

**Klinische und angiographische Akut- und Langzeitergebnisse  
nach direkter Stentimplantation bei Patienten  
mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit**

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

vorgelegt von

Natalie Ghosh - Heiringhoff, geb. Ghosh

aus Beckum / Westfalen

Berichter: Herr Professor

Dr. med. Jürgen vom Dahl

Herr Universitätsprofessor

Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.



**Allen,  
die mich lieben.**



# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Koronare Herzkrankheit</b>	<b>7</b>
2.1.1 Definition	7
2.1.2 Risikofaktoren	10
<b>2.2 Therapien der koronaren Herzkrankheit</b>	<b>11</b>
2.2.1 Medikamentöse Therapiekonzepte	11
2.2.2 Interventionelle Verfahren	11
2.2.3 Chirurgische Verfahren	14
<b>3. Patienten und Methodik</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Patientengruppe</b>	<b>16</b>
3.1.1 Demographische Charakteristika	16
3.1.2 Klinische Charakteristika	17
<b>3.2 Koronare direkte Stentimplantation</b>	<b>19</b>
3.2.1 Ablauf der Koronarintervention	19
3.2.2 Nachbehandlung	23
3.2.3 Medikamente	24
<b>3.3 Digitale quantitative Koronarangiographie</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Definitionen</b>	<b>30</b>
<b>3.5 Statistische Methoden</b>	<b>31</b>
<b>3.6 Klinischer Verlauf</b>	<b>32</b>
<b>Angiographische Nachuntersuchung</b>	<b>32</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Klinischer Verlauf der Patienten</b>	<b>34</b>
4.1.1 Intervention - Akutphase	34
4.1.2 Intervention - angiographische Nachuntersuchung	34
4.1.3 Follow - up	35
<b>4.2 Angiographische Ergebnisse</b>	<b>40</b>
4.2.1 Akutergebnisse	40
4.2.2 Ergebnisse im zeitlichen Verlauf	40

<b>5. Diskussion .....</b>	<b>43</b>
<b>5.1 Klinischer Verlauf der Patienten .....</b>	<b>43</b>
5.1.1 Instabile Angina pectoris im Intervall .....	45
<b>5.2 Potentielle Einflussgrößen auf Restenosierungsprozesse .....</b>	<b>46</b>
5.2.1 Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Restenosierung .....	46
5.2.2 Einfluss der angiographischen Parameter auf die Restenosierung .....	47
5.2.3 Einfluss der Medikation auf die Restenosierung .....	48
5.2.4 Einfluss der Stenosemorphologie auf die Restenosierung .....	48
5.2.5 Einfluss des Stentdesigns auf die Restenosierung .....	50
<b>5.3 Wirtschaftliche Aspekte .....</b>	<b>52</b>
<b>5.4 Methodische Studienlimitierungen .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>55</b>
<b>6.1 Ergebnisse .....</b>	<b>55</b>
<b>6.2 Schlussfolgerungen .....</b>	<b>57</b>
<b>6.3 Ausblick .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Tabellenanhang .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>9. Abbildungs- / Diagrammverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>11. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>12. Danksagung .....</b>	<b>84</b>
<b>13. Lebenslauf .....</b>	<b>85</b>

## **2. Einleitung**

Die Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) im Jahre 1977 durch Andreas Grüntzig gilt als Meilenstein in der modernen Kardiologie. Seit dieser Zeit hat sich dieses Verfahren immer stärker durchgesetzt und gehört nun seit mehr als 25 Jahren zu den Standardverfahren in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung.

Die Zahl der Patienten, die interventionell behandelt werden, nimmt kontinuierlich zu; mittlerweile unterziehen sich in der Bundesrepublik Deutschland jedes Jahr mehr als 200.000 Patienten einer PTCA (48). Allein im Jahre 2003 wurden weltweit 2 Millionen Koronarangiographien durchgeführt. In 45 % der Fälle erfolgte eine PTCA, wobei in 15 - 25 % ein Stent implantiert wurde (72). Die Rate der Stentimplantationen im Rahmen einer PTCA in Deutschland beträgt allerdings mehr als 80 %.

Die ständige Verbesserung des Kathetermaterials und die zunehmende Erfahrung der Operateure haben dazu geführt, dass inzwischen auch sehr komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen interventionell behandelt werden können und eine erhebliche Ausweitung der Indikationsstellung zulassen. Beispielsweise werden Läsionen, die früher aufgrund der hohen Rezidivrate nach PTCA primär operativ angegangen wurden, heutzutage oft mit einem Stent versorgt.

Ergänzende interventionelle Verfahren zur Behandlung von Koronarstenosen sind die Laserangioplastie (ELCA), die Hochfrequenzrotablation (PTRA), die direktionale Atherektomie (DCA) und insbesondere die Stentimplantation. Während die erstgenannten Methoden lediglich als Nischentechniken Verwendung

finden, hat sich der Stent in der interventionellen Kardiologie immer weiter durchgesetzt, vor allem, da durch die koronare Stentimplantation die früher gefürchteten Akutkomplikationen wie beispielsweise nicht beherrschbare Dissektionen und Gefäßverschlüsse behandelbar und kontrollierbar geworden sind.

Die Protagonisten Puel (Toulouse, F) und Sigwart (Lousanne, CH) haben 1986 in Europa und Roubin (Birmingham, Alabama) sowie Schatz (La Jolla, California) haben 1987 in den USA die ersten Stents in die Kardiologie eingebracht. Die frühen Daten bezüglich Stentthrombose, Fehlpositionierung, Stentdislokation und -Embolisation sowie Blutungsprobleme bedingt durch aggressive Antikoagulation gaben Anlass zur Zurückhaltung. Erst die Minimierung der akuten Stentthromboserate, vor allem durch die Einführung der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung über die Cyclooxygenase (Acetylsalicylsäure) und den ADP-Rezeptor (anfangs Ticlopidin, später Clopidogrel), hat in den letzten Jahren zu einer exponentiellen Zunahme der Stentimplantationen geführt. Bei komplexen koronaren Interventionen können zusätzlich Glykoprotein IIb- / IIIa-Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Integrelin) angewendet werden.

Die Stenttypen werden nach folgenden Kriterien eingeteilt: Stentaufbau (multizellulares Maschenwerk, Monofilament, slotted tube, modulare Hybriddesigns), Material (Komposits, Edelstahl, Titan, Tantal, Kobaltlegierung, Platin, Nitinol), Beschichtung (organisch: Heparin, Phosphorylcholin, Rapamycin, Paclitaxel; anorganisch: Gold, Siliziumcarbid / Carbon, „diamond like“ coating) und weitere Eigenschaften wie Materialdicke (Struts, Gesamtprofil, Stentfläche), longitudinale Flexibilität, Röntgensichtbarkeit, Repassagefähigkeit, Strukturempfindlichkeit, Recoil, radiale Stabilität, Entfaltungskinetik, etc..



Ein weiterer Unterschied besteht in der Art der Implantation. Es werden selbst-expandierende Stents, Stents zum manuellen Aufbringen auf den Ballon (heute nur noch in Ausnahmefällen) sowie vorgefertigte Stent-Ballon-Systeme angeboten. Letztere ermöglichen es, den Stent bereits mit der ersten Ballonplatzierung in das Gefäß einzubringen und zu entfalten. Dementsprechend kann die Ischämiedauer erheblich vermindert werden. Die Verwendung von vormontierten Stentsystemen bringt des Weiteren eine verminderte Strahlen- und Kontrastmittelbelastung infolge einer Verkürzung der Behandlungsdauer mit sich.

Jede Dilatation geht „physiologischerweise“ mit einer Dissektion einher, weil die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes überwunden und plastische Verformungen eingeleitet werden müssen. Durch die unmittelbare Stentimplantation wird die Abscherung der inneren Gefäßwandschichten (Intima) mit der Gefahr eines Gefäßverschlusses reduziert. Initial wurde das Verfahren des direkten Stentings daher vor allem im Bereich proximaler Segmente großer Gefäße angewandt, weil eine Dissektion in diesen Gefäßabschnitten mit einem sehr hohen und vital bedrohlichen Risiko behaftet wäre. Außerdem sind diese Gefäßsegmente auch leichter zugänglich und somit ist die Gefahr eines Stentverlustes relativ klein. Aufgrund der vergleichsweise geringeren Gefäßtraumatisierung bei der direkten Stentimplantation erhofft man sich zusätzlich ein geringeres Ausmaß der Neointimaproliferation. Dies spielt insbesondere bei der Prävention einer Rezidivstenose eine bedeutende Rolle.

Neben diesen medizinischen müssen auch wirtschaftliche Aspekte in die Betrachtungen miteinbezogen werden. Steht schon vor der Intervention die Indika-

tion für eine Stentimplantation fest, können durch den Verzicht auf Vordilatation Zeit und Material gespart werden.

In dieser Arbeit werden die angiographischen und klinischen Akut- und Langzeitergebnisse nach direkter Stentimplantation zur Behandlung symptomatischer Stenosen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im zeitlichen Verlauf dargestellt und diskutiert.

## **2.1 Koronare Herzkrankheit**

### **2.1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit**

Die koronare Herzerkrankung (KHK) zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen in der industrialisierten Welt und stellt heutzutage die Hauptindikation zur invasiven kardiologischen Diagnostik und Therapie dar.

Klinisch manifestiert sich die KHK als Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod sowie auch in den Folgeerkrankungen der akuten und chronischen Koronarinsuffizienz wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz.

Pathoanatomisch liegt der Erkrankung eine stenosierende Koronarsklerose der großen epikardialen Gefäße zugrunde. Pathophysiologisch besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Myokards, die so genannte Koronarsuffizienz.

Die zunehmende Stenosierung der Koronarien bedingt eine fortschreitende Abnahme des poststenotischen Perfusionsdruckes. Durch kompensatorische Dilatation der nachgeschalteten Arteriolen mit konsekutiver Abnahme des poststenotischen Gefäßwiderstandes kann die Koronarperfusion bis zu einer Lumeneinengung von ca. 50 % auch unter Belastung im Normbereich gehalten werden. Dieses als „Koronarreserve“ bezeichnete Phänomen kann beim Gesunden eine Steigerung der Koronarperfusion um das bis zu 4 - fache erzielen. Beim Koronarkranken hingegen nimmt die maximal erreichbare Steigerung der Koronardurchblutung ab einer Lumeneinengung von über 50 % kontinuierlich ab. Bei einer Lumeneinengung von mehr als 75 % kann von einer Halbierung der Koronarreserve ausgegangen werden, welche bei Belastungsuntersuchungen als Ischämiereaktion nachweisbar ist. Bei höchstgradigen Stenosen

(> 90 %) ist die Koronarperfusion oftmals bereits in Ruhe erheblich eingeschränkt.

Grundlage für das individuelle Therapiekonzept ist neben der klinischen Symptomatik des Patienten der angiographische Befund, die Ventrikelfunktion und der Ischämienachweis.

Vorrangiges Ziel der Bekämpfung der Atherosklerose ist die Sekundärprophylaxe zur Verhinderung einer weiteren Progression. Hierunter fallen die Einstellung des Nikotinkonsums, die Senkung des Serumcholesterins durch diätetische Maßnahmen, die konsequente Einstellung der arteriellen Hypertonie sowie, falls zutreffend, vor allem die eines Diabetes mellitus.

Zur symptomatischen Therapie werden in erster Linie initial medikamentöse Maßnahmen eingeleitet.

Die erweiterte symptomatische Therapie der koronaren Herzerkrankung lässt sich in zwei Arme untergliedern: einerseits die PTCA, andererseits die operative Myokardrevaskularisation (CABG).

Maßgebende Faktoren zur Entscheidungsfindung sind dabei die Anzahl der Stenosen, die Stenoselokalisierung und insbesondere die Stenosemorphologie.

Letztere ist eines der wichtigsten Kriterien für die Therapieentscheidung (PTCA vs. CABG), für die Risikoeinschätzung einer vorgesehenen Koronarangioplastie und für die Auswahl des interventionellen Verfahrens.

Man unterscheidet die Läsionen nach ihrer Länge in kurzstreckige (< 1 cm), tubuläre (1 - 2 cm) und langstreckige (> 2 cm) Stenosen. Letztere, so genannte Typ B - / C - Läsionen (> 10 mm) sind oftmals hämodynamisch wirksamer als kurzstreckige Stenosen (58, 66, 73).

Außerdem differenziert man zwischen glattwandigen und unregelmäßigen Konturen sowie zwischen exzentrischer und konzentrischer Lage. Auch der

Grad der Verkalkung spielt eine maßgebliche Rolle bei der Therapieplanung. Diese morphologischen Kriterien sind Teil der Stenoseklassifikation nach der American Heart Association, die zur Abschätzung des Therapieerfolges und des Risikos der Koronarangioplastie bei unterschiedlichen Stenosemorphologien dient. Zusätzlich berücksichtigt diese Klassifikation auch noch die Kriterien Lokalisation (Ostium - / Bifurkationsstenose) und Krümmungsgrad des stenosierten Segmentes sowie den Nachweis von Thromben. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die Stenosegraduierung nach der AHA - / ACC - Klassifikation.

Über die Kriterien der AHA - / ACC - Klassifikation hinaus unterscheidet man Ostiumstenosen von Stenosen im proximalen, mittleren oder distalen Drittel. Je weiter proximal eine Stenose liegt, desto größer ist in der Regel das betroffene Versorgungsgebiet des Myokards und damit die klinische Bedeutsamkeit der Engstelle. Außerdem entscheidet auch die Anzahl der höhergradigen Stenosen über das weitere therapeutische Procedere. Demzufolge differenziert man in Abhängigkeit vom Nachweis einer > 50 % igen Stenose in den drei Hauptgefäßsystemen (Ramus circumflexus (RCX), Ramus interventricularis anterior (RIVA), rechte Koronararterie (RCA)) das Ausmaß der Erkrankung. Ist nur eines dieser Gefäße betroffen, spricht man von einer Eingefäßerkrankung, etc.. Stenosen in den Nebenästen des RIVA und der RCX werden dann miteinbezogen, wenn es sich bei dem entsprechenden Ramus diagonalis oder Ramus marginalis sinister um ein kaliberstarkes Gefäß mit einem entsprechenden Versorgungsgebiet handelt.

### **2.1.2 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit**

Risikofaktoren der KHK sind Merkmale, die statistisch häufiger bei Patienten mit KHK auftreten als bei Gesunden, ohne dass der kausale Zusammenhang immer bekannt ist. Risikofaktoren spielen vor allem im Rahmen der primären und sekundären Prävention eine wesentliche Rolle. Die primäre Form sieht die Reduktion bzw. Ausschaltung von Risikofaktoren vor Auftreten von klinischen Symptomen vor. Die sekundäre Prävention dient der Prognoseverbesserung nach Auftreten eines klinischen Ereignisses.

Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren der KHK zählen die familiäre Disposition (Bsp. Infarktanamnese in der Familie), das Lebensalter und das männliche Geschlecht.

Die beeinflussbaren Risikofaktoren der KHK werden differenziert in Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung.

Risikofaktoren erster Ordnung - und damit die wichtigsten Risikofaktoren - sind Fettstoffwechselstörungen (erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes LDL - Cholesterin, erniedrigtes HDL, erhöhte Triglyzeride), Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und das so genannte „Metabolische Syndrom“. Unter letzterem versteht man das Zusammentreffen der Risikofaktoren Stammfettsucht, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie und essentielle Hypertonie.

Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung zählen erhöhtes Lipoprotein (A), Hyperhomocysteinämie, Hyperfibrinogenämie, Hyperurikämie, Bewegungsmangel und negativer Stress.

Die Risikofaktoren der Patienten unserer Studie sind in Tabelle 2 zur Übersicht dargestellt.

## **2.2 Therapien der koronaren Herzkrankheit**

### **2.2.1 Medikamentöse Therapie**

Neben der medikamentösen Therapie (Acetylsalicylsäure, Thienopyridine,  $\beta$ -Blocker, Nitrate, Calciumantagonisten, ACE - Hemmer, Statine) sind in den letzten 25 Jahren, abgesehen von der seit den 60 er Jahren angewandten Bypassoperation, perkutane interventionelle Verfahren etabliert worden.

### **2.2.2 Interventionelle Verfahren**

#### **PTCA**

Die PTCA ist indiziert bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung (Angina pectoris) und / oder bei Patienten mit objektiver Myokardischämie. Nach diagnostischer Koronarangiographie wird über einen 5 - 8 French Führungskatheter (Durchmesser 1.6 - 2.6 mm) ein Führungsdraht mit weicher (bei chronischer Okklusion mit harter) Spitze über die Stenose gebracht. Anschließend wird ein Ballonkatheter mit einem Ballon von 8 - ca. 40 mm Länge und einem dem gesunden Segment entsprechenden Diameter (2.0 - 4.5 mm) über den liegenden Draht in die Stenosen eingebracht. Der Ballon wird dann mit 6 - 10 bar (bei Verkalkung bis 20 bar) über 20 - 60 Sekunden, ggf. mehrfach, dilatiert.

