

Mechanismen der Restenosierung nach koronarer Stentimplantation: Ein Paargruppenvergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Klara Maria Friese

aus

Wickede (Ruhr)

Berichter: Herr Privatdozent
Dr. med. Peter Walter Radke

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 2007

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Einführung.....	1
1.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie	2
1.1.1 Bedeutung der Stentimplantation in der Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	4
1.2 In-Stent-Restenose.....	5
1.2.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose.....	5
1.2.2 Prädiktoren der In-Stent-Restenose.....	6
1.3 Diabetes mellitus	7
1.3.1 Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung	10
1.3.2 Bedeutung des Diabetes mellitus bei der Pathogenese der In-Stent- Restenose.....	11
1.4 Ziel und Fragestellung dieser Studie.....	12
2 Methodik und Verfahren.....	13
2.1 Patientenkollektiv.....	13
2.2 Methodik des Paargruppenvergleichs.....	14
2.3 Nachbeobachtung.....	14
2.4 Quantitative Koronarangiographie (QCA)	15
2.5 Statistik	17

3	Ergebnisse	18
3.1	Ergebnisse der Datenerhebung	18
3.1.1	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	18
3.1.2	Laborparameter	20
3.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	20
3.2	Angiographische Ergebnisse	22
3.3	Klinische Ergebnisse.....	26
3.4	Risikofaktoren der angiographischen Restenose.....	26
4	Diskussion.....	29
5	Limitationen	33
6	Zusammenfassung	34
7	Literaturverzeichnis.....	35
8	Lebenslauf.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting-Enzym
ASS	Acetylsalicylsäure
BENESTENT	Belgium Netherland Stent Investigators
Ca	Calcium
CD-M	Medical Computer Disc
DCA	Direktionale koronare Atherektomie
ELCA	Excimer Laser Angioplastie
FUA	Follow-Up-Angiographie
HDL	High density Lipoprotein
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravaskuläre Ultraschallstudien
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density Lipoprotein
LL	Läsionslänge
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
N.S.	Nicht signifikant
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RD	Referenzdiameter
QCA	Quantitative Koronarangiographie
STRESS	Stent Restenosis Study

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 Verteilung der Stents im Gesamtkollektiv18

TABELLE 2 Patientencharakteristika.....19

TABELLE 3 Laborparameter20

TABELLE 4 Kardiovaskuläre Parameter21

TABELLE 5 Quantitative Koronarangiographie23

TABELLE 6 Quantitative Koronarangiographie: Veränderung des MLD24

TABELLE 7 Risikofaktoren einer angiographischen Restenose: univariate Analyse.28

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ballonkatheter mit entfaltetem Stent3

Abb. 2: Kumulative Verteilungskurven des MLD im Stent25

1 Einführung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) mit ihren Folgeerkrankungen macht zurzeit bis zu 30% aller Todesfälle in den Industrienationen aus und stellt damit auch die häufigste Todesursache in Deutschland dar (Erdmann, 2006).

Unter der koronaren Herzkrankheit versteht man eine durch stenosierte oder verschlossene Herzkranzgefäße verursachte Mangel durchblutung des Herzmuskels. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Dies führt zur Ischämie des Myokards und im Falle einer akuten Koronarokklusion zum Myokardinfarkt, einem irreversiblen Untergang von Herzmuskelzellen.

Zu den klassischen Risikofaktoren der KHK werden arterielle Hypertonie, erniedrigte „High-Density“-Lipoprotein (HDL) Werte, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Adipositas gezählt. Trotz vieler Untersuchungen neuer Risikofaktoren (z. B. C-reaktives Protein) haben die klassischen Risikofaktoren bis heute ihre herausragende Bedeutung behalten.

Mögliche weitere Risikofaktoren zeigen zwar auch ein erhöhtes Risiko an, bei ihnen ist die direkte Kausalität allerdings nicht immer nachweisbar. Hierzu zählen erhöhte Lipoprotein (a)-Werte, Hyperhomocysteinämie, genetisch bedingte t-PA-Defekte, erhöhte Fibrinogenwerte und körperliche Inaktivität.

Allgemeine, nicht beeinflussbare Faktoren wie die genetische Disposition mit positiver Familienanamnese, ein hohes Lebensalter und das männliche Geschlecht wirken zusätzlich steigernd auf das Risiko der KHK ein.

Zur Therapie der KHK stehen prinzipiell drei sich ergänzende Optionen zur Verfügung:

- 1) die medikamentös konservative Therapie
- 2) die Bypass-Operation unter Verwendung von venösen oder arteriellen Gefäßen
- 3) die perkutanen interventionellen Verfahren und hier vornehmlich die Ballonangioplastie mit Stentimplantation

1.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Am 16. September 1977 wurde von Andreas Grüntzig die erste erfolgreiche Dilatation einer Koronararterie in der Schweiz durchgeführt (Grüntzig, 1987).

Die Methode erlangte innerhalb eines Jahrzehnts stark zunehmende Anwendung und wird mittlerweile weitaus häufiger als die Bypass-Operation eingesetzt (Bruckenberg, 2005).

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wird heutzutage meist als Ballondilatation einer Engstelle mit Stentimplantation vorgenommen.

Andere Technologien, die zunächst mit hohen Erwartungen eingeführt wurden, wie z. B. die Laserangioplastie (ELCA), die direktionale Atherektomie (= das Abtragen von Plaquematerial aus dem Gefäßinneren) oder die Rotationsatherektomie (= Fräsen mit einer bohrenden oder schleifenden Katheterspitze) konnten sich gegen Ballondilatation und Stentimplantation nicht dauerhaft durchsetzen.

ABBILDUNG 1: Ballonkatheter mit entfaltetem Stent

In der Anfangsphase waren die technischen Möglichkeiten noch nicht so weit entwickelt wie heute, daher konnten zu Beginn nur gerade und relativ kurze Stenosen versorgt werden. Aufgrund der Weiterentwicklung ist es heutzutage allerdings möglich, fast alle Formen der Koronarstenosen zu versorgen (Raju, 2003).

1.1.1 Bedeutung der Stentimplantation in der Therapie der koronaren Herzkrankheit

Interventionelles Therapieziel der koronaren Herzkrankheit ist die dauerhafte Erweiterung koronarer Stenosen. In den 1980er Jahren wurden Stenosen durch alleinige Ballondilatation geweitet, was jedoch oft zu primär nicht zufriedenstellenden Ergebnissen und sekundär häufig zur Restenosierung führte. Durch die Einführung der Stentimplantation konnte die Restenoserate im Vergleich zu alleiniger Ballonangioplastie gesenkt und bessere Langzeitergebnisse erreicht werden.

Die multizentrisch randomisierte Stent Restenose Studie (STRESS) und der Belgisch-Niederländische Stress Trial (BENESTENT) beschreiben eine Verringerung der Restenoserate von 43-32 % auf 33-22 % im Zeitraum bis zu sechs Monaten nach Intervention (Serruys, 1994; Fischmann, 1994).

In Folge der BENESTENT und STRESS Studien wurde die Indikation zur Stentimplantation deutlich ausgeweitet. Durch diese Indikationsausweitung auf zunehmend komplexere Läsionen sowie der damit verbundene Anstieg der absoluten Implantationszahlen stellte sich die Stent-Restenose als das beherrschende Problem in der interventionellen Therapie heraus.

1.2 In-Stent-Restenose

1.2.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose

Nach alleiniger Ballondilatation einer Koronarstenose zeigen angiographische, histomorphologische und intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen, dass vor allem ein negatives Gefäßremodelling für die Restenosierung verantwortlich ist. (Vink, 2002). Im Gegensatz hierzu ist der Lumenverlust nach Stentimplantation eher auf eine Neointimaproliferation zurückzuführen als auf ein negatives Remodelling, da dieses durch den Stent unterdrückt wird (Hoffmann, 1996; Kornowski, 1997).

