

**Untersuchung des Einflusses des Thrombozytenaggregationshemmers
abciximab auf die transiente rotablationsinduzierte Hypoperfusion
mittels Single Photonen Emissions Tomographie**

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

vorgelegt von
Susanne Ninnemann
aus
Rheydt

Berichter: Herr Professor
Dr. med. J. vom Dahl

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. U. Büll

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 2001

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
2. Methoden.....	4
2.1 Patienten	4
2.2 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	6
2.3 Nuklearmedizin	6
2.3.1 Szintigraphie Protokoll	6
2.3.2 SPECT- die gewählte Darstellungstechnik	7
2.3.3 Sestamibi – der gewählte Radiotracer	8
2.3.4 Quantitative Analyse	8
2.4 Rotablation	10
2.5 Periprozedurale Medikation	11
2.6 Die angiographische Analyse	12
2.7 Bestimmung der myokardialen Enzyme im Serum	14
2.8 Statistische Auswertung	14
2.9 Kriterien zur Bildung der „matched pairs“	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Datenerhebung.....	16
3.2 Patienten- und Läsionscharakteristika vor Intervention	16
3.2.1 Alter	16
3.2.2 Geschlecht.....	16
3.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	17
3.2.4 Lokalisation der Zielläsion.....	17
3.2.5 Stenosemorphologie und Kalzifikation der Zielläsion.....	18
3.2.6 Kardiale Ereignisse	19
3.2.7 Vor Rotablation durchgeführte Revaskularisationen	19

3.2.8	Ejektionsfraktion vor Rotablation.....	20
3.2.9	Pharmakologische Therapie vor Rotablation	20
3.3	Parameter der Rotablation.....	21
3.4	Analyse der koronarangiographischen Daten.....	22
3.5	Analyse des Einflusses von abciximab auf die myokardiale Perfusion unter PTRA mittels Mibi SPECT	24
3.6	Erfassung PTRA-induzierter myokardialer Schädigungen anhand einer Erhöhung der myokardialen Enzyme im Serum	28
3.7	Vergleich der Therapiegruppen mittels Bildung von „matched pairs“	28
4.	Diskussion	31
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	31
4.2	Auswirkung und Mechanismen der Hypoperfusion.....	32
4.3	Anstieg myokardialer Enzyme als Ausdruck einer Schädigung des Myokards durch PTRA.....	35
4.4	Methodenkritik und Schlußfolgerung	36
4.5	Klinische Bedeutung	39
5.	Literaturverzeichnis.....	41
6.	Legende.....	47
	Abbildungen.....	47
	Tabellen	47
	Diagramme	47
	Abkürzungen.....	48

1. Einleitung

Die interventionelle Kardiologie hat, beginnend mit der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) 1977, neue, für den Patienten weniger belastende Möglichkeiten zur Therapie von Koronarstenosen bei koronarer Herzerkrankung (KHK) eröffnet. Man erkannte jedoch mit dem routinierten und frequenten Einsatz der PTCA auch die Grenzen dieses therapeutischen Verfahrens [21], insbesondere die hohe Restenoserate, sowie Probleme bei der Therapie von langen und/oder kalzifizierten Läsionen. Die akute Hauptkomplikation der PTCA ist der Gefäßverschluß. Um dieses Problem zu verringern wurden alternative perkutane transluminale Therapieverfahren entwickelt.

Die heutigen interventionellen Verfahren zur Therapie von Koronarstenosen können entsprechend des technischen Mechanismus der Lumenvergrößerung eingeteilt werden in Verfahren, bei denen die Lumenvergrößerung durch Dehnung der Gefäßwand sowie Kompression und Einriß des Plaquematerials erreicht wird [5,13] und ablativ Verfahren. Bei diesen Verfahren wird die Vergrößerung des Lumens durch Entfernen des Plaquematerials erreicht. Beispiele für das erste beschriebene Verfahren sind die Ballondilatation sowie die Implantation von Stents. Beispiele für ablativ Verfahren sind die Rotations-Atherektomie (PTRA), die direktionale koronare Atherektomie (DCA) und die Eximer Laser Koronar-ektomie (ELCA).

Bei der PTRA wird mittels eines mit Diamantensplittern besetzten Bohrkopfes, unter weitgehender Schonung der gesunden Intima, selektiv hartes, fibröses und kalzifiziertes Plaque-Material in Form von kleinen Partikeln ($98 \% \leq 10 \mu\text{m}$) [8], die in der Regel mit dem Blutstrom die koronare Mikrozirkulation passieren, abladiert.

Der wesentliche Unterschied zwischen PTRA und DCA besteht darin [21], daß bei der DCA mittels eines konischen Cutters, welcher in einem gefensterten Metallgehäuse rotiert, abladiertes Plaque-Material innerhalb des Metallgehäuses

angesammelt wird. Das abladierte Material kann so geborgen werden und steht für weitere Untersuchungen, z. B. histologische Untersuchungen, zur Verfügung.

Seit der Einführung der PTRÄ 1988 [7] und der Zulassung zur allgemeinen interventionellen Therapie 1993 hat sich die PTRÄ als effektive Methode zur Therapie von Koronarstenosen [25], insbesondere in kleinen Koronararterien, Ostiumstenosen, langen und diffusen sowie kalzifizierten Läsionen, etabliert. Die bisherigen Erfahrungen in komplexen und kalzifizierten Läsionen haben das Potential dieser Methode, Plaquematerial zu entfernen, demonstriert [16,21].

Die primäre Erfolgsrate der alleinigen PTRÄ liegt geringfügig höher als die der alleinigen PTCA [23], bei jedoch auch höherer Restenoserate. In Verbindung mit einer ergänzenden PTCA werden primäre Erfolgsraten > 90 %, auch für die Anwendung in langen und komplexen Läsionen, erzielt [25].

Trotz der guten primären Erfolgsraten wurden, sowohl während als auch nach PTRÄ und DCA, ST-Streckenveränderungen im EKG, echokardiographisch reversible Wandbewegungsstörungen [34] und eine erhöhte Inzidenz von nicht transmuralen (non Q wave) Myokardinfarkten [28] beobachtet.

Koch et al. [13] konnten mittels serieller, myokardialer Perfusions Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT) Hypoperfusionen im Versorgungsgebiet des Gefäßes der Zielläsion während PTRÄ nachweisen. Da sich bei den Kontrolluntersuchungen nach PTRÄ eine Normalisierung der Perfusion darstellte, handelt es sich hier um ein passageres PTRÄ induziertes Phänomen.

Basierend auf der Erkenntnis der zentralen Rolle des Membran-Glykoproteins IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) der Thrombozyten als Rezeptor für Fibrinogen und von Willebrandt Faktor und somit Mediator der Bildung von Thrombozytenaggregaten sowie der nachfolgenden Thrombenentstehung, wurden im vergangenen Jahrzehnt unterschiedliche Ansätze zur Entwicklung von GP IIb/IIIa Antagonisten als neue spezifische Möglichkeit der Thrombozytenaggregationshemmung gemacht [29].

Abciximab stellt als Fab-Fragment eines monoklonalen chimären Antikörpers (die variablen Anteile der leichten und schweren Kette sind murinen Ursprungs, während die konstanten Teile zur Reduktion der Immunogenität humanen Ursprungs sind) gegen GP IIb/IIIa einen solchen Thrombozytenaggregationshemmer dar [9].

Es konnte gezeigt werden, daß die Applikation des Thrombozytenaggregationshemmers abciximab die Inzidenz von nicht transmuralen (non Q wave) Myokardinfarkten nach DCA [14] sowie PTRAs [2] reduziert.

Kürzlich wurde in in-vitro Experimenten gezeigt, daß PTRAs induzierte Thrombozytenaggregation durch Applikation von abciximab gehemmt werden kann [24].

In dieser Arbeit soll, anhand von seriellen myokardialen Perfusionsszintigraphien (MIBI-SPECT), untersucht werden, wie der periinterventionelle Einsatz des Thrombozytenaggregationshemmers abciximab die passagere myokardiale Minderperfusion während der PTRAs beeinflusst.

2. Methoden

2.1 Patienten

In diese Studie wurden 70 aufeinanderfolgende, zur elektiven Rotablation vorgesehene, Patienten eingeschlossen. Die Indikation zur Rotablation bestand:

- Bei vorliegenden stabilen Angina pectoris Beschwerden, entsprechend der Canadian Cardiovascular Society (CCS) Stadium II-III und/oder
- dem Vorliegen objektiver Zeichen einer Myokardischämie bei bestehender Typ B oder Typ C Läsion, gemäß den von American Heart Association (AHA)/American College of cardiology (ACC) definierten angiographischen und klinischen Kriterien zur Klassifikation von koronaren Stenosen [18].

Die Kriterien zur Klassifikation sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Typ A	Typ B	TypC
Länge	<10mm	10-20mm	>20mm
Lage bezüglich des physiologischen Lumens	konzentrisch	exzentrisch	
Kontur	glatt	Irregulär	-
Winkel des Segmentabganges	<45°	45° - 90°	>90°
Schlängelung des proximalen Segments	-	mäßige Schlängelung des proximalen Segments	Starke Schlängelung des proximalen Segments
Lokalisation	keine Ostiumstenose	Ostiumsstenose	Läsionen in Venen-bypässen
	Hauptäste nicht betroffen	Bifurkationsstenosen	Bifurkationsstenosen, kein Schutz großer Äste möglich
Kalzifikation	keine/geringe	mäßig/starke	
Gefäßverschuß	kein Verschuß	Verschuß <3 Monate	Verschuß >3 Monate

	Typ A	Typ B	TypC
Thrombus	nicht vorhanden	wenig thrombotisches Material	

Tabelle 1: Kriterien zur Klassifikation koronarer Stenosen gemäß AHA/ACC

Die 70 Patienten wurden in 2 therapeutische Gruppen eingeteilt. Bei den ersten 39 Patienten, Gruppe B, wurde eine Rotablation der Zielläsion durchgeführt. Zur Optimierung des Therapieergebnisses, wurde ,nach Ermessen des Untersuchers, eine ergänzende PTCA/Stentimplantation durchgeführt. Die Gruppe B stellt somit die Kontrollgruppe dar.