Für die Lumenerweiterung nach Ballonangioplastie scheinen nach pathoanatomischen Befunden drei Hauptmechanismen verantwortlich zu sein. Infolge einer Überdehnung der Media und der Kollagenfasern der Adventitia kommt es zu einer konsekutiven Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers. Der in der Stenose liegende Ballon zeigt bei geringem Inflationsdruck noch eine Einschnürung (Taille), mit zunehmenden Drücken wird aber die innere Spannung des Plaques überschritten. Dies wird durch die völlige Entfaltung des Ballons sichtbar. Die mit der Kompression des Plaques einhergehenden Plaqueeinrisse können sich über die Intima bis in die Media fortsetzen (Dissektionslumen). Abhängig von der Konsistenz (weicher, lipidreicher Plaque vs. verkalkter, fibrotischer Plaque) und der Lokalisation des Plaques im Gefäß (konzentrisch vs. exzentrisch) wird der Lumengewinn durch unterschiedliche Mechanismen erreicht. So neigen konzentrische, fibrotische oder verkalkte Atherome eher zur Dissektion, während der Lumengewinn bei exzentrischen, lipidreichen Plaques vorwiegend durch Plaquekompression und Überdehnung der kontralateralen Gefäßwand zustande kommt.

Danach wird der Ballonkatheter zurückgezogen und das Ergebnis bei liegendem Draht angiographisch kontrolliert.

Durch die Dilatation der Stenose mit dem Ballonkatheter kommt es regelhaft zu einer mechanischen Traumatisierung des Gefäßes. Innerhalb weniger Minuten wird die „Läsion“ mit Thrombozyten und Fibrin überzogen. Binnen Stunden bis Tagen wandern Entzündungszellen ein, glatte Muskelzellen der Gefäßwand pflanzen sich Richtung Gefäßlumen fort. Diese Gefäßmuskelzellen sezernieren eine extrazelluläre Matrix, die den Hauptanteil des Proliferationsgewebes ausmacht. Allmählich wird das Innenlumen von Endothelzellen ausgekleidet.



Elastische Rückstellkräfte sowie fibrotische Kontraktionen können den Restenosierungsprozeß weiter begünstigen. Dieser Prozess ist in der Regel innerhalb von 4 - 6 Monaten abgeschlossen.

Bei stärkerer Gefäßtraumatisierung, z. B. bedingt durch ein längeres Dissekat, hohe Ballondrücke, übergroße Ballons, mehrfache Dilatationen, Atherektomien oder Laserangioplastien, aber auch durch Stentimplantationen, ist eine vermehrte reaktive Proliferation zu erwarten.

Da jedoch nach Stentimplantation das Gefäßlumen vergleichsweise wesentlich größer ist als nach anderen Verfahren, verbleibt trotz vermehrter Proliferation ein höherer Nettogewinn nach 6 Monaten. Dies erklärt die geringere Restenoserate nach Stentimplantation.

### **PTCA und Stentimplantation**

Um den oben beschriebenen Restenosierungsprozessen nach Angioplastie entgegenzuwirken, wurde die Stentimplantation eingeführt.

Man unterscheidet die konventionelle Ballonangioplastie mit konsekutiver Stentimplantation von der direkten Stentimplantation. Bei letzterer handelt es sich um einen auf den Ballon vormontierten Stent. Unter Verzicht auf Vordilatationen wird der Stent direkt unter Expansion des Ballons an die Gefäßwand adaptiert. Idealerweise sollte das stenosierte Gefäßsegment leicht zugänglich sein.

Alternativ kann die Stentimplantation im Anschluss an eine konventionelle Ballonangioplastie zum Beispiel bei nicht ausreichendem Primärergebnis (in der Regel Residualstenosen von > 30 % oder verbleibende Dissektionen) erfolgen.

Allerdings ergibt sich, bedingt durch die Vordilatationen, eine höhere Dissektionsgefahr mit der möglichen Komplikation eines akuten Gefäßverschlusses.

Des Weiteren kann der Stent auch manuell durch Selbstmontage auf den vorgesehenen Ballon aufgebracht werden. Aufgrund der heutzutage niedrigen Profile der Ballonkatheter kann durch eine kurze Aufdehnung und ein erneutes Zusammenfallen des Ballons die Haftung des Stents auf diesem verbessert werden.

### **2.2.2 Chirurgische Verfahren**

Zu den klassischen Indikationen für die operative Myokardrevaskularisation (CABG) zählen derzeit eine koronare Dreigefäßerkrankung mit Bypass - fähigen distalen Koronararterien, eine koronare Zweigefäßerkrankung mit Beteiligung des RIVA (beim Linksversorgungstyp) sowie eine Hauptstammstenose von  $\geq 50\%$  oder eine Ostiumstenose. Des Weiteren gehören chronische Verschlüsse der Koronararterien und alle schwer zugänglichen und komplexen Läsionen sowie langstreckige Stenosen dazu.

Oft entscheidet das Vorliegen von Kollateralen über die Indikation zur PTCA oder chirurgischen Intervention. Insbesondere bei einer diffusen Koronarsklerose ist eine operative Myokardrevaskularisation im Gegensatz zur Angioplastie oft viel versprechender.

Ein weiteres Entscheidungskriterium für eine Bypass - Versorgung stellen oft das gleichzeitige Vorliegen eines Klappenfehlers, beispielsweise einer Aorten - oder Mitralklappenstenose oder eines Aneurysmas dar. Auch der zusätzliche

Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion ( $EF \geq 30\%$  und  $\leq 50\%$ ) ist oft entscheidend.

Bestehende Begleiterkrankungen wie z.B. der Diabetes mellitus sind weitere Indikationen. Allerdings muss auch gerade im Hinblick auf eine Komorbidität das perioperative Mortalitätsrisiko sorgfältig abgewogen werden.

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1 Patientengruppe**

##### **3.1.1 Demographische und klinische Charakteristika**

Im Zeitraum von November 1997 bis Mai 2000 unterzogen sich im Universitätsklinikum der RWTH Aachen 3531 Patienten mit symptomatischer KHK und / oder objektivem Nachweis einer Myokardischämie sowie angiographischem Nachweis einer signifikanten koronaren Gefäßerkrankung einer PTCA mit Stentimplantation.

Bei 566 (16 %) Patienten war initial eine direkte Stentimplantation geplant. In 401 Fällen (71 %) wurde diese geplante Strategie vor und während der Intervention aufgrund diverser morphologischer Gegebenheiten verlassen. Gründe hierfür waren mittel - bis höhergradige Gefäßverkalkungen, zu geringe Gefäßdurchmesser ( $\leq 1.5$  mm), lange Stenosen ( $\geq 30$  mm Länge), signifikante Gefäßkrümmungen  $\geq 45^\circ$  sowie direkte Lagebeziehungen zu Bifurkationen und komplette Gefäßverschlüsse.

Die Ausschlusskriterien unserer Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Schließlich wurde bei 165 Patienten eine direkte Stentimplantation durchgeführt.

Die angiographische Nachuntersuchung fand nach  $5.5 \pm 2.8$  Monaten (Februar 1998 bis Oktober 2000) statt. Diese Patienten sind Inhalt unserer Studie. Die wesentlichen demographischen und klinischen Charakteristika aller in die Auswertung mit einbezogenen Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

### **3.1.2 Klinische Charakteristika**

Die klinische Einteilung der pektanginösen Beschwerden nach der Canadian Cardiovascular Society - Klassifikation (CCS) (32) sowie die Einteilung der Dyspnoe nach der New York Heart - Klassifikation (NYHA) (74) vor der Intervention sind ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 2 beinhaltet die wichtigsten Kriterien der kardialen Anamnese unserer Patienten. Mehr als zwei Drittel hatten einen Hypertonus (68 %) und / oder wiesen erhöhte Serumcholesterinwerte (67 %) auf. 34 Patienten (21 %) waren an einem Diabetes mellitus erkrankt, der in 7 Fällen insulinpflichtig war. In 47 % war eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Ereignisse bekannt. 36 % der Patienten waren Raucher, in 17 % Fällen war ein ehemaliger Nikotinabusus bekannt.

In 126 Fällen (76 %) handelte es sich um eine stabile Angina pectoris. Eine instabile Angina pectoris war bei 28 Patienten (17 %) aufgetreten. In 11 Fällen stellte ein akuter Myokardinfarkt die Indikation für eine Stentimplantation dar.

Bei 50 % der Patienten lag ein nichtinvasiver objektiver Ischämienachweis für das Interventionsgefäß vor.

74 Patienten (45 %) hatten im Laufe ihres Lebens bereits einen Myokardinfarkt erlitten. In 8 % der Fälle handelte es sich um Bypass - Patienten. Fast die Hälfte unseres Kollektivs (81 Patienten) hatte sich in der Vergangenheit schon einmal einer PTCA unterzogen. Diese hatte in 59 Fällen im jetzigen Interventionsgefäß stattgefunden.

Aus Tabelle 6 gehen die wesentlichen angiographischen Charakteristika hervor.

103 Patienten (62 %) wiesen eine Mehrgefäßerkrankung auf. In 4 % der Fälle handelte es sich um Restenosen, in allen anderen um „De - Novo“ - Läsionen. Bei 39 % der Patienten befand sich die Zielläsion im RIVA, in weiteren 39 % in der RCA. 16 % der Läsionen befanden sich in der RCX. In 5 % der Fälle wurde ein aortokoronarer Venenbypass (ACVB) behandelt.

Der Schweregrad der Zielläsionen wurde nach der Klassifikation der American Heart Association / Canadian Cardiovascular Society (AHA / CCS) anhand angiographischer Kriterien beurteilt. Diese sind ebenfalls in Tabelle 6 dargestellt. Als komplexe Läsionen wurden Läsionen vom Typ B 2 und C gewertet. Diese lagen in 70 % der Fälle vor.

Präoperativ nahmen 98 % der Patienten Thrombozytenaggregationshemmer ein. In über 70 % der Fälle wurden  $\beta$  - Blocker eingenommen. In 60 % erfolgte die regelmäßige Einnahme von Nitraten. 56 % der Diabetiker wurden mit Sulfonylharnstoffen therapiert. Fast die Hälfte der Patienten wurde mit ACE - Hemmern und / oder Statinen behandelt.

Tabelle 7 bietet eine Übersicht über die verabreichte Medikation sowohl zum Zeitpunkt der Intervention als auch bei der angiographischen Nachuntersuchung.

Von den insgesamt 165 Patienten wurde bei acht Patienten ein direktes Stenting in zwei Gefäßsegmenten vorgenommen. Abgesehen von einer Ausnahme hatten alle Patienten eine Mehrgefäßerkrankung. Fünf von acht Patienten wurden in zwei Zielsegmenten eines Gefäßes direkt gestentet. Die anderen drei Patienten wurden in zwei Segmenten zwei verschiedener Gefäße mittels direktem Stenting versorgt.

## **3.2 Koronare Stentimplantation**

### **3.2.1 Ablauf der Koronarintervention**

Die selektive koronare Angiographie wurde nach der Judkins - Technik durchgeführt. Dazu wurde die Arteria femoralis nach Lokalanästhesie in der Leiste punktiert und nach gesicherter intraluminaler Lage der Punktionsnadel ein Standard - Führungsdraht bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Nach Entfernen der Punktionsnadel erfolgte über den verbleibenden Führungsdraht die Einführung einer 6 F oder 7 F Schleuse (6 F = 2.0 mm, 7 F = 2.31 mm).

Nach Legen der Schleuse wurden 5000 IE unfraktioniertes Heparin i.a. als Bolus appliziert. Als Ziel wurde eine ACT von  $\geq 150$  sec angestrebt. Vor der Gefäßdarstellung wurden 0.2 mg Nitroglycerin i.c. zur Weitstellung der Gefäße im Hinblick auf die quantitative Ausnutzung verabreicht. Dies wurde vor der Abschlussaufnahme wiederholt.

Nach Platzierung des Führungskatheters erfolgte die Darstellung der Zielstenose jeweils in der günstigsten (überlagerungsfreien, unverkürzten) RAO - und LAO - Projektion.

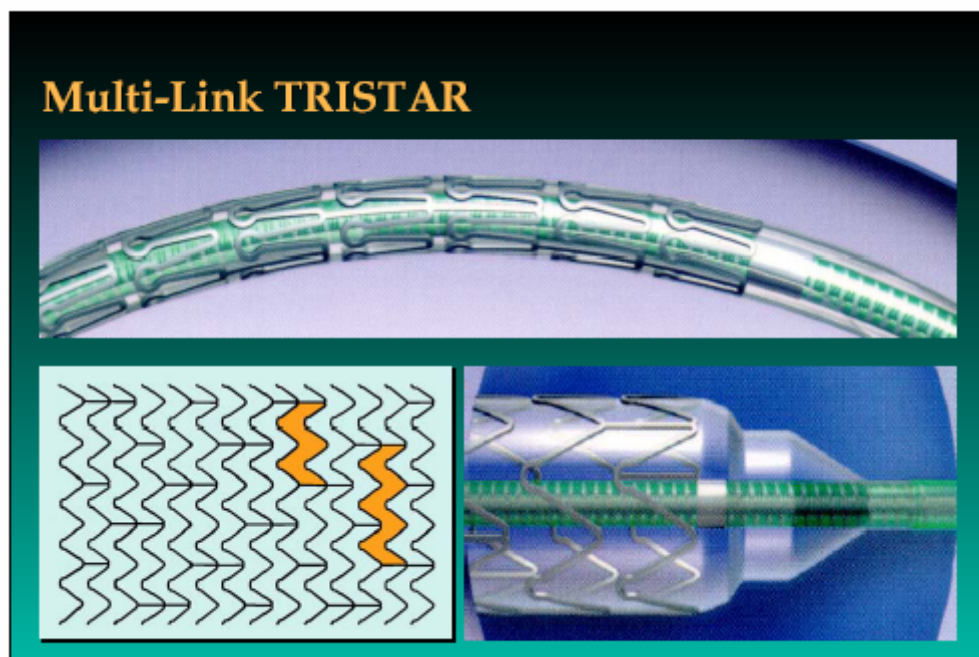
Der Ballondurchmesser wurde anhand der visuellen Einschätzung des Operateurs entsprechend dem Gefäßdurchmesser der unmittelbar proximal und distal gelegenen Gefäßabschnitte im zu dilatierenden Segment möglichst genau angepasst. Der durchschnittliche Ballondurchmesser lag bei 3.3 (SD 0.5) mm.

Die Stentauswahl erfolgte durch den Untersucher nach koronarmorphologischen Kriterien wie Stenose - und gegebenenfalls Dissektionslänge, Stenoselokalisation, Seitäste im Stentbereich sowie Härte und Recoilverhalten der

Stenose. Im Folgenden sind zwei der in unserer Studie verwendeten Stentypen exemplarisch dargestellt.



**Abbildung1:** Nir Royal (Boston Scientific) (54)



**Abbildung 2:** Multi - Link Tristar (Guidant) (54)



Die technischen Daten der beiden Stenttypen sind in der Tabelle 13 gegenübergestellt.

Bei harten Stenosen und bei deutlichem Recoil eignen sich am besten slotted tube Stents mit hoher Radialkraft. Bei bedeutsamen Seitästen im Stentbereich wurden im Zweifelsfalle zwei kurze Stents jeweils vor und nach dem Abgang implantiert, um nicht durch einen langen überbrückenden Stent den Seitast zu gefährden. Bei stark angulierten Gefäßen sowie bei langstreckigen Läsionen erwies sich das Einbringen von zwei kurzen Stents oftmals als leichter und auch erfolgreicher als der Versuch, die Läsion mittels eines langen Stents zu versorgen.

Der Stent sollte möglichst die komplette Stenose abdecken. Falls mehrere Stents erforderlich waren, wurde an der am weitesten distal gelegenen Stelle mit der Implantation begonnen („distal first“), da bei einem Beginn der Stentimplantation von proximal das weitere Einbringen von folgenden Stents erschwert ist und sich dadurch die Gefahr einer Dislokation erhöht (35).

Über den Führungskatheter wurde dann ein Führungsdraht in dem betreffenden Koronarsegment platziert. Anschließend wurde direkt ein Stentsystem über den Draht vorgeschoben und platziert.

Nach der angiographischen Kontrolle der richtigen Position des Stents innerhalb der Koronararterie durch Kontrastmittelapplikation unter röntgenologischer Durchleuchtungstechnik wurde der Ballon expandiert, der Stent entfaltet und in die Gefäßwand implantiert. Der maximale Implantationsdruck, mit dem der Ballon aufgeblasen wurde, lag im Ermessen des Operateurs. Der durchschnittliche Implantationsdruck betrug  $13.2 \pm 2.0$  bar.

Es wurde darauf geachtet, dass die Ballonlänge und Stentlänge möglichst genau übereinstimmten. Denn insbesondere bei höheren Drücken entstehen Scherkräfte, die sich leicht in den gesunden Bereich fortpflanzen können.