Als entscheidender Mechanismus der Stent-Restenose wird im Kontext der Neointimaproliferation vor allem die Proliferation myoepithelialer Zellen angesehen. In einer Studie von Strauss et al. wurde gezeigt, dass vor allem das Wachstum glatter Muskelzellen zur Restenosierung führt. Ihre Proliferation, dessen Maximum circa am siebten Tag liegt, wird als Frühreaktion auf die Stentimplantation verstanden und nach etwa einem Monat durch die Proliferation von extrazellulärer Matrix abgelöst (Strauss, 1992).

Der Lumenverlust kommt vornehmlich nach sechs Monaten zum Stillstand, die Neointimaproliferation scheint dann abgeschlossen zu sein (Kimura, 1996).

1.2.2 Prädiktoren der In-Stent-Restenose

Risikofaktoren für das Entstehen einer In-Stent-Restenose (ISR) können in drei Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Faktoren, die sich auf die Läsions- und Gefäßart beziehen
- 2) Faktoren, die aus der Interventionstechnik resultieren
- 3) Faktoren, die sich auf den Patienten beziehen, wie z. B. Diabetes mellitus.

Mehrere Studien zeigen, dass die Gefäß- und Läsionsmorphologie einen sehr starken Einfluss auf das Ausmaß der Restenoserate hat. So sind Stenosen am Ostium eines Gefäßes (Sharma, 2006; Hoffmann, 1998a), chronische (Lotan, 2006) sowie multiple Gefäßverschlüsse (Bauters, 1998), Gefäßkalzifikationen und besonders lange und komplexe Stenosen (wie z.B. Stenosen in Bypässen) als Risikofaktoren anzusehen (Mehran, 1999; Kereiakes, 2000; Saucedo, 2000). Bei Gefäßkalzifikationen lässt sich die höhere Restenoserate dadurch erklären, dass aufgrund des höheren Gefäßwiderstandes der primäre Lumengewinn (Acute Gain) vermindert ist, was dann zu einem niedrigeren Nettogewinn führt (Hoffmann, 1998b). Zusätzlich spielt auch ein von Beginn an kleinerer Gefäßdurchmesser (<3mm) eine große Rolle in der Entstehung der ISR (Kastrati, 2006).

Risikofaktoren, die sich auf die Art der Intervention beziehen, sind unter anderem Implantationstechniken, bei denen in Relation zum Gefäßdurchmesser große Ballons benutzt werden. Hohe Implantationsdrücke werden ebenso als prädisponierender Faktor angesehen (Uretsky, 2000).

Zusätzlich ist die Restenoserate bei Implantationen von mehreren Stents erhöht, was aus der Studie von Kastrati et al. hervorgeht, bei der 1399 Koronarstenosen betrachtet wurden. Die Studie ergab, dass bei Einsatz von mehreren Stents ein

nahezu doppelt so großes Risiko für eine Restenose vorliegt, wie bei einer einzigen Stentimplantation (Kastrati, 1997).

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren für die ISR zählt möglicherweise auch das weibliche Geschlecht. Eine Studie aus 2003 besagt, dass Frauen mit Diabetes mellitus eine höhere Restenoserate aufweisen als Männer mit Diabetes mellitus (Ndrepepa, 2003).

Im Kontext dieser Untersuchung ist der Diabetes mellitus als Risikofaktor von besonderer Bedeutung. Dieser Zusammenhang wird unter Punkt 1.3.2 „Bedeutung des Diabetes mellitus bei der Pathogenese der In-Stent-Restenose“ weiter erläutert.

1.3 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus beschreibt eine chronische Stoffwechselerkrankung mit Störung des Glukose-Insulin-Stoffwechsels. Der Blutzuckerspiegel wird physiologisch über Insulin geregelt, das in den Langerhans-Zellen (vor allem in den β -Zellen) des Pankreas gebildet wird. Es wurde erstmals 1922 von v. Banting und Bast beschrieben und kann als Speicherhormon bezeichnet werden. Es hat anabole Wirkungen, da es den Glykogenaufbau und die Eiweißsynthese fördert und die Lipolyse hemmt. Insulin bewirkt beim gesunden Menschen, dass der Blutzuckerspiegel in einem Bereich zwischen 70-120mg Glucose/dl Blut liegt.

Man unterscheidet zwei Typen des Diabetes mellitus: Diabetes mellitus Typ 1, auch juveniler Typ genannt, und den Diabetes mellitus Typ 2, den „Altersdiabetes“. Beim juvenilen Diabetes kommt es zu einer Ausschaltung oder Zerstörung der Langerhans-Zellen der Bauchspeicheldrüse. Die Zerstörung des Pankreasgewebes

führt zu einem absoluten Insulinmangel mit gestörter Regulation des Blutzuckerspiegels. Dieser Typ des Diabetes mellitus tritt oft schon im Jugendalter auf und ist meist insulinpflichtig.

Der „Altersdiabetes“ oder auch Typ 2-Diabetes manifestiert sich oft erst im mittleren Lebensalter und geht vermehrt mit der Adipositas einher. Pathogenetisch spielen sowohl eine gestörte Insulinsekretion, wie auch eine herabgesetzte Insulinwirkung eine Rolle. Während der Typ 1-Diabetes relativ schnell fortschreitet, verläuft der Typ 2-Diabetes eher schleichend und langsam.

Zu den generellen Symptomen des Diabetes zählen u. a. unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit, Heißhunger, Schwitzen und Kopfschmerzen. Des Weiteren kommt es zur Hyperglykämie (Blutglukosewerte bis über 170-180mg/100ml), Glykosurie (Zuckerausscheidung im Harn nach Überschreiten der physiologischen Nierenschwelle bei Blutzuckerwerten >160mg/100ml), Polydipsie (starkes Durstgefühl), und meist zu einer Gewichtsabnahme trotz vermehrter Nahrungsaufnahme.

Als Therapie des Diabetes mellitus kommen, abgesehen vom Insulin, vor allem beim mit Übergewicht assoziierten Typ 2-Diabetes eine Diät und Gewichtsnormalisierung in Frage. Zudem fördert auch eine vermehrte körperliche Aktivität die Besserung bzw. das Aufhalten der Erkrankung durch eine gesteigerte Sensitivität der Muskeln für Insulin. Medikamentöse Therapieverfahren wie Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose oder Glitazone ergänzen die Basistherapie. Das Auftreten diabetischer Spätkomplikationen kann durch eine optimale Blutzuckereinstellung deutlich verzögert werden. Regelmäßige Kontrollen und Untersuchungen tragen zur Verbesserung und zum Aufhalten des Krankheitsprozesses bei.

Die Prognose der Patienten ist vor allem vom Ausmaß der Schäden an Blutgefäßen in Form von Makro- oder Mikroangiopathien abhängig. Im Rahmen der Makroangiopathie kann es zur koronaren Herzkrankheit, zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder zur arteriellen Verschlusskrankheit der Hirnarterien kommen. Bei der Entstehung der Mikroangiopathien spielt die durch die Blutzuckererhöhung bedingte Glykosylierung von Proteinen der kapillären Basalmembranen eine entscheidende Rolle. Dies führt zu einer Verdickung der Basalmembran und zu einem gestörten Blutfluss (Goldin, 2006).

Bei nicht gut eingestelltem oder spät behandeltem Diabetes mellitus können Nierenerkrankungen, wie z.B. die diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson), auftreten. Neuropathien, die zu Sensibilitätsstörungen führen, bis hin zur Fußgangrän und die diabetische Retinopathie sind nur einige der Folgekrankheiten, die den Diabetes zur ernstzunehmenden Krankheit machen und die regelmäßige Untersuchungen und Blutzuckereinstellungen nötig werden lassen.

