle Plaque	49	147	196
Nicht-zirkumferentielle Plaque	93	7	100
	142	154	296

Bei der relativen Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Koronarsegmente findet sich in beiden Gruppen ein Gradient von proximal nach distal (Abb.19). Bei fokal/polyfokaler Plaquebildung ist dieser Gradient am deutlichsten. Die proximale LAD ist mit 88% der Patienten am häufigsten betroffen während die distale LAD nur in 17,6% Plaquebefall zeigt. Patienten mit diffuser Plaquebildung haben ein nahezu gleichhäufigen Befall der proximalen (89,6%) und medialen LAD (90,3%) gefolgt vom LMCA (81,2%), während die distale LAD bei 44,1% frei von Plaquebildung ist. Die max. Plaquelast ist in allen Koronarsegmenten signifikant stärker bei diffuser Plaquebildung als bei fokaler/polyfokaler Plaquebildung. Wie schon bei der relativen Häufigkeitsverteilung, zeigt auch die Verteilung der mittleren Plaquelast einen proximal-distalen Gradienten (Abb.20). Patienten mit fokal/polyfokaler Plaquebildung haben im Bereich der proximalen LAD eine max. Intima-Index von 30,1% im Mittel, während dieser Wert in der distalen LAD nur 4,6% beträgt. Der LMCA als proximalstes untersuchtes Koronarsegment bildet eine Ausnahme mit 10,1%. Ein identischer Trend findet sich bei diffuser Plaquebildung. Wie bei fokal/polyfokaler Erkrankung ist auch bei diffuser Plaquebildung die proximale LAD mit einem maximalen Intima-Index von 47% im Mittel am stärksten befallen, während die distale LAD mit im Mittel 24,9% eine signifikant geringere Plaquelast verglichen mit dem proximalen und medialen Segment aufweist. Die mittlere Plaquelast des linkskoronare Hauptstamm liegt bei 27%.

Vergleicht man die mittleren Lumendiameter (Abb.21) der einzelnen Koronarsegmente zwischen Patienten mit fokal/polyfokaler und diffuser Plaquebildung, so finden sich bei diffuser Erkrankung signifikant kleinere Lumendiameter in allen untersuchten Koronarsegmenten. In beiden Gruppen zeigen die mittleren Lumendiameter eine stufenweise Abnahme von proximal nach distal und liegen zumindest im unteren Normbereich.

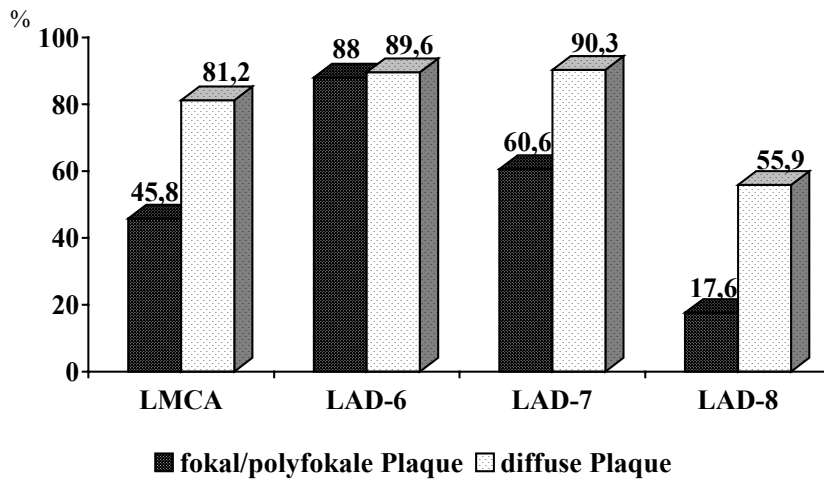


Abbildung 19: Relative Häufigkeiten (%) des Auftretens einer beginnenden Plaquebildung

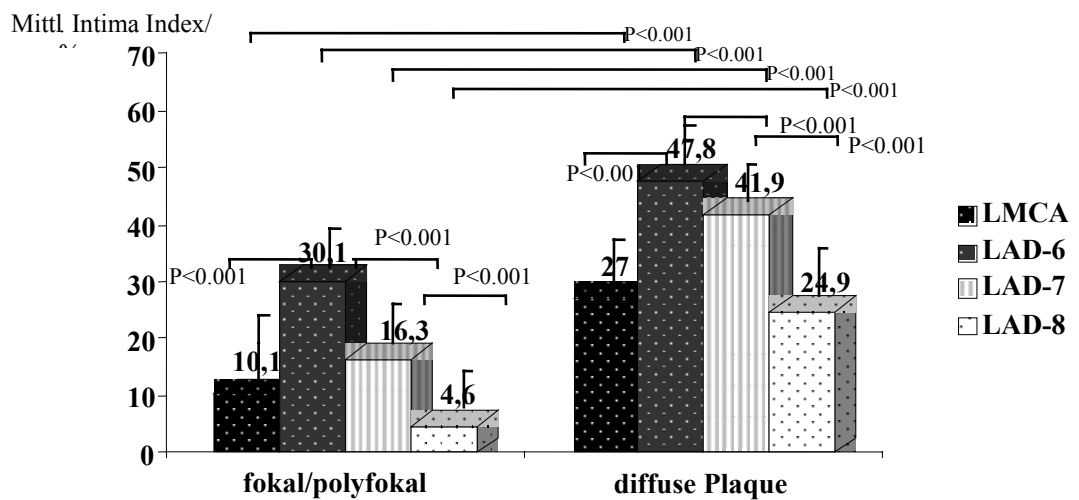


Abbildung 20: Mittlere Plaquelast (max. Intima-Index in %) bei beginnender Plaquebildung in Abhängigkeit vom untersuchten Koronarsegment. Vergleich zwischen fokal/polyfokaler und diffuser Plaquebildung.

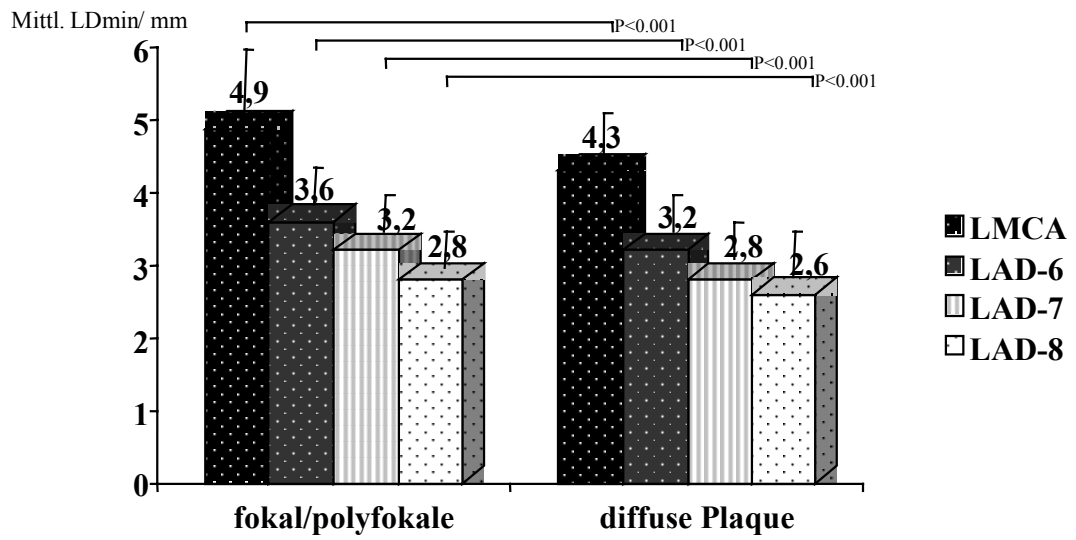


Abbildung 21: Mittlerer LD_{\min} bei beginnender Plaquebildung in Abhängigkeit vom untersuchten Koronarsegment. Vergleich zwischen fokal/polyfokaler und diffuser Plaquebildung.

3.1.4 Inzidenz von fokal/polyfokaler und diffuser TVP im Langzeitverlauf nach HTX

Die relative Häufigkeit der diffusen Plaquebildung steigt mit zunehmendem Zeitintervall zwischen HTX und Untersuchungszeitpunkt (Transplantatalter) signifikant an. Der größte Schritt vollzieht sich im ersten Jahr nach HTX, wo bereits 36% der Patienten eine diffuse Erkrankung im ersten Jahr nach HTX entwickeln. In den darauffolgenden Zeitintervallen steigt die relative Häufigkeit der diffusen Plaquebildung stufenweise signifikant auf einen Wert von 62% nach mehr als sieben Jahren post-HTX an. Da jeder Patient nur entweder als diffus oder fokal/polyfokal klassifiziert wurde und nur relative Häufigkeiten bestimmt wurden, ist entsprechend zum Anstieg der diffusen Erkrankung ein signifikanter Abfall der relativen Häufigkeiten einer fokal/polyfokalen Plaquebildung von 45,5% nach einem Jahr bis auf 30% nach mehr als sieben Jahren post-HTX zu beobachten (Abb.22).

Der Befall der distalen LAD im Langzeitverlauf nach HTX (Abb.23) zeigt einen signifikanten Anstieg der relativen Häufigkeiten mit zunehmender Transplantationszeit in beiden morphologischen Untergruppen. Im ersten Jahr nach HTX haben bereits 25% der Patienten mit diffuser Erkrankung Plaquebildungen in der distalen LAD. Bis zum siebten Jahr nach HTX zeigt sich ein weiterer signifikanter Anstieg bis auf 62,9%. Bei Patienten mit fokal/polyfokaler Erkrankung findet sich in keinem Fall ein Befall des distalen Segmentes nach einem Jahr. Im Verlauf wird aber auch bei 23,1% der fokal/polyfokalen Gruppe ein Befall distaler Gefäße nach mehr als sieben Jahren gefunden.

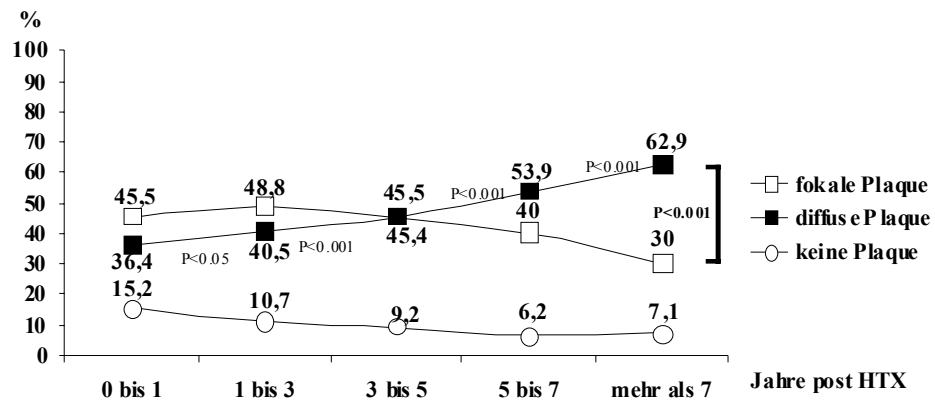


Abbildung 22: Relative Häufigkeiten (%) des Auftretens einer fokal/polyfokalen und einer diffusen Plauebildung im Langzeitverlauf nach HTX.

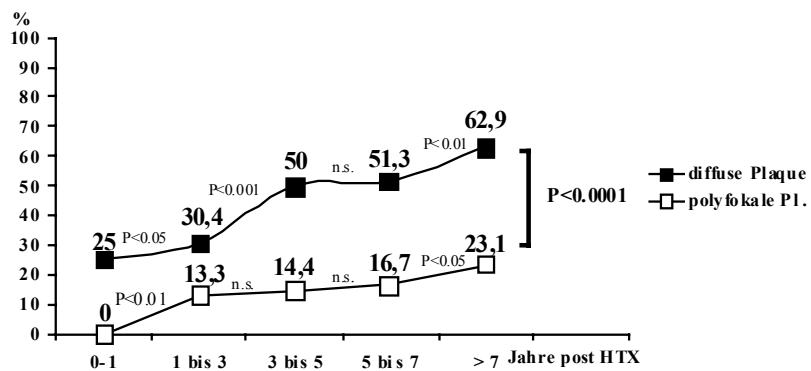


Abbildung 23: Relative Häufigkeiten (%) des Auftretens einer beginnenden Plauebildung in der distalen LAD im Langzeitverlauf nach HTX. Vergleich zwischen polyfokaler und diffuser Plauebildung.

3.1.5 *Klinische und laborchemische Prädiktoren für diffuse Plaquebildung*

Es sind diverse klinische und laborchemische Parameter auf ihren Zusammenhang mit der longitudinalen Ausdehnung der Plaquebildung hin mittels multivariater Regressionsanalyse untersucht worden. Als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer diffusen Plaquebildung fand sich lediglich das männliche Geschlecht des Empfängers ($p < 0,01$). Ferner fand sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer diffusen Erkrankung und der Transplantationszeit ($p < 0,003$) und dem Spenderalter (0,001). Die weiteren Ergebnisse für die restlichen untersuchten klinischen und laborchemischen Parameter ohne signifikante Korrelation zur longitudinalen Plaqueverteilung zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Multivariate Regressionsanalyse: Prädiktion diffuse Plaquebildung

Parameter	p-Wert
<u>Empfänger</u>	
Alter	0,68
Geschlecht (männlich)	0,01*
Anamnestisch Koronare Herzerkrankung	0,23
Ischämiezeit	0,834
Zeit nach HTX	0,003*
Serum-Cholesterin	0,922
Serum-Triglyceride	0,094
Serum-Glucose	0,614
Serum-Kreatinin	0,071
Mittlerer Serum-Cyclosporinspiegel	0,699
Maximaler Serum-Cyclosporinspiegel	0,112
Cytomegalie-Virus IgG+	0,321
<u>Spender</u>	
Alter	0,0001*
Geschlecht [m/w]	0,37

3.2 IVUS-gesteuerte Stentimplantation bei TVP

3.2.1 Prozedurale Parameter

Bei 36 Patienten wurden prospektiv 62 angiographisch, umschriebene Diameterstenosen von mehr als 75% (1,7 Stenosen /Patient) mit 76 elektiven koronaren Stentimplantationen (1,2 Stents/Stenose) behandelt. Das Zielgefäß war die LAD bei 23 Interventionen (37,1%), die LCX bei 13 (21%) und die RCA bei 26 Interventionen (41,9%). Die Verteilung der koronaren Stentimplantationen auf die einzelnen Koronarsegmente zeigt Abbildung 24. Der durchschnittliche Durchmesser des für die Vordilatation verwendeten Ballonkatheters betrug $2,9\pm 0,38$ mm (2,5-3,5mm), die durchschnittliche Länge des Ballons $20,18\pm 2,63$ mm. Es wurde ein maximaler Inflationsdruck von $9,67\pm 3,06$ atm. über $64,26\pm 34,79$ Sekunden verwandt. Der durchschnittliche Stentdurchmesser lag bei $3,16\pm 0,41$ mm (2,5-4 mm). Der maximale Implantationsdruck lag zwischen 8 und 20 atm, im Mittel bei $10,94\pm 2,52$ atm. Die angiographische Erfolgsrate betrug 100%, peri-interventionelle Komplikationen wie akuter Koronargefäßverschluss mit konsekutivem akuten Myokardinfarkt, notfallmäßige koronare Bypassoperation oder Tod traten nicht auf. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit pro Eingriff für die IVUS-gesteuerte Intervention lag einschließlich diagnostischer Herzkatheteruntersuchung bei $13,79\pm 5,19$ Min.(5,1-30,2 Min/Eingriff). Es wurde für die gesamte Prozedur (links- und rechtsventrikuläre Angiographie, diagnostische Koronarangiographie und peri-interventionelle Gefäßdarstellung) im Mittel $206,9\pm 56,3$ ml Kontrastmittel pro Eingriff verwendet.

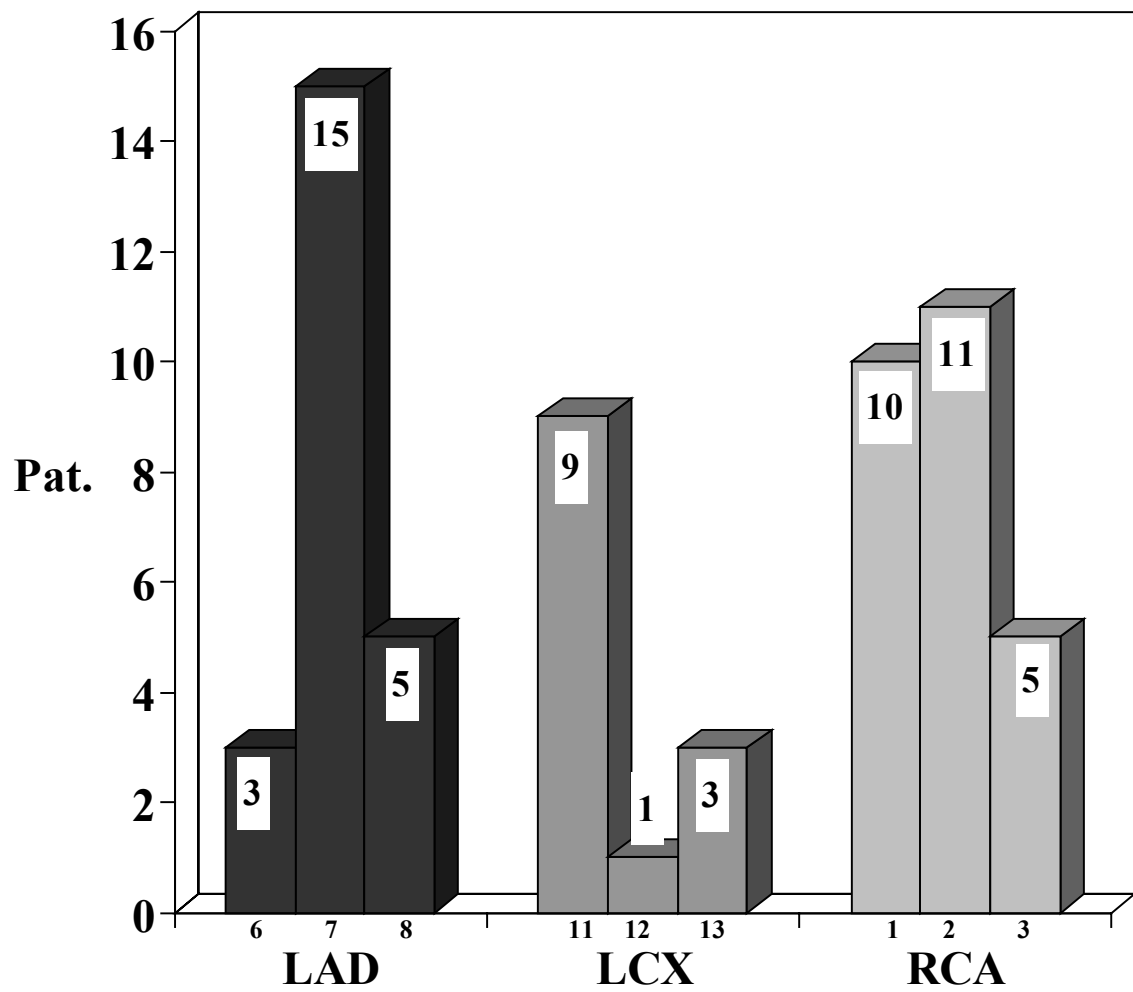


Abbildung 24: Absolute Häufigkeitsverteilung der Zielstenoselokalisation in den einzelnen Koronarsegmenten der LAD, LCX und RCA

3.2.2 Plaquebildung im proximalen und distalen Referenzsegment

Im Referenzsegment proximal der angegangenen Stenose konnte im IVUS bei 56 von 62 Stenosen (90,3%) eine beginnende Plaquebildung unterschiedlichen Ausmaßes dokumentiert werden, im distalen Bereich waren es 54 von 62 Stenosen (87,1%). Während der mittlere minimale Lumendiameter (IVUS) $2,83\pm 0,31$ mm (Gefäßdiameter $3,67\pm 0,59$ mm) proximal der Stenose betrug, lag er im distalen Bereich bei $2,62\pm 0,3$ mm (Gefäßdiameter $3,22\pm 0,54$ mm). Die mittlere Plaquelast (Intima-Index) betrug $27,3\pm 47,3\%$ proximal und $25,9\pm 18\%$ distal der Stenose. Die absolute Häufigkeitsverteilung der Plaquedicken im proximalen Referenzsegment, die die Grundlage für die Berechnung der Stentgröße nach unserem Protokoll bildeten, zeigt Abbildung 25.