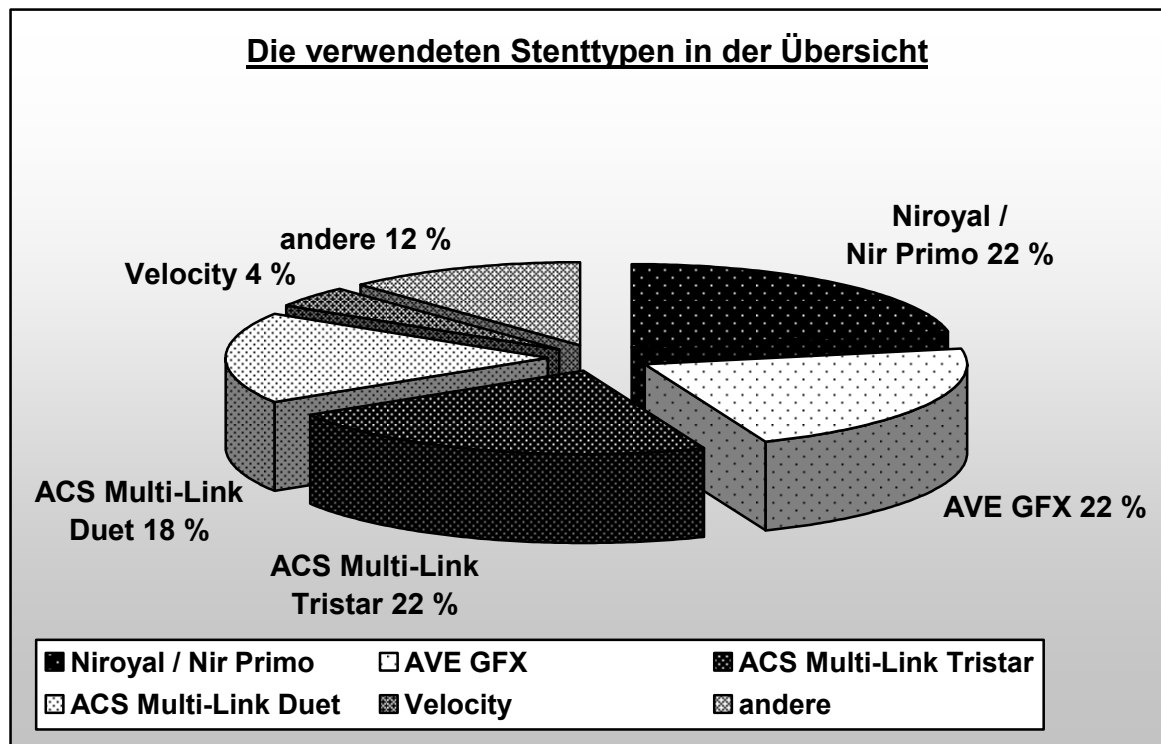
In Tabelle 12 sind die wesentlichen Interventionsparameter zur Übersicht dargestellt.

Erfolgreiches direktes Stenting war definiert als Positionierung und Implantation des Stents ohne vorherige Ballonaufdehnung. Wurde eine Dilatation erforderlich, war das direkte Stenting als gescheitert zu beurteilen.

Diente eine Nachdilatation zur vollständigen Expansion des Stents, handelte es sich um einen sekundären Erfolg der Intervention. Diese Notwendigkeit bestand in 18 Fällen (11 %). Davon handelte es sich in 89 % um komplexe Läsionen vom Typ B 2 / C 1 nach der AHA - / CCS - Klassifikation.

Angiographisch erfolgreich war das direkte Stenting dann, wenn eine Residualstenose von weniger als 20 % in der visuellen Einschätzung erzielt wurde.

Insgesamt wurden 176 Stents implantiert. Die Häufigkeitsverteilung der verwendeten Stenttypen ist im folgenden Diagramm 1 dargestellt.



**Diagramm 1:** Die verwendeten Stenttypen in der Übersicht

Die Eigenschaften der Stents sind in Tabelle 8 zur Übersicht aufgelistet. Die nominale Stentlänge betrug 11.8 (SD 3.2) mm, der nominale Stentdurchmesser 3.2 (SD 0.3) mm.

### 3.2.2 Nachbehandlung

Bei unkompliziertem Verlauf und gutem Primärergebnis erfolgte eine angiographische Darstellung in zwei Ebenen. Bei einer ACT von < 150 Sekunden wurde die Schleuse entfernt. Danach wurde die A. femoralis meist manuell oder mittels spezieller Kompressionsbügel für mindestens 20 Minuten stark komprimiert, bevor ein straff sitzender Druckverband für 24 Stunden angelegt wurde. Bei einem Teil der Patienten wurde die Schleuse sofort im Anschluss an die Intervention entfernt und mittels eines primären Gefäßverschlusses mit

einem Verschluss - System (z.B. Angio - Seal, Kensity Nash Corporation) verschlossen.

Bei Patienten mit suboptimalen Primärergebnis (Reststenose von > 30 %) sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde die intravenöse Heparinisierung für weitere 24 - 48 Stunden fortgeführt. Ziel war eine PTT von 60 - 80 Sekunden.

Die Entlassung fand bei komplikationslosem Verlauf am darauf folgenden Tag nach der PTCA statt.

### **3.2.3 Medikamente**

Alle Patienten standen im Rahmen der Therapie der koronaren Herzerkrankung unter einer Dauereinnahme von Acetylsalicylsäure (ASS). Folglich reichte die Fortsetzung der oralen Therapie in einer täglichen Dosierung von 100 mg ASS oral zur Vermeidung von akuten und subakuten Thrombosen aus. Zusätzlich wurde den Patienten Clopidogrel möglichst bereits eine Woche vor der Intervention in einer Dosierung von 75 mg oder alternativ in einer Aufsättigungsdosis von 300 mg über 24 Stunden vor der PTCA verabreicht. Die Therapie mit Clopidogrel wurde in einer Erhaltungsdosis von 75 mg täglich für vier Wochen fortgeführt. In einigen Fällen wurde fakultativ Tirofiban (Aggrastat ®) oder Abciximab (Reo Pro ®) verabreicht. Periinterventionell wurden 5000 IE Heparin als Bolus gegeben.

### **3.3 Digitale quantitative Koronarangiographie**

Die Angiographien wurden biplan in mehreren orthogonalen Standardprojektionen ausgeführt. Es fanden diejenigen Projektionen für die PTCA Verwendung, die das stenosierte Segment in seiner ganzen Ausdehnung ohne projektionsbedingte Verkürzung und zugleich mit dem höchsten Stenosegrad darstellten. Voraussetzung für die vergleichende qualitative Auswertung ist die Sicherstellung identischer Untersuchungsbedingungen. Deshalb wurden nach jedem Interventionsschritt und bei der Nachuntersuchung die gleichen Projektionen herangezogen.

Die Filmsequenzen des Angiographieplatzes (HICOR, Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden im DICOM - Format direkt digital (512<sup>2</sup> Matrix, 256 Graustufen) auf CD gespeichert. Die Bildfrequenz betrug 25 Bilder / sec.

Die Auswertung erfolgte später unabhängig an einem handelsüblichen PC. Die Bildauswahl erfolgte mit dem Programm ACOM PC V.2 <sup>TM</sup> (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Einzelbilder für die quantitative Auswertung wurden als „TIFF“ - Datei gespeichert. Die quantitative Koronaranalyse (QCA) erfolgte mit dem Programm QUANTCOR.QCA (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland). Dieses baut auf dem CAAS II - System (Cardiovascular Angiography Analysis System, Fa. Pie Medical, Maastricht, Niederlande) auf.

Die Methode der quantitativen Koronarangiographie basiert auf der automatischen Konturerkennung eines kontrastmittelgefüllten Gefäßsegmentes anhand der Graustufenveränderung am Gefäßrand.

Dabei diente der Führungskatheter ohne Kontrastmittelfüllung als Referenzgröße zur Kalibrierung. Es waren keine manuellen Korrekturen erlaubt. Zur

Optimierung der Reproduzierbarkeit wurden die Ergebnisse über mehrere Messungen gemittelt.

Im Rahmen der Analyse wurde zuerst der zu untersuchende Arterienabschnitt durch die angenäherte Mittellinie festgelegt. Die Ränder der Arterie wurden dann automatisch vom Konturerkennungslogarithmus erfasst.

Die Ermittlung des Durchmesserprofils des Gefäßabschnittes erfolgte automatisch durch den Programmalgorithmus. Der Gefäßdurchmesser an einer bestimmten Stelle der Mittellinie war definiert als der Abstand zwischen beiden Konturlinien senkrecht zur lokalen Mittellinie. Von diesem Durchmesserprofil wurden automatisch die Lokalisation der maximalen prozentualen Stenosierung und der entsprechende MLD (Minimal Luminal Diameter = kleinster Arterieninnendurchmesser) an dieser Stelle berechnet und durch eine Linie markiert.

Die proximale und distale Grenze des stenotischen Abschnittes wurden ebenfalls vom Computer festgelegt und markiert. Der proximale und distale Bezugsquerschnitt (= proximaler und distaler Referenzdurchmesser, RD) wurden in einem nicht erkrankten Abschnitt des zu analysierenden Gefäßsegmentes durch den Untersucher bestimmt.

Mittels des Referenz - und Stenosedurchmessers konnte die prozentuale Durchmesserstenose errechnet werden.

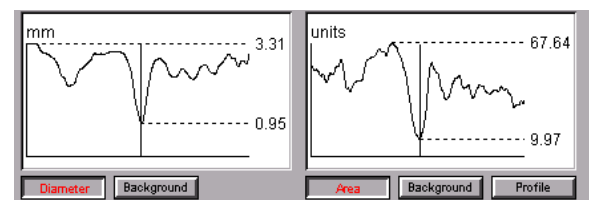
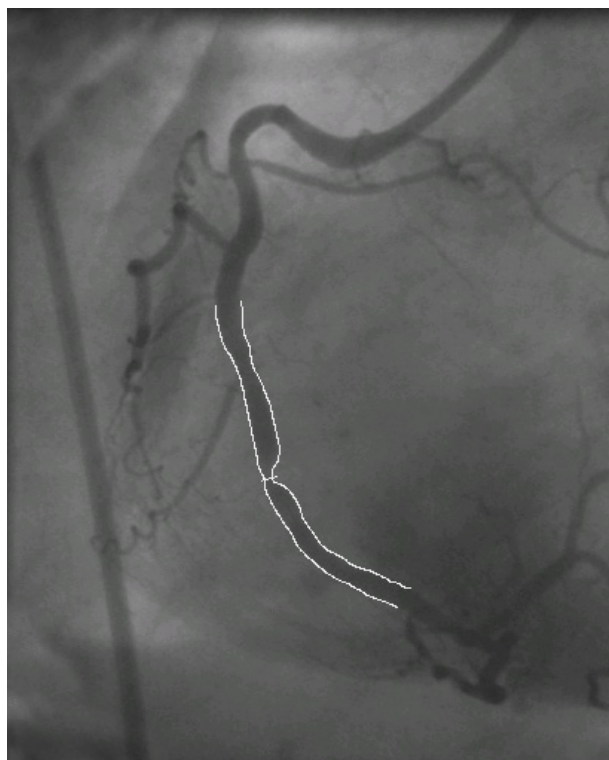
Alle quantitativen Messungen der Gefäße wurden ausschließlich an Bildsequenzen zum gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus durchgeführt. Dadurch wurde die Reproduzierbarkeit der Messungen gewährleistet.

Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurden enddiastolische Bilder ausgewertet.

Die angiographischen Messungen erfolgten zu drei Zeitpunkten. Die erste QCA fand vor der Implantation des Stents, die zweite unmittelbar danach statt. Bei der angiographischen Nachuntersuchung wurde die dritte Messung durchgeführt.

Vor der Intervention wurden als Werte der proximale und distale Referenzdurchmesser (RD) sowie der minimale Lumendurchmesser (MLD) des betreffenden Koronarsegmentes bestimmt. Des Weiteren wurden die Stenosenlänge, der mittlere Durchmesser der Stenose sowie der Durchmesser des maximal expandierten Ballons gemessen. Zusätzlich erfolgte die Ermittlung des prozentualen Stenosegrades. Nach der Intervention wurden der kleinste Durchmesser (MLD) im behandelten Gefäßabschnitt sowie die Stentlänge gemessen.

Im Folgenden sind die wesentlichen Arbeitsschritte der digitalen quantitativen Koronarangiographie dargestellt.



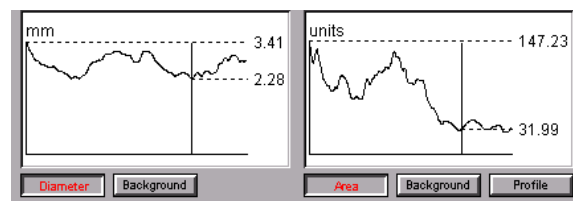
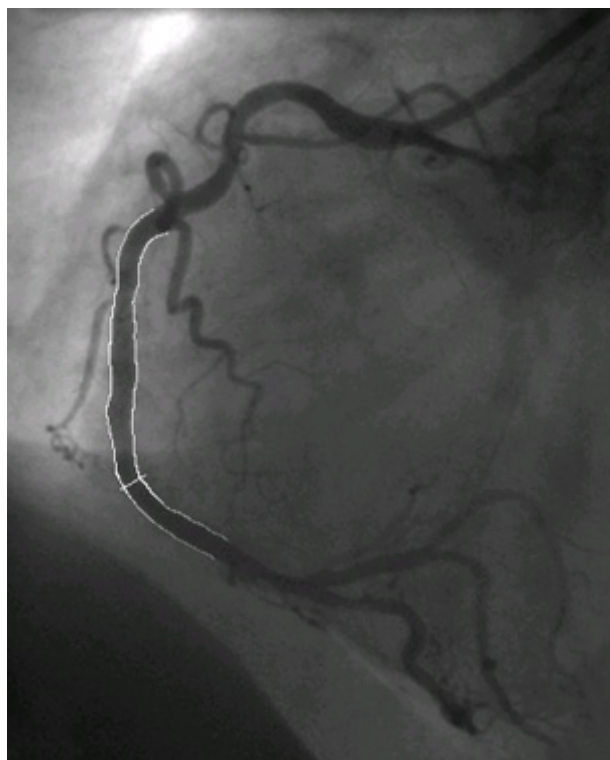
Length analysed segment	: 47.19 mm
Minimum diameter	: <b>0.95</b> mm
Maximum diameter	: 3.31 mm
Mean diameter	: 2.62 mm
Mean diameter sdev	: 0.46 mm

	<u>Densitometry</u>	<u>Circular</u>
Minimum area	: <b>9.97</b> units	: <b>0.72</b> mm <sup>2</sup>
Maximum area	: 67.64 units	: 8.62 mm <sup>2</sup>
Mean area	: 44.33 units	: 5.57 mm <sup>2</sup>
Mean area sdev	: 12.22 units	: 1.67 mm <sup>2</sup>
Scaling factor	:	:
Magnification factor	: 3	:
Backgnd corrected	: yes	:

	<u>Left</u>	<u>Right</u>	<u>Mean</u>
Roughness before smoothing	: 0.04 %	: 0.04 %	: 0.04 %
Roughness after smoothing	: 0.14 %	: 0.09 %	: 0.11 %

	<u>Left</u>	<u>Right</u>	<u>Total</u>
Contour corrected	: 56.3 %	: 42.8 %	: 49.6 %

**Abbildung 3:** Natives stenosiertes Gefäßsegment vor direkter Stent-implantation

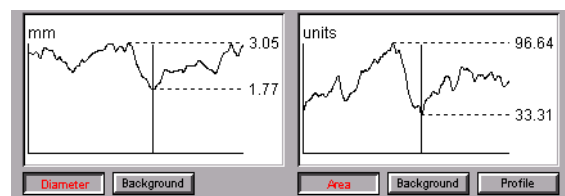


Length analysed segment : 47.93 mm  
Minimum diameter : **2.28** mm  
Maximum diameter : 3.41 mm  
Mean diameter : 2.71 mm  
Mean diameter sdev : 0.27 mm

	Densitometry	Circular
Minimum area	: <b>28.17</b> units	<b>4.07</b> mm <sup>2</sup>
Maximum area	: 147.23 units	9.14 mm <sup>2</sup>
Mean area	: 74.80 units	5.82 mm <sup>2</sup>
Mean area sdev	: 33.46 units	1.15 mm <sup>2</sup>
Scaling factor	:	:
Magnification factor	: 3	:
Backgnd corrected	: yes	:

	Left	Right	Mean
Roughness before smoothing	: 0.03 %	0.03 %	0.03 %
Roughness after smoothing	: 0.10 %	0.11 %	0.11 %

**Abbildung 4:** Gefäßsegment unmittelbar nach erfolgreicher direkter Stent-implantation



Length analysed segment : 46.80 mm  
Minimum diameter : **1.77** mm  
Maximum diameter : 3.05 mm  
Mean diameter : 2.56 mm  
Mean diameter sdev : 0.32 mm

	Densitometry	Circular
Minimum area	: <b>33.31</b> units	<b>2.46</b> mm <sup>2</sup>
Maximum area	: 96.64 units	7.30 mm <sup>2</sup>
Mean area	: 62.75 units	5.21 mm <sup>2</sup>
Mean area sdev	: 14.24 units	1.24 mm <sup>2</sup>
Scaling factor	:	:
Magnification factor	: 3	:
Backgnd corrected	: yes	:

	Left	Right	Mean
Roughness before smoothing	: 0.04 %	0.04 %	0.04 %
Roughness after smoothing	: 0.10 %	0.10 %	0.10 %

	Left	Right	Total
Contour corrected	: 60.1 %	70.2 %	65.2 %

**Abbildung 5:** Gefäßsegment 5 Monate nach direkter Stentimplantation



## **Berechnete Werte**

Die akute Lumenzunahme (Acute gain) des behandelten Gefäßsegmentes wurde anhand der Differenz aus dem minimalen Lumendurchmesser (MLD) vor und nach der Stentimplantation ermittelt.