Während die Letalität des Coma diabeticum durch Insulin und orale Antidiabetika in den letzten Jahren stark gesunken ist (von >60% um 1900 auf <1% heutzutage), ist die Lebenserwartung des Diabetikers heute, wie angesprochen, eher vom Ausmaß der Gefäßschäden abhängig. Gefäßbedingte Todesursachen beim Diabetes mellitus betragen heute fast 80%. Die häufigsten Todesursachen sind der Myokardinfarkt mit 55% und das Nierenversagen mit >40%.

1.3.1 Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung

Die Erhöhung der Triglyceridwerte, ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel und Modifikationen der Lipoproteine, insbesondere die Bildung kleiner, dichter „Low-Density“-Lipoproteine (LDL) sind typisch für den Diabetes. Diese sogenannte „Lipidtrias“ findet sich vor allem beim Typ 2-Diabetiker, hier auch schon in den Vorstadien der Krankheitsausprägung, als auch beim manifesten und schlecht eingestellten Typ 1-Diabetiker (Krolewski, 1987; Temelkova-Kurktschiev, 2004).

Schon 1927 sagte E. P. Joslin: „Ich glaube, der Hauptgrund für die derzeitige Entwicklung der Arteriosklerose beim Diabetes, der das Erreichen eines höheren Lebensalters verhindert, ist ein Übermaß an Fett, ein Übermaß an Fett im Körper (Übergewicht), ein Übermaß an Fett in der Nahrung und ein Übermaß an Fett im Blut“ (Joslin, 1927).

Epidemiologische Studien zeigen, dass Diabetiker ein zwei- bis vierfach höheres Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung haben (Pyorala, 1987).

Unabhängig von Alter, arterieller Hypertonie, Nikotinkonsum und Cholesterinspiegel verursacht der Diabetes eine bis zu dreifach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern (Brandle, 2002). Bei Frauen stellt der Diabetes mellitus im Vergleich zu Männern unabhängig vom Alter einen noch bedeutenderen Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes dar (Hu, 2001). Verglichen mit Nicht-Diabetikerinnen steigt das relative Risiko um das sechs- bis siebenfache, an den Folgen eines koronaren Ereignisses zu versterben.

1.3.2 Bedeutung des Diabetes mellitus bei der Pathogenese der In-Stent-Restenose

Der Restenoseprozess nach koronarer Intervention mit Stentimplantation ist vielseitig und komplex. Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren der In-Stent-Restenose zählt unter anderem der Diabetes mellitus (Mazeika, 2003; Kastrati, 1997; Abizaid, 1998). Bei Diabetikern konnte in mehreren Studien eine höhere In-Stent-Restenose-Rate nachgewiesen werden (Abizaid, 1998; Germing, 2002).

Die metabolischen Veränderungen, die mit dem Diabetes mellitus einhergehen, können pathophysiologische Prozesse beschleunigen, die zu einer Restenosierung führen (Aronson, 1996). Dazu zählt beispielsweise die endotheliale Dysfunktion.

Auch eine bei Diabetikern nachgewiesene Überexpression von Wachstumsfaktoren mit folgender Entzündungsreaktion kann den Prozess einer Restenosierung auslösen und beschleunigen (Natarajan, 2004).

Durch die bei Diabetikern häufig vorliegende Hyperglykämie kommt es zu einer gesteigerten Glykosylierung von Proteinen, unter anderem auch von Kollagen und Elastin. Diese glykosylierten Proteine interagieren mit Matrixproteinen der Wandschichten und lösen eine gesteigerte Neointima- und Muskelzellproliferation aus. Dies führt zu einer übermäßigen Steifheit und mangelnden Dehnbarkeit des Gefäßes (Moreno, 1999).

Zu den läsionsspezifischen Risikofaktoren der In-Stent-Restenose zählen sehr lange Stenosen und ein kleiner Gefäßdurchmesser (Elezi, 1998b; West, 2004). Diese beiden Gefäßcharakteristika sind bei Patienten mit Diabetes mellitus stärker ausgeprägt als bei Nicht-Diabetikern und erklären somit zusammen mit den oben genannten Faktoren die höhere Restenoserate bei Diabetikern (Schofer, 2000; Süselbeck, 2001).

1.4 Ziel und Fragestellung dieser Studie

Der Diabetes mellitus zählt zu den etablierten Risikofaktoren für die Entstehung einer In-Stent-Restenose. Dies ist zum Teil auf Diabetes-spezifische Alterationen der Koronarmorphologie mit grösseren Läsionslängen und kleineren Gefäßdiametern zurückzuführen.

Die Bedeutung einer diabetischen Stoffwechsellage auf die prozeduralen Ergebnisse bei koronarer Stentimplantation ist bisher weitgehend unklar.

Ziel dieser Untersuchung war es, in einem Paargruppenvergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit gleichartiger Koronarmorphologie die Mechanismen des akuten Lumengewinns und des späten Lumenverlusts sowie der Restenosierung nach koronarer Stentimplantation zu evaluieren.

2 Methodik und Verfahren

2.1 Patientenkollektiv

Der Beobachtungszeitraum für diese retrospektive Studie erstreckte sich über zwei Jahre (1997 und 1998). Es wurden klinische, demographische, laborchemische und angiographische Daten von 160 Diabetikern und 993 Nicht-Diabetikern aus dem Archiv des Aachener Universitätsklinikums untersucht, bei denen eine klinisch erfolgreiche koronare Stentimplantation durchgeführt wurde. Die Indikation für diese interventionelle Therapie stellten typische Symptome und/oder ein positives Ergebnis im durchgeführten Stresstest dar.

Von den 160 Diabetikern, die insgesamt 225 Läsionen aufwiesen, nahmen 133 Patienten (83%) mit 192 Läsionen (85%) an einer angiographischen Nachuntersuchung nach 5 ± 2 Monaten teil.

39 dieser Diabetiker waren insulinpflichtig (29%), 68 von ihnen nahmen orale Antidiabetika ein (51%) und 26 Personen wurden mit Bewegungssport und diätetischen Maßnahmen therapiert (20%).

Die Einteilung der Patienten in die Diabetikergruppe erfolgte nach den Kriterien der American Diabetes Association von 1997 (The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997).

Den 133 Diabetikern wurden 182 Nicht-Diabetiker mit insgesamt ebenso 192 Läsionen zugeordnet. Diese Kontrollgruppe wurde ebenfalls erfolgreich mit PTCA und Stentimplantation behandelt und bei ihnen wurde auch nach 5 ± 2 Monaten eine Kontrollangiographie durchgeführt.

2.2 Methodik des Paargruppenvergleichs

Diese retrospektive Studie wurde als Paargruppenvergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern angelegt. Einer Stenose eines Nicht-Diabetikers wurde dabei jeweils eine Stenose eines Diabetikers mit den gleichen Läsionseigenschaften zugeordnet. Hierbei wurden hinsichtlich des Referenzdurchmessers ($\pm 0,2$ mm), der Läsionslänge (± 1 mm) und des minimalen Lumendurchmessers ($\pm 0,2$ mm) Paare gebildet.

Zusätzlich zum Kriterium des Diabetes mellitus wurden die Patientenakten auch auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, eine positive Familienanamnese und Adipositas durch Berechnung des Body Mass Index mit Hilfe des Gewichts und der Größe des Patienten untersucht.

Hinsichtlich des Insulin-Glukosestoffwechsels wurden Glukose, HbA1c, Fructosamin und das C-Peptid im Serum bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte jeweils um 7.00 Uhr des Interventionstages beim nüchternen Patienten.