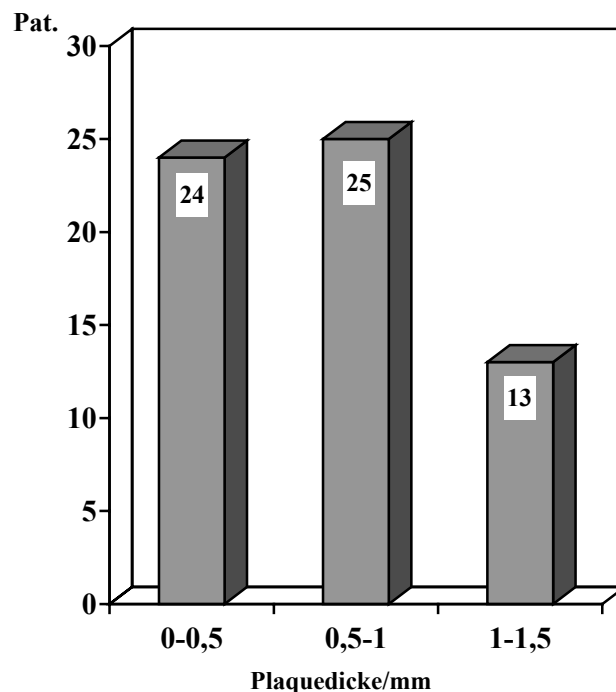


Abbildung 25: Variabilität der proximalen Referenzsegmenterkrankung (Plaquedicke) vor Koronarintervention bei Patienten nach HTX. Absolute Häufigkeitsverteilung der Differenz zwischen Lumen- und Gefäßdurchmesser vor Stentimplantation.

Bei der Plaquemorphologie im Stenosebereich fand sich bei 59/62 Stenosen (95,2%) ein zirkumferenzieller Plaquebefall, nur drei Patienten wiesen eine inkomplette Auskleidung des Gefäßquerschnittes mit Plaque auf (Tabelle 5). Der Plaqueaufbau war bei allen Patienten gemischt mit hypoechogenen und hyperechogenen Anteilen. Fokale Verkalkungen waren im Stenosebereich bei 55 Stenosen (88,7%) vorhanden. Eine diffuse zirkumferentielle Kalkspange fand sich bei keiner Stenose. Lediglich bei 4 Stenosen (6,5%) fand sich im Stenosebereich eine spontane Plaqueruptur. Ein sonographischer Hinweis auf intrakoronare Thromben fand sich bei keiner Stenose.

Tabelle 5: Stenosemorphologie vor Intervention (IVUS)

Plauegeometrie	n=62	%
→ zirkumferentiell	59	95,2
→ nicht-zirkumferentiell	3	4,8
Plauekomposition		
→ nur hypoechogen	0	0
→ nur hyperechogen	0	0
→ gemischt	62	100
Plaueverkalkung	55	88,7
→ fokal	55	88,7
→ diffus	0	0
Spontane Plaqueruptur	4	6,5
Thromben	0	0

Betrachtet man die mittleren Gefäßaußendurchmesser und -flächen im Stenosebereich, so findet sich kein Hinweis auf ein systematisches positives Plaque-Remodeling. Verglichen mit dem prä- und poststenotischen Referenzsegment zeigen die Gefäßaußenparameter im Stenosebereich keine signifikanten Unterschiede. Die kompletten Gefäß- und Lumenparameter für den Stenosebereich und das proximale respektive distale Referenzsegment zeigt Abb.26.

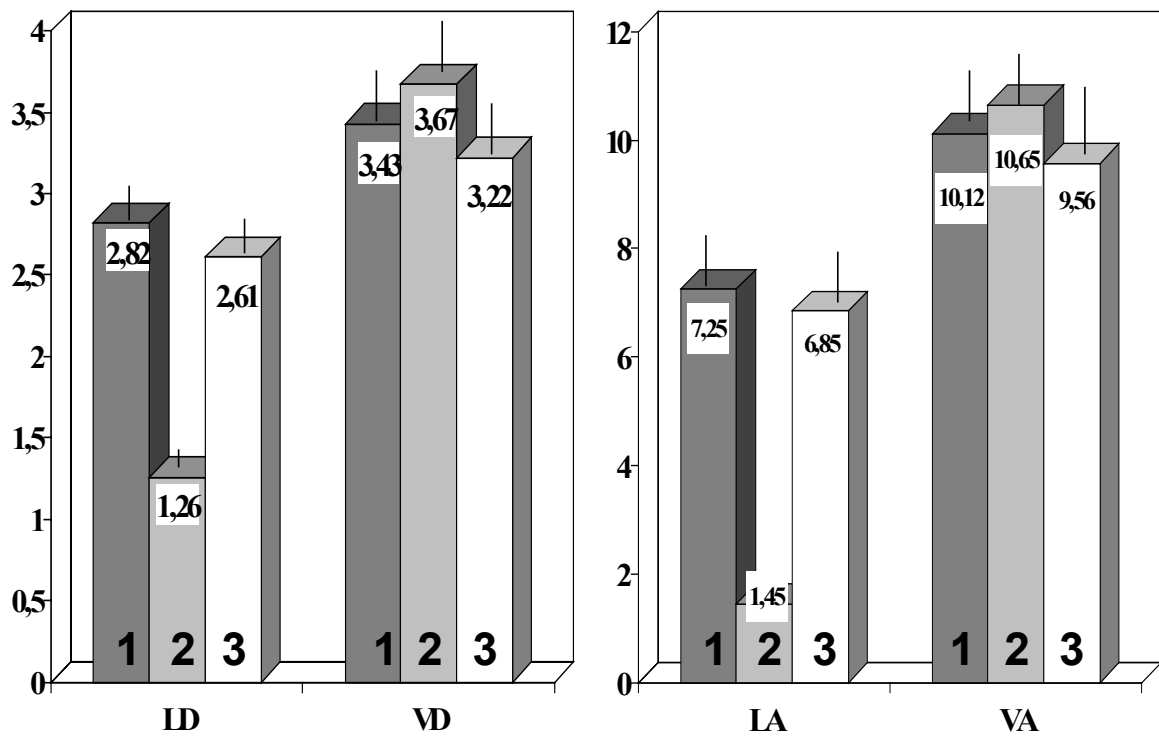
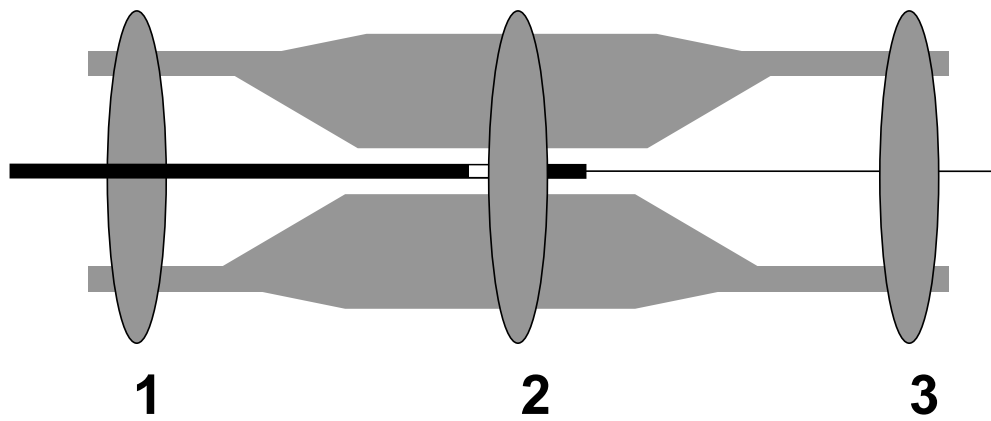


Abbildung 26: Mittelwerte \pm Standardabweichung für den minimalen Lumendiameter (LD), den Gefäßdurchmesser (VD), die Lumenfläche (LA) und die Gefäßfläche (VA) im proximalen (1), distalen (3) Referenzsegment und im Stenosebereich (2).

3.2.3 Akutveränderung von Lumen- und Gefäßdiametern (IVUS) nach PTCA und Stentimplantation

Der mittlere minimale Lumendiameter (MLD) und die minimale Lumenfläche (MLA) im Stenosebereich steigen infolge der PTCA signifikant von $1,26\pm 0,16$ auf $1,95\pm 0,27$ mm (MLA von $1,45\pm 0,26$ auf $4,32\pm 0,4$ mm²) an (Abb.27). Die folgende Hochdruckstentimplantation führt zu einem weiteren signifikanten Anstieg des MLD auf $2,94\pm 0,37$ mm (MLA auf $7,29\pm 1,75$ mm², $p < 0,001$). Die postinterventionell erreichten finalen Koronargefäßabmessungen am Stenteingang, an der engsten Stelle des Stents und an den Stentenden sind im Vergleich zum proximalen und distalen Referenzsegment in Abb.28 graphisch dargestellt. Auch im proximalen Referenzsegment kommt es nach der Stentimplantation zu einer Lumenerweiterung auf 3,1 mm, im distalen Referenzsegment auf 2,9 mm. Auch eine Gefäßwanüberdehnung auf 11,7 mm² ist im Stenosebereich nachweisbar. Im proximalen Referenzsegment findet sich eine Gefäßweiterung auf 12,1 mm² und im distalen auf 11,6 mm² nach Stentimplantation. Die M.U.S.I.C.-Kriterien für eine optimale Stentplatzierung sind bereits nach der ersten Stentplatzierung bei 52 behandelten Stenosen erfüllt (83,4%). Trotz Hochdrucknachdilatation ist diese Rate nur unwesentlich auf 54 Stenosen (87,1%) zu steigern. Ein Beispiel für eine primär erfolgreiche IVUS-gesteuerte Stentimplantation zeigt Abb. 29a und b.

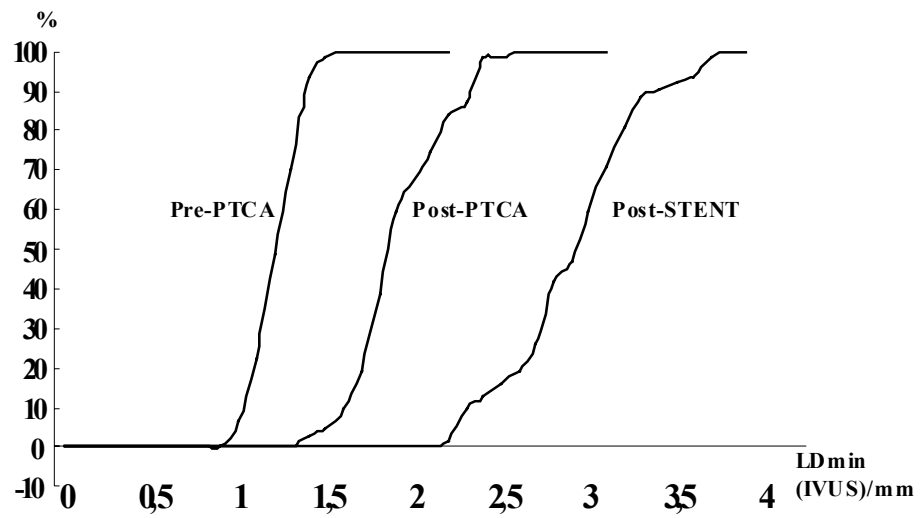
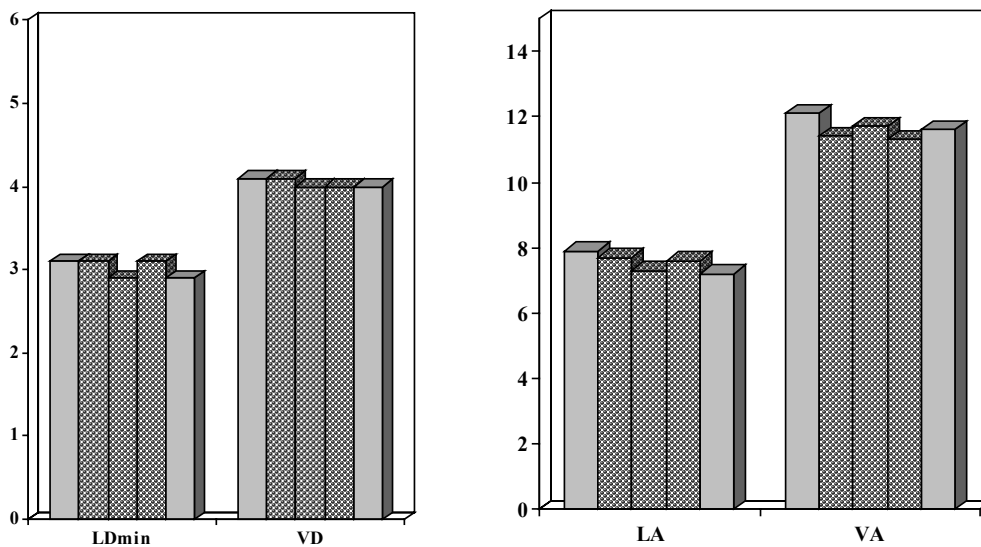
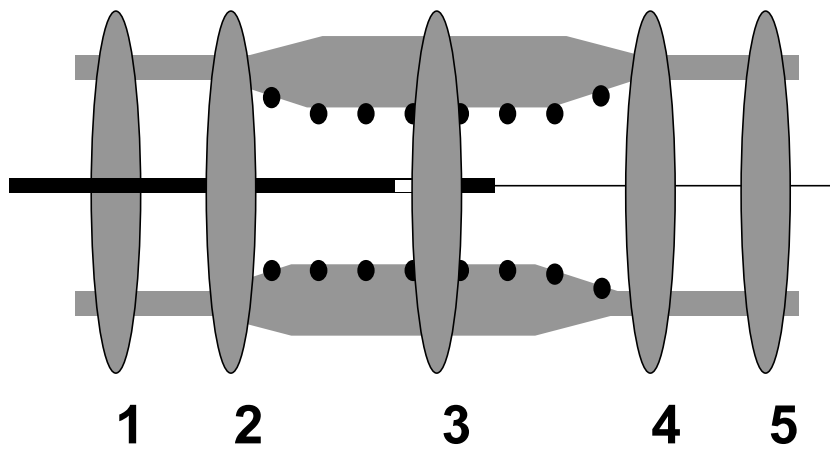


Abbildung 27: Kumulative Häufigkeitsverteilung der mittels IVUS gemessenen, minimalen Lumendiameter im Stenosebereich vor Intervention, nach PTCA und unmittelbar nach Stentimplantation.



	1	2	3	4	5
LD [mm]	3,1±0,7	3,1±0,4	2,9±0,4	3,1±0,4	2,9±0,5
VD [mm]	4,1±0,8	4,1±0,5	4,0±0,6	4,0±0,5	4,0±0,8
LA [mm ²]	7,85±1,2	7,7±1,8	7,3±1,8	7,6±1,8	7,2±1,2
VA [mm ²]	12,1±	11,4±1,6	11,7±1,6	11,3±1,6	11,6±4,9

Abbildung 28: Nach Stentimplantation sind die Lumen- (LD_{min}, LA) und Gefäßabmessungen (VD und VA) des proximalen (1) und distalen (5) Referenzsegmentes aufgelistet. Im Stentbereich sind die entsprechenden Parameter am proximalen (2) und distalen (4) Stentende und an der engsten Stelle des Stents (3) vermessen worden.