Ebenso wurde ein späterer Lumenverlust (Late loss), der sich nach der Stentimplantation bis zum Zeitpunkt der angiographischen Nachuntersuchung entwickelt hatte, aus der Differenz zwischen dem MLD unmittelbar nach der Intervention und dem MLD, der im Rahmen der Kontrollangiographie ermittelt wurde, berechnet.

Der reine Lumengewinn (Net gain) errechnete sich aus dem MLD vor der Intervention abzüglich des MLD zum Zeitpunkt der angiographischen Nachkontrolle.

Mit Hilfe der angiographischen Nachuntersuchung wurde der Grad der Restenosen kontinuierlich (später Lumenverlust) oder binär (Inzidenz der Restenose; diese wurde als Lumeneinengung von  $\geq 50\%$  definiert) gemessen.

Die Restenoserate, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Restenose in einem zuvor durch das direkte Stenting versorgten Gefäß, sowie eine spätere Lumeneinengung wurden als angiographische Messgrößen zur Beurteilung des angiographischen Ergebnisses herangezogen.

### 3.4 Definitionen

Als Stenose wurde der kleinste gemessene Durchmesser gewertet. Der prozentuale Stenosegrad wurde aus dem Durchmesser in der Stenose sowie den Diametern proximal und distal der Stenose mittels folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Stenose} = \frac{\text{CSA prox} - \text{CSA Stenose}}{\text{CSA prox}} \times 100$$

Zur Ermittlung der binären Stenoserate werden die Patienten in zwei Gruppen mit < 50 % und ≥ 50 % Diameterstenose unterteilt. Der binäre (Re -) Stenosegrad betrifft den Anteil der Patienten eines Kollektivs, deren Diameterstenose ≥ 50 % liegt.

Mit Hilfe der quantitativen Koronarangiographie nach 6 Monaten wurde der Grad der Restenosen kontinuierlich (Durchmesserstenose und später Lumen-gewinn) oder binärisch gemessen.

Der akute Lumengewinn (= Acute gain) errechnet sich aus der Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser direkt nach der Intervention und dem minimalen Lumendurchmesser vor der Intervention. Dieser Wert gibt eine Auskunft über den unmittelbaren Erfolg des Eingriffs.

Der späte Lumenverlust (= Late loss) wird aus der Differenz zwischen den minimalen Lumendurchmessern direkt nach der Intervention und zum Zeitpunkt der angiographischen Nachuntersuchung ermittelt.

Der Netto Lumengewinn (= Net gain) ergibt sich durch die Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie und dem minimalen Lumendurchmesser vor der Intervention.

### 3.5 Statistische Methoden

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert  $\pm$  SD) angegeben. Qualitative Daten wurden als Häufigkeiten erfasst.

Die Daten der quantitativen Koronarangiographie vor, nach der Intervention und im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung wurden mittels eines zweiseitigen T - Tests für abhängige Stichproben untersucht.

Ein p - Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt. Da es sich bei unserer Arbeit um eine konfirmatorische Studie handelt, konnte auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet werden.

Die klinische Symptomatik der Patienten wurde anhand der Klassifikationen für Angina pectoris nach CCS und für Dyspnoe nach NYHA vor und nach der Intervention mit einem T - Test überprüft.

Die angiographischen Variablen wie zum Beispiel der Schweregrad der Ziel-läsionen nach der AHA - Klassifikation und die Stenosenlänge wurden als sog. „univariate model“ im Verhältnis zum Auftreten einer binären Restenose mittels T - Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Die statistische Auswertung wurde mit S - Plus Statistik Software (SPSS), Version 10.0 / 11.5 Professional (MathSoft, Inc.) durchgeführt.

### **3.6 Klinischer Verlauf**

#### **Angiographische Nachuntersuchung**

Die Prozesse, die zu einer Restenose führen, beginnen direkt nach der Intervention und sind in der Regel nach 4 - 6 Monaten abgeschlossen.

Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 2 - 4 Monaten nach der Intervention. In den ersten 60 Tagen nach der Stentimplantation liegt die Inzidenz einer Restenose bei 57 % (75, 83). Nach den initialen 6 Monaten ist im behandelten Gefäßabschnitt eine Rezidivwahrscheinlichkeit von < 1 % / Jahr zu erwarten (47).

Um das Ausmaß der Restenosierung zu erfassen, wurden unsere Patienten nach einem Zeitraum von  $5.5 \pm 2.8$  Monaten zur angiographischen Nachuntersuchung (Follow - up) einbestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde der Zustand der Koronargefäße anhand der quantitativen Koronarangiographie (QCA) nochmals beurteilt.

Es wurde angestrebt, bei allen Patienten eine Kontrollangiographie nach sechs Monaten durchzuführen. Kam es allerdings vor Ablauf dieser Zeit zu einem erneuten Auftreten von Symptomen einer kardialen Ischämie, so wurde die angiographische Nachuntersuchung vorgezogen und als Kontrolle ausgewertet.

Zusätzlich wurden die klinischen Angaben aus den Krankenakten herangezogen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Auftreten von kardialen Vorfällen (pektanginöse Beschwerden, Myokardinfarkt, Hospitalisierung) im Intervall gelegt.

In der Zwischenzeit war bei 42 Patienten (25 %) aus klinischen Gründen eine Kontrollangiographie vorgezogen worden. Gründe hierfür waren erneut aufgetretene Angina pectoris - Beschwerden, Myokardinfarkt sowie Hospitalisierung.

Weitere Indikationen waren bereits zum Zeitpunkt der Intervention vereinbarte Wiedervorstellungen zur Re - Koronarangiographie eines anderen Gefäßes oder aber bevorstehende Operationen (2 %). In 15 Fällen (9 %) erfolgte eine Reintervention, die bei acht Patienten (5 %) im Zielgefäß stattfand.

Die anderen 123 Patienten wurden zum vereinbarten Zeitpunkt nach 3 - 6 Monaten koronarangiographiert. In 10 Fällen (6 %) war eine Reintervention notwendig, die bei der Hälfte der Patienten (3 %) das Zielgefäß betraf.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Klinischer Verlauf der Patienten**

#### **4.1.1 Akutphase - Intervention**

In einem Fall kam es unter der Intervention zu einer Dissektion proximal und distal des implantierten Stents, so dass zwei weitere Gefäßstützen proximal und distal des ersten eingesetzt wurden.

Bei einem Patienten ereignete sich wenige Minuten nach erfolgreicher direkter Stentimplantation eine akute Instent - Thrombose. Aufgrund einer erheblichen diffusen Koronarsklerose mit deutlicher Plaquelast und einer proximalen Engstelle erfolgte daraufhin die zusätzliche Implantation eines weiteren Stents proximal des bereits vorhandenen.

Im postoperativen Verlauf und während des stationären Aufenthaltes kam es bei keinem der Patienten zu einem kardial relevanten Ereignis. Insbesondere traten in keinem einzigen Fall erneute pektanginöse Beschwerden oder ein Myokardinfarkt auf.

#### **4.1.2 Akutphase - Angiographische Nachuntersuchung**

Im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung kam es bei einem einzigen Patienten im direkten postoperativen Verlauf zu Komplikationen. Der Betroffene klagte über stärkste pektanginöse Beschwerden; im EKG zeigten sich ST - Streckenhebungen im Vorderwandbereich. Es erfolgte eine unmittelbare

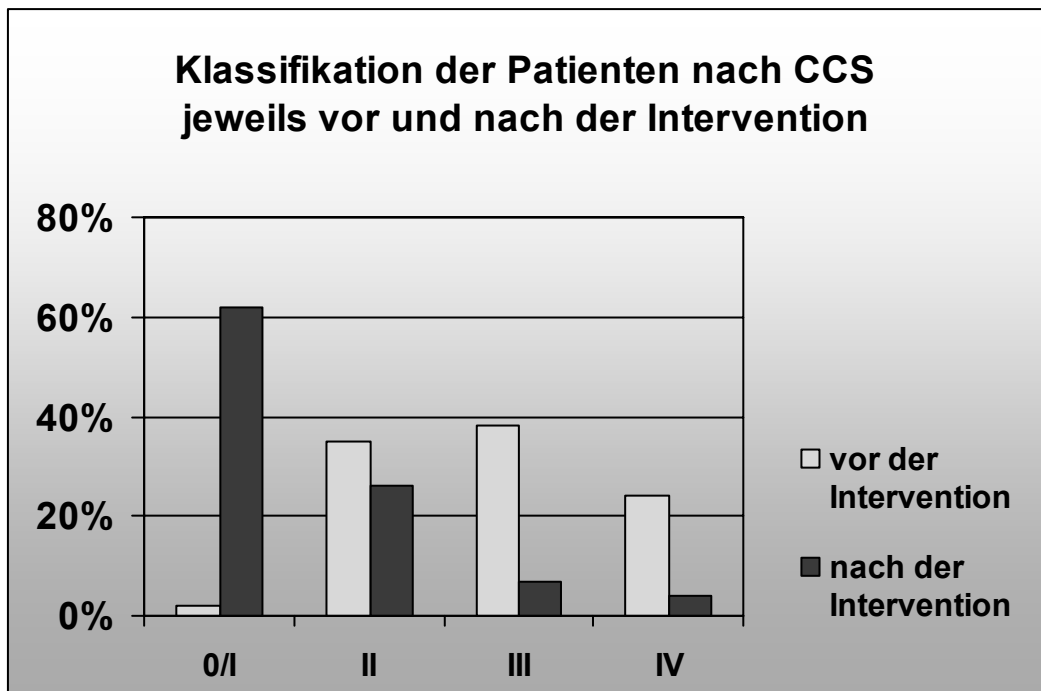
Rekatheterisierung. Als Ursache für die Angina pectoris - Symptomatik stellte sich ein durch Koronarspasmus induzierter Verschluss des RIVA unmittelbar vor dem vor 4 Monaten implantierten Stent heraus. Die Situation erforderte eine notfallmäßige PTCA mit Rekanalisation des RIVA.

Bei allen anderen Patienten verlief die angiographische Nachuntersuchung ohne Probleme.

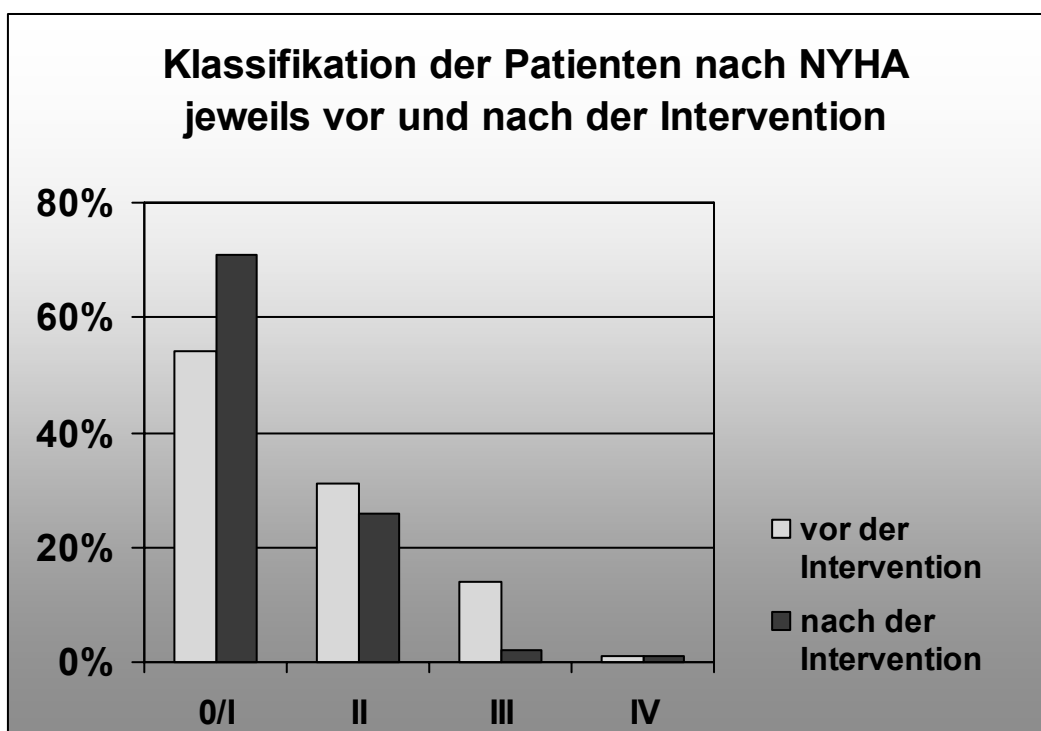
#### **4.1.3 Follow - up**

Das klinische Bild der Patienten wurde mit Hilfe der Klassifikationen nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der New York Heart Association (NYHA) erfasst.

Die folgenden Diagramme 2 und 3 bieten einen Überblick über die Entwicklung der Beschwerdesymptomatik in der Zeit von vor der Intervention bis zur angiographischen Nachuntersuchung.



**Diagramm 2:** Klassifikation der Patienten nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)



**Diagramm 3:** Klassifikation der Patienten nach der New York Heart Association (NYHA)



Die Details bezüglich des klinischen Verlaufs unserer Patienten im Zeitraum zwischen der Stentimplantation und der angiographischen Nachuntersuchung sind den Tabellen 5 und 12 zu entnehmen.

Wir unterteilten unser Patientenkollektiv in Patienten mit Beschwerdebesserung und solche mit Beschwerdepersistenz.

### **Patienten mit Beschwerdebesserung**

Zum Zeitpunkt des Follow - up konnte bei insgesamt 151 Patienten (92 %) eine Besserung der Beschwerdesymptomatik nach CCS und NYHA bedingt durch die Stentimplantation festgestellt werden. Mehr als ein Drittel dieser Patienten waren völlig beschwerdefrei. In den anderen 96 Fällen wurden weiterhin Beschwerden in Form von Angina pectoris - Symptomatik und / oder Dyspnoe angegeben.

### **Patienten mit persistierenden Beschwerden**

Bei 13 Patienten (8 %) konnte trotz erfolgreicher direkter Stentimplantation keine Minderung der Beschwerden herbeigeführt werden.

Der minimale Lumendurchmesser der Zielgefäße dieser Patienten war im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung identisch mit dem der übrigen beschwerdegebesserten Patienten (2.0 (SD 0.7) mm vs. 2.0 (SD 0.7) mm). Die Läsionen waren in 46 % der Fälle im Bereich der proximalen und mittleren RCA und in 30 % im proximalen und mittleren Gefäßsegment des RIVA lokalisiert. Nur 15 % der Stenosen befanden sich in der RCX.

70 % dieser Patienten hatten eine angiographisch gesicherte Mehrgefäßkrankung.

Mit einer Ausnahme wies der Stent in allen Fällen im Rahmen der Kontrollangiographie ein sehr gutes angiographisches Ergebnis (mittlerer Stenosegrad von 32 %) auf. In diesem einen Fall kam es aufgrund einer akuten Stentthrombose zu einem Vorderwandinfarkt.

Bei vier Patienten war eine Stenose außerhalb des Zielgefäßes für die persistierenden Beschwerden verantwortlich. In zwei weiteren Fällen konnte nach angiographischen Kriterien kein Anhalt für die anhaltende Angina pectoris - Symptomatik festgestellt werden. Beide Patienten wiesen eine koronare Zweigefäßerkrankung ohne weitere hämodynamisch relevante Stenosierungen auf. Bei den übrigen fünf Patienten war die Stenose im Zielgefäß distal des implantierten Stents lokalisiert.

### **Hospitalisierung im Intervall**

Im Intervall wurden 28 Patienten (17 %) aus kardialen Gründen stationär aufgenommen. 86 % dieser Patienten klagten über pektanginöse Beschwerden. Bei 25 der insgesamt 28 Patienten wurde die angiographische Nachuntersuchung vorgezogen. In 80 % der Fälle zeigte sich ein sehr gutes mittelfristiges Resultat des direkt implantierten Stents. Der mittlere Stenosegrad betrug 30.4 %.

Bei 16 Patienten waren Stenosierungen außerhalb des Zielgefäßes für die pektanginösen Beschwerden verantwortlich. In fünf dieser Fälle bestand aus angiographischer Sicht keine Indikation zur Revaskularisation. Bei diesen Patienten wurde ein medikamentös - konservatives Procedere angestrebt. In den anderen Fällen erfolgte im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung eine Re - PTCA.

Im Intervall erlitten 4 Patienten (2 %) einen akuten Myokardinfarkt. In 3 Fällen war das Zielgefäß betroffen, wobei nur in einem Fall die Ursache im Stent lag. In den anderen Fällen handelte es sich jeweils um eine subtotale Gefäßstenose distal des implantierten Stents ( $\geq 5$  mm). Eines dieser Infarktereignisse war auf eine akute Stentthrombose in einem konventionell implantierten Stent zurückzuführen, welcher distal des direkt implantierten Stents lokalisiert war. Diese beiden Stents waren in einer Sitzung eingesetzt worden, wobei der konventionell Implantierte aufgrund seiner distalen Positionierung als erster montiert worden war („distal first“).

In den insgesamt sechs Fällen, in denen das Zielgefäß betroffen war, erfolgte eine erfolgreiche PTCA und Stentimplantation der neuen Läsion.

Bei den anderen Patienten war beispielsweise im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung, einer zunehmenden kardialen Dekompensation sowie einer neu aufgetretenen Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern ein stationärer Aufenthalt indiziert.