2.3 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung wurde im Rahmen einer Kontrollangiographie fünf Monate (± 2 Monate) nach Stentimplantation im Aachener Universitätsklinikum durchgeführt. Indikationen für eine Angiographie vor Ablauf des geplanten Vorgehens nach Stentimplantation waren entweder ein akutes Koronarsyndrom, eine neu aufgetretene Angina pectoris- Symptomatik oder ein positiver Ischämienachweis.

Die interventionelle Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn zum einen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der endgültige Stenosedurchmesser in dem behandelten Gefäßabschnitt $<30\%$ betrug und zum anderen keine schwerwiegenden klinischen Komplikationen auftraten. Zu diesen Komplikationen zählten das Auftreten eines Q-Zacken-Myokardinfarktes, die notfallmäßige koronare Bypassoperation oder das Versterben während der Hospitalisation.

Eine In-Stent-Restenose wurde als eine Verengung des Gefäßdurchmessers $\geq 50\%$ in dem behandelten Gefäßabschnitt zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie definiert. Alle Patienten bzw. ihre Angehörigen wurden zudem nach 30 Tagen und nach sechs Monaten nach der Intervention kontaktiert und befragt, ob in diesen Zeiträumen ein Myokardinfarkt oder der Tod eintrat oder ob eine erneute Intervention zur Revaskularisierung nötig geworden war. Zielgefäß-Reintervention, Myokardinfarkt und Tod wurden als schwerwiegende Ereignisse definiert.

2.4 Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Die Bilddaten der Koronarangiographie wurden auf CD-ROM gespeichert, um danach „offline“ die morphometrische Messung vorzunehmen. Die quantitative Analyse der Bilder wurde mit Hilfe eines Systems der CAAS II-Generation durchgeführt.

Zur Bilderfassung wurde das ACOM-PC Programm genutzt, welches die einzelnen Angiographie-Sequenzen aufschlüsseln und Einzelbilder darstellen kann. Diese Bilder wurden dann gespeichert, um sie der quantitativen Koronaranalyse zuzuführen. Die zu untersuchenden Sequenzen der Angiographien wurden nach der

Erfassung durch einen Bildwandler einer PC-Framegrabberkarte zugeführt, wonach die Sequenzen im gewünschten Format gespeichert und zur Analyse wieder abgerufen werden konnten.

Zur Vermessung der stenosierten Koronargefäße wurden zwei orthogonal zueinander verlaufende Projektionen verwendet. Nach der manuellen Konturierung der Stenose wurde zunächst der minimale Lumendurchmesser mit Hilfe des Programms gemessen. Ein proximal und distal der Stenose, also im gesunden Abschnitt des Gefäßes, gelegener durchschnittlicher Referenzdiameter wurde manuell ermittelt. Für die genaue Bestimmung des Referenzdurchmessers werden in der Literatur unterschiedliche Verfahren angewandt. Wir errechneten den Referenzwert durch Approximation des proximalen und distalen Wertes.

Mit Hilfe des manuell ermittelten Referenzdiameter und des gemessenen minimalen Lumendurchmessers konnte die prozentuale Stenosierung des Koronargefäßes errechnet werden.

Sie kann durch folgende Formel bestimmt werden:

$$S = (1 - \text{MLD} / \text{RD}) \times 100$$

(S: Stenosierungsgrad in %; MLD: Minimaler Lumendurchmesser in mm; RD: Referenzdiameter in mm)

Der akute Lumengewinn wurde definiert als die Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser (MLD) vor und nach der Intervention. Der späte Lumenverlust errechnete sich aus der Differenz des MLD nach der Intervention und zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie. Der Nettogewinn insgesamt stellte somit die Differenz aus dem MLD vor der Intervention und dem MLD der Kontrollangiographie dar.

$$\text{Nettogewinn} = \text{Lumengewinn} - \text{Lumenverlust}$$

2.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows verwendet. Qualitative Daten sind als Häufigkeiten aufgeführt, Vergleiche sind mit dem χ^2 - Test erstellt worden. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm eine Standardabweichung angegeben. Vergleiche von kontinuierlichen Variablen wurden mit dem gepaarten und ungepaarten t-Test durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mit dem Fisher's Exact Test verglichen. Als statistisch signifikanten Wert wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Datenerhebung

3.1.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Von den ursprünglich untersuchten Patienten, die in den Jahren 1997 und 1998 im Aachener Universitätsklinikum mittels PTCA der Koronargefäße mit Stentimplantation behandelt wurden, gingen wir näher auf die 315 Patienten ein, die auch an der angiographischen Nachuntersuchung teilgenommen haben.

Insgesamt wurden 384 Stents implantiert, davon bei insgesamt 55 Patienten, 47 Diabetikern und 8 Nicht-Diabetikern, mehrere Stents.

Die jeweils 192 Stenosen in beiden Gruppen wurden einander im Paargruppenvergleich zugeordnet. Die Läsionslänge, der Gefäßdurchmesser und der minimale Lumendurchmesser waren somit bei jedem Patientenpaar bestehend aus Diabetiker und Nicht-Diabetiker aufgrund des Matchingprozesses nahezu gleich.

TABELLE 1 Verteilung der Stents im Gesamtkollektiv

Anzahl Stents	Diabetiker	Nicht-Diabetiker
1	86	174
2	39	7
3	4	1
4	4	0
Anzahl Personen gesamt	133	182
Anzahl Läsionen gesamt	192	192

Generell wurde eine direkte Stentimplantation angestrebt. Dieses war bei 102 von 192 Läsionen (53 %) in der Diabetikergruppe möglich. In der Kontrollgruppe wurden 110 von 192 Läsionen (57 %) direkt mit einem Stent versorgt ($p=0.46$).

Die maximalen Implantationsdrücke der Diabetiker betragen 14.1 ± 1.5 atm. Bei den Nicht-Diabetikern lagen sie bei 12.3 ± 1.5 atm ($p<0.01$).

TABELLE 2 Patientencharakteristika

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p
Alter [Jahre]	62±8	60±10	0.03
Geschlecht n (% männlich)	154 (80)	160 (83)	0.51
Gewicht [kg]	80±14	78±12	0.20
Body mass index [kg/m ²]	27.5±3.7	26.1±3.2	<0.01

Von den untersuchten Läsionen traten rund vier Fünftel bei Männern auf. Der Body mass index, berechnet aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat, war bei den Diabetikern signifikant erhöht gegenüber den Nicht-Diabetikern (27.5 ± 3.7 kg/m² versus 26.1 ± 3.2 kg/m²), $p<0.01$.

3.1.2 Laborparameter

Neben der Ermittlung der demographischen und angiographischen Daten der Patienten wurden auch einige Laborparameter des Glukosemetabolismus in die Analyse miteinbezogen (siehe Tabelle 3).

TABELLE 3 Laborparameter

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p
Kreatinin [mg/dl]	1.00±0.41	0.98±0.22	0.55
Glukose [mg/dl]	138±32	98±18	<0.01
HbA1c [%]	7.4±1.4	5.4±0.9	<0.01
Fruktosamin [mmol/l]	261±66	180±31	<0.01
C-Peptid [ng/ml]	1.9±0.7	0.7±0.8	<0.01

Zeigte sich bei den Kreatininwerten kein signifikanter Unterschied, lagen doch die Glukosestoffwechselfparameter deutlich höher bei den Diabetikern als in der Kontrollgruppe.

3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde auf Basis der Läsionen durchgeführt. Diabetiker zeigten tendenziell eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. im Bezug auf Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie.

Allerdings wiesen sie im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz vorhergehender Myokardinfarkte sowie früherer Angioplastien auf. Sie präsentierten sich jedoch signifikant häufiger mit Mehrgefäßerkrankungen, wobei diese Gefäßerkrankungen sich auf alle Koronargefäße bezogen und nicht nur auf das Gefäß, welches in die Studie aufgenommen wurde (siehe auch Tabelle 4).