Bei den folgenden Patienten, Gruppe A, wurde, sofern keine Kontraindikationen bestanden, zusätzlich vor Rotablation und in den nachfolgenden 12 Stunden der GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonist abciximab intravenös verabreicht.

Bei 6 Patienten bestand eine Kontraindikation für die Applikation von abciximab. Diese wurden in die Kontrollgruppe B aufgenommen.

Eine Kontraindikation für den Einsatz von abciximab bestand bei den folgenden Krankheitsbildern:

- Zerebro-vaskuläre Komplikationen in den letzten zwei Jahren vor Rotablation,
- neurochirurgische Eingriffe oder Traumata innerhalb der letzten zwei Monate,
- intrakranielle Tumore,
- arterio-venöse Mißbildungen oder Aneurysmen,
- bekannte Blutungsneigung (n=1),
- gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte (n=3),
- schwere Hypertension,
- hypertensive oder diabetische Retinopathie,
- Thrombozytopenie,

- Vaskulitiden,
- schwere Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung,
- bereits in der Vergangenheit erfolgte Applikation von abciximab (n=1).

2.2 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Das Procedere, bezüglich der durchgeführten Untersuchungen, ist in zeitlicher Abfolge schematisch in der Abbildung 1 dargestellt. Die zeitliche Anordnung der nuklearmedizinischen Untersuchungen sowie die Rotablation sind oberhalb des Zeitstrahls dargestellt. Unterhalb des Zeitstrahls befindet sich eine Auflistung der übrigen am jeweiligen Tag durchgeführten Untersuchungen.

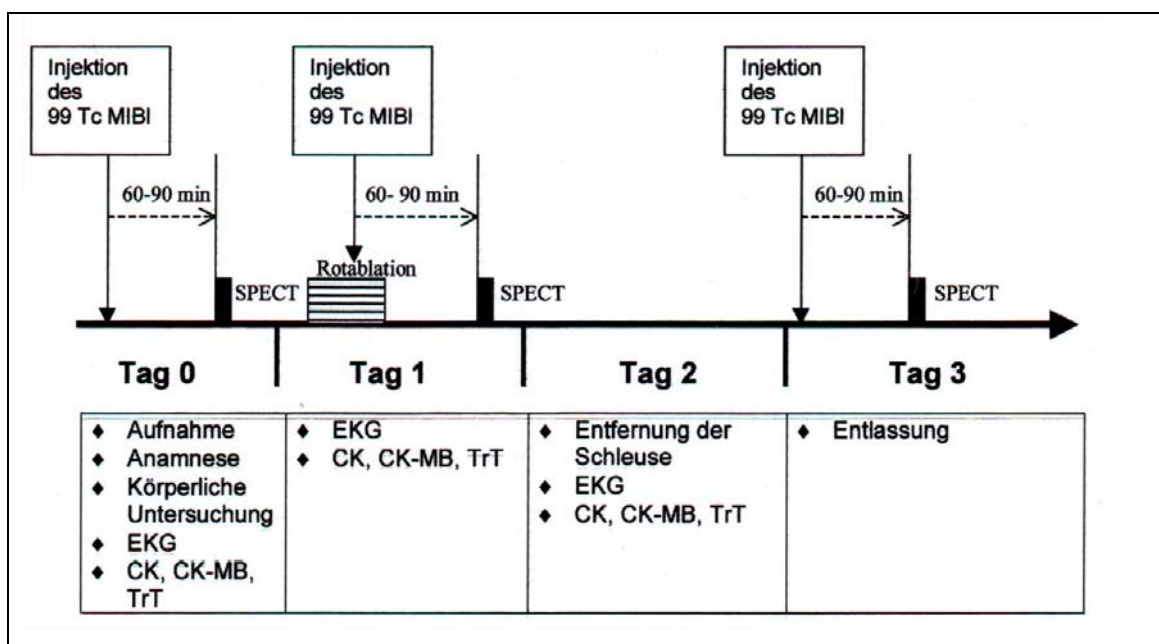


Abbildung 1: zeitlicher Ablauf

2.3 Nuklearmedizin

2.3.1 Szintigraphie Protokoll

Um die myokardiale Perfusion zu bestimmen, wurden bei jedem Patienten 3 Perfusionsszintigraphien als Single Photon Emissions Computertomographie

(SPECT) je einen Tag vor, unmittelbar nach, sowie zwei Tage nach Rotablation durchgeführt.

Bei jeder Szintigraphie wurde gemäß folgendem Protokoll vorgegangen: Tc-99m-markiertes Sestamibi (400 - 450 MBq) wurde dem ruhenden, nüchternen Patienten intravenös verabreicht. Die Injektion des Sestamibis nach der Rotablation erfolgte unmittelbar nach der letzten Passage des Bohrkopfes durch die Läsion und Rückzug des Bohrkopfes in den Führungskatheter, während der Patient sich noch im Katheterlabor befand. Jeweils nach der Injektion des Sestamibis nahmen die Patienten eine leichte Mahlzeit zu sich, um so Artefakte durch eine enterale Speicherung des Sestamibis zu minimieren. Die Bilderstellung und Datenakquisition wurde 60 bis 90 Minuten nach der Injektion des Sestamibis durchgeführt.

2.3.2 SPECT- die gewählte Darstellungstechnik

Die myokardiale Perfusion kann szintigraphisch durch verschiedene bildgebende Techniken, planare Szintigramme und SPECT, dargestellt werden. Zur Erfassung der rotationsinduzierten Perfusionsdefekte ist die selektive Darstellung und Analyse der Perfusion im Versorgungsgebiet der Koronararterie, in welcher die Zielläsion lokalisiert ist, erforderlich. Da eine Darstellung der koronararteriellen Versorgungsgebiete ohne gegenseitige Überlagerungen bei planaren Szintigrammen nur bedingt möglich ist, wurde die SPECT- Szintigraphie zur Darstellung der Perfusionsituation gewählt. Bei der SPECT Szintigraphie werden prinzipiell drei verschiedene Schnittebenen durch die dreidimensionale Rekonstruktion des Herzens dargestellt. Diese Schnittebenen sind die kurze Achse, die vertikale lange Achse und die horizontale lange Achse. Die Darstellung basiert auf der Akquisition einer Serie planarer Projektionen im Winkel von $2 \times 180^\circ$ um den Patienten.

Die SPECT-Untersuchungen wurden mit einer Doppelkopf-Gamma-Kamera (Dual Rota, Siemens-Gammasonics, DesPlains) unter Verwendung eines nieder-energetischen Allzweck-Kollimators (ROTA II, Siemens, Deutschland) durchgeführt.

Es wurden transversale Schnitte rekonstruiert (Butterworth Filter 5th order, 0,5 cutoff frequency, 6,25-mm Schnittdicke, 64 x 64 Matrix), und so konnten mittels spezieller Software (Max Delta, Siemens, Deutschland) und Hardware (Micro Vax II, Siemens, Deutschland) Lang-und Kurzachsen-Ansichten dargestellt werden.

2.3.3 Sestamibi – der gewählte Radiotracer

Als Radiotracer wurde mit Tc-99m markiertes 2-Methoxy-2-Isobutyl-1-Isonitril (Sestamibi) verwendet, da es aufgrund der folgenden Eigenschaften den Anforderungen am besten entsprach:

- Die Anreicherung in den Myokardzellen erfolgt proportional zur regionalen Durchblutung [22],
- Die Akkumulation in den Myokardzellen erfolgt durch Bindung in den Mitochondrien. Es findet keine Metabolisierung statt. Bedingt durch fehlende Metabolisierung und eine geringe myokardiale Auswaschquote bleibt die Aktivitätsanreicherung im Myokard relativ lange konstant [15], d.h. nach Injektion steht eine relativ große Zeitspanne für die Datenakquisition zur Verfügung. Der Zeitraum zwischen Injektion und Bildakquisition sollte für bestmögliche Bildqualität 60-90 min betragen.
- Eine Redistribution findet nur in geringem Umfang statt [26], so daß das Muster der regionalen Verteilung die myokardiale Durchblutungssituation zum Zeitpunkt der Injektion darstellt
- Es werden γ -Strahlen mit einer Energie von 140 keV emittiert, dadurch sind optimale Voraussetzungen für die Bilderstellung mittels Gamma-Kamera gegeben.

2.3.4 Quantitative Analyse

Zur Quantifizierung wurde eine bereits von Stirner, Büll et al. 1986 [27] beschriebene Methode benutzt. Im Rahmen dieser Methode wird der linke Ventrikel in 33 Regionen unterteilt. Die Unterteilung erfolgt anhand von 6

Transversalschnittebenen von der Herzspitze zur Herzbasis, welche dann mittels „polar mapping“ in 33 Regionen eingeteilt wurden.

Die resultierende Darstellung ähnelt einer Zielscheibe, in der die im Zentrum gelegene Region die Herzspitze darstellt und der äußerste Ring die Herzbasis. Da sowohl in der zentralen Region, als auch im äußersten Ring mit 8 Regionen starke Variationen auftraten, wurden diese bei der quantitativen Analyse nicht berücksichtigt, so daß 24 linksventrikuläre Regionen in die quantitative Analyse eingingen. In Abbildung 2 ist eine solche Zielscheibe zur quantitativen Analyse dargestellt.