In mehr als einem Drittel der Fälle, in denen die Kontrollangiographie aus klinischen Gründen vorgezogen wurde, erfolgte eine erneute Intervention. Aber bei nur 8 % der Patienten, die zum geplanten Zeitpunkt zum Follow - up vorstellig wurden, musste nochmals interveniert werden. Insgesamt fand im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung in 25 Fällen (15 %) eine Reintervention statt. Diese betraf bei nur 13 Patienten (8 %) das Zielgefäß (TVR).

## **4.2 Angiographische Ergebnisse**

### **4.2.1 Akutergebnisse**

In 18 Fällen (11 %) wurde im Anschluss an die direkte Stentimplantation eine Nachdilatation erforderlich. Dabei handelte es sich in 89 % dieser Fälle um komplexe Läsionen (Typ B2 / C). Mit Hilfe einer zusätzlichen Dilatation konnte jedoch bei allen Patienten das angiographische Ergebnis optimiert werden.

### **4.2.2 Ergebnisse im zeitlichen Verlauf**

Die Tabellen 10 und 11 geben einen Überblick über die angiographischen Daten vor und nach der Intervention sowie zum Zeitpunkt der angiographischen Nachuntersuchung.

Die proximalen, mittleren und distalen Referenzdurchmesser änderten sich zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten nicht.

Der MLD konnte durch die Intervention von 0.8 (SD 0.4) mm auf 2.5 (SD 0.8) mm angehoben werden. Damit lag der akute Lumengewinn bei 1.6 (SD 0.8) mm. Bei der Nachuntersuchung betrug der MLD 2.0 (SD 0.6) mm. Daraus errechnete sich ein später Lumenverlust von 0.5 (SD 0.9) mm. Der Netto Lumengewinn konnte mit 1.1 (SD 0.7) quantifiziert werden.

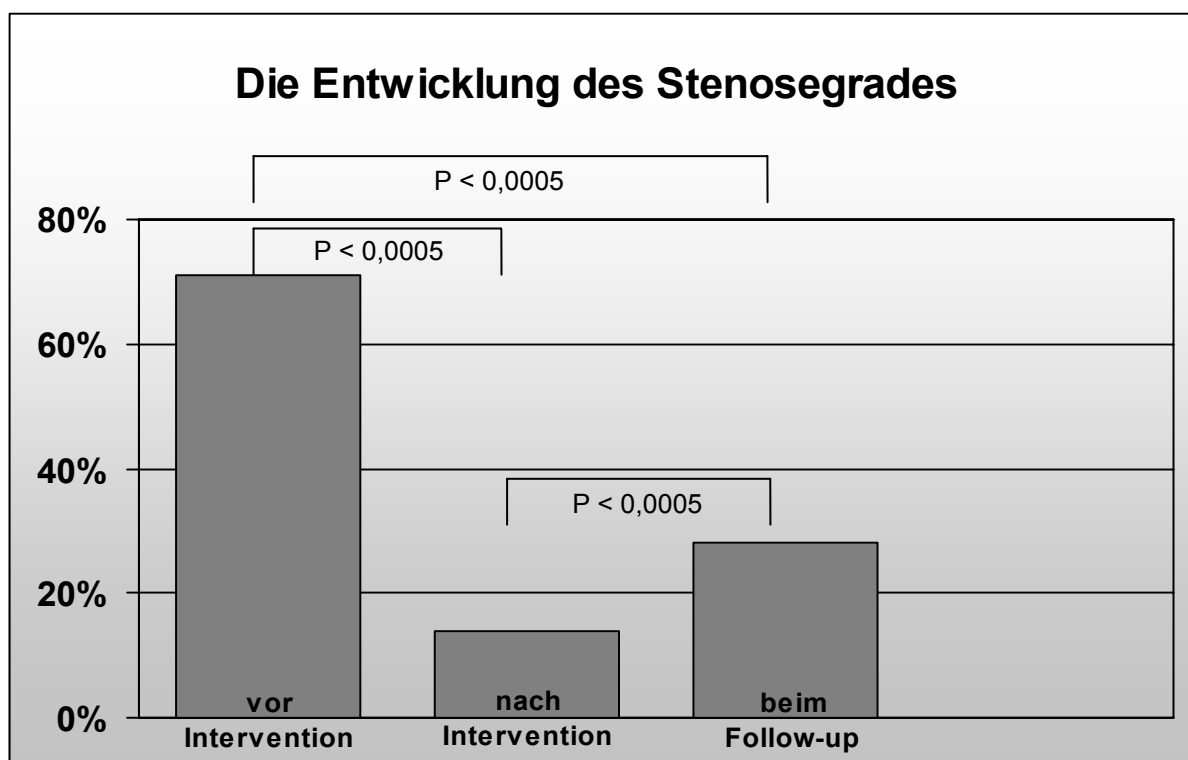
Der mittlere Stenosedurchmesser verhielt sich im zeitlichen Verlauf ähnlich zum MLD.

Die Länge der Stenose wurde vor der Intervention durchschnittlich mit 9.5 (SD 4.1) mm berechnet. Die nominale Stentlänge betrug 12.6 (SD 5.1) mm. Mittels der quantitativen Koronaranalyse wurde die Länge des Stents im An-

schluss an die Intervention mit 11.3 (SD 4.1) mm und bei der angiographischen Kontrolle mit 11.4 (SD 4.1) mm gemessen.

Der mittlere Ballondurchmesser wurde mit 3.0 (SD 0.4) mm, der minimale mit 2.8 (SD 0.4) bemessen. Die nominale Ballongröße betrug 3.3 (SD 0.5).

Der mittlere Stenosegrad unmittelbar nach der Intervention betrug 14 %. Im Rahmen der angiographischen Nachuntersuchung nach 6 Monaten konnte ein mittlerer Stenosegrad von 28 % ermittelt werden. Das folgende Diagramm veranschaulicht die Entwicklung des Stenosegrades in Abhängigkeit von der Zeit.



**Diagramm 4:** Die Entwicklung des Stenosegrades im Verlauf

Bei 4 % der Patienten wurden Restenosen, d. h. Läsionen, die bereits zuvor mittels PTCA aufgedehnt worden waren, behandelt. Diese Patienten unter-

schieden sich in ihrem angiographischen Ergebnis nicht von den in allen anderen Fällen erstmalig behandelten Läsionen.

In insgesamt 46 Fällen (28 %) konnten erneute Stenosierungen im Bereich des Stents nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich bei 20 dieser Patienten (43 %) um eine Restenose (> 50 % Diameterstenose). In vier dieser Fälle (9 %) konnte eine subtotale Instent - Restenose (> 95 % Stenosegrad) gesichert werden.

Bei zwei Patienten (4 %) ereignete sich ein proximaler, bei einem anderen ein distaler Stentverschluß.

Bei den anderen 26 Patienten handelte es sich um Restenosen von < 50 % Diameterstenose.

Bei sechs Patienten konnte distal des Stents eine neue Stenose nachgewiesen werden, bei drei weiteren proximal davon.

## **5. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den klinischen und angiographischen Akut - und Langzeitergebnissen nach direkter Stentimplantation bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit. Anhand der quantitativen Koronarangiographie konnte der Zustand der mittels direkter Stentimplantation versorgten Gefäßsegmente im zeitlichen Verlauf von bis zu 6 Monaten objektiviert werden.

Ergänzend nimmt diese Studie Bezug auf die Ergebnisse einer parallel durchgeführten Arbeit, die sich mit dem Vergleich der angiographischen Resultate unserer Patientengruppe gegenüber einem konventionell gestenteten Kollektiv aus der Aachen TRIAL - Studie beschäftigt.

### **5.1 Klinischer Verlauf der Patienten**

Nur bei 8 % aller Patienten konnte durch die direkte Stentimplantation keine Besserung der Beschwerden im mittelfristigen Verlauf erzielt werden. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (70 %) bestand eine angiographisch gesicherte Mehrgefäßerkrankung. Allerdings lag in der Hälfte aller Fälle die Ursache im Zielgefäß, aber in nur einem einzigen Fall im direkt implantierten Stent.

Bei zwei Patienten gab es kein angiographisches Korrelat für die anhaltende Angina pectoris - Symptomatik.

Bei acht Patienten, die zur vorgezogenen Kontrollangiographie vorstellig wurden, war eine Reintervention im Zielgefäß indiziert. Es hat sich gezeigt, dass in

den seltensten Fällen die Ursache der Beschwerden auf den direkt implantierten Stent zurückzuführen war. Wenn das Zielgefäß betroffen war, dann handelte es sich in 98 % der Fälle um eine meist neue, hämodynamisch relevante Stenose, die immer distal des implantierten Stents lokalisiert war.

Im Rahmen der regulären angiographischen Nachuntersuchung unterzogen sich 8 % unserer Patienten einer Re - PTCA, die in der Hälfte der Fälle im Zielgefäß stattfand. Interessanterweise befanden sich bei diesen Patienten fast alle (97 %) interventionsbedürftigen Stenosen des Zielgefäßes proximal des direkt implantierten Stents.

Insgesamt wurde im Rahmen der Kontrollangiographie bei 13 Patienten (8 %) eine Revaskularisation im Zielgefäß (TVR) durchgeführt. In der BET - Studie war die Häufigkeit einer TVR bei den direkt gestenteten Patienten signifikant niedriger (3.5 % vs. 5.5 % bei den konventionell Gestenteten) (24). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte in der Tatsache liegen, dass es sich in unserem Kollektiv in 70 % der Fälle um komplexe Typ B2 / C - Stenosen handelte. In der BET - Studie hingegen war der Anteil dieser Stenosen deutlich geringer (30.6 %). Im Gegensatz dazu konnten Baim et al in der PREDICT Trial - Studie keinen Benefit der direkten Methode gegenüber der konventionellen Stentimplantation in Bezug auf die TVR nach einem Zeitraum von 180 Tagen postulieren (12 % vs. 12 %). In den ersten 14 Tagen nach der Intervention stellte sich allerdings die direkte Stentimplantation bezogen auf die TVR als die überlegenere Methode dar (0.5 % vs. 1.0 %) (23).



### **5.1.1 Instabile Angina pectoris im Intervall**

Alle Patienten, die in dem Intervall von 3 - 6 Monaten mit pektanginösen Beschwerden zum Ausschluss eines Myokardinfarktes vorstellig wurden, hatten eine angiographisch gesicherte Mehrgefäßerkrankung. In nur einem Fünftel der Fälle war das Zielgefäß dafür verantwortlich.

Im ersten Monat nach der Intervention fanden zwei Infarktereignisse statt. Beide ließen sich auf eine subakute Stentthrombose zurückführen. Diese fand bei einem Patienten in einem konventionell implantierten Stent statt, der distal eines direkt implantierten Stents lokalisiert war. Bei dem anderen war ein direkt implantierter Stent betroffen. In beiden Fällen klagten die Patienten seit der Intervention über persistierende Angina pectoris - Beschwerden. Des Weiteren standen beide Patienten unter der Einnahme von kombinierten Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel).

Zur Inzidenz von MACE (Major adverse cardiac events) sowohl in der Frühphase nach Stentimplantation als auch im späteren Follow - up gibt es in der Literatur ebenfalls verschiedene Angaben.

Carrié et al berichten in der BET - Studie von einer signifikant höheren MACE - Rate bei den konventionell gestenteten Patienten (11.4 %), verglichen mit den direkt Gestenteten 5.3 % nach acht Monaten (24). In der PREDICT - Studie hingegen unterschied sich das Auftreten von MACE in beiden Stentinggruppen nach einem Zeitraum von 6 Monaten nicht (19 % vs. 19 %). Die Frühkomplikationen innerhalb der ersten 14 Tage nach Intervention hingegen waren in dem direkt gestenteten Kollektiv etwas geringer (6.1 % vs. 7.5 %) (23).

Bei der Suche nach Prädiktoren für die Restenosierung nach direkter Stentimplantation wurde der Einflussgrad einzelner Variablen auf die Restenosierungsrate überprüft. Die Einzelheiten sind den Tabellen 13 - 14 zu entnehmen.

## **5.2 Potentielle Einflussgrößen auf Restenosierungsprozesse**

### **5.2.1 Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Restenosierung**

Bei der Fragestellung nach Risikofaktoren, die eine Restenose begünstigen könnten, spielt die Erkrankung des Diabetes mellitus eine maßgebliche Rolle (56 - 58, 67). Kastrati et al haben beispielsweise gezeigt, dass bei Vorliegen eines Diabetes mellitus das Risiko einer binären Restenose bei einer Odds Ratio von 1.86 [1.56 - 2.16] und das Risiko einer TVR bei einer OR von 1.94 [1.66 - 2.22] (84) liegt.

Diesbezüglich wird an mehreren Stellen in der Literatur beschrieben, dass die intraluminalen neointimalen Wachstumsprozesse unabhängig von der Implantationstechnik der Stents durch Dysinsulinämie und Hyperglykämie begünstigt werden. Letztere führt zu einer gesteigerten Plättchenaggregation sowie zu einer Zunahme der Thromboxan A<sub>2</sub> - Konzentrationen. Durch die gesteigerte genetische Expression und Sekretion von Mediatoren getriggert, kommt es zu einer zunehmenden endothelialen Dysfunktion sowie zu einer überschießenden Produktion extrazellulärer Matrix. Zusätzlich löst die beschleunigte und gesteigerte Glykolisierung von Endprodukten einen Proliferationsreiz auf die glatten Muskelzellen aus, inflammatorische Reaktionen werden initialisiert (64, 65).

### **5.2.2 Einfluss der angiographischen Parameter auf die Restenosierung**

Des Weiteren wurden die angiographischen Einflussgrößen im Hinblick auf ihre Relevanz überprüft.

An mehreren Stellen in der Literatur wird eine im Bereich der RCX lokalisierte Stenose als prognostisch ungünstiger Parameter im Hinblick auf eine Restenose beschrieben. Herz et al berichteten beispielsweise in Bezug auf die Akutergebnisse nach direkter Stentimplantation, dass in 10 % der Fälle kein primärer Therapieerfolg erzielt werden konnte (7). Dabei handelte es sich bei 17 % der Stenosen um Läsionen im Bereich der RCX, vergleichsweise dazu war der RIVA in nur 6 % der Fälle betroffen.

Ebenso sind komplexe, teilweise Thrombus enthaltende Läsionen (Typ B2 / C) in der Literatur (58, 62, 66) vielerorts als Prädiktoren für ein ungünstigeres klinisches und angiographisches Outcome der Patienten beschrieben. Der Anteil der morphologisch komplexen Stenosen betrug bei unseren Patienten 70 %, in der konventionell gestenteten Vergleichsgruppe hingegen lag der Anteil etwas höher (80 %).

Außerdem werden das Vorliegen und der Grad von Mehrgefäßerkrankungen als Parameter für das „Stadium“ einer koronaren Herzkrankheit als signifikante Einflussfaktoren im Restenosierungsprozess kontrovers diskutiert (68). Verglichen mit den Patienten aus dem konventionell implantierten Kollektiv hatte die Mehrzahl unserer Patienten eine koronare Mehrgefäßerkrankung (103 von 165 vs. 43 von 85 Patienten).

### **5.2.3 Einfluss der Medikation auf die Restenosierung**

Die Frage, ob die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern einen inhibitorischen Effekt auf die Bildung einer Restenose hat, wird in der Literatur vielerorts kontrovers diskutiert. In der Mehrzahl der Studien konnte kein positiver Effekt für Acetylsalicylsäure, Ticlopidin oder Clopidogrel nachgewiesen werden.

2 % unserer Patienten, die sich einer direkten Stentimplantation unterzogen hatten und postinterventionell keine Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, zeigten im Follow - up nach durchschnittlich acht Monaten keine signifikante Abweichung des späten Lumenverlustes gegenüber dem Gesamtkollektiv.

### **5.2.4 Einfluss der Stenosemorphologie auf die Restenosierung**

Als einzige Ausnahme stellte sich bei den konventionell gestenteten Patienten die Stenosenlänge als signifikanter Einflussfaktor heraus ( $p = 0.047$ ). Bereits in früheren Studien wurde der begünstigende Effekt von langen Läsionen und der Verwendung dementsprechend langer Stents unabhängig von der Implantationstechnik auf die Restenosierungsrate beschrieben (62, 66, 67, 70, 72).

Darüber hinaus wird in der Literatur erwähnt, dass Restenosierungsprozesse auch durch kleinkalibrige Gefäße begünstigt werden (58, 70). Es darf postuliert werden, dass der angiographische Erfolg umso größer ist, je größer das zu versorgende Gefäß ist (s. a. Kastrati et al, 1997: ein Gefäßdurchmesser nach Stentimplantation unter 3 mm erhöht die Restenoserate um 50 %). In multizentrischen Studien konnte demonstriert werden, dass bei einem MLD von  $\leq 3$  mm

das Risiko einer binären Restenose bei einer Odds Ratio von 1.81 [1.55 - 2.06] und das Risiko für eine TVR bei einer OR von 2.05 [1.77 - 2.34] liegt (84).

In unserer Studie lag der MLD postinterventionell bei 2.5 (SD 0.8) mm, im Rahmen des Follow - up bei 2.0 (SD 0.6). Vergleichsweise dazu betrug der MLD in der BET - Studie sowohl bei den konventionell als auch bei den direkt Gestenteten nach der Implantation 2.8 (SD 0.5) mm (24).

Auch in der PREDICT - Studie zeigte sich beim Follow - up kein wesentlicher Unterschied des MLD zwischen den einzelnen Stentingmethoden 1.9 (SD 0.7) (23).