TABELLE 4 Kardiovaskuläre Parameter

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p
Läsionen (Patienten)	192 (133)	192 (182)	
Hyperlipidämie, n (%)	123 (64)	111 (58)	0.26
Arterielle Hypertonie, n (%)	146 (76)	129 (67)	0.07
Lokalisation in der linken Koronararterie , n (%)	84 (44)	81 (42)	0.84
Frühere Myokardinfarkte,n (%)	33 (25)	48 (25)	1.0
Frühere Angioplastie, n (%)	39 (29)	52 (27)	0.16
Mehrgefäßerkrankungen,n (%)	142 (74)	132 (64)	0.03

3.2 Angiographische Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden angiographische Ergebnisse von allen 315 Patienten sowohl vor der Stentimplantation, direkt danach und zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie 5±2 Monate nach Intervention ausgewertet. Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der angiographischen Daten.

Die Restenoserate bei den Diabetikern lag bei 25 % zum Zeitpunkt des Follow-Up. In der Kontrollgruppe wiesen 14 % eine Restenose auf ($p < 0.001$). Die Tabelle zeigt, dass vor Intervention die Gefäßcharakteristika (mittlere Referenzdurchmesser, minimale Lumendurchmesser, Durchmesser der Stenose, Läsionslänge) in beiden untersuchten Gruppen als Folge des Matchingprozesses gleichverteilt waren. Nach der Intervention zeigte sich sowohl innerhalb der Läsion, wie aber auch im Stent, ein Trend hin zu größeren Lumendiametern bei nicht-diabetischen Patienten.

Bei den Nicht-Diabetikern war der Mindestlumendurchmesser zum Zeitpunkt der Kontroll-Koronarangiographie signifikant größer als bei Diabetikern als Ausdruck einer geringeren Neointimaprolieration.

Aufgrund einer deutlichen Abnahme des Referenzdiameters bei Diabetikern als Ausdruck der Progression der koronaren Herzerkrankung zeigte sich hinsichtlich der relativen Diameterstenosen kein Unterschied zwischen den Gruppen.

TABELLE 5 Quantitative Koronarangiographie

	Diabetiker (192 Läsionen)	Nicht-Diabetiker (192 Läsionen)	<i>p</i>
Vor Intervention			
RD [mm]	2.93± 0.50	2.97±0.46	0.42
MLD [mm]	1.01± 0.50	1.06± 0.51	0.33
DS [%]	67±12	68±12	0.41
LL [mm]	13.3±5.0	13.9±4.8	0.23
Nach Intervention			
RD [mm]	2.93±0.47	2.97±0.44	0.39
MLD in der Läsion [mm]	2.21±0.54	2.25±0.42	0.41
MLD im Stent [mm]	2.53±0.46	2.58±0.40	0.26
DS in der Läsion [%]	25±14	24±11	0.79
DS im Stent [%]	14±11	13±9	0.82
Follow-Up-Untersuchung			
RD [mm]	2.88± 0.48	2.95± 0.43	0.13
MLD in der Läsion [mm]	1.72± 0.65	1.85± 0.60	0.04
MLD im Stent [mm]	1.89± 0.71	2.02± 0.36	0.02
DS in der Läsion [%]	40±18	37±14	0.64
DS im Stent [%]	34±10	32±13	0.71

MLD: Mindestlumendurchmesser; RD: Referenzdurchmesser; DS: Durchmesser Stenose; LL: Läsionslänge

Die Daten zur Veränderung des Mindestlumendurchmessers zeigt Tabelle 6. Der akute Lumengewinn, also der Zuwachs des minimalen Lumendurchmessers vor der Intervention zum Zeitpunkt nach der Intervention, lag in der Kontrollgruppe tendenziell höher als bei den Diabetikern. Weiterhin war der späte Lumenverlust bei den Diabetikern signifikant größer als in der Kontrollgruppe.

Der Nettolumengewinn betrug in der Gruppe der Diabetiker 0.83 ± 0.66 mm im Stent und 0.66 ± 0.62 mm in der Läsion ($p=0.01$). In der Kontrollgruppe der Nicht-Diabetiker war der Nettolumengewinn jeweils signifikant höher, nämlich 1.01 ± 0.71 mm im Stent und 0.83 ± 0.67 mm in der Läsion ($p=0.01$).

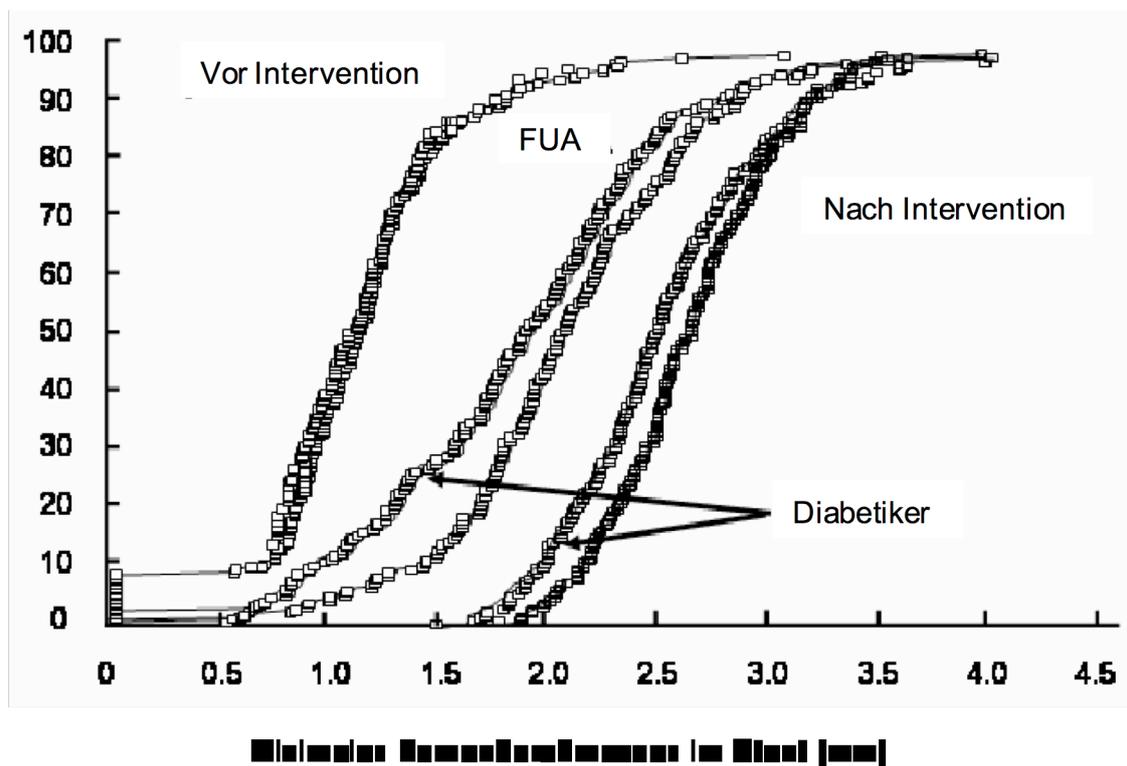
TABELLE 6 Quantitative Koronarangiographie: Veränderung des MLD

Veränderung des MLD	Diabetiker (192 Läsionen)	Nicht-Diabetiker (192 Läsionen)	<i>p</i>
Akuter Lumengewinn in der Läsion [mm]	1.15 ± 0.56	1.24 ± 0.60	0.13
Akuter Lumengewinn im Stent [mm]	1.47 ± 0.41	1.56 ± 0.38	0.03
Später Lumenverlust in der Läsion [mm]	0.49 ± 0.42	0.41 ± 0.50	0.09
Später Lumenverlust im Stent [mm]	0.64 ± 0.42	0.55 ± 0.36	0.02
Nettogewinn in der Läsion [mm]	0.66 ± 0.62	0.83 ± 0.67	0.01
Nettogewinn im Stent [mm]	0.83 ± 0.66	1.01 ± 0.71	0.01

MLD: Mindestlumendurchmesser; RD: Referenzdurchmesser; DS: Durchmesser Stenose; LL: Läsionslänge;

Abbildung 2 verdeutlicht die kumulative Verteilung des minimalen Lumendiameters der diabetischen und nicht-diabetischen Patienten zu den Zeitpunkten der Intervention, nach Intervention und zur Kontroll-Koronarangiographie.