Die Regionen wurden den einzelnen koronararteriellen Versorgungsgebieten, wie in Abbildung 2 dargestellt, zugeordnet. Bei dieser Zuordnung werden, unter Vernachlässigung des koronaren Versorgungstypen, dem Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie 10, dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie 6, sowie der rechten Koronararterie 8 Regionen zugeteilt.

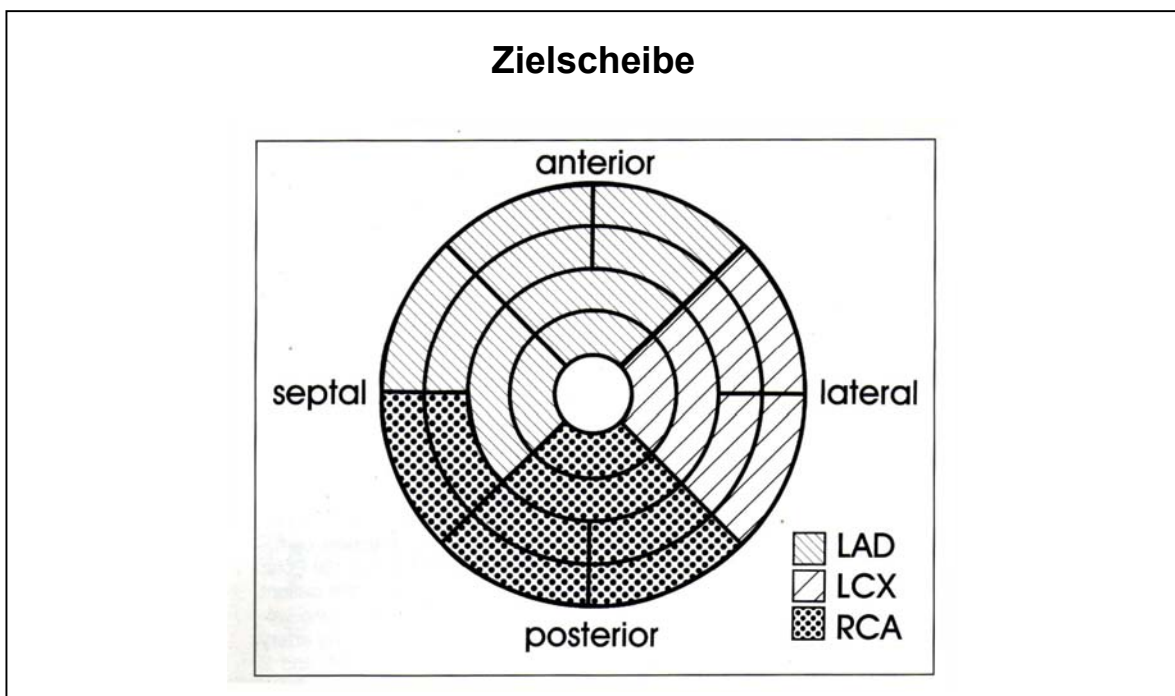


Abbildung 2: Zielscheibe zur quantitativen Analyse der Perfusion mittels SPECT

Anhand eines Kollektivs gesunder Probanden ermittelte die Klinik für Nuklearmedizin der RWTH Aachen Mittelwerte für die Perfusion jeder Region. Diese Mittelwerte wurden bei der quantitativen Analyse als Richtwerte benutzt.

Die regionale myokardiale Durchblutung wurde als prozentualer Anteil der individuellen maximalen Traceraufnahme angegeben. Als signifikant reduzierte regionale Perfusion wurden alle Werte definiert, die mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des oben definierten Richtwertes jeder Region lagen.

Anhand der erhobenen Daten wurden folgende Kriterien analysiert:

- Das Ausmaß bzw. die Größe des passageren Perfusionsdefizits, welches anhand der Anzahl der passager minderperfundierten Regionen ermittelt wurde und
- der Schweregrad der passageren rotablationsinduzierten Minderperfusion, welcher durch den maximalen Perfusionsabfall in einer Region während der Rotablation, dargestellt wird. Im Folgenden wird dies als die Region der maximalen (Perfusions-)Änderung bezeichnet.

2.4 Rotablation

Der Rotablator selbst besteht aus einem elliptisch geformten, mit Diamantsplintern (Durchmesser 30 bis 50 μm) besetzten, Edelstahlbohrkopf und einem flexiblen Antriebsmittelteil, welches zum Schutz der Arterienwand und zum Transport von Kühl- und Spülflüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) in einer 4,3 French (F) Teflonscheide rotiert. Als Antrieb dient dem Rotablator eine Druckluft getriebene Turbine, die über eine Steuerkonsole mit dem Rotablator verbunden ist und über Fußpedale aktiviert wird.

Zur Rotablation wurde der gleiche Zugang wie zur Ballondilatation (PTCA) gewählt. Nach Punktion der Arteria femoralis communis wurde mittels Seldinger Technik eine Schleuse eingeführt, durch welche zunächst ein 8 oder 9 F Führungskatheter transarteriell bis zum Ostium der jeweiligen Koronararterie im

Bulbus aortae vorgeführt wurde. Mittels dieses Führungskatheters wurde unter Durchleuchtungskontrolle ein spezieller Rotablations- Führungsdraht von 0,023cm Durchmesser (Rotawire, Boston Scientific Corp.) distal der Zielläsion in der entsprechenden Koronararterie platziert. Der Rotablator (Boston Scientific Corp.) wurde anschließend über diesen Führungsdraht bei geringer Umdrehungszahl von ca. 60.000 rpm bis kurz vor die Läsion vorgeschoben, welche dann mit höherer Umdrehungszahl, 160.000-180.000 rpm, langsam passiert wurde. Die Zielläsion wurde mehrmals mit dem Rotablator passiert. Gegebenenfalls wurde der nächst größere Bohrkopf eingesetzt bis zu einem Verhältnis Bohrkopfdiameter zu Arterien Durchmesser von ca. 0,7. Die Umdrehungsgeschwindigkeit wurde kontinuierlich überwacht. Eine Verringerung der Umdrehungsgeschwindigkeit um mehr als 5.000 rpm wurde vermieden.

Eine ergänzende Ballondilatation (PTCA) mit oder ohne zusätzliche Stentimplantation wurde nach Ermessen des Untersuchers zur Optimierung des angiographischen Interventionsergebnisses durchgeführt.

Bei einer Lokalisation der Zielläsion im Bereich der RCA wurde prophylaktisch ein temporärer Schrittmacher im rechten Ventrikel positioniert, um einer rotablationsbedingten Bradykardie entgegenzuwirken.

2.5 Periprozedurale Medikation

Die Vormedikation der Patienten bestand in einer Kombination aus der einmal täglichen Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure und antianginös wirksamen Pharmaka wie Beta-Blocker, Nitrate und Calcium-Antagonisten. Zur Vorbereitung auf eine eventuell notwendige Stentimplantation wurde allen Patienten einen Tag vor Intervention zweimal 250 mg Ticlopidin verabreicht.

Den Patienten der Gruppe A wurde zusätzlich abciximab als Bolus sowie als Infusion über 12 Stunden post interventionem verabreicht. Der i.V.-Bolus wurde 10 Minuten vor Beginn der Rotablation in einer Dosierung von 0,25 mg/kg

Körpergewicht injiziert. Im Anschluß an die Intervention wurden kontinuierlich 10 mg/h als Infusion über 12 Stunden appliziert.

Zu Beginn der Intervention wurde ein Heparin-Bolus von 10.000 IU intrakoronar durch den Führungskatheter appliziert. Es wurde zu verschiedenen Zeitpunkten intrakoronar Nitroglyzerin verabreicht. Sowohl vor der Aufzeichnung des Ausgangsbefundes der Koronarien, als auch während der Intervention wurde nach Ermessen des Untersuchers intrakoronar Nitroglyzerin verabreicht, um das Risiko von Koronarspasmen zu minimieren.

2.6 Die angiographische Analyse

Anhand der Koronarangiographien wurden die folgenden Parameter analysiert: Die Stenosenlänge, die relative Stenosierung bezogen auf einen Referenzdiameter, sowie der Grad der Kalzifikation und das Vorliegen bzw. Fehlen von Kollateralen. Des weiteren wurde das Auftreten des „no flow“ Phänomens dokumentiert. Als „no flow“ wurde eine verspätete bzw. fehlende antegrade Darstellung des Gefäßabschnitts distal der rotablierten Zielläsion in der Koronarangiographie definiert.

Die Läsionslänge wurde definiert als Länge des erkrankten Gefäßabschnitts, welche mit dem rotierenden Bohrkopf passiert wurde.

Zur Quantifizierung der Stenose wurde der minimale luminale Diameter (MLD) in Millimetern (mm) berechnet. Um den relativen Stenosegrad anzugeben, wurde der MLD in Bezug zu einem rechnerisch ermittelten Referenzdiameter gesetzt. Dieser Referenzdiameter wurde definiert als Mittelwert des proximal und distal der Stenose gemessenen Gefäßdiameter.

Der Grad der Verkalkung/Kalzifizierung wurde durch visuelle Analyse nach einer Drei-Punkte-Skala wie folgt erfaßt:

- Schwere Kalzifizierung, deutlich sichtbar in stehender Cineangiographie (single frame),
- milde Kalzifizierung, nur erkennbar bei Bewegung der Arterie,
- keine Kalzifizierung.