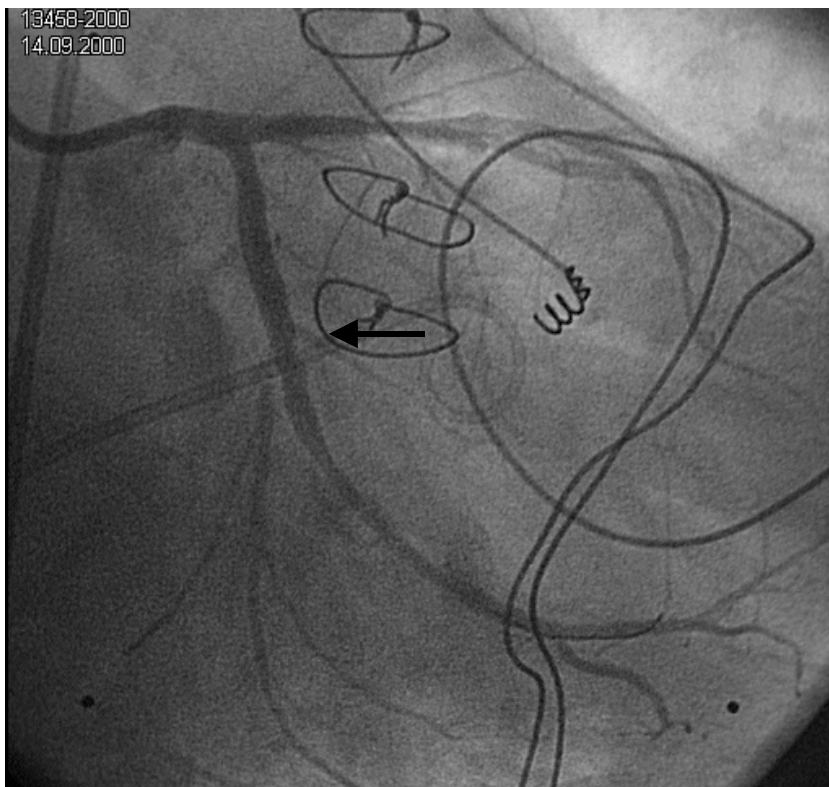
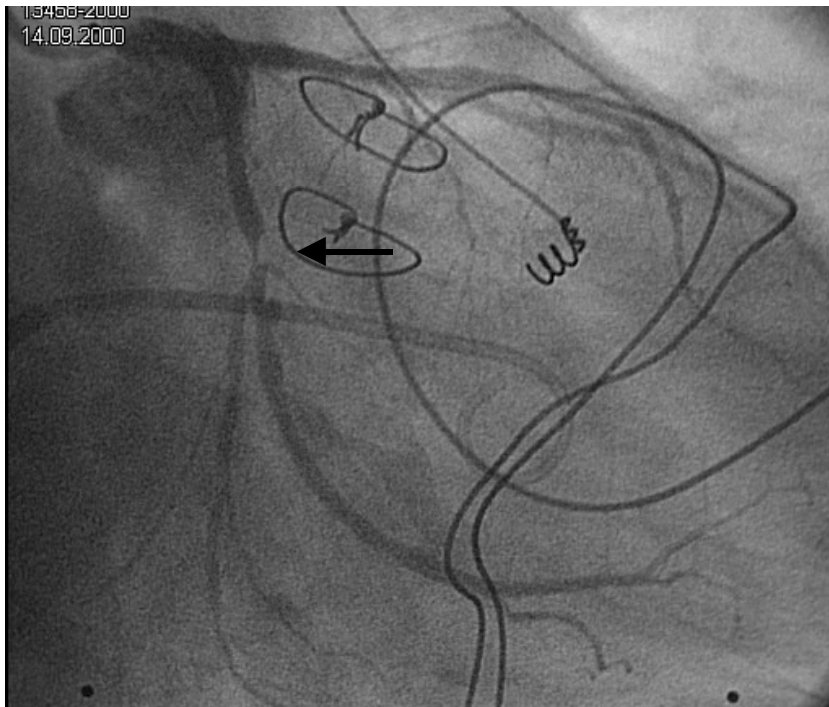


Abbildung 29 a: IVUS-gesteuerte Stentimplantation LCX/M₁ (3.0mm/28mm)nach HTX. Prä-und postinterventionelles Koronarangiogramm (RAO 30°, 20° kaudal)

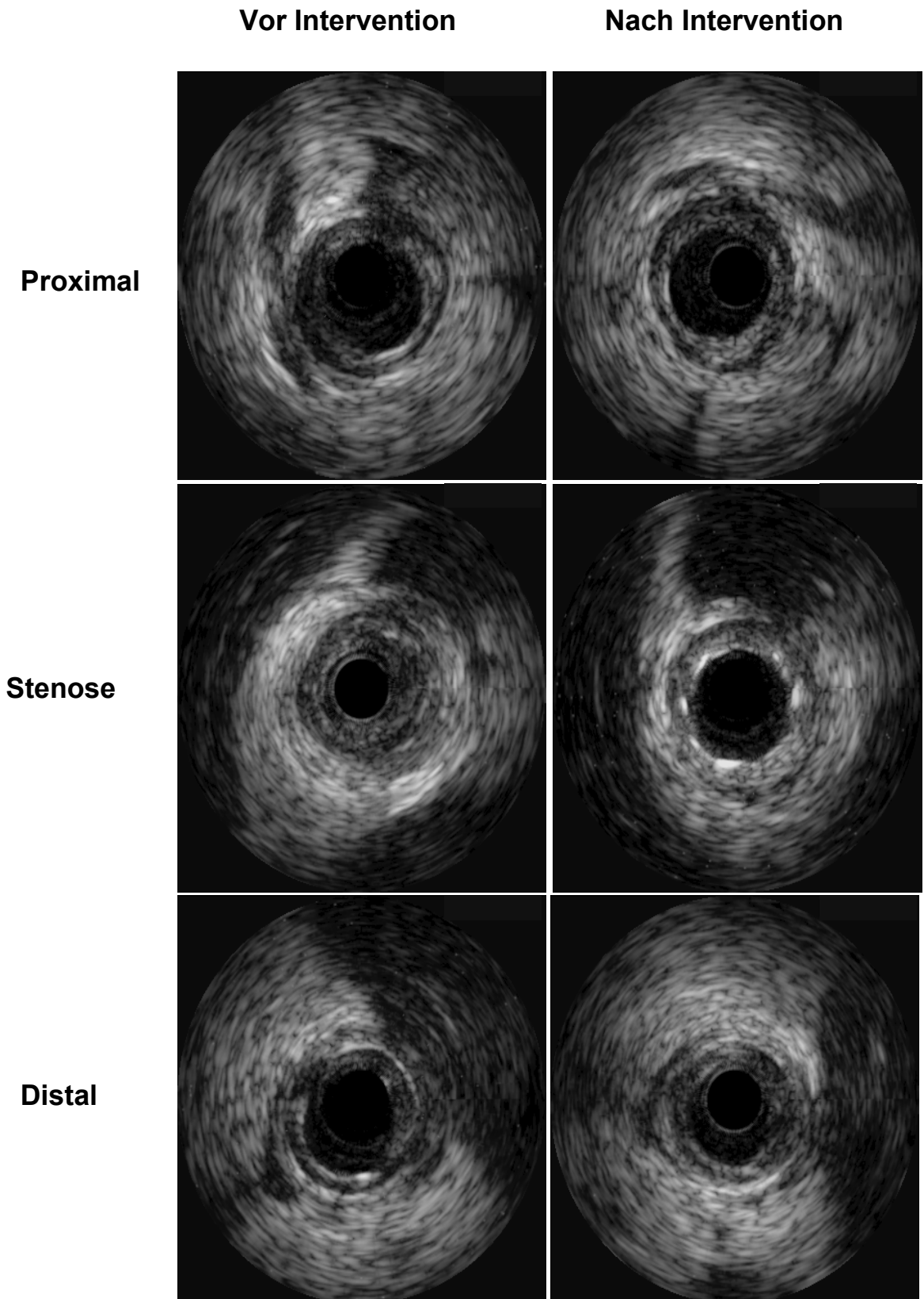


Abbildung 29 b: IVUS-gesteuerte Stentimplantation LCX/M₁ (3.0mm/28mm) nach HTX. Prä- (links) und postinterventioneller (rechts) IVUS im proximalen (oben), distalen (unten) Referenzsegment und im Stenosebereich (Mitte)

3.2.4 Angiographische Akut-und Langzeitergebnisse (QCA) nach Stentimplantation

Der mittels QCA ermittelte minimale Lumendiameter (MLD) zeigte einen signifikanten Anstieg von $0,81 \pm 0,43$ mm vor Intervention auf $1,95 \pm 0,52$ mm nach PTCA und auf $2,83 \pm 0,44$ mm nach erfolgreicher Stentimplantation. Korrespondierend fand sich ein Abfall der prozentualen Lumendiameterstenose von $69,17 \pm 12,30\%$ präinterventionell auf $34,74 \pm 17,71\%$ nach PTCA und auf $9,43 \pm 9,41\%$ nach Stentimplantation. Die Verteilung der kumulativen Häufigkeiten der angiographischen ermittelten Diameterstenosen vor Intervention, nach PTCA und nach finaler Stentimplantation zeigt Abb.30.

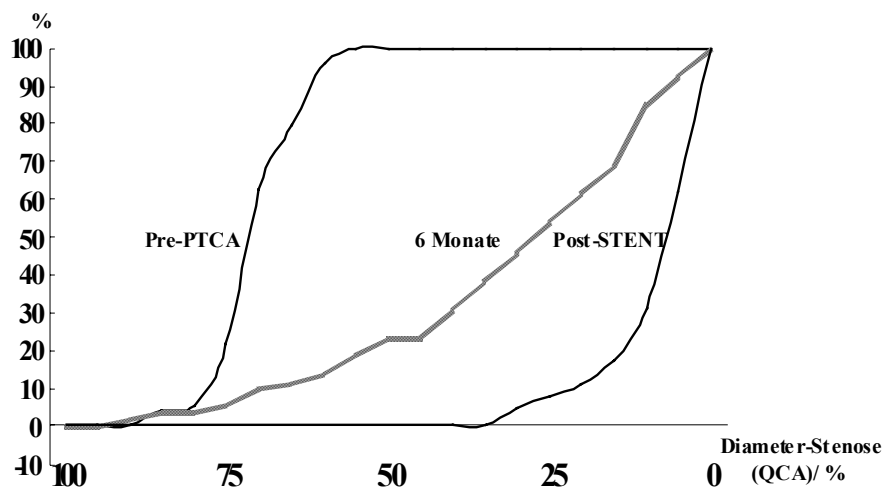


Abbildung 30: Kumulative Häufigkeitsverteilung der mittels QCA ermittelten, Lumendiameterstenosen vor Intervention, unmittelbar nach Stentimplantation und nach 6 Monaten.

Eine Kontrollkoronarangiographie ist bei allen verfügbaren Patienten nach 6 Monaten durchgeführt worden. Da von den initial 36 Patienten 3 verstorben sind und einer retransplantiert wurde, beziehen sich die folgenden angiographischen Daten auf 55 Läsionen bei 32 Patienten. Nach 6 Monaten beträgt der mittlere MLD in dieser Gruppe $1,84 \pm 0,84$ mm (Abb.31) und die mittlere prozentuale Diameterstenose $31,74 \pm 23,94\%$. Eine Diameterstenose von mehr als 70% findet sich bei 5 Stenosen, von über 50% bei 12 Stenosen. Die mittels QCA ermittelte binäre In-Stent-Restenoserate bei Patienten mit TVP beträgt somit 9,1% (Reststenose > 70%) respektive 21,8% (Reststenose > 50%). Eine erfolgreiche Re-PTCA der In-Stent-Restenose wurde in gleicher Sitzung bei allen Patienten mit einer In-Stent-Restenose über 70% und bei einer Stenose zwischen 50 und 70% infolge visueller Überschätzung des Stenosegrades durch den Untersucher durchgeführt. Vergleicht man die binäre Restenoserate (>50%) in den einzelnen Koronargefäßen (Abb.31), so findet sich in der LAD mit 30,4% eine signifikant höhere Restenoserate als in der RCA (14,3%) und der LCX (18,2%). Betrachtet man die Stentgröße, so ist die Restenoserate bei 4mm Stents 0%, bei 3,5mm Stents 4,8%, bei 3,0mm Stents 25,1% und bei 2,5mm Stents 8,3% (Abb.32). Bei der Einfach-Stentimplantation war die In-Stent-Restenoserate signifikant niedriger als bei Mehrfachstentimplantation (17,1% vs. 35,7%, $p < 0,01$).

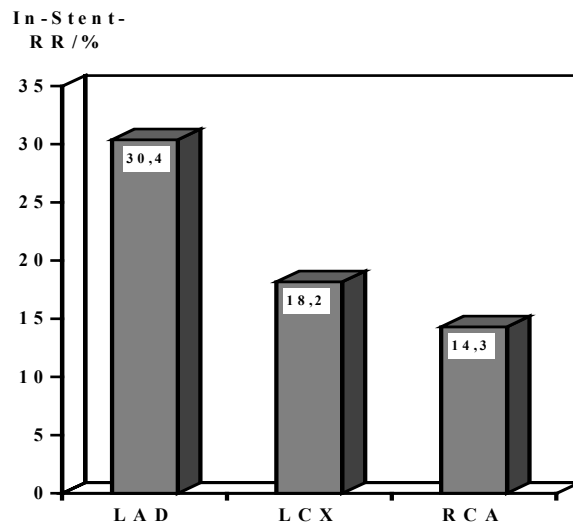


Abbildung 31: Binäre In-Stent-Restenoserate in Abhängigkeit vom Koronargefäß 6 Monate nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation

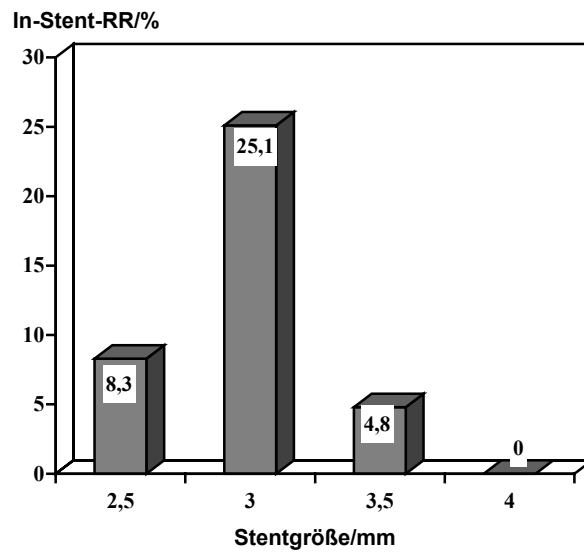


Abbildung 32: Binäre In-Stent-Restenoserate in Abhängigkeit vom Stentdurchmesser 6 Monate nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation

Klinische Langzeitergebnisse

In der klinische Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr (12-48 Monate) sind 5 der 36 behandelten Patienten (13,9%) verstorben. Die Überlebenskurve und die klinischen Daten der verstorbenen Patienten zeigt Abbildung 33.

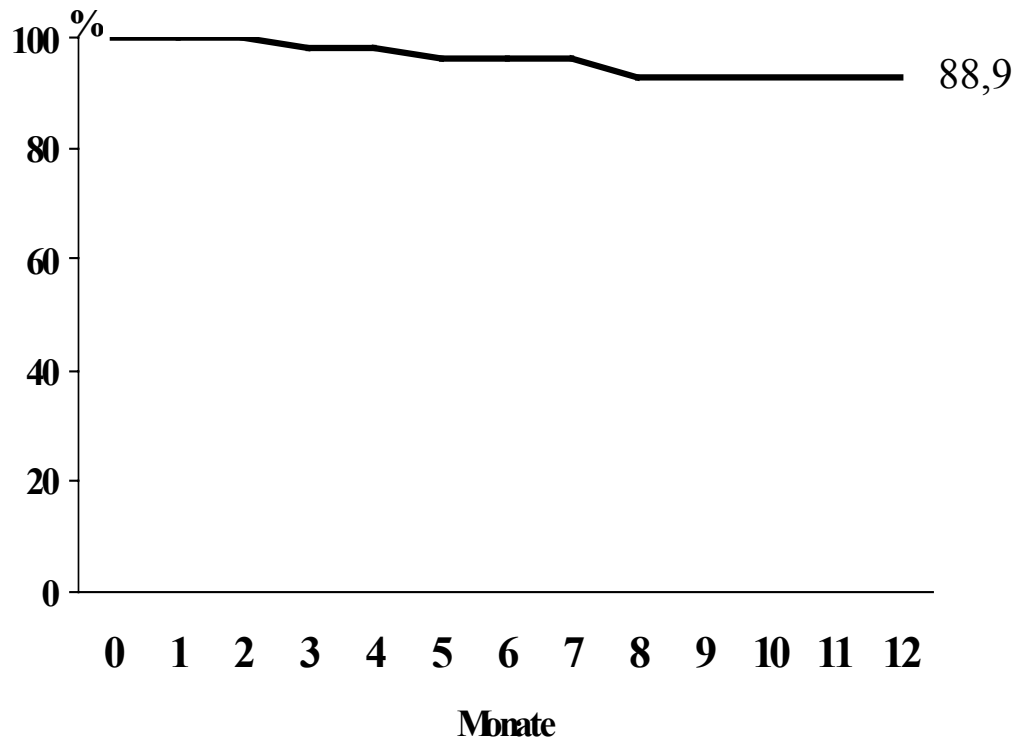


Abbildung 33: Langzeitüberlebenskurve (Kaplan-Meier) nach koronarer Stentimplantation

	Behandeltes Gefäß	Stent	Todesursache
A.A. w. 15 J.	LAD-6 LAD-7 LCX-11	1 3,5mm ACS ML(12mm) 1 3,0mm ACS ML(12mm) 1 3,5mm ACS ML(12mm)	Grand-mal-Status 8 Monate post-Stent
B.J. m. 41 J.	RCA-1	1 3,0mm ACS ML (8mm)	Plötzlicher Herztod 14 Monate post-Stent
D.D. m. 57 J.	RCA-1 RCA-3	1 3,0mm ACS ML(18mm) 1 2,5mm ACS ML(23mm)	Meningoencephalitis Fulm. Lungenembolie 4 Monate post-Stent
K.E. m. 50 J.	RCA-1	1 3,5mm ACS ML(12mm)	Plötzlicher Herztod 3 Monate post-Stent
O.A. m. 44 J.	RCA-1 RCA-2	1 3,0mm ACS ML (8mm) 1 3,0mm AVE GFX (12mm)	Rez.kardiale Embolien 4 Monate post-Stent

Bei 20 der 36 Patienten (55,6%) mußten ein bis mehrere Interventionen wegen des Auftretens einer signifikanten Stenose an anderer Stelle im Sinne einer Progredienz der TVP vorgenommen werden. Kein Patient mußte im Verlauf einer koronaren Bypass-Operation unterzogen werden. Bei einem Patienten wurde wegen einer rapid-progredienten TVP 11 Jahre nach Erstransplantation eine Re-HTX erfolgreich durchgeführt.