ABBILDUNG 2: Kumulative Verteilungskurven des MLD im Stent



FUA: Follow-Up-Angiographie

Es zeigt sich, dass vor Intervention beide Verteilungskurven aufgrund des Matchingprozesses nahezu deckungsgleich erscheinen. Nach Intervention kommt es zur Divergenz beider Kurven mit größeren Diametern für die nicht-diabetischen Patienten als Ausdruck des größeren akuten Lumengewinns. Dieser Unterschied verstärkt sich bis zum Zeitpunkt der Kontroll-Koronarangiographie durch den geringeren späten Lumenverlust nicht-diabetischer Patienten.

3.3 Klinische Ergebnisse

Sowohl in der Gruppe der Diabetiker als auch in der Kontrollgruppe lag der Erfolg der Intervention bei 99 %. Es gab nur jeweils 2 Reststenosen in beiden Gruppen, die mehr als 30 % betrugten.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation traten in beiden Gruppen keine schwerwiegenden kardialen Ereignisse auf.

In den ersten sechs Monaten gab es je einen Todesfall, der jeweils nicht kardial bedingt war. In der Diabetikergruppe erlitten vier Patienten einen Myokardinfarkt (3 %), in der Kontrollgruppe waren es drei (2 %) ($p = \text{n.s.}$).

Eine erneute Zielgefäßintervention wurde bei 23 (12 %) Läsionen der Diabetiker durchgeführt und bei 13 (7 %) Läsionen der Nicht-Diabetiker ($p \leq 0.05$).

3.4 Risikofaktoren der angiographischen Restenose

Tabelle 7 zeigt die univariate Analyse der Risikofaktoren für eine angiographische Restenosierung bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten.

Hier zeigt sich, dass sowohl für Diabetiker wie auch für Nicht-Diabetiker die demographischen Daten wie das Alter der Patienten, das Geschlecht und auch der Body mass Index nicht als Prädiktor einer angiographischen Restenosierung zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung nachgewiesen werden konnten.

Marker des Glukosemetabolismus wie der Nüchternglukosewert, HbA1c und Fructosamin sind hingegen bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern signifikant mit einer angiographischen Restenose assoziiert.

Alleinig in der Gruppe der Diabetiker sind sowohl der minimale Lumendurchmesser vor, wie auch nach der Intervention, der Referenzdiameter als auch die Läsionslänge signifikant mit einer angiographischen Restenose verknüpft.

In der Kontrollgruppe der Nicht-Diabetiker ergab sich zwischen dem minimalen Lumendurchmesser vor Intervention und einer angiographischen Restenose ein signifikanter Zusammenhang.

In einer multivariaten Analyse der Risikofaktoren war in beiden Gruppen kein Parameter mehr signifikant mit der angiographischen Restenose assoziiert. Auch die angiographischen Daten, wie die Läsionslänge, der minimale Lumendurchmesser vor und nach Intervention und der Referenzdiameter waren in beiden Gruppen nicht signifikant mit einer angiographischen Restenose korreliert.

TABELLE 7 Risikofaktoren einer angiographischen Restenose: univariate Analyse

	Diabetiker (192 Läsionen)		Nicht-Diabetiker (192 Läsionen)	
	Nein (144, 75%)	Ja (48, 25%)	Nein (165, 86%)	Ja (27, 14%)
Angiographische Restenose				
Demographische Daten				
Alter (Jahren)	63±8	59±9	60±9	58±12
Geschlecht, n (% männlich)	119 (83)	35 (73)	141 (85)	19 (70)
Body mass index [kg/m ²]	27.4±4.0	27.8±2.9	26.1±3.2	26.3±3.1
Medikation				
Behandlung mit Insulin n (%)	37 (26)	18 (38)	-	-
Behandlung mit Statinen, n (%)	90 (63)	28 (58)	80 (48)	18 (66)
Betablocker, n (%)	102 (71)	30 (63)	115 (70)	20 (74)
Laborwerte				
Hb1Ac (%)	7.1±1.8	8.3±1.4#	5.3±1.2	6.0±1.9*
Fruktosamin (mmol/l)	260±68	269±64	175±45	210±54
C-Peptid (ng/ml)	1.8±0.7	2.1±0.8*	0.7±0.8	0.7±0.8
Koronare Angiographie				
Läsionslänge (mm)	12.2±5.2	16.5±7.5#	13.5±5.9	16.6±9.6*
Referenzdurchmesser vor Intervention (mm)	2.98±0.48	2.79±0.52*	2.96±0.46	3.02±0.46
Mindestlumendurchmesser im Stent vor Intervention (mm)	1.12±0.52	0.87±0.46#	1.03±0.49	0.89±0.60
Mindestlumendurchmesser im Stent nach Intervention (mm)	2.61±0.47	2.26±0.31#	2.59±0.40	2.47±0.43

* = p<0.05; # = p<0.01

4 Diskussion

Die Langzeitergebnisse von Diabetikern nach koronarer Stentimplantation sind durch höhere angiographische Restenoserraten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern charakterisiert. Zusätzlich weist diese Patientengruppe auch eine größere Zahl von schweren kardialen Ereignissen auf, wie z. B. dem plötzlichen Herztod oder dem Myokardinfarkt (Schofer, 2000; West, 2004; Mathew, 2004; Kornowski, 1997; Elezi, 1998a).

Diabetes-spezifische, angiographische Gefäßcharakteristika sind potentielle Risikofaktoren für eine Restenose. Zu diesen zählen ein kleinerer Gefäßdurchmesser und oftmals längere Läsionen als bei Nicht-Diabetikern. Diese Eigenschaften begünstigen eine Restenosierung (Aronson, 1996; West, 2004; Elezi, 1998b).

In-vitro- und Tierversuchsstudien haben gezeigt, dass eine gestörte Blutzuckerregulation im Sinne einer diabetischen Stoffwechsellage die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen fördert (Aronson, 1996).

Frühere klinische Studien mit Zuhilfenahme der quantitativen Angiographie und intravaskulärem Ultraschall haben zudem gezeigt, dass bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern der Prozess der Neointimaproliferation übermäßig stark ausgeprägt ist (Schofer, 2000; Kornowski, 1997; Elezi, 1998a).

Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen allerdings auch eine höhere Neigung zu gesteigerter Neointimaproliferation bei Diabetikern, wenn die Läsionen hinsichtlich ihrer Gefäßdimensionen denen von Nicht-Diabetikern gleichen. So wurden in dieser Studie die Läsionen beider Gruppen vor allem hinsichtlich diabetesassoziierter Läsionsparameter einander zugeordnet: die Läsionslänge oder auch der

Referenzdurchmesser waren bei jedem Patientenpaar bestehend aus Diabetiker und Nicht-Diabetiker annähernd gleich.

Jedoch zeigt die vorliegende Studie, dass die übermäßige Neointimaproliferation nicht die einzige Ursache von schlechteren klinischen und angiographischen Kontrollergebnissen bei dieser Hochrisikopatientengruppe ist. Tatsächlich wurde auch ein signifikant niedrigerer akuter Lumengewinn (1.47 ± 0.41 mm vs. 1.56 ± 0.38 mm, $p = 0.03$) in der Diabetikergruppe beobachtet trotz höherer Implantationsdrücke (14.1 ± 1.5 atm vs. 12.3 ± 1.5 atm, $p < 0.01$).