„No flow“ wurde als verspäteter antegrader Fluß des Kontrastmittels distal der Zielläsion ohne nachweisbare angiographische Ursachen für eine Beeinträchtigung der Strömung, wie Gefäßspasmen, Dissektionen oder Thromben, definiert. Um den koronaren Fluß zu quantifizieren wird häufig das Beurteilungssystem nach TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infaction) [3] benutzt. Anhand dieser Klassifikation wird das Ausmaß der Reperfusion nach thrombolytischer Therapie bei akutem Myokardinfarkt in vier Stufen eingeteilt. Ein Fluß TIMI Grad 0 entspricht einer fehlenden antegraden Darstellung des Gefäßes distal des Verschlusses. Bei TIMI Grad 1 passiert das Kontrastmittel die bestehende Stenose, eine Darstellung des distalen Stromgebietes fehlt jedoch. TIMI Grad 2 bezeichnet einen verspäteten antegraden An- und Abstrom des Kontrastmittels im Bereich des zuvor verschlossenen Gefäßsegments. Eine vollständige, zeitgerechte antegrade Darstellung des Gebietes distal der Stenose entspricht einem Fluß nach TIMI Grad 3. „No flow“ ist entsprechend der TIMI Klassifikation als ein Fluß geringer als TIMI 2 definiert.

Als erfolgreiche Intervention wurde eine verbleibende Stenosierung kleiner 50 % bei Ausbleiben von schweren Komplikationen, wie Tod, Notfall Bypass-Operation und transmuraalem Myokardinfarkt (Q-Zacken Myokardinfarkt) definiert.

Da die Dokumentation der Interventionen zu Beginn mittels konventioneller Filme erfolgte, jedoch im weiteren Verlauf auf digitale Technik umgestellt wurde, wurden zwei verschiedene digitale angiographische Analysesysteme zur Auswertung benutzt.

Die Herzkatheterfilme wurden unter Verwendung des digitalen Angiographie-Analyse Systems HICOR (Siemens, Deutschland) mit Führungskatheterkali

brierung ausgewertet. Die Auswertung der digitalen Dokumentation (Compact Discs) erfolgte mittels des Coronary Angiography Analysis System (CAAS, Piemedical, Maastricht, Niederlande).

2.7 Bestimmung der myokardialen Enzyme im Serum

Um rotationsbedingte myokardiale Schäden zu erfassen, wurden jeweils 8, 16 und 24 Stunden nach Rotablation Blutentnahmen vorgenommen. Anhand dieser Blutproben wurden die Serumkonzentrationen der folgenden myokardialen Enzyme bestimmt: die Gesamt- Kreatin-Phospho-Kinase (CK), der Anteil der MB Fraktion der Kreatin Kinase (CK MB), sowie das kardiaale Troponin T. Der Serumspiegel der CK wurde mittels einer kinetischen Methode bestimmt, während der Anteil der CK MB durch Immuninhibition bestimmt wurde [19]. Zur quantitativen Bestimmung des Troponin T Spiegels wurde das ELISA-Verfahren (enzyme-linked immunosorbent assay) benutzt [10]. Als Normbereich galten für CK/CK-MB Werte bis 100 U/L mit einem MB-Anteil kleiner 6 %. Ein Troponin T Serumspiegel größer 0,1 ng/ml galt als erhöht. Ein nicht transmuraler Myokardinfarkt (non Q wave) wurde definiert als CK-Serumspiegel größer 300 U/L ohne elektrokardiographischen Nachweis pathologischer Q-Zacken.

2.8 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden als Mittelwert des jeweiligen Parameters mit der Standardabweichung angegeben. Die statistischen Unterschiede der kontinuierlichen Variablen wurden anhand des student t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben ermittelt. Qualitative Merkmale wurden mittels des Fishers Exakt-Test verglichen. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde unter Verwendung des SAS-Systems für Windows, Version 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

2.9 Kriterien zur Bildung der „matched pairs“

Um einen Vergleich der mit abciximab behandelten Patienten und der Kontrollgruppe mit gleicher Patientenanzahl, sowie möglichst großer Übereinstimmung relevanter Patientencharakteristika zu ermöglichen, wurden nachträglich sogenannte „matched pairs“ gebildet. Hierfür wurde jedem der mit abciximab behandelten Patienten ein Patient der Kontrollgruppe nach genau definierten Kriterien zugeordnet, so daß aus der Kontrollgruppe B eine Subgruppe (Gruppe B1) entstand. Die Zuordnungskriterien wurden entsprechend früheren Untersuchungen durch Koch et al. [12] zur quantitativen Erfassung der transienten Ischämie unter Rotablation definiert, sowie unter Berücksichtigung, im Rahmen anderer Untersuchungen erhobener Risikofaktoren für das Auftreten ischämischer Komplikationen [4,33]. Nach Koch et al. stellt die Kalzifizierung der Zielläsion den wichtigsten prädisponierenden Faktor für das Auftreten einer Ischämie dar. Andere Risikofaktoren sind: stattgehabte nicht transmurale Infarkte im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes und die Lokalisation der Zielläsion in der RCA.

Die Kriterien zur Bildung der „matched pairs“ waren mit abnehmender Priorität :

- Lokalisation der Zielläsion
- Morphologie der Stenose
- vorliegende Kalzifizierung
- stattgehabte Stentimplantation
- stattgehabte nicht transmurale Infarkte im Bereich des Zielgefäßes

Die Gruppe A und die neue Kontrollgruppe B1 wurden, analog dem Vergleich der Gruppe A mit der gesamten Gruppe B, in Bezug auf die folgenden Perfusionsparameter statistisch verglichen: die Inzidenz der transienten Minderperfusion, die Anzahl der minderperfundierten Regionen pro Patient und die Region mit der maixmalen Änderung (minimalen Perfusion unter Rotablation).

3. Ergebnisse

3.1 Datenerhebung

Die Untersuchung umfaßt insgesamt 70 konsekutive Patienten, mit einer elektiven Rotablation. Die Einteilung in die jeweilige Therapiegruppe (Gruppe A: abciximab, Gruppe B: Kontrollgruppe) erfolgte, wie bereits in Kapitel 2.1 beschrieben, nicht randomisiert.

Die Datenerhebung umfaßte einen Zeitraum von 3 Jahren.

3.2 Patienten- und Läsionscharakteristika vor Intervention

Die im folgenden Teil dargestellten Patientencharakteristika vor Intervention zeigten im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten-Gruppen A und B.

3.2.1 Alter

Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Rotablation erhoben. Das durchschnittliche Lebensalter in der mit abciximab behandelten Patientengruppe (Gruppe A) betrug 60 ± 11 Jahre und war somit etwas, jedoch nicht signifikant, geringer als das durchschnittliche Lebensalter der Kontrollgruppe (Gruppe B) mit 62 ± 9 Jahren. Der älteste Patient der Gruppe A hatte ein Alter von 78 Jahren. In Gruppe B war der älteste Patient 76 Jahre alt. Das Alter des jüngsten Patienten betrug in Gruppe A 40 Jahre, in Gruppe B 34 Jahre.

3.2.2 Geschlecht

Die Patientengruppe A setzte sich zu 76 % (n=19) aus männlichen und zu 24% (n=6) aus weiblichen Patienten zusammen. Auch in der Patientengruppe B überwog der Anteil der männlichen Patienten mit 71 % (n=32) gegenüber dem weiblichen Anteil von 29 % (n=13).

3.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In beiden Gruppen wurde die Prävalenz der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren erfaßt: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie/Hypertriglyceridämie), bestehender oder ehemaliger Nikotinabusus, Adipositas (Body Mass Index >26).

Tabelle 2 stellt die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren beider Patientengruppen in Prozent dar.

Risikofaktoren	Gruppe A	Gruppe B	P
Diabetes mellitus	60,0	53,8	0,65
Arterielle Hypertonie	68,0	68,1	1,0
Hyperlipidämie	68,0	72,7	0,78
Adipositas	52,0	45,5	0,11
Nikotinabusus	53,3	63,6	0,62

Tabelle 2: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (in %)

3.2.4 Lokalisation der Zielläsion

Die Zielläsionen befanden sich im Stromgebiet der rechten Koronararterie (RCA), sowie in den Ästen Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie.

Während in der Gruppe A mit 44 % (n=11) am häufigsten Stenosen im Bereich der RCA rotabliert wurden, waren in Gruppe B die Zielläsionen mit 47 % (n=20) meist im RIVA lokalisiert. In abnehmender Reihenfolge befanden sich die Stenosen in Gruppe A im Bereich des RIVA mit 40 % (n=10), sowie im Bereich des RCX mit 16 % (n=4). Auch in der Gruppe B stellte der RCX mit ebenfalls 16 % (n=7) die seltenste Stenoselokalisierung dar. Zu 40 % (n=18) befanden sich die Zielläsionen in der RCA. Die Unterschiede waren nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Lokalisation der Zielläsion	Gruppe A	Gruppe B	P
RIVA	40,0	47,0	0,80
RCA	44,0	40,0	0,22
RCX	16,0	16,0	1,0

Tabelle 3: Lokalisation der Zielläsion als prozentualer Anteil der gesamten Zielläsionen

3.2.5 Stenosemorphologie und Kalzifikation der Zielläsion

Die Stenosen wurden gemäß der Klassifikation der American Heart Association/American College of Cardiology, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, in Typ A, B und C Läsionen eingeteilt.

Sowohl in Gruppe A mit 80 % (n=20) als auch in Gruppe B mit 84 % (n=38) stellten die Typ C Läsionen den größten Anteil dar. Der Anteil der Stenosen vom Typ B betrug in beiden Patientengruppen 16 %.