4 Diskussion

4.1 Stellenwert der diagnostischen IVUS-Untersuchung

4.1.1 Zuverlässigkeit der IVUS-Messungen bei HTX-Patienten

Die Reproduzierbarkeit der IVUS-Untersuchung ist ein Produkt aus der Objektivität (Untersucherunabhängigkeit), der Reliabilität (Untersuchungszeitpunktunabhängigkeit) und der Validität (Meßgenauigkeit) der Methode. Für die Objektivität der Methode wird von Hausmann et al. (124) an einem gemischten Kollektiv bestehend aus Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten nach HTX eine Intraobserver Korrelation mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,78 und 0,98 berichtet, was sich mit unseren Daten für Patienten mit TVP weitgehend deckt. Die höchste Intraobserver-Übereinstimmung haben eindimensionale Gefäßparameter mit einem $r=0,99$, gefolgt von zweidimensionalen Parametern mit einem r zwischen 0,98 und 0,99. Die Interobserver-Übereinstimmung ist weitaus bedeutender, da in den meisten Zentren die Daten von mehreren Untersuchern ausgewertet werden. In unserem Kollektiv liegen die Interobserver-Korrelationen für eindimensionale Parameter zwischen 0,93 und 0,98, für zweidimensionale Parameter zwischen 0,87 und 0,98, was ebenfalls im Bereich der von Hausmann et al. (124) berichteten Korrelationen zwischen 0,72 und 0,92 für die Interobserver-Übereinstimmung liegt. Die Erhebung der zentrumsbezogenen Intra- und Interobserver-Übereinstimmung erscheint uns deswegen wichtig, weil die in der Literatur berichteten Korrelationen nicht zwangsläufig auf jedes Labor zu übertragen sind. Der anzustrebender Idealzustand ist die computergestützte, vollautomatische Lumen- und Gefäßwanderkennung mit anschließender Durchmesser- und Gefäßflächenmessung. Ein entsprechender, kommerziell erhältlicher Algorithmus existiert bereits, jedoch sind Gefäßabgänge, Gefäßwandverkalkungen mit Schallauslöschung, Ring-down-Artefakte im IVUS-

Katheternahfeld und intraluminaler Spontankontrast potentielle Störfaktoren für die automatische Konturerkennung.

Die bisher wenig untersuchte Reproduzierbarkeitskomponente der IVUS-Untersuchung ist deren Reliabilität. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten mit meist kurvig verlaufenden Kranzarterien und den pulsatilen Bewegungen des Kranzgefäßes und des gesamten Herzens ist eine stabile, koaxiale IVUS-Katheterposition im Zentrum der Kranzarterie nicht gegeben. Durch die im Regelfall exzentrische Katheterlage kommt es zu einem, mehr oder weniger stark tangentialen Anschneiden des Gefäßquerschnittes. Durch eine variable, intrakoronare IVUS-Katheterposition wären bei seriellen Messungen Abweichungen der Meßwerte die Folge. Dieses Phänomen ist bisher nur in vitro untersucht worden. Geselschap et al. (125) berichtet, daß bereits bei einer Abweichung von 15° von der Gefäßmitte eine Überschätzung des Lumendiameters von 45 % gegeben ist. Bei maximal exzentrischer Katheterlage kommt es zu einer Überschätzung des Lumendiameters um 120%. In vivo ist die Untersuchung dieses Problems aus zwei Gründen schwer durchführbar. Eine zweimalige Linksherzkatheteruntersuchung einschließlich koronarer Instrumentierung mit dem IVUS-Katheter innerhalb kurzer Zeit aus rein wissenschaftlichen Gründen zur Abschätzung der Reliabilität ist ethisch nicht vertretbar und zum anderen kann man bei seriellen klinisch indizierten IVUS-Untersuchungen in größeren Zeitabständen durch die mögliche Progredienz der koronaren Herzerkrankung nicht von einer Konstanz der Plaque- und Koronargefäßabmessungen ausgehen. In der vorliegenden Untersuchung ist deswegen in einer Subgruppe des diagnostischen Kollektivs eine zweimalige IVUS-Untersuchung desselben Koronargefäßes innerhalb einer Herzkatheteruntersuchung mit identischer Koronarinstrumentierung und Geräteeinstellung vorgenommen worden, was die Reproduzierbarkeit eventuell

überschätzt. Die Korrelationen zwischen zwei Katheterrückzügen lagen für eindimensionale Parameter zwischen 0,91 und 0,96 und für zweidimensionale Parameter zwischen 0,93 und 0,97. Ein systematischer Fehler bei der Zweituntersuchung durch eventuelle Veränderung des Koronartonus kann ausgeschlossen werden, da die mittleren Differenzen der beiden Untersuchungen nach Bland-Altman sowohl für eindimensionale (0-0,04 mm) als auch zweidimensionale Daten (-0,09-0,16 mm²) um 0 liegen. Die Standardabweichung bei repetitiven Messungen liegt zwischen 0,13 und 0,4 mm für eindimensionale und zwischen 1,53 und 1,82 mm² für zweidimensionale Gefäßparameter. Diese Streuung liegt im Bereich der Auflösung heute verfügbarer koronarer IVUS-Katheter.

Die gute Übereinstimmung zwischen wiederholten IVUS-Untersuchungen bedeutet nicht, daß die wiederholt gemessenen Werte auch exakt den tatsächlichen Gefäßabmessungen entsprechen. Da die koronare Instrumentierung mit identischem Kathetermaterial durchgeführt worden, ist die intraluminale Position des IVUS-Katheters Folge der anatomischen Gegebenheiten der Herzkranzarterie und der physikalischen Eigenschaften des IVUS-Katheters. Eine Lösung des Problems kann nur computergestützt über eine gleichzeitige Berücksichtigung der intraluminalen IVUS-Katheterposition aus dem Koronarangiogramm erreicht werden (126). Solche Algorithmen sind derzeit für Routineuntersuchungen nicht verfügbar, weswegen bei wiederholten Messungen im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen zur Progredienz der TVP die Verwendung einer identischen Koronarinstrumentierung einschließlich IVUS-Kathetertyp am selben Zentrum anzustreben ist.

Neben des bereits diskutierten Problems der nicht-koaxialen Katheterlage tragen vor allem die physikalischen Eigenschaften des IVUS-Katheters zur Meßgenauigkeit

bei. Der von uns verwendete IVUS-Katheter erreicht bei einer maximalen Eindringtiefe der Ultraschallwellen von 8 mm je nach Objekt-Katheter-Abstand eine axiale Auflösung zwischen 80 und 140 μm und eine laterale Auflösung zwischen 150 und 300 μm (Herstellerangabe Endosonics®, U.S.A). Eine weitere Erhöhung der Auflösung ist theoretisch durch die Verwendung von Ultraschallfrequenzen über 30 MHz möglich. Der durch die erhöhte Schallfrequenz im IVUS-Katheternahfeld entstehende intraluminale Spontankontrast der Erythrozyten erschwert jedoch die Intima-Lumen-Abgrenzung (121), so daß der Wert dieser Option umstritten ist.

4.1.2 Frühdiagnostik der Transplantatvaskulopathie

Wegen der hohen Prävalenz und der immensen prognostischen Bedeutung der TVP für den Langzeitverlauf des herztransplantierten Patienten ist die frühzeitige Diagnostik der TVP vorrangig. Die Koronarangiographie galt lange als Gold-Standard-Methode zur Erkennung und Quantifizierung der koronaren Herzerkrankung. Sie erlaubt durch Kontrastmittelinjektion in die Herzkranzarterien die hochauflösende Darstellung des gesamten epikardialen Koronargefäßsystems und führt zur sicheren Erkennung und Quantifizierung von Koronarstenosen. Sie wird deswegen in den meisten Transplantationszentren bei der Nachsorge herztransplanterter Patienten jährlich zur rechtzeitigen Erkennung und Quantifizierung der TVP routinemäßig durchgeführt. Die Koronarangiographie als luminographisches Verfahren erfaßt jedoch proliferative Veränderungen in der Gefäßwand nur, wenn sie zur Obliteration des Gefäßinnenlumens führen. Glagov et al. (13) hat bereits darauf hingewiesen, daß frühe Plaquebildungen nicht zwangsläufig zur Einengung des Innenlumens führen und hat den Begriff des exzentrischen Gefäßremodelings geprägt. Von Birgelen et al. (120) hat bei vergleichenden angiographischen und IVUS-Untersuchungen im linkskoronaren Hauptstamm nachweisen können, daß erst ab einer mittleren Plaquelast von 40%

am Gesamtgefäßquerschnitt eine Einengung des Gefäßinnenlumens resultiert. Ein weiteres Problem der Angiographie sind langstreckige Plaquebildungen. Kommt es zu einer kompletten Auskleidung des gesamten Koronargefäßes mit Plaque, resultiert nur eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Lumeneinengung über das gesamte Gefäß ohne abrupte lokale Lumendiameterschwankungen (1).

In Kenntnis dieser Limitationen der Koronarangiographie wurden schon früh nach Einführung der Methode diagnostische IVUS-Untersuchungen bei Patienten mit normalem Koronarangiogramm vorgenommen. St.Goar (15) fand bei 5 von 25 Patienten (mittleres Alter 28 Jahre, 14-43 Jahre) mit unauffälligem Koronarangiogramm im Bereich der proximalen und medialen LAD eine frühe fokale Plaquebildung mit einer maximalen Dicke über 0,5 mm. Bei post-HTX-Patienten sind entsprechende frühe Plaquebildungen je nach Festlegung des Schwellenwertes für die Plaquedicke mit 68-75% noch wesentlich häufiger anzutreffen (82,128). In unserem Patientengut konnte bei 92% aller HTX-Patienten ohne höhergradige Lumeneinengungen im Koronarangiogramm frühe Plaquebildungen mittels IVUS nachgewiesen werden. Das ist die höchste bisher in der Literatur berichtete Inzidenz nach HTX. Die Erklärung für den Unterschied zu anderen Studien ist der von uns verwendete niedrige Schwellenwert, der auch Patienten mit Plaquedicken unter 0,3 mm einschließt. Eine weitere Ursache für die hohe TVP-Inzidenz ist die im Vergleich zu anderen Studien relativ lange mittlere Transplantationszeit von über 4 Jahren in unserem Patientenkollektiv. Berücksichtigt man lediglich das erste Jahr nach HTX und akzeptiert nur maximale Plaquedicken von über 0,3 mm als pathologisch, fand sich eine TVP-Inzidenz von 67,6% in unserem Patientengut. Dies deckt sich gut mit den von Klauss et al. (78) bei gleichen Diagnosekriterien berichteten TVP-Inzidenzen. Die relative Häufigkeit einer TVP mit einer Plaquedicke über 0,3 mm steigt im Verlauf bis zum 5. Jahr nach

HTX weiter signifikant auf über 90% an. Plaquedicken über 1 mm finden sich nach 5 Jahren bereits bei 60,1%, was die immense Unterschätzung von Häufigkeit und Schweregrad der TVP durch die Koronarangiographie unterstreicht. Da ein Ausschluß einer beginnenden TVP mittels alleiniger Koronarangiographie nicht geführt werden kann, sollte die IVUS-Untersuchung heute routinemäßiger Bestandteil der invasiven Nachsorge herztransplantierter Patienten sein.

Neben der Detektion der TVP ist eine Einteilung des Schweregrades der Erkrankung unabdingbar. Die älteste Einteilung ist die Stanford-Klassifikation der TVP (82). Historisch bedingt ist sie eine läsionsbezogene Einteilung, die neben der zirkumferentiellen Ausdehnung der TVP lediglich die max. Plaquedicke berücksichtigt. Da aus Sicherheitsgründen die erste Generation von IVUS-Kathetern aufgrund ihres großen Durchmessers bezogen auf das Koronargefäß lediglich für die Untersuchung des linkskoronaren Hauptstammes und der proximalen bis maximal medialen LAD eingesetzt wurden, war diese Klassifikation initial ausreichend. Mit zunehmender Miniaturisierung und Flexibilisierung der verwendeten Ultraschallkatheter bestand die Möglichkeit, auch periphere Segmente aller Herzkranzarterien mit IVUS zu untersuchen. Dies führt häufig zum Auffinden mehrerer Plaques pro untersuchtem Kranzgefäß, so daß die Stanford-Einteilung allein keinen zuverlässigen deskriptiven Parameter für die individuelle Plaquelast des Patienten darstellt. In der diagnostischen Gruppe unseres Studienkollektivs haben 75% aller Patienten mit TVP maximal Stanford IV-Läsionen, die restlichen 25% verteilen sich auf die verbleibenden Stanford-Klassen. Bereits nach einem Jahr finden sich bei zwei Dritteln der Patienten Stanford IV-Läsionen, der Anteil steigt im Langzeitverlauf nach HTX auf Werte um 80%. Aufgrund dieser hohen Prävalenz von Stanford IV-Läsionen ist deren Verwendung als prognostischer Parameter obsolet. Daher werden heute für jedes untersuchte Koronarsegment ein- und

zweidimensionale Parameter der Plaquelast (maximale Plaquedicke, max. Plaquefläche, Intima-Index) gemessen und entsprechende Mittelwerte errechnet (19). Als positiver Prädiktor für das Auftreten klinischer Ereignisse und die Progredienz der TVP bei seriellen Untersuchungen hat sich bisher von der Vielzahl der Meßwerte der Plaquelast lediglich eine maximale Plaquedicke über 0,5 mm erwiesen (80,81). Die methodisch korrekteste Erfassung der Plaquelast bietet die Plaquevolumetrie. Die Einführung klinisch einsetzbarer, automatischer IVUS-Katheter-Rückzugsmotoren und die Möglichkeit der computergestützten, vollautomatischen Konturerkennung der Gefäßaußen- und -innenfläche erlaubt die dreidimensionale Rekonstruktion der gesamten Koronararterie einschließlich der exakten Bestimmung des Plaquevolumens (25). Bei HTX-Patienten ist das derzeit verfügbare System aus folgenden Gründen nicht routinemäßig einsetzbar:

Aufgrund der Notwendigkeit, zumindest die gesamte LAD zu volumetrieren, ergeben sich bei einer durchschnittlichen untersuchten Koronargefäßstrecke der LAD zwischen 80 und 100 mm und einer Katheter-Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm eine intrakoronare Verweildauer des IVUS-Katheters von mindestens 3 Minuten, was unseres Erachtens eine passagere Vollheparinisierung wie bei einer Koronarintervention notwendig macht, so daß eine Myokardbiopsie nicht oder nur mit erhöhtem Risiko in einer Sitzung durchgeführt werden kann.

Ferner ist die anfallende Bilddatenmenge bei entsprechender Auflösung verhältnismäßig groß. Dies stellt erhebliche Anforderungen an Hard- und Software und beinhaltet lange Auswertezeiten für den Untersucher. Somit stellt die Erfassung des intrakoronaren, longitudinalen Plaqueverteilungsmusters aus manuellen IVUS-Katheterrückzügen mit On-line-Rekonstruktion des longitudinalen Gefäßverlaufes (L-Mode) eine klinisch praktikable, diagnostische Alternative dar.

4.1.3 Longitudinale Plaqueverteilung

Von Tuczu et al. (129) und Chenzbaum et al. (130) wurden unabhängig voneinander zwei unterschiedliche intrakoronare Plaqueverteilungsmuster nach HTX beschrieben. Eine fokale Plaquebildung mit einer oder mehreren, voneinander abgegrenzten Plaques wurde von einer diffusen Plaquebildung mit langstreckigen, konzentrischen Intimaverdickungen über mehr als ein Koronarsegment differenziert. Diese Einteilung der longitudinalen Plaqueverteilung wurde von uns übernommen und an einem relativ großen post-HTX Patientengut die Häufigkeit und der Ausprägungsgrad der verschiedenen longitudinalen Plaqueverteilungsmuster in den einzelnen Koronarsegmenten mittels longitudinaler Koronargefäßrekonstruktion der IVUS-Bildsequenzen (L-Mode) bestimmt. Wie auch Tuczu et al. finden wir nahezu gleiche Häufigkeiten für fokal/polyfokale und diffuse TVP (48 vs. 52%). Das intrakoronare Plaqueverteilungsmuster war in beiden Gruppen ähnlich. Am häufigsten betroffen war mit über 80% beginnender Plaquebildung in beiden Gruppen das proximale LAD Segment. Das distale Segment war in beiden Gruppen signifikant seltener befallen. Die initiale Annahme, daß die TVP eine koronare Herzerkrankung mit Befall der distalen Segmente sei, konnte somit für die Frühstadien in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Dennoch fand sich ein distaler Gefäßbefall mit 55,9% vs. 17,6% signifikant häufiger bei Patienten mit diffuser Plaquebildung. Ähnliches gilt für die segmentbezogene Plaquelast. Hier finden sich für alle Koronarsegmente signifikant höhere Intima-Indices bei diffuser verglichen mit fokal/polyfokaler Plaquebildung. Ebenfalls bei beiden Plaqueverteilungsmustern findet sich die höchste Plaquelast in der proximalen und medialen LAD. Eine Ausnahme bildet lediglich der linkskoronare Hauptstamm bei diffuser Plaquebildung. Der LMCA ist zwar mit über 80% häufig in die diffuse Plaquebildung mit einbezogen, hat jedoch verglichen mit der proximalen und

medialen LAD die geringere relative Plaquelast. Für den Bereich der LAD kann für beide Plaqueverteilungsmuster sowohl für den Befall der einzelnen Koronarsegmente als auch für die segmentbezogene Plaquelast ein Gradient von proximal nach distal dokumentiert werden. Betrachtet man die resultierenden minimalen Lumendiameter für die einzelnen Segmente, so findet sich korrespondierend zur Plaquelast ein signifikant niedriger Lumendurchmesser in der Gruppe von Patienten mit diffuser Plaquebildung im Vergleich zu fokal/polyfokaler Plaquebildung. Eine mögliche Erklärung liegt in der bereits überschrittenen Remodeling-Kapazität der Kranzarterie des transplantierten Herzens. Zur exakten Bestimmung des koronaren Remodeling-Indexes ist neben der seriellen Vermessung der Plaque auch ein intaktes Referenzsegment notwendig, was bei diffuser Plaquebildung definitionsgemäß nicht vorlag, weswegen in unserer Studie auf die quantitative Analyse des Gefäßremodelings nach HTX verzichtet wurde.

Es stellt sich nun die Frage, ob es sich bei den unterschiedlichen longitudinalen Plaqueverteilungsmustern auch um pathogenetisch unterschiedliche koronare Herzerkrankungen handelt. Aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist bekannt, daß atherosklerotische Frühläsionen meist fokal und exzentrisch sind und sich am häufigsten in den proximalen Segmenten der Herzkranzarterien in der Nähe von Gefäßbifurkationen befinden (131). Entsprechende histologische Untersuchungen nach HTX zeigen hingegen eine diffusen Koronargefäßbefall mit konzentrischer Intimaproliferation (45). Somit liegt es nahe, daß bei der fokal/polyfokalen Plaquebildung es sich um importierte, atherosklerotische Plaques handelt, während die diffuse Plaquebildung der immunologisch bedingten TVP zuzuordnen ist. Zur Unterstützung der Hypothese zweier ätiologisch unterschiedlicher Koronararterienerkrankungen ist es notwendig, die relativen Häufigkeitsverteilungen der unterschiedlichen longitudinalen

PlaquerVerteilungsmuster im Langzeitverlauf nach HTX zu betrachten.