Schlechtere Akutergebnisse bei Diabetikern, die sich einer Stentimplantation unterzogen, wurden auch schon in vergleichbaren Patientenkollektiven beschrieben (Schofer, 2000). Intravaskuläre Ultraschallstudien (IVUS) bei einer limitierten Anzahl von Patienten haben ebenso schlechtere akute angiographische Ergebnisse bei Diabetikern mit Stentimplantation trotz höherer Implantationsdrücke gezeigt (Syeda, 2002).

Die genauen Mechanismen, die für diese Beobachtungen verantwortlich sind, sind jedoch noch nicht vollkommen verstanden. Es erscheint allerdings sehr wahrscheinlich, dass diese Vorgänge mit strukturellen Veränderungen der Gefäßwand bei Diabetikern in Verbindung stehen (Rasmussen, 1993; Mautner, 1992). Hyperglykämie löst eine nicht-enzymatische Glykosylierung von Proteinen eingeschlossen Kollagen und Elastin aus (Brownlee, 1984). Diese vermehrt glykosylierten Proteine interagieren mit der Gefäßwand und verursachen Proteinquerverbindungen, was zu einer verminderten Elastizität der Gefäßwand führt (Araiksinen, 1993).

Klinisch ist dieser Elastizitätsverlust bereits bekannt und gut dokumentiert (Christensen, 1988). Operateure arbeiten deshalb schon seit einiger Zeit mit höheren

Implantationsdrücken bei diabetischen Patienten, um der größeren Steifheit der Gefäße entgegenzuwirken.

Die vorliegende Studie erlaubt aufgrund ihrer Konzeption erstmals eine relative Gewichtung der Faktoren, aus denen sich der signifikant niedrigere Nettolumengewinn bei Diabetikern zusammensetzt. Diese Faktoren sind zum einen die schlechteren angiographischen Ergebnisse, also der schlechtere akute Lumengewinn, und zum anderen die übermäßige Neointimaproliferation, der gesteigerte späte Lumenverlust. Diese beiden Einflüsse zusammen bewirken die insgesamt schlechteren angiographischen Ergebnisse der Diabetiker zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie.

Bemerkenswert ist, dass die Neointimaproliferation bei Diabetikern nur 50 ± 16 % zu der mittleren Differenz des Nettolumengewinns zwischen den beiden Gruppen beiträgt (0.18 ± 0.12 mm). Diese Daten legen nahe, dass Operateure die Stentimplantation bei Diabetikern technisch weiter optimieren müssen. Dies wäre mit der Benutzung von größeren Ballons zum Vordilatieren und/oder höheren Implantationsdrücken möglich.

Dieses Konzept könnte auch nach der Einführung von medikamentenbeschichteten Stents in die klinische Praxis noch eine Rolle spielen. Medikamentenbeschichtete Stents zeigen vor allem auch bei Diabetikern bessere angiographische und klinische Ergebnisse als reine Metallstents (Sabate, 2005; Hermiller, 2005).

Jedoch bleibt der Diabetes mellitus ein ernstzunehmender Risikofaktor für erhöhte Restenoserraten bis hinzu 24% bei langen Läsionen trotz der Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents (Popma, 2004). Die Verwendung höherer Implantationsdrücke könnte allerdings die Ergebnisse medikamentenbeschichteter Stents bei Diabetikern möglicherweise noch weiter verbessern.

Schließlich wurde noch eine separate Analyse der Risikofaktoren für eine Restenose bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern getrennt voneinander erstellt. In beiden Patientengruppen ist eine Blutzuckerregulationsstörung, gemessen am HbA1c- Wert der Patienten, signifikant mit der Ausbildung einer Restenose assoziiert. Dieses Phänomen ist auch schon sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern in früheren Studien beschrieben worden (Mazeika, 2003; Radke, 2004).

Diese Daten weisen darauf hin, dass eine strenge Blutzuckereinstellung nach Stentimplantation von größter Bedeutung ist.

Laut einer Studie von Schofer aus dem Jahr 2000 zählen Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus zu der Höchstisikogruppe für eine Restenosebildung (Schofer, 2000). Die vorliegende Studie zeigte eine nicht signifikante Tendenz dieser Patienten zu einer erneuten Gefäßverengung.

Die Läsionslänge stellte sich in beiden Patientengruppen als Risikofaktor einer Restenose heraus. Dies bedeutet, dass sowohl bei den Diabetikern als auch bei der Kontrollgruppe mit der Zunahme der Läsionslänge auch das Restenoserisiko anwächst. Die Gefäßgröße gemessen am Referenzdiameter hingegen stellte nur bei den Diabetikern einen Risikofaktor für eine erneute Gefäßverengung dar, nicht hingegen bei den Nicht-Diabetikern. Dies galt ebenso für Eigenschaften und Maße des Gefäßes vor dem Eingriff und nach durchgeführter Intervention.

Größere Patientenpopulationen, bei denen mit Metallstents und medikamentenbeschichteten Stents gearbeitet wird, sind vonnöten, um weitere Unterschiede von Risikofaktoren der angiographischen Restenose bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern aufzudecken.

5 Limitationen

In dieser Studie wurden Metallstents ohne Medikamentenbeschichtung verwendet. Eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf medikamentenbeschichtete Stents ist somit nicht möglich.

Infolge der signifikanten Verringerung der Neointimaprolieration durch die Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents spielt die Bedeutung der Differenz beim akuten Lumengewinn möglicherweise eine noch größere Rolle im Hinblick auf die Effektivität des Einsatzes dieser Stents bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Des Weiteren wurde kein intravaskulärer Ultraschall in dieser Studie verwendet. Dieser hätte eine genauere Berechnung des Gefäßlumens ebenso wie weiterer Gefäßdimensionen ermöglicht und hätte sicherlich noch weitere wichtige Aussagen bezüglich der schlechteren angiographischen Ergebnisse bei Diabetikern erlaubt.

6 Zusammenfassung

Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, weisen ein signifikant erhöhtes Risiko auf, eine Restenose im behandelten Gefäß zu entwickeln. Dies trifft auch zu, wenn sie, wie in der vorliegenden Studie, mit der Kontrollgruppe bezogen auf die angiographischen Daten vor der Intervention gepaart werden, so dass die Ausgangsbedingungen in beiden Gruppen gleich sind.

Hinsichtlich der schlechteren angiographischen Ergebnisse spielen zwei wesentliche Faktoren eine Rolle. Zum einen ist der akute Lumengewinn bei Diabetikern niedriger als bei Nicht-Diabetikern und zum anderen weisen Diabetiker eine erhöhte Neointimaproliferation auf („später Lumenverlust“). Diese beiden Einflüsse nehmen eine quantitativ gleichwertige Stellung im Prozess der Restenosebildung ein.

Um die angiographischen Ergebnisse und das klinische Bild nach einer Stentimplantation bei Diabetikern zu optimieren, sollten höhere Implantationsdrücke und medikamentenbeschichtete Stents zum Einsatz kommen. Eine begleitende Optimierung des Glukosestoffwechsels ist obligat anzustreben.

7 Literaturverzeichnis

1. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS et al.

The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3): 584-9.

2. Araiksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK et al.

Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 942-945.

3. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield E.

Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.

4. Bauters C, Hubert E, Prat A et al.

Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6): 1291-8.

5. Beckmann JA, Creager MA, Libby P.

Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.

6. Brandle M, Amann FW, Salomon F.

Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:700-706.

7. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.

Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101: 527-537.

8. Bruckenberg E.

Kardiologie in Deutschland 2005, *Herzbericht 2005 mit Transplantationschirurgie*.

9. Christensen T, Neubauer B.

Increased arterial wall stiffness and thickness in medium-sized arteries in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Radiol* 1988; 29: 299-302.