Unter den Zielläsionen befand sich nur eine Stenose vom Typ A in der Patientengruppe A, einem Anteil von 4 % entsprechend. Die prozentuale Verteilung der Läsionstypen ist in Tab.4 dargestellt.

In Gruppe A lag in 32 % (n=8) eine Kalzifikation der Zielläsion vor. In Gruppe B betrug der Anteil der kalzifizierten Läsionen 33 % (n=14).

Auch die Perfusion über Kollateralen war in beiden Gruppen etwa gleich häufig nachweisbar: 40 % (n=10) der Gruppe A versus 42 % (n=19) der Gruppe B.

Läsions-charakteristika	Gruppe A	Gruppe B	P
Typ A	4,0	0,0	0,4
Typ B	16,0	16,0	0,76
Typ C	80,0	84,0	0,76

Läsions- charakteristika	Gruppe A	Gruppe B	P
Kalzifikation	32,0	33,0	1,0
Kollaterale	40,0	42,0	1,0

Tabelle 4: Verteilung der Läsionstypen, vorhandene Kalzifikation und Kollaterale in den Patientengruppen (in %)

3.2.6 Kardiale Ereignisse

Vor der geplanten Rotablation waren weder bei den Patienten der Gruppe A, noch bei denen der Gruppe B, transmurale Myokardinfarkte im Versorgungsgebiet des zur Rotablation geplanten Gefäßes aufgetreten. Es befanden sich jedoch in beiden Gruppen Patienten, welche bereits seroenzymatische intramurale Infarkte erlitten hatten. In Gruppe A waren 40 % (n=10) von vorangegangenen intramuralen Infarkten im Bereich des Zielgefäßes der Rotablation betroffen. Vergleichbar hoch lag der Anteil der Betroffenen in Gruppe B mit 42 % (n=19). Eine Übersicht der kardialen Ereignisse, der vor Rotablation durchgeführten Revaskularisationen und die Ejektionsfraktion vor Rotablation ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

3.2.7 Vor Rotablation durchgeführte Revaskularisationen

Bei einem Teil der Patienten waren bereits vor der elektiven Rotablation Maßnahmen zur Revaskularisation durchgeführt worden. Operative Revaskularisationen, wie Aorto-Koronare-Venen-Bypässe (ACVB-OP) oder Arteriamammaria-interna-Bypässe (IMA), waren bei 16 % (n=4) der Patienten der Gruppe A und bei 13 % (n=6) der Patienten der Gruppe B durchgeführt worden.

In Gruppe A hatten sich 52 % (n=12) einer PTCA mit Stentimplantation im Bereich des zur Rotablation geplanten Gefäßes unterzogen. In Gruppe B war bei 42 % (n=19) der Patienten bereits ein Stent implantiert worden.

Kardiale Ereignisse	Gruppe A	Gruppe B	P
Frühere intramurale Infarkte im Versorgungsbereich des Zielgefäßes	40	42	1,0
ACVB/ IMA Bypass	16	13	0,74
Frühere PTCA und STENT	52	42	0,80
Ejektionsfraktion (%)	62,7 ± 9,7	63,6 ± 12,8	0,29

Tabelle 5: Häufigkeit kardialer Ereignisse, Interventionen und linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Rotablation (in %)

3.2.8 Ejektionsfraktion vor Rotablation

Im Rahmen der Koronarangiographie vor Rotablation wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Sie betrug in Gruppe A im Mittel $62,7 \pm 9,7$ % und war in Gruppe B vergleichbar mit $63,6 \pm 12,8$ %.

3.2.9 Pharmakologische Therapie vor Rotablation

In beiden Patientengruppen wurden neben Thrombozytenaggregationshemmern, die bei allen Patienten appliziert wurden, am häufigsten Nitrate eingesetzt. In Gruppe A erhielten 76 % (n=19) und in Gruppe B 84 % (n=38) eine orale Nitratmedikation. Beta-Blocker gehörten in Gruppe A bei 64 % (n=16) und in Gruppe B bei 62 % (n=28) zur pharmakologischen Therapie. Kalzium-Antagonisten wurden in Gruppe A bei 48 % (n=12) sowie in Gruppe B in 51 % (n=23) verwendet. Die Tabelle 6 gibt die Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffgruppen in den Patientengruppen wieder.

Wirkstoffgruppe	Gruppe A	Gruppe B	P
Nitrate	76	84	0,55
Beta Blocker	64	62	0,48
Kalziumantagonisten	48	51	0,82

Tabelle 6: Vor Intervention bestehende pharmakologische Therapie (in %)

3.3 Parameter der Rotablation

Es wurden folgende Variablen der Rotablation in den Therapiegruppen analysiert: die Bohrkopfgröße, die Anzahl der verschiedenen Bohrköpfe, die Anzahl der Bohrdurchgänge, die Zeit pro Bohrgang, die Gesamtbohrzeit sowie der Einsatz ergänzender therapeutischer Maßnahmen (PTCA, Stentimplantation). In Tabelle 7 sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichung der genannten Parameter zusammengefaßt. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der oben genannten Variablen zwischen den Patientengruppen.

Der Durchmesser des kleinsten verwendeten Bohrkopfes betrug in beiden Patientengruppen 1,25 mm. Der Durchmesser des größten Bohrkopfes betrug in Gruppe A 2,25 mm, in Gruppe B 2,38 mm. Der mittlere Bohrkopfdiameter lag in Gruppe A bei $1,8 \pm 0,3$ mm. Im Vergleich waren die in Gruppe B verwendeten Bohrköpfe mit einem mittleren Durchmesser von $1,7 \pm 0,3$ mm etwas kleiner.

In Gruppe A wurden durchschnittlich $2,2 \pm 0,7$ verschiedene Bohrköpfe benutzt. Die mittlere Anzahl der verwendeten Bohrköpfe in Gruppe B betrug $2,0 \pm 0,5$. Zur Rotablation wurde in beiden Gruppen mindestens ein Bohrkopf und maximal 3 unterschiedliche Bohrköpfe verwendet.

Für die Rotablationen der Gruppe A wurden im Mittel $6,6 \pm 3,6$ Passagen der Bohrköpfe durch die Zielläsion (Bohrdurchgänge) benötigt. In Gruppe B waren $6,7 \pm 3,7$ Bohrdurchgänge notwendig. In beiden Gruppen waren mindestens 2 Bohrdurchgänge, höchstens 15 in Gruppe A und 20 Bohrdurchgänge in Gruppe B erforderlich.

Die mittlere Bohrzeit pro Bohrdurchgang betrug in Gruppe A 22 ± 8 Sekunden. In Gruppe B wurden pro Bohrgang im Mittel 20 ± 5 Sekunden benötigt.

Die Summe der einzelnen Bohrzeiten ergab die Gesamtbohrzeit. In Gruppe A betrug die Gesamtbohrzeit im Mittel 150 ± 84 Sekunden. Für Gruppe B ergab sich

eine Gesamtbohrzeit von 148 ± 80 Sekunden. Ergänzende therapeutische Maßnahmen im Sinne einer alleinigen PTCA wurden bei allen Patienten der Gruppe A durchgeführt und in 93 % (n=42) der Fälle in Gruppe B.

In beiden Patientengruppen wurde in 40 % der Interventionen eine Stentimplantation durchgeführt (Gruppe A: n=10, Gruppe B: n=18).

In Gruppe A wurden im Mittel $0,8 \pm 0,4$ mg Nitroglycerin intrakoronar appliziert. In Gruppe B wurden im Mittel $0,7 \pm 0,4$ mg Nitroglycerin verabreicht.

Interventionsparameter	Gruppe A	Gruppe B	p
Bohrkopfdurchmesser (mm)	$1,8 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3$	0,09
Gesamtbohrzeit (s)	150 ± 84	148 ± 80	0,79
Bohrzeit / Bohrdurchgang	22 ± 8	20 ± 5	0,18
Anzahl der Bohrdurchgänge	$6,6 \pm 3,6$	$6,7 \pm 3,7$	0,78
PTCA (%)	100	93	0,27
STENT Implantation (%)	40	40	1,0

Tabelle 7: Interventionsparameter

3.4 Analyse der koronarangiographischen Daten

Der Referenzdiameter zur Auswertung der Stenosen betrug in Gruppe A $2,8 \pm 0,5$ mm und in Gruppe B $2,7 \pm 0,5$ mm. Vor der Intervention lag bei den Patienten der Gruppe A eine relative Stenose von im Mittel 71 ± 14 % vor. In Gruppe B war der initiale Stenosierungsgrad mit 80 ± 15 % etwas höher. In beiden Gruppen wurden auch initial verschlossene Gefäßabschnitte rotabliert, so daß die maximale Einengung vor Intervention 100 % betrug. Die geringste initiale Stenosierung lag in Gruppe A bei 52 % und in Gruppe B bei 51 %.

Die nach Intervention verbleibende Stenosierung lag in Gruppe A zwischen minimal 13 % und maximal 48 %. Im Mittel betrug die Reststenose 29 ± 11 %. In

Gruppe B waren angiographisch Reststenosen zwischen 11 % und 63 % nachweisbar. Somit war das Kriterium für eine erfolgreiche Intervention mit einer maximal verbleibenden Stenose kleiner 50 % bei 9 % (n=4) der Interventionen nicht erfüllt, da Reststenosen von 51 % bis 63 % nach Intervention nachweisbar waren. Die mittlere Stenosierung nach Intervention betrug 33 ± 13 %.