4.1.4 Longitudinale PlaquerVerteilung im Langzeitverlauf nach Herztransplantation

Im ersten Jahr nach HTX sind bereits bei fast 80% der Patienten frühe Plaquerbildungen mittels IVUS nachweisbar. Die 45% fokale oder polyfokale Plaques im ersten Jahr post-HTX entsprechen am ehesten importierten Plaques vom Spender. Bereits bei 36% der Patienten liegt im ersten Jahr eine diffuse Plaquerbildung vor. Die relativen Häufigkeiten der diffusen Plaquerbildung steigen im weiteren Verlauf nach Transplantation signifikant weiter bis auf 62,9% nach mehr als sieben Jahren an. Der korrespondierende Abfall von fokale/polyfokale TVP ist relativ zu sehen und möglicherweise Folge der zunehmenden Ausdehnung der diffusen Plaquerbildung auch auf Gefäßabschnitte mit einst fokale Plaques. Die zunehmende Inzidenz der diffusen Plaquerbildung mit steigender Transplantationszeit auch nach dem ersten Jahr post-HTX ist ein Argument dafür, daß das diffuse longitudinale PlaquerVerteilungsmuster ein Parameter für die Schwere der TVP bei Patienten ohne Stenosen im Koronarangiogramm darstellt.

Entgegen früheren Vorstellungen über die TVP als Erkrankung des gesamten Koronargefäßsystems zeigen sowohl einmalige als auch serielle IVUS-Studien an post-HTX Patienten, daß distale Segmente signifikant seltener eine frühe Plaquerbildung zeigen als proximale. Der große Nachteil der bisher vorliegenden Studien ist die nicht konsequent durchgeführte Untersuchung distaler Segmente (129,130), so daß die angegebenen Inzidenzen möglicherweise unterschätzt sind. Daten über den distalen Gefäßbefall in Abhängigkeit von der Transplantationszeit fehlen bisher. In unserem Kollektiv sind hingegen 96,1% aller Patienten in der distalen LAD mit IVUS untersuchbar gewesen. Im ersten Jahr nach Transplantation zeigen bereits 25% der Patienten mit diffuser Plaquerbildung auch eine Beteiligung

distaler Segmente. Dieser Anteil steigt im Langzeitverlauf auf über 60% an. Interessant ist, daß auch bei Patienten mit fokaler/polyfokaler Plaquebildung ein zunehmend häufigerer Befall der distalen LAD mit steigender Transplantationszeit von 0% nach einem Jahr auf 23,1% nach mehr als 7 Jahren post-HTX vorhanden ist. Bezogen auf die Transplantationszeit ist die Häufigkeit des distalen Gefäßbefalls aber zu jedem Zeitpunkt nach HTX bei Patienten mit diffuser Plaquebildung signifikant höher als bei fokal/polyfokaler Plaquebildung. Somit scheint der distale Befall ein weiterer morphologischer Marker für die Schwere der TVP bei Patienten nach HTX ohne angiographisch sichtbare Stenosen zu sein.

Ähnlich wie bei vielen Voruntersuchungen ist die Korrelation zwischen klinischen und laborchemischen Parametern und dem Schweregrad der TVP auch in unserem Patientenkollektiv enttäuschend. Lediglich das männliche Geschlecht, ein steigendes Spenderalter und eine steigende Transplantationszeit waren unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer diffusen TVP. Alle anderen untersuchten Faktoren zeigten keine signifikante Korrelation zum Vorliegen einer diffusen TVP. Schwierig ist die Beurteilung des Einflusses von Cyclosporin auf die Entwicklung einer TVP. Da der Serum-Cyclosporinspiegel starken Schwankungen unterliegen kann, erfolgte in unserer Studie bei der linearen Regressionsanalyse die Berücksichtigung sowohl der maximal gemessenen als auch der mittleren Cyclosporinspiegel. Beide waren keine unabhängigen Prädiktoren für das Vorliegen einer diffusen TVP.

Fateh-Moghadam et al. (132) aus unserer Arbeitsgruppe berichtet jedoch über eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung bei Patienten nach HTX mit diffuser im Vergleich zu fokaler TVP, was sowohl als Ursache als auch als Folge der diffusen Plaquebildung interpretiert werden kann.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei Patienten ohne

koronarangiographischen Nachweis von Stenosen >25% und beginnender Plaquebildung im IVUS zwei unterschiedliche longitudinale Plaqueverteilungsmuster vorliegen. Patienten mit diffuser Plaquebildung zeigen in allen Koronarsegmenten eine signifikant höhere Plaqueinzidenz- und Plaquelast als Patienten mit fokal/polyfokaler Plaquebildung. Bei beiden Untergruppen findet sich eine signifikante Abnahme von Häufigkeit und Ausprägungsgrad der Plaquebildung von proximal nach distal. Die steigende Häufigkeit der diffusen Plaquebildung im Langzeitverlauf nach HTX ist ein Indiz dafür, daß es sich bei dieser Gruppe um die immunologisch bedingte TVP handelt, während fokal/polyfokale Läsionen Ausdruck einer vom Spender importierten oder im Empfänger entstandenen atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung ist. Da importierte Plaques im Gegensatz zur TVP bisher keinen negativen Einfluß auf die Langzeitprognose nach HTX gezeigt haben (133), ist aus der morphologischen Information potentiell eine prognostische Information abzuleiten, was zukünftige Untersuchungen zeigen müssen.

4.1.5 Limitation

Die Hauptlimitationen der vorliegenden Untersuchung über die diagnostische Wertigkeit des IVUS nach HTX sind die Patientenselektion und das Fehlen serieller IVUS-Untersuchungen.

Die Daten zur intrakoronaren Plaqueverteilung sind nur in der LAD gewonnen worden. Obwohl nach HTX die LAD am häufigsten frühe Plaquebildung im Rahmen der TVP zeigt (134), wird heute zum exakten TVP-Screening die IVUS-Untersuchung von LAD, LCX und RCA empfohlen (135). Außerdem besteht die Möglichkeit unterschiedlicher Plaqueverteilungsmuster bei den von uns nicht mit IVUS untersuchten Kollektiv von Patienten mit angiographisch sichtbaren

Lumeneinengungen im Vergleich zu unseren Patienten der diagnostischen Gruppe ohne Stenosen.

Aufgrund des Fehlens einer Baseline-IVUS-Untersuchung in den ersten Wochen nach HTX ist eine sichere Differenzierung der Wertigkeit von importierten atherosklerotischen Plaques und post-HTX erworbener TVP im Langzeitverlauf in diesem Kollektiv nicht möglich. Da es sich bei der Analyse der intrakoronaren Plaqueverteilungsmuster nach HTX um eine Querschnittsuntersuchung und keine serielle Untersuchung von Patienten handelt, ist die Häufigkeitsverschiebung der Plaqueverteilungsmuster möglicherweise selektionsbedingt. Theoretisch denkbar wäre, daß im Langzeitverlauf nach HTX die Abnahme der relativen Häufigkeit von fokal/polyfokaler TVP im Vergleich zu diffuser TVP mit durch eine erhöhte Inzidenz von kardialen Ereignissen und/oder einer häufigeren Entwicklung angiographisch hochgradiger Stenosen bei fokaler TVP bedingt ist. Bereits vorliegende serielle Langzeituntersuchungen bis 5 Jahre nach HTX weisen jedoch keinen prognostisch, negativen Einfluß von importierten fokalen Plaques nach (133).

4.2 Stellenwert der peri-interventionellen IVUS-Untersuchung bei koronarer Stentimplantation nach Herztransplantation

Nach Einführung der perkutanen, transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch Andreas Gruentzig 1977 (136) ist heute die perkutane Katheterintervention die am weitesten verbreitete invasive Behandlungsstrategie der koronaren Herzerkrankung. Die klinischen Limitationen dieses Verfahrens sind in der Hospitalphase der akute Gefäßverschuß infolge Gefäßwanddissektion und außerhalb der Hospitalphase die chronische Restenosierung innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention. Durch die Einführung koronarer Stents (137) zur Behandlung von Koronarstenosen insbesondere zur Therapie flußrelevanter Dissektionen nach PTCA liegt die Rate akuter Gefäßverschlüsse heute um 1% und stellt kein relevantes klinisches Problem dar. Hingegen liegen die chronischen Restenosierungsraten nach PTCA je nach Stenose Selektion zwischen 17 und 39% (138,139). Von den bisher klinisch ausreichend evaluierten, plaqueablativen Interventionsverfahren direktionale Atherektomie, Laserangioplastie und Rotablation konnte keines im Rahmen größerer, prospektiver, randomisierter, angiographisch kontrollierter Studien eine signifikante Senkung der Restenosierungsrate im Vergleich zur PTCA bewirken (140,141,142). Lediglich durch eine koronare Stentimplantation wird eine signifikante Senkung der Restenosierungsrate erreicht (31,32). Trotz der morphologischen Unterschiede zwischen atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und TVP zeigen sowohl multi-zentrische, retrospektive Daten, als auch Berichte einzelner Zentren, daß die perkutane Kathetertherapie auch bei Patienten nach HTX mit umschriebenen Stenosen der epikardialen Herzkranzarterien mit vergleichbaren akuten Erfolgs- und Komplikationsraten durchgeführt werden kann (143-153). Die Restenosierungsraten nach HTX sind am höchsten nach PTCA (143,144,145,146,147,149,150) und am niedrigsten nach

koronarer Stentimplantation (151a,151b,152). Ein optimales Ergebnis nach Stentimplantation hängt unter anderem von der Auswahl einer adäquaten Stentgröße bezogen auf das therapierte Koronargefäß und die optimale Anlage der Stentlamellen in der Gefäßwand ab (154). Zum Erreichen dieses Zieles ist die IVUS-Untersuchung hilfreich und führt zu sehr niedrigen Restenosierungsraten (116). Im prospektiven, randomisierten Vergleich der angiographisch-geführten mit der IVUS-gesteuerter Stentimplantation bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung konnte in der IVUS-Gruppe ein signifikant größerer Lumengewinn erzielt werden (38,39,40). Zusätzlich fand sich nach 12 Monaten ein Trend zu niedrigeren Restenosierungsraten, der bei einer Gefäßgröße unter 3,25 mm und bei koronaren Bypasses statistisch signifikant war (39). Aufgrund der geringen Anzahl herztransplantierte Patienten mit umschriebener TVP sind große Patientenserien zum Vergleich von Akut- und Langzeitergebnissen unterschiedlicher interventioneller Strategien nicht vorhanden und auch in Zukunft schwer zu erzielen. Im folgenden soll die Durchführbarkeit und die Bedeutung des IVUS bei der Planung und Kontrolle der koronaren Stentimplantation diskutiert werden.

4.2.1 Prozeduraler Erfolg und Komplikationen

Unsere Patientenserie berichtet über 76 IVUS-gesteuerte koronare Stentimplantationen bei 36 Patienten mit 62 umschriebenen Stenosen der Herzkranzarterien nach HTX. Die Stentgröße wurde dem Mittelwert von Gefäß- und Lumendurchmesser des proximalen Referenzsegmentes angepaßt. Zur Bestimmung von Gefäß- und Lumendiametern wurde die prä-interventionelle IVUS-Untersuchung genutzt. Die Erfolgsrate der prä-interventionellen IVUS-Katheterpassage über die Stenose lag bei 100%. Diese hohe Rate ist Folge der fortgeschrittenen Kathetertechnologie und der studienprotokollbedingten

Stenoseselektion (Ausschluß chronischer Verschlüsse, Ausschluß von kurvigen Gefäßen und kleinen Koronargefäßen). Die postinterventionelle IVUS-Katheterpassage war ebenfalls nach allen Ballondilatationen und Stentimplantationen möglich. Stentbeschädigungen, intrakoronare Thromben oder andere potentielle IVUS-katheterbedingte Komplikationen wurden in unserer Serie nicht beobachtet. Auch unter Berücksichtigung der zahlreichen retrospektiven Berichte über die Sicherheit der IVUS-Untersuchung (7,8,9,155), kann die Prozedur als ausreichend sicher für die Anwendung im Rahmen von Stentimplantationen bei post-HTX Patienten bezeichnet werden.

Die prozedurale Erfolgsrate der PTCA und der anschließenden Stentimplantation lag mit jeweils 100% im oberen Bereich der bisher berichteten Daten (Tabelle 6).

Für die konventionelle PTCA bei Patienten nach HTX werden angiographische Erfolgsraten zwischen 75 und 100% berichtet, die Hauptkomplikationsrate liegt aufgrund peri-interventioneller Myokardinfarkte mit teilweise letalem Ausgang bei maximal 3% (147). Die direktionale Atherektomie schneidet im Vergleich der Komplikationsraten zur konventionellen PTCA tendenziell schlechter ab (147). Eine abschließende Beurteilung dieses Verfahrens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich. Für koronare Stentimplantationen liegen die berichteten, monozentrischen Erfolgsraten bei post-HTX Patienten in allerdings kleinen Serien von jeweils 2 Stents bei Cusick et al. (156) oder 48 Stents bei Heublein et al. (151a) wie in unserem Kollektiv bei 100%. Hauptkomplikationen wie Tod, akuter Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Bypassoperation traten in beiden Studien genauso wie in unserem Patientengut nicht auf. Die zwei nach Stentimplantation resultierenden nicht flußrelevanten Dissektionen in unserem Patientengut konnten mittels zusätzlicher Stentimplantation im Dissektionsbereich erfolgreich beherrscht werden. Somit kann

im Vergleich zu den publizierten Datenserien für die koronare Stentimplantation nach HTX festgestellt werden, daß auch die IVUS-gesteuerte Stentimplantation mit hoher Erfolgsrate bei minimalem Risiko durchgeführt werden kann. Zu berücksichtigen ist, daß es sich bei den bisher publizierten und unseren Daten um selektierte, meist proximale und mediale Stenosen mit Referenzsegmentdurchmessern zwischen 2,9 (151b) und 3,4 mm (152) handelt. Zu erwähnen sind noch die Durchleuchtungszeiten und die verbrauchte Kontrastmittelmenge als Maß für die Länge der interventionellen Prozedur. Insbesondere die Kontrastmittelbelastung stellt bei herztransplantierten Patienten mit zumindest latenter Niereninsuffizienz infolge chronischer Cyclosporinmedikation ein Problem dar. Die mittlere Durchleuchtungszeit für die gesamte diagnostische und interventionelle Prozedur lag mit durchschnittlich 13,8 Min. vergleichsweise hoch. Ursache ist, daß nicht nur koronare Ballondilatation und Stentimplantation unter Durchleuchtungskontrolle vorgenommen wurden, sondern auch die wiederholten IVUS-Katheterintrumentierungen und IVUS-Katheterrückzüge unter strikter Durchleuchtungskontrolle erfolgten. Außerdem ist die verbrauchte mittlere Kontrastmittelmenge von 207 ml erwähnenswert. Sowohl die zusätzliche Durchleuchtung als auch die Kontrastmittelgabe stellen einen Nachteil der IVUS-gesteuerten Stentimplantation in Vergleich zum konventionellen Vorgehen dar.

Tabelle 6: Akutergebnisse von Koronarinterventionen an Patienten nach HTX.

<u>PTCA</u>	Pat.	Stenosen	Erfolgsrate*	Komplikation**
Mullins (1991)	10	16	75%	0%
Halle (1993)	35	95	93%	2%
Halle (1995)	66	153	94%	3%
Swan (1993)	13	31	93%	0%
Christensen (1994)	9	25	100%	0%
v.Scheidt (1995)	7	35	100%	0%
Parry (1996)	18	18	84%	0
Patel (1997)	10	11	91%	0
Musci (1998)	46	76	96%	0
<u>Atherektomie (DCA)</u>				
Halle(1995)	11	11	82%	18%
Jain (1993)	2	2	100%	0
<u>Stent</u>				
Butman (1996)	2	2	100%	0
Cusick (1997)	2	2	100%	0
Jain (1998)	10	11	100%	0
Heublein (1997)	27	48	100%	0
Wong (1998)	12	17	94%	5,9%
DHZB (2000)	36	62	100%	0

*Reststenose<50% ** Tod/Myokardinfarkt/Notfallbypassoperation

4.2.2 Referenzsegment- und Stenosemorphologie (IVUS)

Aufgrund der oft diffusen Plaquemorphologie bei der TVP ist neben der reinen Plaquemorphologie im Stenosebereich die Koronargefäßmorphologie in den Referenzsegmenten von Bedeutung. Im proximalen und distalen Referenzsegment fand sich in unserem Patientengut bei 90,3% respektive 87,1% der interventionell angegangenen Stenosen eine mehr oder weniger starke Plaquebildung. Der mittlere minimale Lumendiameter des proximalen Referenzsegmentes betrug 2,8 mm, der mittlere Gefäßdurchmesser 3,4 mm und folglich die mittlere Differenz zwischen Gefäß- und Lumendiameter 0,6 mm. Bemerkenswert ist die interindividuelle Variabilität der Plaquebildung im proximalen Referenzsegment. 38,7% aller prästenotischen Referenzsegmente hatten eine Plaquedicke von weniger als 0,5mm, 40,3% hatten eine Plaquedicke zwischen 0,5 und 1 mm und lediglich 21% eine max. Plaquedicke über 1 mm. Es stellt sich somit die Frage der optimalen Stentgröße bei HTX-Patienten mit Referenzsegmenterkrankung. Geht man nach den Lumendiametern, ist von einem, auf die ehemalige Koronargefäßgröße bezogen, unterdimensionierten Stent auszugehen. Eine erhöhte Stentthrombosegefahr und eine erhöhte Restenosierungsrate wären die potentiellen Folgen. Richtet man sich nach den Gefäßaußendiametern, erreicht man zwar die ehemalige Koronargefäßgröße, aber riskiert in Kombination mit der heute gängigen Hochdruckstentimplantation Gefäßdissektionen oder im Extremfall Koronararterienperforationen (157). Im Bewußtsein dieser beiden Probleme, wurde bei unseren Patienten der Mittelwert von Lumen und Gefäßdurchmesser als Parameter für die Stentgrößenbestimmung verwandt. Da bei der Planung der Studie nicht davon auszugehen war, daß die präinterventionelle IVUS-Katheterpassage der Stenose in allen Fällen gelingt, ist auf die Einbeziehung der intrastenotischen und poststenotischen Gefäßparameter zur Berechnung der Stentgröße verzichtet

worden. Die aus den proximalen Referenzsegmentmessungen berechnete Stentgröße lag im Mittel bei $3,2 \pm 0,4$ mm mit einem resultierenden mittleren Verhältnis von Stent zu Lumendiameter von 1,14 und von Stent zu Gefäßdiameter von 0,94. Wie oben bereits erwähnt führte dieses Strategie lediglich zu zwei (3,3%), nicht-flußrelevanten Dissektionen, die problemlos mit einem zweiten Stent beherrscht werden konnten.