Durch einen größeren Gefäßdurchmesser wird die Platzierung eines Stents technisch erleichtert. Weiterhin kann die höhere Durchflussrate die Gefahr einer akuten Stentthrombose verringern.

Ob diese höhere Durchflussrate auch bei der Bildung einer Restenose maßgeblich ist, muss noch weiter untersucht werden. Außerdem kommt es im Rahmen der elastischen Rückstellkräfte zur Reduktion des Lumendurchmessers nach Stentimplantation. Bei einem kleinen Gefäßdurchmesser führt dies zu einer extremen Zunahme der Rezidivstenose. Ist der Gefäßdurchmesser größer, kommt der Mechanismus also nicht so sehr zum Tragen.

Zusätzlich wurde für beide Patientenkollektive mittels T - Test überprüft, ob sich aus dem Schweregrad der Klassifikationen nach AHA, CCS und NYHA eine prognostische Aussage hinsichtlich der Restenoserate ergibt. Diese Variablen standen ebenso wie die angiographischen Parameter minimaler / mittlerer Lumendurchmesser und Stenosegrad bei beiden Stentingverfahren in keinem Kausalzusammenhang zur Restenosierungstendenz.

Bezogen auf die klinischen Parameter entbehrt es momentan auch noch in der Literatur einer entsprechenden Datenlage.

#### **5.2.5 Einfluss des Stentdesigns auf die Restenosierung**

Ob das Stentdesign einen relevanten Einfluss auf die neointimale Hyperplasie hat, wird bisher ebenfalls noch kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten keinen signifikanten Effekt des verwendeten Stenttyps sowohl bezogen auf den Nettolumengewinn als auch auf den späten Lumenverlust nachweisen (58). Kastrati et al haben gezeigt, dass das Stentdesign zwar keinen Einfluss auf die akuten Komplikationen nach Stentimplantation hat, wohl aber auf die Restenosierung (77).

Inwiefern die Stentlänge einen Einfluss auf die Restenosierung hat, ist derzeit ebenfalls noch umstritten. 86 % der verwendeten Stents in unserer Studie hatten eine Länge von  $\leq 15$  mm. Auch in der PREDICT - Studie wurden im Vergleich zum konventionellen Stenting im Rahmen des direkten Verfahrens überwiegend kürzere Stents von 9 - 12 mm Länge (35 % beim direkten vs. 20.8 % beim konventionellen Verfahren) (23) implantiert. Im angiographischen Verlauf ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der binären Restenose (20.4 % vs. 20.9 %) bzw. des späten Lumenverlustes (2.8 mm vs. 3.3 mm) feststellen.

Heutzutage gewinnt der späte Lumenverlust (= Late loss) als angiographischer Parameter zur mittel - und langfristigen Erfolgskontrolle nach Stentimplantation gegenüber der binären Restenose zunehmend an Bedeutung. Mit dem späten

Lumenverlust als Absolutwert kann der Grad der neointimalen Hyperplasie kontinuierlich objektiviert werden (68). Ein wesentlicher Vorteil liegt darin, dass somit im Gegensatz zur binären Restenose auch Restenosierungsprozesse unterhalb einer Lumeneinengung von 50 % erfasst werden können.

### **5.3 Wirtschaftliche Aspekte**

Gerade in der heutigen Zeit gewinnt das wirtschaftliche Potential eines Verfahrens zunehmend an Bedeutung. In der Literatur werden vielerorts die wirtschaftlichen Vorteile des direkten Stentings beschrieben. Entscheidender Kostenfaktor ist dabei die Einsparung von Ballons (1, 2, 5, 69, 79).

Zusätzlich kann durch das direkte Verfahren im Vergleich zum konventionellen Stenting die Durchleuchtungszeit (9.3 (SD 9.2) min vs. 13.0 (SD 8.5) min) und die Kontrastmittelmenge (135.5 (SD 85.3) ml vs. 156.7 (SD 87.3) ml) infolge einer Reduktion der Behandlungsdauer erheblich verkürzt werden (BET - Studie, (24)). Letztere geht mit einem wesentlich geringeren Personalaufwand und einer Steigerung der Patientenfluktuation im Herzkatheterlabor einher.

Durch die direkte Stentimplantation lässt sich somit eine Kostenreduktion um annähernd 20 % (956.4 (SD 352.2) Euro vs. 1164 (SD 383.9) Euro) gegenüber der konventionellen Implantationstechnik erzielen (24).



## 5.4 Methodische Studienlimitierungen

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt, ist die Aussagekraft der Ergebnisse mit Einschränkungen zu versehen.

Von insgesamt 3531 Patienten, die sich in der Zeit von November 1997 bis Mai 2000 einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie unterzogen, war bei 566 Patienten eine direkte Stentimplantation geplant. In 401 Fällen musste letztendlich aufgrund diverser morphologischer Besonderheiten dieses Vorhaben verworfen und eine konventionelle Stentimplantation durchgeführt werden. Die angiographischen Ausschlusskriterien für diese Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die 165 Patienten, die schließlich mittels der direkten Stentingmethode therapiert wurden, stellen somit ein sehr selektiertes Kollektiv dar.

In den durchgeführten statistischen Methoden (T - Test für abhängige / unabhängige Stichproben, Wilcoxon - Test) waren gerade im Hinblick auf die potentiellen Einflussfaktoren einer Restenose wiederholt Trends ohne statistische Signifikanz erkennbar. In diesen Fällen wäre eine größere Anzahl von Patienten zur Verifizierung der angedeuteten Tendenzen wünschenswert gewesen.

Ein weiterer Kritikpunkt der Studie besteht darin, dass die klinische Einteilung der Patienten nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) sowie nach der New York Heart Association (NYHA) zwar anhand von streng definierten Kriterien zu erfolgen hat, im Einzelfall aber interindividuell durch den jeweiligen die Anamnese erhebenden Arzt differieren kann. In der Folge kann die Aus-

sagekraft und Vergleichbarkeit der klinischen Einteilung der Patienten qualitativ dementsprechend beeinträchtigt sein.

Im Mittelpunkt der Arbeit stand die Objektivierung der klinischen Ergebnisse durch Erhebung des Gefäßstatus anhand der quantitativen Koronarangiographie. In Ergänzung zu diesen Messdaten wäre eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) wünschenswert gewesen, die inzwischen bei wissenschaftlichen Fragestellungen in der Diagnostik des Koronarstatus einen festen Stellenwert hat. Mittels intravaskulären Ultraschalls hätten beispielsweise die folgenden Parameter Stentapposition, Dissektion, Lumengrösse und Beschaffenheit der Stenosen besser beurteilt werden können.

## **6. Zusammenfassung**

### **6.1 Ergebnisse**

Unser Patientenkollektiv wies viele angiographische Charakteristika auf, die mit einem erhöhten Risiko für ein schlechteres Outcome der Patienten verbunden waren. Dies betraf insbesondere die hohe Inzidenz an Mehrgefäßerkrankungen sowie komplexe, teilweise Thrombus enthaltende Stenosen (Typ B2 / C). Trotzdem sprechen die in der digitalen quantitativen Koronarangiographie ermittelten Werte und der klinische Verlauf der Patienten für ein sehr gutes angiographisches und klinisches Ergebnis der direkten Stentimplantation. 92 % der Patienten waren durch das Stenting in ihren Beschwerden deutlich gebessert, ein Drittel aller Patienten war komplett beschwerdefrei.

Die Datenanalyse zeigte, dass das klinische Bild der Patienten oft nicht mit dem angiographischen Ergebnis an der behandelten Läsion übereinstimmte.

Auch in einigen größeren multizentrischen Studien wurde beschrieben, dass sich nicht immer eine direkte Korrelation zwischen dem angiographischen und klinischen Bild einer (Re-) Stenose herstellen lässt.

Eine angiographische Restenose von  $\leq 70$  % bleibt klinisch oft asymptomatisch. Es wurde allerdings gezeigt, dass die Inzidenz einer TVR bei Patienten mit einer Diameterstenose von  $\geq 70$  % signifikant häufiger ist (73 % vs. 26 % bei einer Diameterstenose von  $\leq 60$  %) (82).

Bezogen auf unser Kollektiv unterschied sich der MLD der Patienten mit persistierenden Beschwerden nicht von dem der Patienten, die beschwerdefrei

waren. Ursächlich dafür waren zusätzliche hämodynamisch relevante arteriosklerotische Veränderungen außerhalb des Zielgefäßes.

In nur drei Fällen traten im Rahmen der Koronarangiographie bzw. der Intervention akute Komplikationen auf, nämlich eine Dissektion proximal und distal eines Stents, eine akute Stentthrombose und ein Koronarspasmus.

Bei der Analyse potentieller Prädiktoren, die eine Restenose begünstigen, konnten lediglich Trends herausgearbeitet werden. Diese stimmen allerdings mit den in der Literatur beschriebenen Kriterien überein.

Im konventionell gestenteten Patientenkollektiv wurde der eine Restenose begünstigende Effekt von langen Stenosen nachgewiesen.

Davon abgesehen konnten keine weiteren signifikanten Kausalzusammenhänge aus denen uns zur Verfügung stehenden Daten hergestellt werden.

## **6.2 Schlussfolgerungen**

In den letzten 6 Jahren konnte, auch aufgrund der Weiterentwicklungen im Materialbereich, die Methode des direkten Stentings wesentlich etabliert werden. Es ist daher davon auszugehen, dass das Einsatzspektrum der direkten Stentimplantation aufgrund zunehmender Erfahrung der Untersucher und einer kontinuierlichen technischen Weiterentwicklung weiterhin expandieren wird. Aktuell werden mehr als 50 % aller Stentimplantationen als „direktes“ Stenting durchgeführt. Viele Kriterien, die damals zum Ausschluss unserer Patienten aus der Studie geführt haben, stellen heutzutage allenfalls nur noch relative Kontraindikationen für das direkte Verfahren dar.

Die Arbeit zeigt, dass bei einer großen Auswahl von Stenosen durch die direkte Stentimplantation ein sehr gutes angiographisches und klinisches Ergebnis im akuten und mittelfristigen zeitlichen Verlauf erzielt werden kann.

Allerdings stellt die Rezidivstenose unabhängig von der Methode der Stentimplantation nach wie vor die Achillessehne der koronaren Intervention dar.

## **6.3 Ausblick**

In der Zwischenzeit werden neue innovative Methoden zur Vermeidung von Restenosierungen untersucht. Initial wurde die intrakoronare Brachytherapie als viel versprechende Technologie favorisiert. Aufgrund der Tatsache, dass sich die Erwartungen bezüglich der Langzeitergebnisse nicht erfüllt haben und das

Verfahren nicht kosteneffektiv ist, distanziert man sich heute wieder von dieser Methode.

Ein weiterer wissenschaftlicher Ansatz lag in der Entwicklung von neuen Metalllegierungen, insbesondere von goldbeschichteten Stents. Tierexperimentell konnte in vitro und vivo gezeigt werden, dass diese mit einer besseren Biokompatibilität bezogen auf eine verminderte Thrombogenität und neointimale Proliferationsrate einhergehen (80, 81). Zusätzlich zeichnen sich diese Stents durch eine gute Röntgensichtbarkeit aus, die gerade beim direkten Stenting von Vorteil ist. In einer mit dem Inflow Coronary Stent (Inflow Dynamics, München) durchgeführten multizentrischen Studien stellte sich allerdings nach sechs Monaten mittels IVUS und Koronarangiographie eine signifikant höhere neointimale Proliferationsrate mit einem größeren Volumen an neointimalen Gewebe heraus als in den konventionellen Stents aus Stahlgeflecht (78).

Aktuell stehen die so genannten „Drug - eluting“ - Stents (DES) im Mittelpunkt der Diskussion. Hauptvertreter sind derzeit zum einen der Sirolimus - Stent (Cypher ®) (Cordis Corporation; Miami, Florida) und zum anderen der Paclitaxel - beschichtete Stent (Taxus ®) (Boston Scientific; Natick, Massachusetts).

Ihre Entwicklung stellt eine neue wissenschaftliche und technologische Herausforderung dar. Denn es handelt sich hierbei um eine Kombination von Stentplattform (mechanische Stabilisierung des behandelten Segmentes), Medikamententräger (sicheres Einbringen der antiproliferativen Substanz am Zielort) und Pharmakokinetik (gesteuerte Abgabe der Substanz aus einem Polymer über einen definierten Zeitraum).

Die Effektivität dieser Stents im Hinblick auf eine Primärprävention der Restenose bei der Implantation in De - novo - Läsionen ist unbestritten (76).

Ob der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents ebenfalls in Instent - Restenosen (ISR) ausreichend effizient ist, ist derzeit noch nicht endgültig zu beantworten (71), ist aber sehr wahrscheinlich. Die dazu erforderlichen Langzeitergebnisse stehen noch aus. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings noch nicht sicher auszuschließen, dass der Prozess der Restenosierung nur auf einen späteren Zeitpunkt verlagert wird.

Die Stentimplantation hat das Potential, die Versorgung von Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung weiter wesentlich zu verbessern. Für einige Fragestellungen gibt es heutzutage eine ausreichend gute Datenlage, für andere - vor allem die Restenose betreffend - steht diese jedoch noch aus. Bei der Vielzahl der bereits durchgeführten und noch laufenden Studien liegen ständig neue Antworten vor.

Es ist allerdings auch zu erwarten, dass der berechtigte Anspruch der Patienten auf eine wissenschaftlich fundierte und qualitativ anspruchsvolle Therapie mit der Versorgungsrealität, auch aus Kostengründen, möglicherweise kollidieren wird.

## 7. Tabellenanhang

**Tabelle1: Stenosegraduierung nach der AHA / ACC - Klassifikation**

<b><u>Typ A - Stenose</u></b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- umschrieben (&lt; 1 cm)</li> <li>- konzentrisch</li> <li>- glatte Konturen</li> <li>- gut erreichbar</li> <li>- wenig anguliert (&lt; 45°)</li> <li>- kein / wenig Kalk</li> <li>- keine Ostiumstenose</li> <li>- Kein Abgang von Seitästen</li> <li>- kein Thrombus</li> </ul>	Erfolgsquote > 95 %
<b><u>Typ B - Stenose</u></b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tubuläre Stenose (1 - 2 cm)</li> <li>- exzentrische Stenose</li> <li>- irreguläre Kontur</li> <li>- geschlängeltes Gefäß</li> <li>- stark anguliert (&gt; 45 &lt; 90°)</li> <li>- geringe bis ausgedehnte Verkalkung</li> <li>- Ostiumstenose</li> <li>- Bi- / Trifurkationsstenose</li> <li>- kompletter Verschluss nicht älter als 3 Monate</li> <li>- sichtbarer Thrombus</li> </ul>	Erfolgsquote 90 - 95 %
<b>Typ B1 - Stenose</b> ein Kriterium erfüllt		
<b>Typ B2 - Stenose</b> Zwei oder mehr Kriterien erfüllt		
<b><u>Typ C - Stenose</u></b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diffuse Stenosierung (&gt; 2 cm)</li> <li>- stark geschlängeltes Gefäß</li> <li>- starke Angulierung (&gt; 90°)</li> <li>- Einbeziehung eines großen Seitastes</li> <li>- degenerativ veränderter koronarer Bypass</li> <li>- Verschluss älter als 3 Monate</li> </ul>	Erfolgsquote < 75 %
<b>Typ C1 - Stenose</b> ein Kriterium erfüllt		
<b>Typ C2 - Stenose</b> zwei oder mehr Kriterien erfüllt		

unter Berücksichtigung von angiographischen Erscheinungsformen, Erfolgchancen der PTCA und Komplikationsraten



**Tabelle 2: Kardiale Anamnese der Patienten****Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

<b>Hypercholesterinämie</b>	<b>111 (67 %)</b>
<b>Hypertonus</b>	<b>112 (68 %)</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>34 (21 %)</b>
davon insulinpflichtig	7 (21 %)
<b>Nikotinabusus</b>	<b>60 (36 %)</b>
ehemalige Raucher	28 (17 %)
<b>Adipositas</b>	<b>130 (79 %)</b>
Grad I	104 (63 %)
Grad II	26 (16 %)
Grad III	0
<b>Positive Familienanamnese</b>	<b>78 (47 %)</b>

**Indikationen zur PTCA mit Stentimplantation**

Stabile Angina pectoris	126 (76 %)
Instabile Angina pectoris	28 (17 %)
MI	11 ( 7 %)
Fehlende Angaben	1 (<1 %)

**Objektiver Ischämienachweis für Interventionsgefäß** **82 (50 %)****Kardiale Vorgeschichte**

<b>Z. n. Koronarintervention</b>	<b>81 (49 %)</b>
im gleichen Gefäß	59 (36 %)
<b>Z. n. Bypass - OP</b>	<b>13 ( 8 %)</b>
<b>Z. n. MI</b>	<b>74 (45 %)</b>
posterior	40 (54 %)
anterior	32 (43 %)
lateral	2 ( 3 %)

**Niereninsuffizienz** **10 ( 6 %)**

PTCA = Perkutane Transluminale Koronarangiographie; MI = Myokardinfarkt  
 Adipositas nach dem Body Mass Index: Grad I: 25 - 30 = Übergewicht;  
 Grad II: 30 - 40 = Adipositas; Grad III: > 40 = schwere Adipositas  
 Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 3: Angiographische Ausschlusskriterien für direktes Stenting in unserer Studie**