In Gruppe A wurden Stenosenlängen zwischen 10 mm und 89 mm gemessen. Die mittlere Länge betrug 26 ± 20 mm. In Gruppe B nahmen die Stenosenlängen Werte zwischen 13 mm und 80 mm an. Es ergab sich eine mittlere Länge von 27 ± 14 mm.

„No flow“ Phänomene wurden sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B beobachtet. In Gruppe A waren sie in 20 % (n=5) der Fälle nachweisbar, während sie in Gruppe B in 27 % (n=12) auftraten.

Parameter der angiographischen Analyse	Gruppe A	Gruppe B	p
Referenzdiameter (mm)	$2,8 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,5$	0,09
Stenosegrad vor Intervention (%)	71 ± 14	80 ± 15	0,25
Stenosegrad nach Intervention (%)	29 ± 11	33 ± 13	0,11
Stenosenlänge (mm)	26 ± 20	27 ± 14	0,79
„ No flow “ (%)	20	27	0,58

Tabelle 8: Angiographische Auswertung der Zielläsion

3.5 Analyse des Einflusses von abciximab auf die myokardiale Perfusion unter PTRa mittels Mibi SPECT

Die visuelle Analyse der SPECT-Darstellungen ergab in Gruppe B eine Inzidenz der transienten Minderperfusion im Versorgungsgebiet des rotablierten Gefäßes von 82 % (n=37). Im Gegensatz dazu waren in der mit abciximab behandelten Patientengruppe A nur 32 % (n=8) von einer transienten Hypoperfusion betroffen (Diagramm 1).

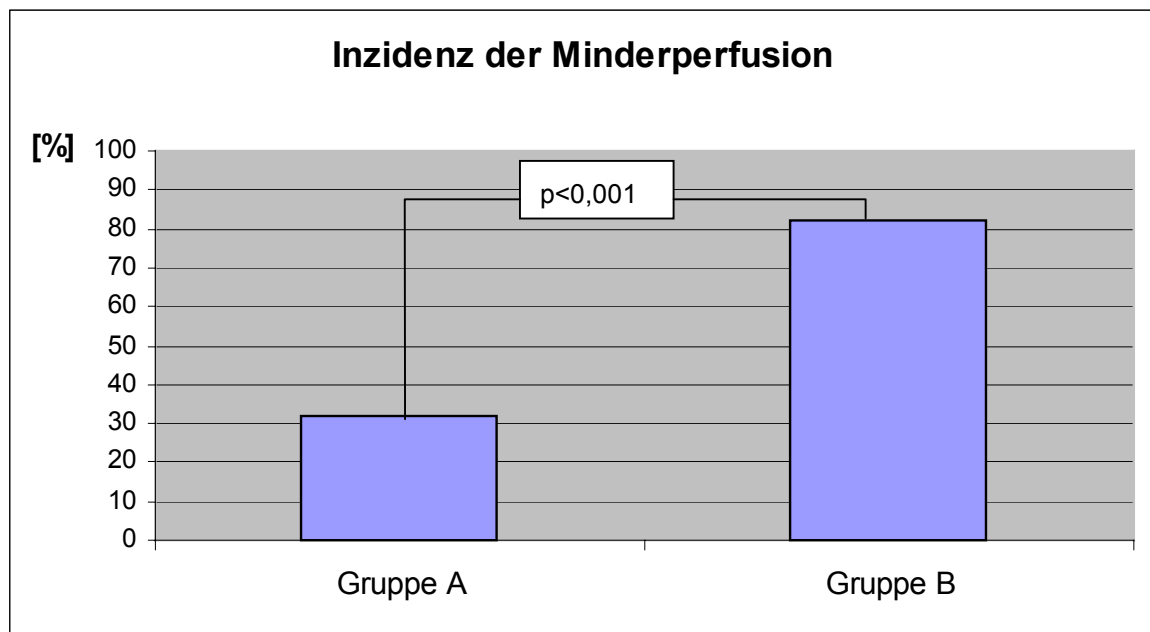


Diagramm 1: Inzidenz der Minderperfusion

Es zeigte sich demnach für die Inzidenz der rotablationsinduzierten transienten Hypoperfusion im Versorgungsgebiet des rotablierten Gefäßes ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den zwei Behandlungsgruppen.

Auch in Bezug auf die Anzahl der minderperfundierten Regionen pro Patient unterschieden sich die mit abciximab behandelte Gruppe A und die Kontrollgruppe B signifikant ($p<0,01$). Während in Gruppe A im Mittel in $1,5 \pm 2,4$ Regionen pro

Patient einen Perfusionsdefekt aufwies, trat in Gruppe B eine Minderperfusion in $3 \pm 2,3$ Regionen pro Patient auf (Diagramm 2).

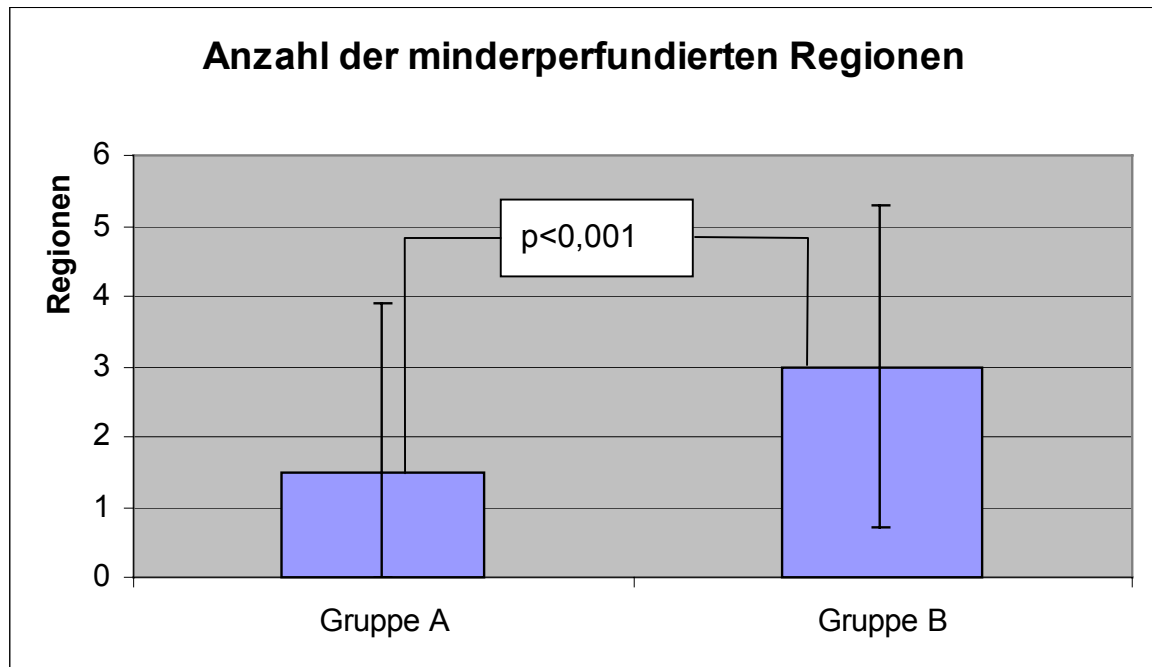
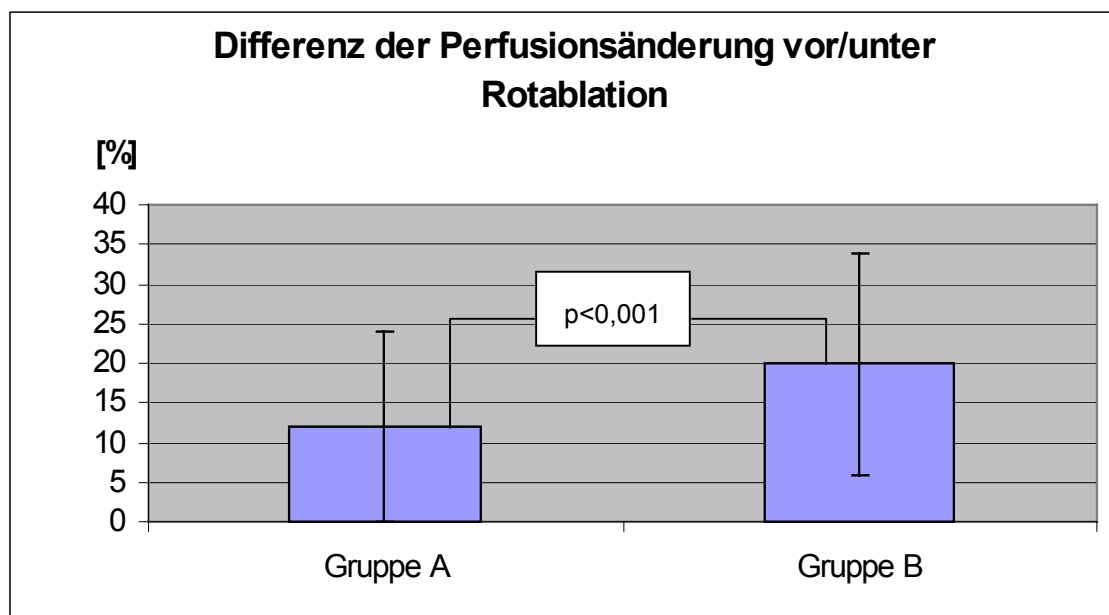
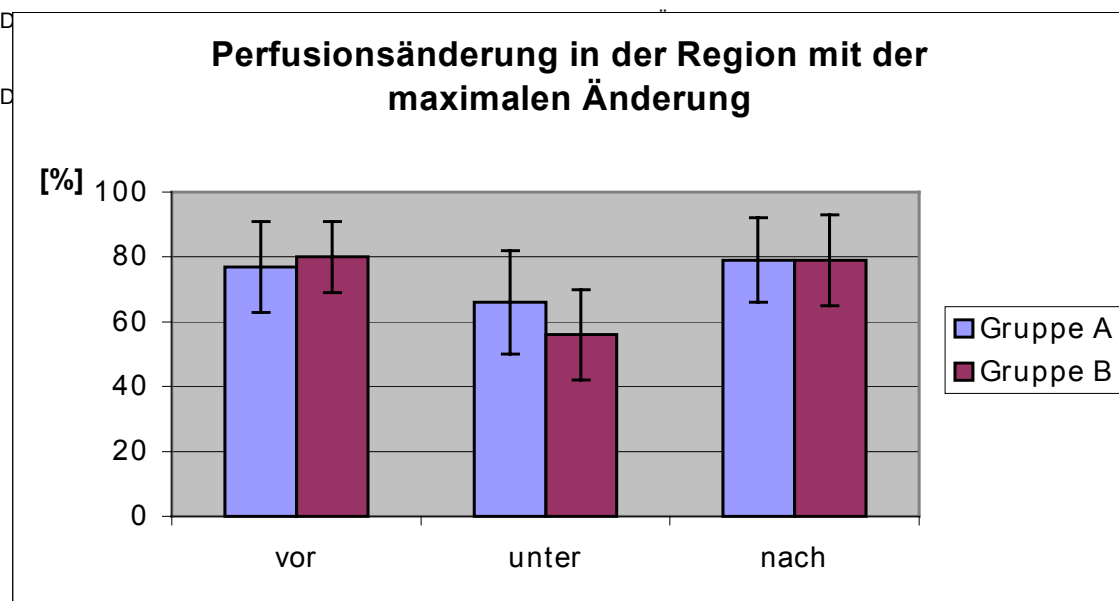