Betrachtet man die Stenosemorphologie, so dominieren zirkumferentielle Plaquebildungen, wie sie für die erworbene TVP typisch sind (45). Auffallend ist das fehlende positive Plaqueremodeling im Stenosebereich. Bei der hohen Inzidenz der TVP im Langzeitverlauf nach HTX, ist die fokale Stenosebildung neben der überschießenden Plaquebildung möglicherweise durch einen umschriebenen Remodeling-Defekt oder durch ein Negativ-Remodeling bedingt (158). Intrastenotische Verkalkungen finden sich bei 88,7%. Fokale Verkalkungen sind bei 88,7% nachweisbar, während langstreckige, konzentrische Verkalkungen überhaupt nicht beobachtet wurden. Bei 6,5% der angegangenen Stenosen fanden sich spontane Plaquerupturen, wie sie fast ausschließlich bei akuten Koronarsyndromen gefunden werden (23,119). Da herztransplantierte Patienten im Regelfall keine pectanginösen Beschwerden empfinden, ist die Korrelation der Plaqueruptur zum akuten Koronarsyndromes schwierig. Auffällige Ekg- oder Laborbefunde oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen wurden bei den Patienten mit Plaqueruptur nicht beobachtet, so daß die spontane Plaqueruptur als Durchgangsstadium der Plaqueprogression gedeutet werden kann (159). Intrastenotische Thromben als Hinweise auf ein akutes Koronarsyndrom waren sonographisch nicht nachweisbar. Die Sensitivität des IVUS zur Erkennung von Thromben ist jedoch limitiert, so daß ein Thrombenausschluß mit dieser Methode nicht möglich ist (120).

4.2.3 Morphometrische Veränderungen nach PTCA und Stentimplantation (IVUS)

Der mittlere minimale Lumendurchmesser im Stenosebereich stieg infolge Ballonangioplastie von 1,3 mm auf lediglich 1,9 mm an. Kritisch ist zu bemerken, daß es bereits durch den Dotter-Effekt des relativ großlumigen IVUS-katheters bei der prä-interventionellen IVUS-Untersuchung zu einem Lumengewinn kommen kann (160), was zu einer Fehleinschätzung des Anteil der Ballondilatation am Lumengewinn führt. Nach Stentimplantation wurde ein mittleres, minimales Innenlumen von 2,9 mm erreicht. Somit ist mehr als die Hälfte des Gesamtlumengewinns der Koronarintervention Folge der koronaren Stentimplantation. Dieses Phänomen ist bereits von Stentimplantationen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung bekannt. Der zusätzliche Lumengewinn nach Stentimplantation im Vergleich zur Ballonangioplastie ist Folge der Vermeidung des akuten Recoils von Plaquematerial durch die Gefäßstütze (33). Aufgrund der fast ausschließlich zirkumferentiellen Plaquebildung mit fehlendem Positiv-Remodeling im Stenosebereich ist das Retraktionspotential der Gefäßwand bei TVP möglicherweise ausgeprägter als bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung. Heublein et al (151a) berichtet in seiner Serie von 48 Stentimplantationen bei post-HTX-Patienten mit vergleichbaren, mittleren Referenzsegmentdurchmessern einen im IVUS gemessenen Lumengewinn von 1,8 auf 2,0 mm durch PTCA und auf lediglich 2,53 mm nach Stentimplantation. Auch in dieser Studie ist der Hauptlumengewinn durch die Stentimplantation erzielt worden. Bemerkenswert ist, daß bei Heublein et al. trotz eines höheren Ausgangswertes beim minimalen Lumendiameter das finale Ergebnis im IVUS nach Stentimplantation mit 2,53 mm deutlich niedriger als in unserem Kollektiv mit 2,9 mm liegt.

Neben den erreichten postinterventionellen Lumendiametern ist zusätzlich die optimale Platzierung des Stents in der Gefäßwand für das Akut- und Langzeitergebnis von Bedeutung. Die M.U.S.I.C. - Studiengruppe hat dazu Ziel-Kriterien formuliert, die neben den erreichten Lumendiametern die symmetrische Stententfaltung und die Lage der Stentlamellen in der Gefäßwand erfassen. Die M.U.S.I.C.-Kriterien waren in unserem Patientengut nach der initialen Stentplatzierung bereits bei 83,4% nach der ersten Hochdruckdilatation und bei 87,1% nach einer erneuten Hochdrucknachdilatation erfüllt. Folglich wurden intrakoronare Stentthrombosen in unserem Patientgut nicht beobachtet.

Kurz erwähnt sei noch der Angioplastie-Mechanismus in unserem Patientengut. Nach Block et al. (161) ist die Lumenerweiterung einer verengten Koronararterie bei der Ballondilatation Folge von Gefäßüberdehnung, Plaquesdissektion und Plaquekompression. Von den erwähnten Mechanismen ist insbesondere die Plaquekompression kritisch zu bewerten. Wahrscheinlicher ist, daß es außer der Plaquesdissektion infolge Ballonangioplastie zu einem axialen (Gefäßüberdehnung) und longitudinalen Plaqueremodeling nach Stentimplantation kommt (162). Da in unserem Patientenkollektiv die Gefäßüberdehnung im Stenosebereich numerisch nicht annähernd dem Lumengewinn durch die Intervention entspricht, und gleichzeitig die mittlere Plaquelast im Referenzsegment nach Stentimplantation gestiegen ist, ist neben der Plaquesdissektion und der stentbedingten Gefäßüberdehnung ein longitudinales Plaqueremodeling über das Stentende hinaus zu diskutieren. Da in dieser Studie keine dreidimensionalen Gefäßrekonstruktionen mit Plaquesvolumetrie vor und nach Stentimplantation durchgeführt wurden, kann diese Hypothese aber letztendlich mit unseren Daten nicht bewiesen werden.

Somit kann zusammengefaßt werden, daß die IVUS-gesteuerte, gefäßgrößenadaptierte Stentimplantation bei umschriebenen Stenosen nach HTX

mit einer hohen primären Erfolgsrate und geringem Risiko durchgeführt werden kann. In Relation zur initialen Ballondilatation ist der bedeutendere Lumengewinn durch die nachfolgenden Stentimplantation bedingt.

4.2.4 Angiographisches Akut- und Langzeitergebnis

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist zur quantitativen Beurteilung des Langzeitergebnisses nach Stentimplantation bei der vorliegenden Untersuchung ebenfalls auf die Daten der quantitativen Koronarangiographie zurückgegriffen worden. Wie bei den intravasalen Ultraschalldaten findet sich auch bei den interventionsbedingten Veränderungen der Lumendiameter eine sukzessive, jeweils signifikante Lumenerweiterung durch die PTCA und Stentimplantation. Das koronare In-Stent-Restenosisrisiko ist u.a. von der Größe des behandelten Koronargefäßes abhängig. Mit zunehmend kleinerem Gefäßdurchmesser steigt die Restenosiswahrscheinlichkeit (163). Somit ist der Koronargefäßdurchmesser ein entscheidender Parameter für die Beurteilung von angiographischen Restenosisstudien. Vergleicht man die Koronargefäßdurchmesser unserer Patienten mit anderen randomisierten Vergleichsstudien zwischen PTCA und Stentimplantation, findet sich bei unseren Patienten ein mit 2,8 mm diskret kleineres Referenzsegment als bei Serruys et al. (31) und Fischman et al. (32) mit jeweils 3,0 mm. Trotz des geringeren Gefäßdurchmessers konnte bei der IVUS-gesteuerten Stentimplantation nach HTX im Vergleich zu Serruys et al. und Fischman et al. ein nahezu gleicher minimaler Lumendiameter nach Stentimplantation um 2,8 mm (QCA) erreicht werden. Nach HTX werden höhere initiale MLDs im Stentbereich nur bei Jain et al. (152) berichtet bei allerdings deutlich größeren Koronargefäßen mit einem mittleren Referenzsegmentdurchmesser von 3,4 mm.

Verglichen mit der atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung ist die katheterinterventionelle Therapie der umschriebenen TVP insgesamt mit einem tendenziell höheren Restenosierungsrisiko verbunden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Langzeitergebnisse nach Stentimplantation bei Patienten nach HTX.

		Stenosen	Follow-up Koro.	Restenose >50%	Reintervention	Mortalität (1 Jahr)
Jain	(1998)	22	80%	19% (QCA)	19%	10%
Heublein	(1997)	48	100%	25% (IVUS)	25%	3,7%
Wong	(1998)	17	100%	43,8% (QCA)	43,8%	33%
DHZZ	(2001)	62	100%	21,8% (QCA)	10,9%	11,1%

Die angiographische In-Stent-Restenoserate nach 6 Monaten von 9,1 (Reststenose >70%) respektive 21,8% (Reststenose >50%) nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation ist insbesondere unter Berücksichtigung des relativ niedrigen, mittleren angiographischen Referenzsegmentdurchmessers von 2,8 mm sehr gering.

Wong et al. (151b) berichtet an Koronargefäßen mit einem mittleren proximalen Referenzsegmentdurchmesser von 2,8mm nach angiographisch geführter Stentimplantation nach HTX eine Restenoserate von über 40%. Heublein et al. (151a) publizierte nach IVUS-kontrollierter, aber nicht nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation, bei HTX-Patienten eine nicht mittels QCA ermittelte Restenosierungsrate von 25% (6/24). Lediglich Jain et al. (152) berichtet nach 22 Stentimplantation bei 20 HTX Patienten über eine mit 20% ähnlich niedrigere Restenosierungsrate wie in unserem Kollektiv, allerdings mit einem höheren mittleren proximalen Referenzsegmentdurchmesser von 3,4 mm. Mögliche Ursachen für das gute Abschneiden nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation ist

der größere initiale Lumengewinn. Als Folge der durch die Verwendung eines gefäßgrößen-adaptierten Stents resultierenden stärkeren Gefäßwandüberdehnung kommt es initial zu einer größeren Lumenerweiterung, was wiederum eine Ursache dafür ist, daß es angiographisch bei identischer In-Stent-Neointimaprolieration zu einer geringeren relativen Lumenobstruktion im Stent kommt.

Führt man trotz der geringen Patientenzahl eine Subgruppenanalyse der binären In-Stent-Restenosisrate durch, findet sich in der LAD mit 30,4% die signifikant höchste Rezidivrate. Die RCA weist mit 14,3 % die niedrigste Rate auf. Betrachtet man die unterschiedlichen Durchmesser der implantierten Stents, so zeigt sich ein Trend zu geringeren Restenoseraten bei größeren Stents. Überraschend war jedoch die mit 8,3% sehr niedrige In-Stent-Restenosis-Rate bei Stents mit einem Durchmesser von 2,5mm.

Sowohl die Ergebnisse der zitierten Studien als auch unsere Resultate zeigen, daß durch die Verwendung von Stents in Kombination mit IVUS ähnlich niedrige In-Stent-Restenosisraten bei TVP wie bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung erreicht werden können. Aus unseren Daten kann weder auf eine Überlegenheit der IVUS-gesteuerten koronaren Stentimplantation über die rein angiographisch geführte Stentimplantation noch auf die Überlegenheit der Stentimplantation per se über die PTCA ohne das Vorliegen prospektiver, randomisierter Vergleichsstudien der unterschiedlichen interventionellen Strategien bei TVP geschlossen werden.

4.2.5 *Klinisches Langzeitergebnis*

Alle Patienten wurden mindestens 1 Jahr nachverfolgt. Kardiale Todesfälle in den ersten Wochen nach Stentimplantation als Folge einer akuten Stentthrombose mit konsekutivem Myokardinfarkt wurden nicht beobachtet. Lediglich einer von den 3 Todesfällen innerhalb der ersten 6 Monate nach Stentimplantation ist potentiell koronar bedingt. Die koronare Re-Interventionsrate wegen Progredienz der TVP liegt bei unseren Patienten mit 55,6% mehr als doppelt so hoch wie die In-Stent-Restenosisierungsrate nach IVUS-gesteuerter Stentimplantation. Dies unterstreicht die Bedeutung der koronaren Stentimplantation als Palliativtherapie der TVP. Die trotz der hohen Inzidenz einer angiographischer Progredienz der TVP für langzeitherztransplantierte Patienten relativ günstige postinterventionelle Einjahres-Sterblichkeit von 11,1% läßt vermuten, daß für die Langzeitprognose nach HTX der Befall der epikardialen proximalen Herzkranzarterien nur einen Teilaspekt der TVP darstellt. Möglicherweise spielt der Befall der Mikrozirkulation ebenfalls eine prognostisch relevante Rolle.

4.2.6 Limitation

Wesentliche Limitationen der vorliegenden Untersuchung über die Wertigkeit des IVUS bei koronaren Stentimplantationen bei HTX-Patienten sind die fehlende Kontrollgruppe. Um den zusätzlichen Einfluß der IVUS-Untersuchung auf die Akut- und Langzeitergebnisse der Stentimplantation abzuschätzen, wäre eine prospektiv, randomisierte Vergleichsstudie zwischen IVUS-geführter und angiographisch geführter Stentimplantation bei HTX-Patienten notwendig. Ferner sind, um eine sichere und qualitativ ausreichende IVUS-Untersuchung zu gewährleisten, die angegangenen Stenosen anatomisch selektiert worden. Bei einer konsekutiven Patientenserie wäre möglicherweise die Erfolgsrate niedriger und die Komplikations- und Restenosierungsrate höher. Bei der Methodik der IVUS-Untersuchung ist zu kritisieren, daß keine motorisierten Katheterrückzüge mit definierter Geschwindigkeit durchgeführt wurden, da zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine zuverlässigen Rückzugsmotoren für den von uns verwendeten Ultraschallkatheter verfügbar waren. Somit sind die Gefäßdiameternmessungen vor und nach Intervention möglicherweise nicht an absolut identischen Querschnitten vorgenommen worden. Die Stentgrößenbestimmung aus den präinterventionellen IVUS-Untersuchungen ist ebenfalls abhängig von der subjektiven Auswahl des Referenzquerschnitts durch den Untersucher. Bei schichtweise variabler Koronaranatomie im proximalen Referenzsegment resultiert möglicherweise eine schlechte Reproduzierbarkeit der Stentgrößenbestimmung durch verschiedene Untersucher.

5 Zusammenfassung

Die vorliegenden Daten unterstreichen die Bedeutung der IVUS-Untersuchung sowohl bei der Diagnostik der TVP von Patienten ohne angiographischen Hinweis auf relevante Koronarstenosen als auch im Rahmen der katheterinterventionellen Therapie angiographisch umschriebener Stenosen nach HTX.

Grundvoraussetzung für die Reproduzierbarkeit eines bildgebenden Verfahrens ist ihre Objektivität und Reliabilität. Beides konnte für die quantitativen ein- und zweidimensionalen IVUS-Routinestandardmeßwerte bei Patienten nach HTX nachgewiesen werden. Sowohl die Intraobserver- ($r=0,98-0,99$) als auch die Interobserverübereinstimmung ($r=0,87-0,98$) bewegt sich mit Korrelationskoeffizienten zwischen $r=0,87$ und $r=0,99$ im akzeptablen Bereich. Auch bei wiederholten IVUS-Untersuchungen desselben Gefäßquerschnittes gab es eine befriedigende Übereinstimmung der Meßwerte mit Korrelationskoeffizienten zwischen $r=0,93$ und $r=0,97$ mit einer Standardabweichung der mittleren Meßwerte zwischen 0,13 und 0,4 mm für eindimensionale und zwischen 1,53 und 1,8 mm² für zweidimensionale Meßwerte.

Die systematische Durchführung der diagnostischen IVUS-Untersuchung bei Patienten ohne relevante Stenosen im Koronarangiogramm belegt, daß bei einem Großteil der transplantierten Patienten bereits in den ersten Jahren nach HTX angiographisch inapparente koronare Plaquebildungen nachweisbar sind. Analog zur dualen Ätiologie der koronaren Herzerkrankung nach HTX waren zwei unterschiedliche longitudinale Plaqueverteilungsmuster nachweisbar. Morphologisch ähnlich wie bei atherosklerotischen Frühläsionen waren bei 48% der Patienten mit Plaquebildung nach HTX lediglich eine (fokale Plaquebildung) oder mehrere (polyfokale Plaquebildung) umschriebene abgrenzbare Plaques in der LAD oder im linkskoronaren Hauptstamm mittels IVUS nachweisbar. Hingegen fand sich

bei 52% ein kontinuierlicher Plaquebefall mindestens eines kompletten Koronarsegmentes (diffuse Plaquebildung). Beim Befall der einzelnen Koronarsegmente zeigten beide Untergruppen eine zentrifugale Abnahme der Häufigkeit von Plaquebildung und der mittleren Plaquelast von proximal nach distal. Entgegen den Vermutungen, bei der TVP handelt es sich primär um eine distal betonte Koronargefäßerkrankung, ist die Inzidenz und Plaquelast bei diffuser und fokal/polyfokaler TVP in den distalen Segmenten am geringsten. Im Langzeitverlauf nach HTX steigt der Anteil von Patienten mit diffuser Plaquebildung mit zunehmender Zeit nach dem ersten Jahr post-HTX signifikant an. Ein Befall distaler Segmente tritt bei beiden Untergruppen erst mit zunehmender Zeit nach HTX auf, wobei der distale Gefäßbefall bei diffuser Plaquebildung signifikant häufiger ist. Neben der Erfassung der Stanford Klassifikation für TVP und von plaquebezogenen Meßwerten erscheint die zusätzliche Erfassung des longitudinalen Plaqueverteilungsmusters einschließlich des distalen Koronarsegmentbefalls eine wesentliche Ergänzung zur Einteilung des Schweregrades der TVP beim individuellen Patienten zu sein. Obwohl die Annahme, daß es sich bei der fokal/polyfokalen Plaquebildung um importierte Koronarplaques handelt und nur die diffusen Plaquebildung das morphologische Korrelat der immunologisch-bedingten TVP darstellen, berechtigt ist, können nur serielle IVUS-Untersuchungen über einen langen Zeitraum unter Einschluß einer Ausgangsuntersuchung zum Nachweis importierter Plaques in den ersten Wochen nach HTX diese Frage endgültig beantworten.