- 
1. Referenzdiameter des Zielgefäßes < 1.5 mm
  2. Länge der Stenose > 30 mm
  3. Extensive Verkalkungen
  4. Totale oder subtotale Okklusionen
  5. hochgradige Gefäßbiegungen > 45°
  6. Proximale Gefäßkrümmungen
  7. Ostium- oder bifurkationsnahe Läsionen
  8. Instabile Lage des Führungskatheters
-

**Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika vor der Intervention**

<b>Anzahl der Patienten</b>	165 (100 %)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	131 ( 79 %)
<b>Alter [Jahre]</b>	59 (SD 10)
<b>Körpergröße [cm]</b>	172 (SD 8)
<b>Körpergewicht [kg]</b>	80 (SD 11)
<b>BMI</b>	27 (SD 3)
Fehlende Angaben	1 (<1 %)
<b>Angina pectoris nach CCS</b>	
0 / I	4 ( 2 %)
II	57 (35 %)
III	63 (38 %)
IV	40 (24 %)
Fehlende Angaben	1 (<1 %)
<b>Dyspnoe nach NYHA</b>	
0 / I	89 (54 %)
II	51 (31 %)
III	23 (14 %)
IV	1 (<1 %)
Fehlende Angaben	1 (<1 %)

59 (SD 10) steht für Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

BMI = Body Mass Index

CCS = Canadian Cardiovascular Society

NYHA = New York Heart Association

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 5: Klassifikation der Patienten nach CCS und NYHA**

	<b>vor der Intervention</b>	<b>beim Follow - up</b>	<b>95 % KI; p - Wert</b>
<b>Angina pectoris nach CCS *</b>			
0 / I	4 ( 2 %)	103 (62 %)	
II	57 (35 %)	43 (26 %)	
III	63 (38 %)	12 ( 7 %)	
IV	40 (24 %)	6 ( 4 %)	
Fehlende Angaben	1 (<1 %)	1 (<1 %)	
Mittelwert	2.84	1.05	(KI 1.60;1.97) p ≤ 0.0005
<b>Dyspnoe nach NYHA**</b>			
0 / I	89 (54 %)	117 (71 %)	
II	51 (31 %)	43 (26 %)	
III	23 (14 %)	3 ( 2 %)	
IV	1 (<1 %)	1 (<1 %)	
Fehlende Angaben	1 (<1 %)	1 (<1 %)	
Mittelwert	1.23	0.76	(KI 0.30; 0.64) p ≤ 0.0005

\* CCS = Canadian Cardiovascular Society

\*\* NYHA = New York Heart Association

Das 95 % Konfidenzintervall bezieht sich auf den Unterschied der Mittelwerte.

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 6: Angiographische Charakteristika der Patienten**

---

**Koronare Herzkrankheit**

1 - Gefäß	62 (38 %)
2 - Gefäß	66 (40 %)
3 - Gefäß	37 (22 %)

---

**Betreffendes Koronarsegment**

<b>RIVA</b>	<b>65 (39 %)</b>
Segment 2 / 3	62 (95 %)
Segment 5	3 ( 5 %)
<b>RCA</b>	<b>64 (39 %)</b>
Segment 10	35 (55 %)
Segment 11	25 (39 %)
Segment 12	4 ( 6 %)
<b>RCX</b>	<b>27 (16 %)</b>
Segment 6	7 (26 %)
Segment 7	14 (52 %)
Segment 8	3 (11 %)
Segment 9	3 (11 %)
<b>ACVB</b>	<b>9 ( 5 %)</b>
LAD	4 (44 %)
RCX	3 (33 %)
RCA	2 (22 %)

---

**De - Novo - Stenose** **158 (96 %)**

**Restenose** **7 ( 4 %)**

---

**Schweregrad der Zielläsion \***

A	17 (10 %)
B1	33 (20 %)
B2	89 (54 %)
C1	25 (15 %)
C2	1 (<1 %)

---

\* nach der American Heart Classification (AHA - / ACC) (32)

RIVA = Ramus interventricularis anterior

RCX = Ramus circumflexus

RCA = Rechte Koronararterie

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 7: Medikation der Patienten bei der Intervention und bei der Kontrollangiographie**

	<b>Intervention</b>	<b>Kontrollangiographie</b>
ACE - Hemmer	81 (49 %)	79 (48 %)
ß - Blocker	117 (71 %)	119 (72 %)
Calciumantagonisten	28 (17 %)	40 (24 %)
Nitrate	100 (61 %)	100 (61 %)
Statine	82 (50 %)	111 (67 %)
Sulfonylharnstoffe	19 (12 %)	20 (12 %)
Thrombozytenaggregationshemmer*	161 (98 %)	161 (98 %)

\*Thrombozytenaggregationshemmer = ASS, Ticlopidin, Clopidogrel

**Tabelle 8: Eigenschaften der implantierten Stents**

---

	<b>n = 176</b>
<b>Stenttyp</b>	
Nir Royal / Primo	39 (22 %)
AVE GFX	39 (22 %)
ACS Multi - Link Tristar	39 (22 %)
ACS Multi - Link Duet	31 (18 %)
Velocity	7 ( 4 %)
Andere	21 (12 %)
<b>Nominale Stentlänge [mm]</b>	<b>11.8 (SD 3.2)</b>
< 10	70 (40 %)
10 - 15	81 (46 %)
16 - 18	25 (14 %)
<b>Nominaler Stentdurchmesser [mm]</b>	<b>3.2 (SD 0.3)</b>
< 3	7 ( 4 %)
3.0	99 (56 %)
3.5	61 (35 %)
4.0	9 ( 5 %)

---

11.8 (SD 3.2) entspricht Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 9: Gegenüberstellung der technischen Daten der Hauptvertreter „Nir Royal“ und Multi - Link Tristar - Stents (54)**

<b>Nir Royal (Boston Scientific)</b>	<b>Tri - Star (Guidant)</b>
Multizelluläres Design	Multizelluläres Design
Edelstahl 316 L, nm goldbeschichtet	Edelstahl 136 L, nm
Ballonexpansion montiert (VIVA primo) / bare	Ballonexpansion montiert MR / SDS
Strut .004" .1mm	Strut .0055" .14mm
Profil .047" bei 3.0 mm	Profil .043" 1.1 mm
Fläche 14 - 19 %	Fläche 15 %
Verkürzung < 3 %	Verkürzung 2 - 9 % bei 3.0 mm Stent
Recoil < 5 %	Recoil 1 - 2 %
Hochdruckdilatation	Hochdruckdilatation
Längen 9 / 16 / 25 / 32 mm	Längen 8 / 13 / 18 / 23 / 28 / 33 / 38 mm
Durchmesser 4.0 mm (9 - Zellstruktur) 2.5/ 3.0/ 3.5 mm (7 - Zellstruktur)	Durchmesser 2.5 / 2.75 / 3.0 / 3.5 / 4.0 mm
Kurvengängigkeit +++	Kurvengängigkeit +++
Röntgenkontrast ++ (Niroyal +++)	Röntgenkontrast ++
Strukturempfindlichkeit (+)	Strukturempfindlichkeit (+)
Recrossabilitiy +++	Recrossabilitiy +++



**Tabelle 10: Interventionsparameter**

Stenosenlänge [mm]	9.5 (SD 4.1) [6.3 - 29.4]
Nominale Ballongröße [mm] *	3.3 (SD 0.5) [2.0 - 4.0]
Mittlerer Ballondurchmesser [mm]*	3.0 (SD 0.4) [1.8 - 4.0]
Minimaler Ballondurchmesser [mm]*	2.8 (SD 0.4) [1.2 - 3.7]
Implantationsdruck [bar]	13.2 (SD 2.0) [6.0 - 20.0]
Nachdilatation	18 (11 %)
Akuter Lumengewinn [mm]*	1.6 (SD 0.8) [ 0.3 - 9.9]
Später Lumenverlust [mm] *	0.5 (SD 0.9) [- 0.9 - 8.2]
Netto Lumengewinn [mm]*	1.1 (SD 0.7) [- 0.9 - 2.6]
Binäre Restenose	20 (12 %)

\* mittels quantitativer Koronarangiographie ermittelt

9.5 (SD 4.1) [6.3 - 29.4] entspricht Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [Min - Max]

**Tabelle 11: Quantitative Koronarangiographie**

	<b>Intervention</b>		<b>95 % KI p - Wert</b>	<b>Kontroll- angiographie</b>	<b>95 % KI * p - Wert*</b>	<b>95 % KI ** p - Wert **</b>
	<b>vorher</b>	<b>nachher</b>				
<b>Referenzdurchmesser</b>						
<b>Proximaler [mm]</b>	2.8 (SD 0.6) [1.5 - 4.4]	2.8 (SD 0.5) [1.7 - 4.6]		2.8 (SD 0.9) [1.2 - 4.4]		
<b>Distaler [mm]</b>	2.4 (SD 0.5) [1.5 - 4.5]	2.5 (SD 0.5) [1.3 - 4.6]		2.4 (SD 0.5) [1.3 - 4.6]		
<b>Mittlerer [mm]</b>	2.6 (SD 0.5) [1.6 - 4.4]	2.6 (SD 0.5) [1.7 - 4.4]		2.6 (SD 0.5) [1.3 - 4.5]		
<b>Stenose</b>						
<b>MLD [mm]</b>	0.8 (SD 0.4) [0.0 - 2.3]	2.5 (SD 0.8) [1.1 - 0.3]	(KI -1.78; -1.52) p ≤ 0.0005	2.0 (SD 0.6) [0.0 - 0.6]	(KI 0.38; 0.64) p ≤ 0.0005	(KI -1.25; - 1.03) p ≤ 0.0005
<b>Mittlerer Durchmesser [mm]</b>	1.8 (SD 0.4) [0.0 - 3.6]	2.8 (SD 0.5) [1.7 - 4.5]	(KI -1.04; - 0.92) p ≤ 0.0005	2.4 (SD 0.6) [0.0 - 3.8]	(KI 0.31; 0.47) p ≤ 0.0005	(KI -0.67; - 0.51) p ≤ 0.0005
<b>Stenosegrad [%]</b>	70.1 (SD 14.0) [26.0 - 100.0]	13.8 (SD 12.9) [0.0 - 61.0]	(KI 61.34; 66.67) p ≤ 0.0005	28.0 (SD 19.3) [0.0 - 96.1]	(KI 20.37; 26.56) p ≤ 0.0005	(KI 36.22; 44.81) p ≤ 0.0005
<b>Stentlänge [cm]</b>	-	11.3 (SD 4.1) [6.3 - 29.4]		11.4 (SD 4.1) [6.6 - 29.7]		

95 % KI \* / p - Wert \* = nach Intervention vs. beim Follow - up; 95 % KI \*\* / p - Wert \*\* = vor Intervention vs. beim Follow - up

**Tabelle 12: Inzidenz kardialer Ereignisse im Intervall**

<b>Nachbeobachtungsintervall [Monate]</b>	<b>5.5 ± 2.8</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>165 (100 %)</b>
<b>Klinische Beschwerdeverbesserung gesamt</b>	<b>151 (92 %)</b>
völlig beschwerdefrei	55 (36 %)
geminderte Beschwerden	96 (64 %)
<b>unveränderte Beschwerden</b>	<b>13 ( 8 %)</b>
Fehlende Angaben	1 (<1 %)
<b>Vorgezogene Kontrollangiographie aus klinischen Gründen</b>	<b>42 (25 %)</b>
mit Reintervention	15 (36 %)
im Zielgefäß	8 (19 %)
<b>Reguläre Kontrollangiographie</b>	<b>123 (75 %)</b>
mit Reintervention	10 ( 8 %)
im Zielgefäß	5 (4 %)
<b>TVR gesamt</b>	<b>13 (8 %)</b>
<b>Stationäre Aufnahme aus kardialen Gründen im Intervall gesamt</b>	<b>28 (17 %)</b>
mit vorgezogener Kontrollangiographie	25 (89 %)
Pektanginöse Beschwerden	24 (86 %)
davon Myokardinfarkt	4 (14 %)
posterior	3 (11 %)
anterior	1 ( 4 %)
im Zielgefäß	3 (11 %)
Sonstiges*	4 (14 %)
<b>Ereignisse im Intervall (Bypass - OP, Tod)</b>	<b>0</b>

\* Sonstiges = hypertensive Entgleisung, Tachyarrhythmia absoluta, kardiale Dekompensation

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

**Tabelle 13: Angiographische Parameter in Bezug auf die Restenose**

Einflussgröße	Direktes Stenting			Konventionelles Stenting		
	Restenose			Restenose		
	Ja (n = 25)	Nein (n = 139)	p - Wert (KI)	Ja (n = 46)	Nein (n = 135)	p - Wert (KI)
AHA	2.00	2.06	p = 0.70 (-0.16, 0.29)	2.16	2.23	p = 0.07 (-0.22, 0.37)
NYHA	1.40	1.20	p = 0.405 (-0.69, 0.28)	1.51	1.55	p = 0.834 (-0.34, 0.42)
CCS	2.76	2.86	p = 0.603 (-0.27, 0.46)	2.05	2.18	p = 0.492 (-0.24, 0.5)
Mittlere Referenz	2.82	2.71	p = 0.321 (-0.32, 0.11)	2.77	2.84	p = 0.461 (-0.11, 0.24)
MLD (vor Intervention)	0.71	0.84	p = 0.122 (-0.04, 0.31)	0.93	0.85	p = 0.353 (-0.24, 0.09)
Mittlerer Diameter	1.72	1.81	p = 0.272 (-0.07, 0.27)	2.21	2.03	p = 0.325 (-0.53, 0.18)
Stenosenlänge	9.48	9.51	p = 0.971 (-1.72, 1.79)	6.14	7.61	p = 0.047 (0.02, 2.92)
Stenosegrad	67.76	69.40	p = 0.662 (-5.77, 9.04)	70.65	71.50	p = 0.710 (-3.66, 5.36)

KI = 95 % Konfidenzintervall

**Tabelle 14: Angiographische Charakteristika der beiden Studien im Vergleich**

	<b>Direktes Stenting</b>	<b>Konvent. Stenting</b>	<b>p - Werte</b>
<b>Betreffendes Koronarsegment</b>	n = 165	n = 181	
<b>RIVA</b>	<b>65 (39 %)</b>	<b>71 (39 %)</b>	p = 0.975
Segment 2	34 (21 %)	40 (22 %)	
Segment 3	28 (17 %)	31 (17 %)	
Segment 5	3 ( 2 %)		
<b>RCA</b>	<b>64 (39 %)</b>	<b>71 (39 %)</b>	p = 0.933
Segment 10	35 (21 %)		
Segment 11	25 (15 %)		
Segment 12	4 ( 2 %)		
<b>RCX</b>	<b>27 (16 %)</b>	<b>39 (22 %)</b>	p = 0.220
Segment 6	7 ( 4 %)		
Segment 7	14 ( 9 %)		
Segment 8	3 ( 2 %)		
Segment 9	3 ( 2 %)		
<b>ACVB</b>	<b>9 ( 5 %)</b>	-	p = 0.001
<b>De - Novo - Stenose [%]</b>	158 (96 %)	-	
<b>Restenose [%]</b>	7 ( 4 %)	-	
<b>Schweregrad der Zielläsion (AHA - / ACC - Klassifikation)*</b>	n = 165	n = 83 **	
A	17 (10 %)	4 ( 5 %)	
B1	33 (20 %)	13 (16 %)	
B2	89 (54 %)	46 (55 %)	
C1	25 (15 %)	18 (22 %)	
C2	1 (<1 %)	2 ( 2 %)	

\* = AHA / ACC = Klassifikation nach American Heart Association / American College of Cardiology

\*\* in nur 83 von 181 Fällen war der Schweregrad der Zielläsion bekannt

Eventuelle Diskrepanzen bei der Quersumme der Prozentzahlen sind auf Rundungen der Dezimalstellen zurückzuführen.