Diagramm 2: Anzahl der minderperfundierten Regionen

In der Region mit der maximalen Änderung der Perfusion bestand in Gruppe B vor Rotablation eine Perfusion von 80 ± 11 %. Während der Rotablation kam es zu einem signifikanten Abfall der Perfusion auf 56 ± 16 % ($p < 0,001$ für den Vergleich vor versus unter Rotablation). Nach der Rotablation kam es zur Normalisierung der Perfusion, welche dann wieder 79 ± 13 % betrug ($p < 0,001$ für den Vergleich unter versus nach). In Gruppe A betrug die Perfusion der Region mit der maximalen Änderung vor Rotablation 77 ± 14 %. Unter Rotablation war die Perfusion auf 67 ± 14 % reduziert. Nach der Rotablation erfolgte die Normalisierung der Perfusion auf 79 ± 13 %. Auch in Gruppe A zeigte der Vergleich der Perfusion vor versus unter Rotablation, sowie unter versus nach Rotablation signifikante Unterschiede mit $p < 0,001$.

Der Vergleich der minimalen myokardialen Perfusion während der Rotablation (Gruppe A: 66 ± 14 % versus Gruppe B: 56 ± 16 %, $p < 0,01$) wies eine signifikant höhere Perfusion bei den Patienten, welche abciximab erhielten, nach (Diagramm

3). Auch der Vergleich der Differenzen der Perfusion (vor minus während der Rotablation) zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten der mit abiximab behandelten Patienten (Diagramm 4). Es stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen im Vergleich der Perfusion vor und nach der PTRa in der Region mit der maximalen (Perfusions-)Änderung dar.



Die Abbildungen 3 zeigt ein Beispiel der Perfusionssituation vor, während und nach der Rotablation einer Läsion im RIVA (ohne Applikation von abciximab). Im linken Teil der Abbildung ist in Form der Zielscheiben quantitativ die Perfusion vor, während und nach der Rotablation dargestellt. Eine signifikante Reduktion der Perfusion tritt während der Rotablation in zwei Region im Bereich der Herzspitze auf. Der rechte Teil der Abbildung zeigt die entsprechenden vertikalen Längsachsenschnitte der SPECT Darstellungen. Auch hier zeigt sich während der Rotablation ein Perfusiondefekt im Bereich der inferioren Herzspitze.

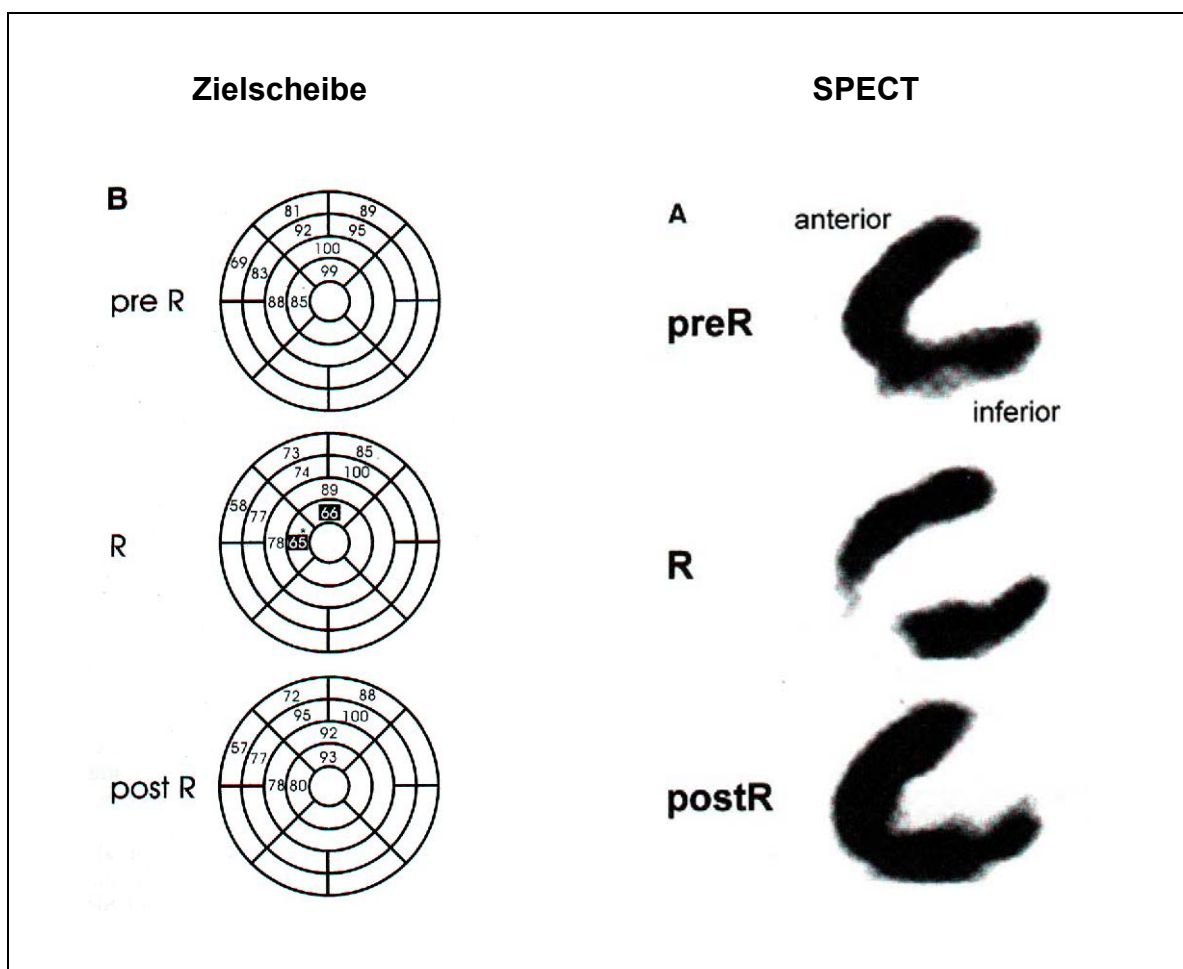


Abbildung 3: Zielscheibe und SPECT Darstellung

3.6 Erfassung PTRA-induzierter myokardialer Schädigungen anhand einer Erhöhung der myokardialen Enzyme im Serum

Anhand der Blutentnahmen 8, 16 und 24 Stunden nach der Intervention wurden in Gruppe B in 20 % (n=9) und in Gruppe A in 8 % (n=2) der Fälle geringfügige Erhöhungen der myokardialen Enzyme CK und/oder Troponin T nachgewiesen. Es wurden erhöhte CK Werte zwischen 105 und 205 U/L gemessen. Das Troponin T erreichte Werte von 0,3 bis 1,64 ng/ml.

Die Freisetzung von CK und/oder Troponin T aus den Myokardzellen, als Ausdruck einer myokardialen Schädigung, wurde bei 20 % (n=9) aller Patienten (gruppenübergreifend), die während PTRA einen Perfusionsdefekt aufwiesen (n=45), beobachtet. Bei den Patienten ohne szintigraphisch darstellbaren Perfusionsdefekt (n=20) konnte in 10 % der Fälle eine Erhöhung der myokardialen Enzyme nachgewiesen werden. Im statistischen Vergleich stellt sich in diesem Zusammenhang kein signifikanter Unterschied dar ($p=0,33$).

Die Größe des Perfusionsdefektes betrug bei den Patienten mit Erhöhung der kardialen Enzyme $4,27 \pm 2,7$ Regionen, während die Defektgröße bei Patienten ohne Anstieg der kardialen Enzyme mit im Mittel $2,3 \pm 2,5$ Regionen geringer war ($p<0,05$).