10. Elezi S, Kastrati A, Pache J et al.

Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998a; 33: 1866-1873.

11. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ et al.

Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998b; 98(18):1875-80.

12. Erdmann E.

Klinische Kardiologie; Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 6. Auflage, Springer, Berlin, 2006

13. Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY et al.
Extracellular Matrix Changes in Stented Human Coronary Arteries. *Circulation* 2004; 110: 940-947.

14. Fischmann DL, Leon MD, Baim DS et al. for the Stent-Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994, 331: 496-501.

15. Germing A, von Dryander S, Bojara W et al.
Coronary artery stenting in diabetes mellitus- unfavourable clinical outcome due to increased rate of myocardial ischemia and percutaneous interventions. *Eur J Med Res.* 2002; 7(6): 265-70.

16. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM et al.
Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006, 114 (6): 597-605.

17. Grüntzig A.
Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet Feb 4 1987; 1:263.*

18. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L et al.. TAXUS-IV Investigators.
Outcome with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1172-1179.

19. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al.

Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. *Circulation* 1996; 94:1247-1254.

20. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R et al.

Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998a; 31(1): 43-9.

21. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ et al.

Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1998b; 19(8): 1224-31.

22. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG et al.

The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161:1717-1723.

23. Joslin EP.

Arteriosclerosis and diabetes. *Ann Clin Med* 1927; 5:1061-1079.

24. Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al.

Predictive factors of restenosis after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol 1997; 30:1428-1436.

25. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J et al.

Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel- eluting stents. *Circulation* 2006; 113(19): 2293-300.

26. Kereiakes D, Linnemeier TJ, Bain DS et al.

Usefulness of Stent Length in Predicting In-Stent-Restenosis (The MULTI-LINK Stent Trial). *Am J. Cardiol* 2000; 86(3):336-41.

27. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y et al.

Three-Year Follow-Up after Implantation of Metallic Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 1996; 334:561-7.

28. Kornowski R, Mintz G, Kent KM et al.

Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-1369.

29. Krolewski S, Kosinski EJ, Warram JH et al.

Magnitude and determinants of coronary heart artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-755.

30. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K et al.

Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the STICO study. *J Interv Cardiol* 2006, 19(4): 307-12.

31. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA et al.

Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions in the current era. *Circulation* 2004; 109: 476-480.

32. Mautner SL, Lin F, Roberts WC.

Composition of atherosclerotic plaque in the epicardial coronary arteries in juvenile (type I) diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1264-1268.

33. Mazeika P, Prasad N, Bui S et al.

Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2003; 145: 1013-1021.

34. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al.

Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-1878.

35. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM et al.

Tissue Characteristics of Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1045-9.

36. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al.

Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.

37. Natarajan R, Nadler JL.

Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24 (9) 1542-8.

38. Ndrepepa G, Mehilli J, Bollwein H et al.

Gender associated differences in the angiographic and clinical outcome after coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal* 2003; 24:467.

39. Pepine CJ, Holmes DR.

Coronary artery Stents: ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 782-794.

40. Popma JJ, Leon MB, Moses JW et al. for the SIRIUS Investigators.

Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004; 110: 3773-3780.

41. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M.

Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view.

Diabetes Metab Rev 1987; 3: 463-524.

42. Radke PW, Kobella S, Kaiser A et al.

Treatment of In-Stent-Restenosis Using Paclitaxel Eluting Stent: Acute Results and Long-Term Follow-Up of a Matched Comparison With Intracoronary β -Radiation Therapy. *Eur Heart J* 2004; 25: 920-925.

43. Radke PW, Voswinkel M, Reith M et al.

Relation of fasting insulin plasma levels to restenosis after elective coronary stent implantation in patients without diabetes mellitus.

Am J Cardiol 2004; 93: 639-641.

44. Raju BS, Rao N.

The Current Practice of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) and Stent Deployment and Their Longterm Results in Unstable and Stable Angina. *J Indian Med Assoc* 2003; 101(2):66-70.

45. Rasmussen LM, Ledet T.

Aortic collagen alterations in human diabetes mellitus. Changes in basement membrane collagen content and in the susceptibility of total to cyanogen bromide solubilisation. *Diabetologia* 1993; 36: 445-453.

46. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al.

DIABETES Investigators, Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial.

Circulation 2005; 112: 2175-2183.

47. Saucedo JF, Kennard ED, Popma J et al.

Importance of lesion length on new device angioplasty of native coronary arteries. NACI Investigators. New Approaches to coronary Interventions.

Catheter Cardiovasc Interv. 2000; 50(1): 19-25.

48. Schofer J, Schlüter M, Rau T et al.

Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-1559.

49. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al.

A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patient with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.

50. Sharma SK, Kini AS.

Coronary bifurcation lesions. *Cardiol Clin* 2006; 24(2): 233-46.

51. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.

Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trials.

Diabetes Care 1993; 16:434-449.

52. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ et al.

Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: Clinical, angiographic and histology results.

J Am Coll Cardiol 1992, 20: 1465-1473.

53. Süselbeck T, Latsch A, Siri H et al.

Role of Vessel Size as a Predictor for the Occurrence of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88(3):243-7.

54. Syeda B, Weyberg P, Gyongyosi M et al.

Mechanism of lumen gain during coronary stent deployment in diabetic patients compared with non-diabetic patients. *Coronary Artery Disease* 2002; 13: 263-268.

55. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M.

The lipid triad in type 2 diabetes -prevalence and relevance of hypertriglyceridemia/ low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112 (2):75-79.

56. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.

57. Uretsky BF, Rosanio S, Lerakis S et al.

A prospective evaluation of angiographic-guided coronary stent implantation with high versus very high balloon inflation pressure.

Am Heart J 2000; 140(5): 804-12.

58. Vink A, de Kleijn DP, Borst C et al.

Remodelling of the arterial wall: a determinant of luminal stenosis and a factor with prognostical significance. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146 (27):1264-70.

59. West NEJ, Ruygrok PN, Disco CMC et al.

Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004; 109: 867-873.

8 Lebenslauf

Klara Maria Friese
Löhergraben 24
D-52064 Aachen

Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 16. Juni 1981 in Wickede, Nordrhein-Westfalen

Studium

10/2006 III. Staatsexamen; Abschluss des Medizinstudiums an der RWTH Aachen

07/2005 II. Staatsexamen

seit 07/2004 Weiterführung des Studiums der Medizin an der RWTH Aachen

09/2003 - 06/2004 Studium der Medizin an der Université Claude Bernard in Lyon (Frankreich)

10/2000 - 07/2003 Studium der Medizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen:

08/2003 I. Staatsexamen

09/2002 Physikum

Schulische Ausbildung

08/1991 - 07/2000 Walram-Gymnasium, Menden
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

08/1987 - 07/1991 Overbergschule-Grundschule, Fröndenberg

Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Peter Radke bedanken für seine Unterstützung bei der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit. Er stand trotz der Entfernung zwischen Aachen und Lübeck immer für Fragen zur Verfügung.

Ekaterina Iofina hat mir zu Beginn meiner Arbeit sehr geholfen und mich in das Verfahren der Quantitativen Koronarangiographie eingeführt. Ohne sie hätte die Ermittlung und Auswertung der Daten viel länger gedauert. Vielen Dank!

Meiner Schwester, Dr. Anke Friese, danke ich sehr. Sie war immer für mich da und hat mich bei „Tiefschlägen“ wieder aufgebaut und motiviert. Sie und Dr. Dirk Lochmann waren für Fragen immer ansprechbar, sowohl inhaltlich aber auch was die bestimmten Tücken des Computers anging.

Last but not least gebührt ein besonders großes Dankeschön meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt haben und immer für mich da waren. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen und es war ein schönes Gefühl, immer „Rückendeckung“ zu bekommen! Vielen, vielen Dank!