Die peri-interventionelle IVUS-Untersuchung im Rahmen der koronaren Stentimplantation wurde sowohl prä-interventionell zur Erfassung der Gefäßgröße und der Plaquemorphologie im Stenosebereich als auch post-interventionell zur Erfassung der optimalen Stentexpansion und der konsekutiven Veränderung von

Lumen- und Gefäßdiametern in dieser Serie eingesetzt. Die IVUS-Untersuchung konnte prä- und postinterventionell bei allen angegangenen Stenosen ohne Komplikationen durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der bei nahezu allen Stenosen vorhandenen, aber vom Ausprägungsgrad variablen, proximalen Referenzsegmenterkrankung, sind Stents mit einer Größe zwischen dem Lumen- und Gefäßdurchmesser verwendet worden. Als Leitlinie galt der Mittelwert aus Lumen- und Gefäßdurchmesser. Bei einem mittleren Lumendurchmesser im proximalen Referenzsegment von 2,8 mm und einem mittleren Gefäßdurchmesser von 3,4 mm, lag die mittlere Stentgröße in unserem Patientengut bei 3,2 mm, so daß sich ein Stent/Lumendiameter-Verhältnis von 1,14 und ein Stent/Gefäßdiameter-Verhältnis von 0,94 errechnet. Die Stentimplantation erfolgte danach sukzessive, nach initialer Ballondilatation mittels Hochdruck-Stentimplantation. Die Prozedur war bei allen Patienten erfolgreich, als Komplikationen fanden sich zwei nicht flußrelevante Koronardissektionen jeweils einmal proximal und distal des Stents. Beide Dissektionen konnten mittels weiterer Stent-Implantation komplikationslos beherrscht werden. Der mittlere minimale Lumendiameter konnte mittels PTCA und Stentimplantation auf 1,9 mm respektive 2,9mm signifikant erweitert werden. Eine optimale Stentexpansion nach den M.U.S.I.C.-Kriterien war nach der initialen Stentexpansion bei über 80% gegeben und konnte letztendlich durch Einsatz der Hochdrucknachdilatation bei 87% erreicht werden. Als Angioplastie-Mechanismus nach Stentimplantation ist neben der Gefäßüberdehnung ein longitudinales Plaqueremodeling wahrscheinlich. Nach 6 Monaten beträgt die mittels QCA ermittelte angiographische Restenosierungsrate 9,1 (Reststenose >70%) respektive 21,8% (Reststenose >50%). Demgegenüber steht eine Gesamtsterblichkeit von 11,1% nach 12 Monaten. Letzteres verdeutlicht, daß die koronarinterventionelle Behandlung der TVP nachwievor eine Palliativtherapie darstellt.

6 Ausblick

Ein für die Patienten wünschenswertes Ziel stellt die Entwicklung eines individualisierten, kombinierten nichtinvasiv-invasiven Nachsorgekonzeptes nach HTX dar. Die derzeit noch in vielen Zentren routinemäßig jährlich durchgeführten Koronarangiographien - teilweise ohne IVUS- zum TVP-Screening sind nicht zuletzt wegen der häufigen Hospitalisierung des Patienten, der fehlenden Sensitivität der alleinigen Angiographie bei der Früherkennung der TVP und der Kontrastmittelbelastung bei oft eingeschränkter Nierenfunktion für den Patienten belastend und nicht diagnostisch. Auf der anderen Seite ist eine rein nicht-invasive Nachsorge mittels serieller Dobutaminstressechokardiographie oder der Elektronenstrahlcomputertomographie wegen der klinisch noch unzureichenden Zuverlässigkeit nicht vertretbar. Im Bewußtsein der Tatsache, daß der Beginn der TVP bereits in den ersten Monaten nach HTX liegt und die Progressionsgeschwindigkeit in den ersten Jahren nach HTX am höchsten ist, wäre ein integriertes nichtinvasiv-invasives Nachsorgekonzept naheliegend. Den Grundstock könnte die Ausgangs-Koronarangiographie einschließlich IVUS-Untersuchung einige Wochen nach Transplantation zur Erkennung und Quantifizierung der importierten Atherosklerose und nach einem Jahr die Kontrolluntersuchung mit der Frage nach Fortschreiten der importierten Plaques und Neuausbildung von Plaquematerial nach einem, zwei und drei Jahren bilden. Entwickelt der Patient im IVUS oder angiographisch eine diffuse TVP mit Beteiligung distaler Gefäße sind weitere invasive Kontrollen notwendig. Hingegen, die Patienten, die nach 3 Jahren keine Stenosen im Koronarangiogramm aufweisen und lediglich beginnende fokal/polyfokale und keine diffusen Plaquebildungen haben, könnten einer nicht-invasiven Nachsorge unterzogen werden. Ergeben sich dann im weiteren Verlauf Hinweise auf eine Progredienz der TVP aus den nicht-

invasiven Untersuchungen, wäre eine erneute Koronarangiographie indiziert. Ferner wäre eine Beeinflussung der Progressionsgeschwindigkeit der TVP durch eine Modulation der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit ausgedehnter Plaquebildung im ersten Jahr nach HTX denkbar.

Ein schwieriger Punkt ist derzeit die Quantifizierung der TVP bei seriellen Untersuchungen. Serielle Plaquevolumetriemessungen des gesamten Koronargefäßsystems sind mit derzeitiger Technologie und wohl auch in Zukunft aufgrund ihres Aufwandes und der Belastung des Patienten nicht praktikierbar. Plaquevolumetriemessungen von definierten Gefäßabschnitten setzen voraus, daß die Progression der TVP in allen Abschnitten mit gleicher Geschwindigkeit läuft, was eher unwahrscheinlich ist. Praktikabler erscheint eine subtile Stadieneinteilung der TVP, die neben den Plaquedicken und –Indices auch das longitudinale Plaqueverteilungsmuster und den distalen Gefäßbefall berücksichtigt. Letztendlich werden die meisten Erkrankungen nicht über eine exakte metrische Vermessung diagnostiziert und graduiert.

Die Bedeutung des IVUS bei der interventionellen Therapie der TVP liegt vor allem in der prä-interventionellen Untersuchung. Durch Erfassung der Plaquemorphologie im Stenosebereich und der individuell ausgeprägten Referenzsegmenterkrankung ist möglicherweise eine weitere Optimierung und Effektivierung der Intervention zu erreichen. Beispielsweise wäre denkbar, daß bei konzentrischer, nicht verkalkter Stenosemorphologie eine primäre Stentplatzierung erfolgt ohne vorherige Vordilatation. Ob eine weitere Größenanpassung des Stents in Richtung Gefäßaußendurchmesser zu noch niedrigeren Restenosierungsraten führt ohne dabei die Komplikationsrate zu erhöhen ist fraglich. Die Beschichtung von Stents mit antiproliferativen Substanzen zur Prophylaxe der In-Stent-Restenose zeigt bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung vielversprechende

Intermediärerergebnisse (164). Ob die optimistischen Ergebnisse auf HTX-Patienten mit meist diffuser TVP und bereits chronischer Gabe antiproliferativer Substanzen zur Immunsuppression übertragbar sind ist fraglich. Ähnliches gilt für die intrakoronare Brachytherapie (165), welche für Patienten mit HTX und In-Stent-Restenose eine Therapieoption darstellt.

7 Literatur

1. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparison of cineangiographic and necropsy findings.

Ann Int Med. 1979;91:350-356.

2. Bom N, Lancée CT, Van Egmond FC. An ultrasonic intracardiac scanner.

Ultrasonics. 1972;10:72-76.

3. Potkin BN, Keren G, Mintz GS, Douek PC, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. Arterial responses to balloon coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study.

J Am Coll Cardiol. 1992;20:942–951.

4. Pandian N, Kreis A, Weintraub A, Motarjeme A, Desnoyer M, Isner JM, Konstam M, Salem DN, Millen V. Real-time intravascular ultrasound imaging in humans.

Am J Cardiol. 1990;65:1392-1396.

5. Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, Baker K, Harding M, Isner JM.

How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound.

Circulation. 1992;86:1845–1858.

6. Scharfl M, Bocksch W, Linderer Th, Beckmann S, Dreysse S.

Quantitative Assessment of Peripheral and Coronary lesions before and after balloon angioplasty: a comparison of intravascular Ultrasound and Angiography.

Heart Vessel. 1994;9:202-209.

7. Hausmann D, Erbel R, Chemarin A, Bocksch W, Caraciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheeder I, Di Mario C, Ferguson JJ, Fitzgerald PJ, Friedrich G, Ge J, Hanrath P, McB Hodgson J, Isner JM, Jain S, Maier-Rudolf W, Mooney M, Moses J, Mudra H, Pinto FJ, Smalling RW, Talley D, Tobis JM, Walter PD, Weidinger F, Werner GS, Yeung AC and Yock PG. The Safety of intracoronary ultrasound: A multicenter survey of 2207 examinations

Circulation. 1995;91:623-630.

8. Batkoff BW, Linker DT.

Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry.

Cathet Cardiovasc Diagn. 1996;38:238-241.

9. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck.

Safety of intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction.

Am J Cardiol. 1998;81:641-643.

10. Nissen SE.

Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound.

Am J Cardiol. 2000;86 (suppl 4):12H-17H.

11. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease.

Circulation. 1991;84:1087–1099.

12. Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? Circulation. 1992;86:154–158.

13. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis.

Insights and perspectives gained from studies of human arteries.

Arch Pathol Lab Med. 1988;112:1018-1031.

14. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, Schumann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris.

Eur Heart J. 1996;17:880-889.

15. St. Goar FG, Pinto FJ, Aldermann EL, Valentine HA, Schroeder JS, Gao SZ, Stinson EB, Popp RL. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound.

Circulation 1992. 86:756-763.

16. Davies MJ.

A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease.

Circulation. 1990;82 (suppl 2):II38-II46

17. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 1988;12:56-62.

18. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreysse S, Paepfler H. Intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison with chronic stable angina pectoris.

Coronary Artery Dis. 1994;5:727-735.

19. Di Mario C, Goerge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, von Birgelen C, Colombo A, Mudra H, Roelandt JRTC, Erbel R. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound.

Eur Heart J. 1998;19:207-229.

20. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, Hodgson JM. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy.

Am Heart J. 1995;129:631-637.

21. Bocksch W, Beck M, Lekutat C , Scharl M. In vitro validation of automated plaque echogenicity quantification of intracoronary ultrasound images.
Eur Heart J. 1999;20 (suppl 1):P2141.
22. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PP, Serruys PW, Roelandt JR. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound.
Circulation. 1995;92:1408-1413.
23. Bocksch W, Scharl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck E.
Intravascular ultrasound imaging in atients with acute myocardial infarction.
Eur Heart J. 1995;16:J46-J52.
24. Scharl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, Hausmann D, Beckmann S, Gross M. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease.
Circulation. 2001;104:387-392.
25. von Birgelen C, De Vrey GA, Mintz GS, Nicosia A, Bruining N, Li W, Slager CJ, Roelandt JRTC, Serruys PW, de Feyter P. ECG-gated three-dimensional intravascular ultrasound: feasibility and reproducibility of the automated analysis of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in humans.
Circulation. 1997;96:2944-2952.

26. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP, Popma JJ, Leon MB. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease.

Am J Cardiol. 1994;73:423–430.

27. Lee DY, Eigler N, Luo H, Nishioka T, Tabak SW, Forrester JS, Siegel RJ.

Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making.

Am Heart J. 1995;129:1084–1093.

28. Hermiller JB, Buller CE, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures.

Am J Cardiol. 1993;71:173–176.

29. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound : Novel pathophysiological insights and current clinical applications.

Circulation. 2001;103: 604-616.

30. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute.

Am J Cardiol. 1984;53:77C–81C.

31. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group.

N Engl J Med. 1994;331:489-495.

32. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators.

N Engl J Med. 1994;331:496-501.

33. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy.

Circulation. 1997;96:475-483.

34. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study.

Circulation. 1996;94:1247-1254.

35. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, Frey A, Mudra H, Sheehan H, Linnemeier TJ. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial: Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation*. 1997;95:2044–2052.
36. Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation*. 2000;102:2497-2502.
37. Schroeder S, Baumbach A, Haase KK, Oberhoff M, Marholdt H, Herdeg C, Athanasiadis A, Karsch KR. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 1999;83:875-879.
38. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schachinger V, Zeiher A. Randomized Comparison of Coronary Stent Implantation Under Ultrasound or Angiographic Guidance to Reduce Stent Restenosis (OPTICUS Study) *Circulation*. 2001;104:1343-1349.
39. Russo RJ, Nicosia A, Teirstein PS, for the AVID Investigators. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:369A.

40. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG for the CRUISE Investigators. Final Results of the 'Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion' (CRUISE) Study
Circulation. 2000;102:523-530.

41. Topaz O, Cowley MJ, Mohanty PK, Vetrovec GW.
Percutaneous revascularization modalities in heart transplant recipients.
Catheter Cardiovasc Interv. 1999;46:227-237.

42 Barnard CN. What we have learned about heart transplants.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1968;56:457-468.

43 Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth Official Report—1993.
J Heart Lung Transplant. 1993;12:541-548.

44 Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SC, Dec GW, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW. Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study.
J Heart Lung Transplant. 1996;15:S39.

45 Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease.
J Heart Lung Transplant. 1992;11:S38-S44.

46 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman E, Hill IR, Stinson EB. Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis? J Heart Lung Transplant. 1994;13:1119-1124.

47 Pucci AM, Forbes RDC, Billingham ME.
Pathologic features in long-term cardiac allograft.
J Heart Transplant. 1990;9:339-345.

48. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME.
The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.
J Heart Transplant. 1989;8:349-359.

49. Treasure CB, Alexander RW. Relevance of vascular biology to the ischemic syndromes of coronary atherosclerosis.
Cardiovasc Drugs Ther. 1995;9:13-19.

50 Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Ziv E, Drake TA. Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on vascular endothelial and medial smooth muscle cells in experimental cardiac allograft vasculopathy.
Circulation. 1995;92:450-456.

51 Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP. Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens.
Transplant Proc. 1995;27:1939-1940.

52 Rabinovitch M, Molossi S, Clausell N. Cytokine-mediated fibronectin production and transendothelial migration of lymphocytes in the mechanism of cardiac allograft vascular disease: efficacy of novel therapeutic approaches.

J Heart Lung Transplant. 1995;14:S116-S123

53 Gibbons GH. The pathogenesis of graft vascular disease: implications of vascular remodeling.

J Heart Lung Transplant. 1995;14:S149-S158.

54 Lim TT, Botas J, Liang DH, Schroeder JS, Oesterle SN, Popp RL, Yeung AC.

Does compensatory dilation occur in heart transplant recipients with progressive coronary artery disease? Serial studies using intravascular ultrasound.

Circulation. 1994;90:II-3439.

55 Dong C, Wilson JE, Winters GL, McManus BM. Human transplant coronary artery disease: pathological evidence for Fas-mediated apoptotic cytotoxicity in allograft arteriopathy.

Lab Invest. 1996;74:921-931.

56 Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors.

J Heart Lung Transplant. 1992;11:S124-S132.

57 Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TC,

Jain SP, White CJ. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors.

Am J Cardiol. 1994;74:1042-1046.

- 58 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB. Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:673-679.
- 59 Kemna MS, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, Chen Y-D, Reaven GM. Metabolic risk factors for atherosclerosis in heart transplant recipients. *Am Heart J.* 1994;128:68-72.
60. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Robbers R, Henry PD. Impairment of endothelium dependent arterial relaxation of arterial smooth muscle by lysolecithin in modified low density lipoproteins. *Nature.* 1990;344:160-162.
61. Valentine HA. Role of lipids in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:S234-S237.
62. Valentine H, Rickenbacker P, Kemna M, Hunt S, Chen YD, Reaven G, Stinson EB. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease : a prospective study. *Circulation.* 2001;103:2144-2152
63. Gulizia JM, Kandolf R, Kendall TJ, Thieszen SL, Wilson JE, Radio SJ, Costanzo MR, Winters GL, Miller LL, McManus BM. Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteriopathy of human heart allografts. *Am J Pathol.* 1995;147:461-475.

64. Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Kato NS, Permut LC, Grant PW, Aharon AS, Drake TA. Expression of major histocompatibility antigens and vascular adhesion molecules on human cardiac allografts preserved in University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:1044-1052.
65. Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, Baldwin WM III, Lowenstein CJ, Kasper EK, Baugham KL, Baumgartner WA, Hutchins GM, Hruban RH. Cardiac allograft vasculopathy: the central role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:S142-S149.
66. Land W, Messmer K. The impact of ischemic/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev.* 1996;10:108-127.
67. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, Young JB. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1991;67:243-247.
68. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H
Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1197-1202

69. Akosah KO, Mohanty PK, Funai JT, Jesse RL, Minisi AJ, Crandall CW, Kirchberg D, Guerraty A, Salter D. Noninvasive detection of transplant coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography.

J Heart Lung Transplant. 1994;13:1024-1038.

70. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Siebert U, Henneke KH, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound.

Circulation. 1999;100:509-515.

71. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Sharma SK. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging.

Circulation. 2000;102:506-10.

72. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano F. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.

J Am Coll Cardiol. 1990;15:827-832.

73. Knollmann FD, Bocksch W, Spiegelsberger S, Hetzer R, Felix R, Hummel M. Electron-beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease after heart transplantation.

Circulation. 2000 ;101:2078-2082

74. Bocksch W, Knollmann F, Klimek W, Wellnhofer E, Scharfl M, Fleck E.
Frequency and magnitude of coronary calcification in patients with early plaque formation after heart transplantation. Comparison between intracoronary ultrasound and electron beam computed tomography.
J Am Coll Cardiol. 2000;35:433A.
75. Wellnhofer E, Bocksch W, Lehmkuhl HB, Hennersdorf F, Musci M, Hummel M.
Kriterien zur Beurteilung von Minimalveränderungen im Angiogramm bei Patienten nach Herztransplantation. Korrelation mit intravaskulärem Ultraschall.
Z f Kardiologie. 1998;87 (suppl 1):227.
76. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings.
J Am Coll Cardiol. 1988;12:334-340
77. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA, De Campi WM, Stinson EB, Billingham M. Transplant coronary artery disease: histopathological correlations with angiographic morphology.
J Am Coll Cardiol. 1991;17:449-457.
78. Klauss V, Ackermann K, Spes C, Zeitlmann T, Henneke H, Werner F, Regar E, Überfuhr P, Theisen K, Mudra H. Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation: In vivo analysis with intravascular ultrasonography.
Am Heart J. 1997;133:29-35.

79. Yeung AC, Davis SF, Hauptmann PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valantine HA, Ventura HO, Wiedermann J, Wilensky R. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound.

J Heart Lung Transplant. 1995;14:S215-S220.

80. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Aldermann EL, Schroeder JS, Stinson EB, Brown BW, Valantine HA. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation.

Circulation. 1995;92:3445-3452.

81. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy.

J Heart Lung Transplant. 1995;14:632-639.

82. St. Goar FG, Pinto FJ, Aldermann EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ, Stinson EB, Popp RL.

Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening.

Circulation. 1992;85:979-987.

83. Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, Charbonneau F, Ganz P, Selwyn AP, Anderson TJ. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant

Circulation. 1996 93: 457-462.

84. Erbel R, Roelandt JRTC, Ge J, Gorge G in 'Intravascular Ultrasound'.
1998; Martin Dunitz Ltd.: S 31-50.
85. Treasure CB, Vita JA, Ganz P, Ryan TJ Jr, Schoen FJ, Vekshtein VI, Yeung AC, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP, Fish RD. Loss of coronary microvascular response to acetylcholine in cardiac transplant patients.
Circulation. 1992;86:1156-1164.
86. Nitenberg A, Aptecar E, Benvenuti C, Benhaiem N, Tavolaro O, Loisanche D, Cachera JP. Effects of time and previous acute rejection episodes on coronary vascular reserve in human heart transplant recipients.
J Am Coll Cardiol. 1992;20:1333-1338.
87. Hartmann A, Weis M, Olbrich HG, Cieslinski G, Schacherer C, Burger W, Beyersdorf F, Schrader R. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion in large coronary arteries and in the microcirculation after cardiac transplantation.
Eur Heart J. 1994;15:1486-1493.
88. Mullins PA, Chauhan A, Sharples L, Cary NR, Large SR, Wallwork J, Schofield PM. Impairment of coronary flow reserve in orthotopic cardiac transplant recipients with minor coronary occlusive disease.
Br Heart J. 1992;68:266-271.

89. Weis M, Hartmann A, Marzzilli N, Olbrich HG, Burger W, Satter P. Variations of segmental endothelium dependent and endothelium independent vasomotor tone in the long term follow up after cardiac transplantation (qualitative changes in endothelial function).

J Am Coll Cardiol. 1995;2:430A.

90. Clausell N, Butany J, Molossi S, Lonn E, Gladstone P, Rabinovitch M, Daly PA. Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsy specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries.

J Am Coll Cardiol. 1995;26:110-119.

91. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, Wiederhold V, Stinson EB. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients.

N Engl J Med. 1993;328:164-170.

92. Ritz MA, Lüscher TF, Bühler FR. Different potency of endothelium derived relaxing factors against thromboxane and endothelin-1 in coronary arteries: comparison with nitrovasodilator and calcium antagonists.

Coron Artery Dis. 1992;2:1001-1008.

93. Takami H, Backer CL, Crawford SE, Pahl E, Mavroudis C. Diltiazem preserves direct vasodilator response but fails to suppress intimal proliferation in rat allograft coronary disease.

J Heart Lung Transplant. 1996;15:67-77.

94. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, Stapleton DD.

An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy.

Am J Cardiol. 1995;75:853-854.

95. Kobayashi J, Crawford SE, Backer CL, Zales VR, Takami H, Hsueh C, Huang L, Mavroudis C.

Captopril reduces graft coronary artery disease in a rat heterotopic transplant model.

Circulation. 1993;88:286-290.

96. Auch-Schwelk W, Duske E, Hink U, Betz M, Unkelbach M, Fleck E. Vasomotor responses in cyclosporin A-treated rats after chronic angiotensin blockade.

Hypertension. 1994 ;23:832-837

97. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Troisan K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effects of pravastatin on outcome after cardiac transplantation.

N Engl J Med. 1995;333:621-627.

98. Doyle JW, Kandutsch AA. Requirement for mevalonate in cycling cells: quantitative and temporal aspects.

J Cell Physiol. 1988;137:133-140.

99. Cutts JL, Scallen TJ, Watson J, Bankhurst AD. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity.

J Cell Physiol. 1989;139:550-557.

100. Cutts JL, Bankhurst AD. Reversal of lovastatin-mediated inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-2.

J Cell Physiol. 1990;145:244-252.

101. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa P, Patrono C. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:247-251.

102. Auch-Schwelk W, Bossaller C, Gotze S, Thelen J, Fleck E. Endothelial and vascular smooth muscle function after chronic treatment with cyclosporin A.

J Cardiovasc Pharmacol. 1993 ;21:435-40

103. Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ, Murali S, Fricker FJ, Chang HC, Jain AB, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP. A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;11:764-772.

104. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse B, Billingham ME, Morris RE. Treatment with rapamycin and mycophenolate acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*. 1995;59:655-661.

105. Schmid C, Heeman U, Azuma H, Tilney NL. Rapamycin inhibits transplant vasculopathy in long-surviving rat heart allograft. *Transplantation*. 1995;60:729-733.

106. Xiao F, Chong A, Shen J. Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection. *Transplantation*. 1995;60:1065-1072.

107. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1995;76:412-417.

108. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M, Bocksch W, Grauhan O, Weng Y, Hetzer R. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46:268-74

109. Copeland JG, Butman SM, Sehti G. Successful coronary artery bypass grafting for high-risk left main coronary artery atherosclerosis after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:106-110.

110. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, Stinson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients.

Am J Cardiol. 1988;62:876-881.

111. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO, Renlund DG, Menlove RL, Karwande SV, O'Connell JB, Barr ML, Michler RE, Copeland JG, Miller LW, The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, and Contributing Investigators. Predictors of survival after repeat heart transplantation.

J Heart Lung Transplant. 1992;11:S142-S158.

112. Principal investigators of CASS and their associates. National Heart Lung and Blood institute Coronary Artery Surgery Study: a multicenter comparison of the effects of medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease. A registry of patients consecutive patients undergoing coronary angiography.

Circulation. 1981;63 (Suppl I):I-4-I-59.

113. The TIMI Study Group

The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings.

N Engl J Med. 1985;312:932-936.

114. Reiber JHC, Schiemanck LR, van der Zwet PMJ, Goedhart B, Koning G, Lammertsma M, Danse M, Gerbrands JJ, Schaliij MJ, Brusckhe AVG: State of the Art in Quantitative Coronary Angiography. aus: Reiber

J.H.C., van der Wall E.E. (eds.): Cardiovascular Imaging.

Kluwer Academic Publisher, Netherlands, 1996: 39-56.

115. Koch L, Roth T. Technical aspects of intravascular ultrasound. Aus Erbel R, Roelandt JRTC, Ge J, Gorge G (eds.): Intravascular Ultrasound. Martin Dunitz Ltd., United Kingdom, 1998. Seite 26-27.

116. 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, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (M.U.S.I.C. Study). Eur Heart J. 1998;19:1214-1223

117. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE, Starling RC, Young JB, Tuzcu M. Development of Transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis. Circulation. 1998;98:2672-2678.

118. Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, van der Wal AC, Visser CA. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. J Am Soc Echocardiogr. 1994;7:230-241

119. Ge J, Baumgart D, Haude M, Gorge G, von Birgelen C, Sack S, Erbel R. Role of intravascular ultrasound imaging in identifying vulnerable plaques. Herz. 1999 ;24:32-41

120. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound.

Circulation. 1991;84:109–117

121. Frimerman A, Miller HI, Hallman M, Laniado S, Keren G.

Intravascular ultrasound characterization of thrombi of different composition.

Am J Cardiol. 1994;73:1053-1057

122. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreyses S, Fleck E.

Intravascular ultrasound assessment of direct percutaneous Transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction.

Coronary Artery Dis. 1997;8:265-273.

123. Bland JM, Altman DG.

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements.

Lancet. 1986;307-317

124. Hausmann D, Lundquist AS, Friedrich GJ, Mullen WL, Fitzgerald PJ, Yock PG.

Intracoronary ultrasound imaging: Intraobserver and interobserver variability of morphometric measurements.

Am Heart J. 1994;128:74-80.

125. Geselschap JH, Heilborn MI, Hussain FM, Daskalakis TM, Wilson EP, Kopchok GE, White RA. The effect of angulation on intravascular ultrasound imaging observed in vascular phantoms.

J Endovasc Surg. 1998;5:126-133

126. Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, Krams R, von Birgelen C, van der Giessen WJ, Serruys PW, de Feyter PJ.

True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and ivus (ANGUS) and its quantitative validation.

Circulation. 2000 102: 511-516.

127. von Birgelen C, Airiian SG, Mintz GS, van der Giessen WJ, Foley DP, Roelandt JR, Serruys PW, de Feyter PJ.

Variations of remodeling in response to left main atherosclerosis assessed with intravascular ultrasound in vivo.

Am J Cardiol. 1997;80:1408-1413.

128. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, Popp RL

Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound.

J Am Coll Cardiol. 1995;25:171-177

129. Tuczku EM, DeFranco AC, Goormastic M, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, McCarthy P, Stewart R, Mayer E, Nissen SE. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging.

J Am Coll Cardiol. 1996;15:839-846.

130. Chenzbraun A, Pinto FJ, Alderman EL, Botas J, Oesterle SN, Schroeder JS, Valentine H, Popp RL. Distribution and morphologic features of coronary artery disease in cardiac allografts: An intracoronary ultrasound study.

J Am Soc Echocardiogr. 1995;8:1-8.

131. Fuster V, Ross R, Topol EJ in Atherosclerosis and coronary artery disease.

Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1996: 475-488.

132. Fateh-Moghadam S, Bocksch W, Ruf A, Dickfeld T, Scharfl M, Pogátsa-Murray G, Hetzer R, Fleck E, Gawaz M. Changes in surface expression of platelet membrane glycoproteins and progression of heart transplant vasculopathy.

Circulation. 2000 102: 890-897.

133. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN, Alderman EL, Popp RL, Yeung AC.

Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy: an intravascular ultrasound study.

Circulation. 1995;92:1126-1132.

134. Klauss V, Mudra H, Uberfuhr P, Theisen K. Intraindividual variability of cardiac allograft vasculopathy as assessed by intravascular ultrasound.

Am J Cardiol. 1995;76:463-466.

135. Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, Crowe TD, Rincon G, Hobbs RE, Bott-Silverman C, Young JB, Nissen SE, Tuzcu EM. Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: advantage of multi-vessel imaging.

J Heart Lung Transplant. 2000 ;19:167-172.

136. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler W. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

N Engl J Med. 1979;301:61-68.

137. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.

N Engl J Med. 1987;316:701-706.

138. Kaltenbach M, Kober G, Scherer D, Vallbracht C.

Recurrence rate after successful coronary angioplasty.

Eur Heart J. 1985;6:276-281.

139. Steffenino G, Meier B, Finci L, Rutishauser W. Recurrence of stenosis after first and repeat coronary angioplasty. Clinical and angiographic follow-up.

G Ital Cardiol 1987;17:473-478.

140. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, et al.

A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group.

N Engl J Med. 1993;329:221-227.

141. Warth D, Leon M, O'Neill W, Zacca N, Polissar N, Buchbinder M. Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients.

J Am Coll Cardiol. 1994;24:641-648.

142. Litvack F, Eigler N, Margolis J, Rothbaum D, Bresnahan JF, Holmes D, Untereker W, Leon M, Kent K, Pichard A, King S, Ghazzal Z, Cummins F, Krauthamer D, Palacios I, Block P, Hartzler GO, O'Neill W, Cowley M, Roubin G, Klein LW, Frankel PS, Adams C, Goldenberg T, Laudenslager J, Grundfest WS, Forrester JS, for the ELCA Investigators.

Percutaneous excimer coronary angioplasty: results in the first consecutive 3000 patients.

J Am Coll Cardiol. 1994;23:323-329.

143. Mullins PA, Shapiro LM, Aravot DA, Scott JP, Large SR, Wallwork J, Schofield PM. Experience of percutaneous transluminal coronary angioplasty in orthotopic cardiac transplant recipients.

Eur Heart J. 1991;12:1205-1207.

144. Halle AA 3rd, Wilson RF, Massin EK, Bourge RC, Stadius ML, Johnson MR, Wray RB, Young JB, Davies RA, Walford GD, Miller LW, Deligonul U, Rincon G, Kubo SH, DiSciascio G, Crandall CC, Cowley MJ, Vetrovec GW.

Coronary angioplasty in cardiac transplant patients: results of a multicenter study. *Circulation*. 1992;86:458-462.

145. Swan JW, Norell M, Yacoub M, Mitchell AG, Ilsley C

Coronary angioplasty in cardiac transplant recipients.

Eur Heart J. 1993;14:65-70.

146. Christensen BV, Meyer SM, Iacarella CL, Kubo SH, Wilson RF

Coronary angioplasty in heart transplant recipients: a quantitative angiographic long term follow-up study.

J Heart Lung Transplant. 1994;13:212-220

147. Halle AA 3rd, DiSciascio G, Massin EK, Wilson RF, Johnson MR, Sullivan HJ, Bourge RC, Kleiman NS, Miller LW, Aversano TR, Wray RB, Hunt SA, Weston MW, Davies RA, Rincon G, Crandall CC, Cowley MJ, Kubo SH, Fisher SG, Vetrovec GW.

Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients.

J Am Coll Cardiol. 1995;26:120-128.

148. von Scheidt W, Überfuhr P, Reichart B, Steinbeck G. The role of PTCA in the management of focal critical lesions in transplant coronary artery disease.

Transplant Proc. 1995;3:1936-1938.

149. Parry A, Roberts M, Parameshwar J, Wallwork J, Schofield P, Large S.
The management of post-cardiac transplantation coronary artery disease.
Eur J Cardiothorac Surg. 1996;10:528-532.

150. Patel VS, Radovancevic B, Springer W, Frazier OH, Massin E, Benrey J,
Kadipasaoglu K, Cooley DA. Revascularization procedures in patients with
transplant coronary artery disease.
Eur J Cardiothorac Surg. 1997;11:895-901.

151a. Heublein B, Pethig K, Maass C, Wahlers T, Haverich A.
Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease.
Am Heart J. 1997;134:930-938.

151 b. Wong PM, Piamsomboon C, Mathur A, Chastain HD, Singh DJ, Liu MW,
Parks JM, Iyer S, Dean LS, Baxley WA, Bourge RC, Roubin GS. Efficacy of
coronary stenting in the management of cardiac allograft vasculopathy.
Am J Cardiol. 1998;82:239-41.

152. Jain SP, Ramee SR, White CJ, Mehra MR, Ventura HO, Zhang S, Jenkins JS,
Collins TJ. Coronary stenting in cardiac allograft vasculopathy.
J Am Coll Cardiol 1998;32:1636-1640.

153. Jain SP, Ventura HO, Ramee SR, Collins TJ, Isner JM, White CJ. Directional
coronary atherectomy in heart transplant recipients.
J Heart Lung Transplant. 1993;12:819-823.

154. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response.

Circulation. 1997;95:363-370.

155. Pinto FJ, St Goar FG, Gao SZ. Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasound imaging: evaluation with serial quantitative angiography.

Circulation. 1993;88:1709-1714.

156. Cusick D, Davidson C, Frohlich T, Davis G, Salinger M

Coronary artery stenting postcardiac transplant: a report of two cases.

Cathet Cardiovasc Diagn 1997;40:92-96

157. Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, Fernandez-Ortiz A, Segovia J, Banuelos C, Aragoncillo P, Phillips P, Macaya C.

Arterial perforation during optimization of coronary stents using high-pressure balloon inflations.

Am J Cardiol 1996;78:1169-1172.

158. Pethig K, Heublein B, Meliss RR, Haverich A. Volumetric remodeling of the proximal left coronary artery: early versus late after heart transplantation.

J Am Coll Cardiol. 1999;34:197-203

159a. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.

Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (in two parts)

N Engl J Med. 1992;326:242-250.

159b. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.

Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (in two parts)

N Engl J Med. 1992;326:310-318.

160. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R, Banuelos C, Iniguez A,

Zamorano J, Zarco P Angiographic changes produced by intravascular ultrasound Imaging before coronary angioplasty.

Am Heart J. 1994;128:244-251.

161. Block PC. Mechanism of transluminal angioplasty.

Am J Cardiol. 1984;53:69C-71C.

162. Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, Lansky AJ,

Pichard AD, Satler LF, Kent KM. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation : An intravascular ultrasound study.

Circulation. 2000;102: 7-10.

163. Suwaidi JA, Garratt KN, Berger PB, Rihal CS, Bell MR, Grill DE, Holmes DR
Immediate and one-year outcome of intracoronary stent implantation in small
coronary Arteries with 2.5-mm stents.

Am Heart J. 2000;140:898-905.

164. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto F, Seixas
AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ,
Serruys P.W. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated
stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and
three-dimensional intravascular ultrasound study.

Circulation. 2001;103:192-195.

165. Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ,
Moussa I, Tripuraneni P, Jani S, Kobayashi Y, Giorgianni JA, Pappas C,
Kuntz RA, Moses J, Leon MB.

Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An
Intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study.

Circulation. 2000;102:2915-2918.

Abkürzungen

HTX	Herztransplantation
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
LAD	Left anterior descending coronary artery (Ramus interventrikularis anterior)
LCX	Left Circumflex coronary artery (Ramus circumflexus)
LA	Lumen area (Lumenfläche)
LD	Lumendiameter
MLD	Minimaler Lumendiameter
PD _{max}	maximale Plaquedicke
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
QCA	Quantitative coronary angiography
RCA	Right coronary artery
TVP	Transplantatvaskulopathie
VA	Vessel area (Gefäßfläche)
VD	Vessel diameter (Gefäßdurchmesser)

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Rainer Dietz für die wohlwollende und konstruktive Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Arbeit danken. Herrn Prof. Dr. Roland Hetzer danke ich für die Überlassung des großen Patientengutes und die jahrelange Zusammenarbeit im Rahmen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Transplantatvaskulopathie am Deutschen Herzzentrum Berlin.

Ich hatte das Glück mit Herrn Prof. Dr. Michael Scharl die Methode des intravaskulären Ultraschalls vor mehr als 10 Jahren gemeinsam aufzubauen, zu erlernen und den immensen Entwicklungsschub durch verbessertes Kathetermaterial und –technologie mitzuerleben. Meine Einsichten in die Pathologie und Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung sind durch die Auseinandersetzung mit den diagnostischen und auch peri-interventionellen intravaskulären Ultraschallbefunden gewachsen. Der gesamten Transplantationsambulanz der kardiochirurgischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Manfred Hummel und der Abteilung für Herzpathologie unter der Leitung von Prof.Dr.Meyer sei für die jahrelange gute Zusammenarbeit gedankt.

Den Patienten und den Ärzten/Schwestern/Pflegern des Herzkatheterlabores sei gedankt für die Geduld, die sie mehr oder weniger häufig durch die Länge der wissenschaftlichen Programme im Katheterlabor aufgebracht haben. Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für Ihr Verständnis und die mentale Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.