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stenosegraduierung nach der AHA / ACC - Klassifikation

Tabelle 2: Kardiale Anamnese der Patienten

Tabelle 3: Ausschlusskriterien für direktes Stenting in unserer Studie

Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika vor der Intervention

Tabelle 5: Klassifikation der Patienten nach CCS und NYHA

Tabelle 6: Angiographische Charakteristika der Patienten

Tabelle 7: Medikation der Patienten bei der Intervention und bei der Kontrollangiographie

Tabelle 8: Eigenschaften der implantierten Stents

Tabelle 9: Gegenüberstellung der technischen Daten der Hauptvertreter „Nir Royal“ und „Multi - Link Tristar“ - Stents

Tabelle 10: Interventionsparameter

Tabelle 11: Quantitative Koronarangiographie

Tabelle 12: Inzidenz kardialer Ereignisse im Intervall

Tabelle 13: Klinische und angiographische Parameter in Bezug auf die Restenose

Tabelle 14: Angiographische Charakteristika der beiden Studien im Vergleich

## 9. Abbildungs - und Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: Nir Royal (Boston Scientific)

Abbildung 2: Multi - Link Tristar (Guidant)

Abbildung 3: Natives stenosiertes Gefäßsegment vor direkter Stentimplantation

Abbildung 4: Gefäßsegment nach direkter Stentimplantation

Abbildung 5: Gefäßsegment 5 Monate nach direkter Stentimplantation

Diagramm 1: Die verwendeten Stenttypen in der Übersicht

Diagramm 2: Klassifikation der Patienten nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Diagramm 3: Klassifikation der Patienten nach der New York Heart Association (NYHA)

Diagramm 4: Entwicklung des Stenosegrades im Verlauf

## **10. Abkürzungsverzeichnis**

ACVB = aortokoronarer Venenbypass

AHA = American Heart Association

BMI = Body Mass Index

CABG = coronary artery bypass grafting

CCS = Canadian Cardiovascular Society

DES = Drug - eluting - Stents

GE = Gefäßerkrankung

ISR = In - Instent - Restenose

KHK = koronare Herzkrankheit

LCA = left coronary artery

MACE = Major adverse cardiac events

MI = Myokardinfarkt

MLD = minimaler Lumendurchmesser

NYHA = New York Heart Association

OR = Odds Ratio

PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

RCA = Rechte Koronararterie

RCX = Ramus circumflexus

RD = Referenzdurchmesser

RIVA = Ramus interventricularis anterior

TVR = Target vessel revascularisation

QCA = quantitative Koronarangiographie

95 % KI = 95 % - Konfidenzintervall



## 11. Literaturverzeichnis

- (1) C. Briguori, I. Sheiban, J. De Gregorio et al, Direct coronary stenting without predilation. J. Am. Coll. Cardiol. 34 (7): 1910 - 1915, 1999.
- (2) H. Le Breton, J. Boschhat, P. Commeau, P. Brunel et al, Randomised comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. Heart 86 (3): 302 - 308, 2001.
- (3) M. Hamon, Y. Richardeau, E. Lecluse et al, Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. Am. Heart J. 138 (1 Pt 1): 55 - 59, 1999.
- (4) T. Wakatsuki, M. Nakamura, T. Tsunoda et al, Coronary flow velocity immediately after primary coronary stenting as a predictor of ventricular wall motion recovery in acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiology. 35 (7): 1835 - 1841, 2000.
- (5) S. H. Wilson, P. B. Berger, V. Mathew et al, Immediate and late outcomes after direct stent implantation without balloon predilation. J. Am. Coll. Cardiology. 35 (4): 937 - 943, 2000.
- (6) Danzi et al, Stent implantation without predilation in patients with a single, non-calcified coronary artery lesion, Am. J. of Cardiology, Nov 1999, Vol. 34
- (7) I. Herz et al, Effectiveness of coronary stent deployment without predilation; Am. J. of Cardiology, July 1999, Vol. 84
- (8) I. Herz, A. Assali, A. Solodky et al, Coronary stent deployment without predilation in acute myocardial infarction: a feasible, safe, and effective technique. Angiology 50 (11): 901 - 908, 1999.
- (9) I. Herz, A. Assali, Y. Adler et al, Coronary stent deployment without Predilation: Prevention of Complications of Venous Graft Angioplasty; Angiology, Vol. 49, No. 8: 613 - 617, August 1998;
- (10) D. Pentousis, Y. Guerin, F. Funck et al, Direct stent implantation without predilatation using the Multi - Link stent. Am. J. of Cardiology. 82 (12): 1437 - 1440, 1998.
- (11) Berger et al, Frequency of adverse clinical events in 12 Months following successful intracoronary stent placement in patients treated with Aspirin and Ticlopidine; Am. J. of Cardiology 1998; 81: 713 - 718
- (12) Berger et al Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy; J. Am. Coll. Cardiology., Vol. 38, No. 5: 1440 - 1449, 2001

- (13) S. Rinfret, C. L. Grines, R. S. Cosgrove et al, Quality of life after balloon angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. One - year results from the Stent-PAMI trial. *J. Am. Coll. Cardiology*. 38 (6): 1614 - 1621, 2001.
- (14) H. R. Figulla, H. Mudra, N. Reifart et al, Direct Coronary Stenting Without Predilatation: a new therapeutic approach with a special balloon catheter design. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 43 (3): 245 - 252, 1998.
- (15) D. Antoniucci, R. Valenti, A. Migliorin et al, Direct infarct artery stenting without predilation and no - reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 142 (4): 684 - 690, 2001
- (16) C. Loubeyre, M. C. Morice, T. Lefevre et al, A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39 (1): 15 - 21, 2002.
- (17) L. I. Kovar, E. S. Monrad, W. Sherman et al, A randomized trial of stenting with or without balloon predilation for the treatment of coronary artery disease. *Am. Heart J.* 142 (5): E 9, 2001.
- (18) L. F. Satler, A. D. Pichard, and K. M. Kent, Should every eligible lesion undergo direct stenting? *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 54 (2): 164, 2001.
- (19) T. Stys, W. E. Lawson, J. P. Liuzzo et al, Direct coronary stenting without balloon or device pretreatment: acute success and long - term results. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 54 (2): 158 - 163, 2001.
- (20) H. S. Al Sergani, P. C. Ho, R. W. Nesto et al, Stenting for in - stent restenosis: A long - term clinical follow - up. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 48 (2): 143 -148, 1999.
- (21) G. Laarman, T. S. Muthusamy, H. Swart et al, Direct coronary stent implantation: safety, feasibility, and predictors of success of the strategy of direct coronary stent implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 52 (4): 443 - 448, 2001.
- (22) C. Capozzolo, F. Piscione, G. De Luca et al, Direct coronary stenting: effect on coronary blood flow, immediate and late clinical results. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 53 (4): 464 - 473, 2001.
- (23) D. S. Baim, M. Flatley, R. Caputo et al, Comparison of PRE - dilatation vs. direct stenting in coronary treatment using the Medtronic AVE S670 Coronary Stent System (the PREDICT trial). *Am.J.Cardiol.* 88 (12): 1364 - 1369, 2001.
- (24) D. Carrie, K. Khalife, B. Citron et al, Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am. J. Cardiol.* 87 (6): 693 - 698, 2001.
- (25) de la Torre Hernandez JM, I. Gomez, F. Rodriguez - Entem et al, Evaluation of direct stent implantation without predilatation by intravascular ultrasound. *Am. J. Cardiol.* 85 (8): 1028 - 30, A8, 2000.

- (26) F. S. Brito, Jr., A. M. Caixeta, M. A. Perin et al, Comparison of direct stenting versus stenting with predilation for the treatment of selected coronary narrowings. *Am. J. Cardiol.* 89 (2): 115 - 120, 2002
- (27) L. Martinez-Elbal, J. M. Ruiz-Nodar, J. Zueco et al, Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre - dilation: immediate and follow - up results of a multi-centre, prospective, randomized study. The DISCO trial. *Eur. Heart J.* 23 (8): 633 - 640, 2002
- (28) G. Finet, N. J. Weissman, G. S. Mintz, L. F. Satler et al, Comparison of luminal enlargement by direct coronary stenting versus predilation coronary stenting by three - dimensional volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am. J. Cardiol.* 88 (10): 1179 - 1182, 2001.
- (29) F. Larrazet, F. Philippe, C. Caussin et al, Feasibility, safety, cost - effectiveness and 1 - year follow - up of coronary stenting without predilation: a matched comparison with the standard approach. *Int. J. Cardiol.* 80 (2 - 3): 187 - 192, 2001.
- (30) A. W. Chan, R. G. Carere, N. Solankhi et al, Coronary stenting without predilatation in a broad spectrum of clinical and angiographic situations. *J. Invasive. Cardiol.* 12 (2): 75 - 79, 2000.
- (31) P. V. Oemrawsingh, M. J. Schaliij, S. Srimahachota et al, Clinical and angiographic outcome of stent implantation without predilatation using the Jostent Flex stent. *J. Invasive. Cardiol.* 12 (4): 187 - 193, 2000.
- (32) AHA / ACC 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of a American College of Cardiology / American Heart Association; Task Force on Practice Guidelines
- (33) Grüntzig AR et al (1979). Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl Med* 301: 61 - 68
- (34) Haude M, Erbel R et al (1991). Results of intracoronary stents for management of coronary dissection after ballon angioplasty. *Am J Cardiol* 67: 691 - 696
- (35) Krakau J. *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Katheter-techniken.* Thieme Verlag, 1999
- (36) Bellosta S. Via D, Canavesi M. Pfister et al. HMG - CoA - reductase - inhibitors reduce MMP - 9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671 - 1678
- (37) Classen M, Diehl V, Kocksiek K, *Innere Medizin, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1994, 3. Auflage, 1085 - 1095*
- (38) Ferguson JJ, Highlights of the 21st Congress of the European Society of Cardiology, Hope (Heart Outcomes Prevention Evaluation), presented by Yusuf S; *Circulation* 1999, 100: 1

- (39) Gradaus F, Leschke, M, Jax TW et al, Treatment of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus, Dtsch Med Wschr 1998; 123: 1419 - 1425
- (40) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI - 3), Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 - week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction, Lancet 1994; 33: 1115 - 1121
- (41) Jonas M, Reicher - Reiss H et al, Usefulness of beta - blocker therapy in patients with non - insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease, Amer. J. Cardiol. 1996; 77: 1273 - 1277
- (42) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Brown EJ et al, Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669 - 677
- (43) Riecker G, Klinische Kardiologie, Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo - Hongkong - Barcelona - Budapest, 1996, 4. Auflage, 407 - 429
- (44) Riessen R, Axel DI, Fenchel M et al, Effect of HMG - CoA - reductase - inhibitors on extracellular matrix expression in human vascular smooth muscle cells; Basic Res Cardiol 1999; 94: 322 - 332
- (45) Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT, The evolving role of statins in the management of the atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1 - 10
- (46) Webster MW, Scott RS, What cardiologists need to know about diabetes. Lancet 1997; 350: 23 - 28
- (47) Grüntzig, A., K. Spencer, M. Schlumpf et al, Longterm follow - up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 316 (1987) 1127
- (48) Z Kardiol 91: 727 - 729; 2002
- (49) Schöming A, Neumann FJ, Kastrati A et al, A randomized comparison of anti-platelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary - artery stents. N Engl J Med 1996; 334: 1084 - 1089
- (50) Gawaz M, Das Blutplättchen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, 1. Auflage, 109 - 131
- (51) Edelman ER, Rogers C., Hoop dreams. Stent without restenosis. Circulation 1996; 94: 1199 - 1202
- (52) Rogers C., Parikh S., Seifert P, Edelman ER. Endogenous cell seeding: remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. Circulation 1996; 11: 2909 - 2914

- (53) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2995 - 3001
- (54) Stentmanual Fulda 2002
- (55) Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C et al, Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 363 - 384
- (56) Eric van Belle, MD, et al, Angioplasty in the Diabetic Patient, *J Invasive Cardiol* 16 (1): 23 - 27, 2004
- (57) Peter Mazeika, MD, et al, Predictors of Angiographic Restenosis after Coronary Intervention in Patients with Diabetes mellitus. *Am Heart J* 145 (6): 1013 - 1021, 2003.
- (58) Peter B. Sick, MD, et al, Prospective Randomized Comparison of Early and Late Results of 4 Different Stent Designs, *Am Heart J*, 146 (1): 134 - 141, 2003
- (59) Karen J. McConnell, Pharm. D. et al, Clinical Pharmacy Specialist Implementation of Lisinopril Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus, *Pharmacotherapy* 23(12): 1564 - 1572, 2003
- (60) J. Malcolm O. Arnold, MD, et al, Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study, *Circulation* 107: 1284 - 1290, 2003
- (61) Heidar Arjomand, MD, et al, Combination Antithrombotic Therapy with Antiplatelet Agents and Aspirin for Patients with Atherosclerotic Heart Disease, *J Invasive Cardiol* 16 (5): 271 - 278, 2004
- (62) David Antoniucci, MD et al, Restenosis After Coronary Stenting in Current Clinical Practice, *Am Heart J* 135(3): 510 - 518, 1998.
- (63) Abizaid A, Kornowski R et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation, *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 584 - 589
- (64) Aronson D, et al. Potential mechanism promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528 - 35.
- (65) Osende JI, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1307 - 12.
- (66) Helmut Schühlen, MD, FESC, FACC; Adnan Kastrati, MD, FESC et al. Restenosis Detected by Routine Angiographic Follow - up and Late Mortality after Coronary Stent Placement, *Am Heart J* 147(2): 317 - 322, 2004.
- (67) Luis Grudberg, MD, In - Stent Restenosis, 2000

(68) Richard Kuntz, It's All About Late Loss, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital

(69) Flavio Airoldi, MD, Carlo Di Mario, MD et al, A randomized Comparison of Direct Stenting With Predilatation in Native Coronary Artery disease: Results From the Multicenter CROSSCUT Study; Journal of Invasive Cardiology; 03/2003

(70) Helmut Schühlen, MD, FESC, FACC; Adnan Kastrati et al, Restenosis Detected by Routine Angiographic Follow - up and Late Mortality After Coronary Stent Placement, Am Heart J 147(2): 317 - 322, 2004

(71) Luis Gruberg, MD, FACC, Presenter Adnan Kastrati, ISAR - DESIRE: Drug - Eluting Stents for Instant - Restenosis, European Society of Cardiology Congress 2004

(72) Jeffrey W. Moses, MD, Drug - Eluting Stents: What are the Real - World - Issues?, TCT 2003

(73) Imad Sheiban, MD, Claudio Moretti et al, Immediate and Medium - Term Outcomes Following the Treatment of Very Long (50 mm) Chronic Total Coronary Artery Occlusions; Journal of Invasive Cardiology, posted 02/05/2004

(74) Diseases of the Heart and Blood Vessels - Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6th edition, Boston, Little Brown and Company

(75) Lichtlen PR, Koronarangiographie, Spitta, 1990

(76) Positionspapier zum Einsatz von beschichteten Stents (des) bei perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Mai 2003

(77) Hausleiter J, Kastrati A, Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries; J Am. Coll. Cardiol. 2002 Sept 4, 40 (5): 882 - 889

(78) vom DJ, Haager PK, Grube E et al, Effects of Gold Coating of Coronary Stents on Neointimal Proliferation Following Stent Implantation; Am J Cardiol 2002; 89: 801 - 805

(79) J. Mehilli, A. Kastrati et al, Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Restenosis After Direct Stenting Versus Stenting With Predilatation in Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease (ISAR - DIRECT Trial); Catheter Cardiovasc. Interv. 2004; 61: 190 - 195

(80) Hermann RA et al, Thrombogenicity of stainless steel coronary stents with a completely gold coated surface (abstr.); J Am Coll Cardiol 1998; (suppl): 413 A.

(81) Beythien C, Gutensohn K et al, Influence of "diamond - like" and gold coating on platelet activation: a flow cytometry analysis in a pulsed floating model (abstr.); J Am Coll Cardiol 1998; (suppl): 413 A.

(82) Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. Cutlip DE; Chauhan MS; Baim DS; Ho KK; Popma JJ; Carrozza JP; Cohen DJ; Kuntz RE. J Am Coll Cardiol 2002 Dec 18; 40(12): 2082 - 9

(83) Savage, MP, Fischman, DL, Rake, R et al for the Palmaz - Schatz Stent Investigators; Am J Cardiol 1996; 78: 683

(84) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al; J Am Cardiol 1997, Nov 15; 30 (6): 1428 – 36

(85) Hoffmann R, MD et al: A Randomized Comparison of Direct Stenting with Predilatation Followed by Stenting on Vessel Trauma and Restenosis; Am Heart J 147 (4): E 15, 2004

## **12. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen vom Dahl für die freundliche Überlassung des Themas und die sehr gute, engagierte und ausdauernde Betreuung dieser Arbeit.

Bei Dr. med. Philipp K. Haager bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei allen wissenschaftlichen Fragestellungen und Untersuchungen.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Direktor der Medizinischen Klinik I, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Peter Hanrath, für die Bereitstellung von Patientendaten und die sehr gute Kooperation.

Vor allem danke ich aber den Patienten, denn ohne ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen, wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Insbesondere meinen Eltern möchte ich für die dauerhafte grenzenlose Unterstützung und den vielseitigen Einsatz in den letzten Jahren ganz herzlich danken.

Meinem Ehemann Ron Heiringhoff danke ich für die vielen konstruktiven Vorschläge während dieser Arbeit.



## **13. Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben:**

Name, Vorname: Ghosh - Heiringhoff, Natalie  
geb. Ghosh

Anschrift: Am Wieksbach 21 c  
33 378 Rheda - Wiedenbrück  
0179 / 4530108

Geburtsdatum: 14.11.1976

Geburtsort: Beckum / Westfalen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: römisch - katholisch

Familienstand: verheiratet

Ehemann: Ron Heiringhoff  
Dipl. - Ing. der Architektur

### **Schulausbildung:**

1983 - 1987 Marien - Grundschule Oelde

1987 - 1996 Thomas - Morus - Gymnasium Oelde  
mit Abschluss Abitur / Großes Latinum

**Hochschulbildung:**

1996 - 2003	Studium der Humanmedizin an der Rheinisch - Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
05/2003	Drittes Staatsexamen

**Praktisches Jahr:**

02/2002 - 01/2003	Marienhospital Aachen
-------------------	-----------------------

**Ärztin im Praktikum:**

10/2003 - 10/2004	Städtisches Krankenhaus Heinsberg  Innere Abteilung
-------------------	---

**Assistenzärztin:**

10/2004 - 06/2005	Städtisches Krankenhaus Heinsberg  Innere Abteilung
seit 07/2005	Städtisches Klinikum Gütersloh  Medizinische Klinik II