Ein Patient der Gruppe B erlitt im Anschluß an die Intervention einen transmuralen Myokardinfarkt, bedingt durch verlängerten „no flow“, während der Intervention und nachfolgenden Gefäßverschluß einige Stunden nach PTRA. Der maximale CK Wert betrug 1.170 U/l. Die sofort durchgeführte Koronarangiographie zeigte einen Verschluß des RIVA. Es konnte eine erfolgreiche PTCA mit ergänzender Stentimplantation durchgeführt werden.

3.7 Vergleich der Therapiegruppen mittels Bildung von „matched pairs“

Die Bildung der „matched pairs“ nach den in Kapitel 2.9 genannten Kriterien ermöglichte einen Vergleich der Patientengruppen bei gleicher Patientenzahl

(n=25). Obwohl sich im Vergleich der Gruppe A und B keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Patienten- und Läsionscharakteristika, der Inzidenz der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Interventionsparameter darstellte, ermöglicht der Vergleich der Therapiegruppen anhand der gebildeten „matched pairs“ eine größere Übereinstimmung der Gruppen bezüglich der Risikofaktoren für das Auftreten ischämischer Komplikationen. Ein erneuter statistischer Vergleich der Patienten- und Läsionscharakteristika wurde nicht durchgeführt, da es sich bei der neu gebildeten Kontrollgruppe (Gruppe B1) um eine Untergruppe der ursprünglichen Kontrollgruppe B handelt.

Der Vergleich der Gruppe A mit der Gruppe B1 bestätigte die bereits beschriebenen Ergebnisse des Vergleichs der ursprünglichen Gruppen A und B. Auch hier zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz der transienten Minderperfusion, ein im Mittel kleinerer Perfusionsdefekt sowie ein geringeres Ausmaß der maximalen Reduktion der Perfusion während der PTRa in der Gruppe A.

In Gruppe B1 kam es in 84 % (n=21) der Fälle zu einer transienten Minderperfusion, somit war auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nachweisbar ($p < 0,001$).

Die Größe des Perfusionsdefektes pro Patient betrug in der Gruppe B1 im Mittel $3,3 \pm 2,1$ Regionen, so daß die Anzahl der minderperfundierten Regionen auch im Vergleich der „matched pairs“ unter Applikation des abciximab signifikant geringer war ($p < 0,005$).

Die Region, in welcher die Perfusion unter PTRa maximal reduziert war, wies in Gruppe B1 unter Rotablation im Mittel eine Perfusion von 56 ± 15 % auf, während die minimale myokardiale Perfusion in Gruppe A mit 68 ± 13 % signifikant ($p < 0,005$) höher war.

Die beschriebenen Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammen gefaßt.

Parameter der Perfusion	Gruppe A	Gruppe B1	p
Anzahl der Patienten	25	25	1,0
Inzidenz der Hypoperfusion	8 (32%)	21 (84%)	0,0004
Anzahl der hypoperfundierten Regionen/Patient	1,5 ± 2,4	3,3 ± 2,1	0,00027
Minimale Perfusion unter PTR	68 ± 13	56 ± 15	0,0051
Änderung der Perfusion vor/unter Rotablation	12 ± 12	23 ± 13	0,0068

Tabelle 9: Vergleich der Perfusionsparameter anhand von „matched pairs“

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des GP IIb/IIIa-Antagonisten abciximab auf die transiente myokardiale Hypoperfusion während PTRa anhand serieller Tc-99m Sestamibi Perfusions-Szintigraphien untersucht.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß die periinterventionelle Gabe von abciximab bei Rotablation zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von passageren Hypoperfusionen führt.

Es wurden zwei statistisch ausgeglichene Gruppen, Gruppe A und die Kontrollgruppe B, im Vergleich untersucht. Die Patienten der Gruppe A (n=25) erhielten periinterventionell den Thrombozytenaggregationshemmer abciximab. Bei sonst gleichen therapeutischen Maßnahmen, traten in Gruppe A seltener sowie im Ausmaß geringere PTRa-induzierte Perfusionsdefekte auf als in der Kontrollgruppe B (n=45).

Auch der maximale Perfusionsabfall unter Rotablation wurde durch die Gabe von abciximab signifikant reduziert.

Werden Gruppe A und Gruppe B zusammen betrachtet, so wurde nach der PTRa relativ selten (in 6,7 % der Fälle) eine Erhöhung der kardialen Enzyme im Serum der Patienten beobachtet. Im Falle einer Erhöhung der kardialen Enzymen im Patientenserum nach der PTRa, konnten während der PTRa szintigraphisch größere Perfusionsdefekte nachgewiesen werden. Tendenziell wurde in der Kontrollgruppe B häufiger eine Erhöhung der kardialen Enzyme, als Ausdruck einer PTRa-induzierten myokardialen Schädigung, beobachtet. Diese Beobachtungen waren jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.2 Auswirkung und Mechanismen der Hypoperfusion

Im Rahmen der Reduktion der Perfusion während der PTRa kann es zu einem Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf der Myokardzellen und dem Sauerstoffangebot durch die koronare Perfusion kommen. Das Ausmaß der Reduktion der Perfusion beeinflußt die nachweisbaren Folgen. Bei nur geringer Minderperfusion kann dies ohne klinische Auswirkungen bleiben, so daß szintigraphisch lediglich eine verminderte Perfusion nachgewiesen werden kann. Bei stärkerer Einschränkung der Perfusion beträfe dies zunächst den Funktionsstoffwechsel der Myokardzellen, so daß das Substrat Angebot zur Erhaltung der Zellen ausreicht, jedoch nicht zur Ausübung für die spezifische Funktion der Myokardzellen, die Kontraktion. Die von Williams et al. nachgewiesene transiente myokardiale Dysfunktion, in Form von echokardiographisch darstellbaren regionalen Wandbewegungstörungen im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes nach PTRa [34], kann als Folge einer PTRa induzierten Minderperfusion der Einschränkung des Funktionsstoffwechsels entsprechen. Bei noch größerem Ausmaß der Hypoperfusion bricht auch der Erhaltungsstoffwechsel der Myokardzellen zusammen. Es kommt zur irreversiblen Schädigung von Myokardiozyten mit der Freisetzung myokardialer Enzyme als Ausdruck umschriebener Nekrosen [28].

Zur Entstehung der transienten Minderperfusion wurden verschiedene Modellvorstellungen entwickelt. Aufgrund früherer experimenteller Untersuchungen wurde vermutet, daß die abladierten Plaque-Partikel aufgrund ihrer geringen Größe [8] (98 % der Partikel < 10 µm) die koronare Mikrozirkulation problemlos passieren. In späteren Experimenten durch Friedmann et al. [6] wurden jedoch nach intrakoronaren Infusionen von abladiertem Plaque-Material distale isolierte Mikroinfarkte nachgewiesen. Ferner wurden in Autopsien nach erfolgloser PTRa, welche zum kardial bedingten Tod führten, histologisch Embolien aus kalzifiziertem Plaque-Material nachgewiesen [5]. Demnach besteht die Möglichkeit, daß eine myokardiale Minderperfusion durch Embolisation von abladierten Mikropartikeln mit nachfolgender Verlegung der Strombahn verursacht werden kann.

Zotz et al. [36] wiesen bei in-vitro Versuchen die Entstehung kleinster Bläschen, mit einer mittleren Größe von 90 μm und einer mittleren Halbwertszeit von 10 Sekunden, bei der Rotation des Bohrkopfes mit einer Geschwindigkeit von 160.000 rpm in humanem Blut sowie Wasser nach. So könnte die transiente Hypoperfusion auch auf eine kapilläre Obstruktion durch kleinste Bläschen zurückgeführt werden.

Als ein weiterer Mechanismus, welcher für das Auftreten der rotablationsbedingten transienten Hypoperfusion verantwortlich sein kann, wird die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten diskutiert.

Die Aktivierung der Thrombozyten im Rahmen der PTRa kann durch die folgenden Faktoren bedingt sein:

Durch die Entfernung des Endothels im Bereich der rotablierten Arterienabschnitte, kommt es zum Verlust der natürlichen antithrombogenen Gefäßauskleidung. Damit geht einerseits der Verlust der im Endothel gebildeten vasodilatorischen Substanzen (NO, Prostazyklin) einher. Andererseits kommt es gleichzeitig zur Exposition von thrombozytenaktivierenden Substanzen wie Kollagen I.

Eine Erhöhung der innerhalb der Flüssigkeit wirksamen Scherkräfte, wie sie für die Fließdynamik in stenosierten Gefäßen angenommen wird, führt an sich schon zu einer Thrombozytenaktivierung und -aggregation [17]. Zusätzlich kann es während der PTRa zu einer durch die Erhöhung der Scherkräfte (Fluid shear stress) bedingten Thrombozytenaktivierung und -aggregation kommen. Die Ursache hierfür kann die kurzfristige Aufhebung der laminaren Strömung durch die Rotation des Bohrkopfes bei gleichzeitiger Vorwärtsbewegung sein.

Sowohl in-vitro als auch in-vivo Untersuchungen bekräftigen die Hypothese, daß die während der PTRa beobachteten Hypoperfusionen durch die Bildung von Thrombozytenaggregaten bedingt sein kann [25,32]. Im peripheren Blut von Patienten konnte nach der PTRa eine erhöhte Anzahl von Thrombozyten-

Monozyten-Komplexen [32], als Zeichen einer Thrombozytenaktivierung, nachgewiesen werden. In-vitro konnten nach Rotation des Bohrkopfes in humanem Blut mit einer Geschwindigkeit von 160.000 rpm Thrombozytenaggregate mit Diametern zwischen 20 und 60 μm nachgewiesen werden. Sowohl die Reduktion der Rotationsgeschwindigkeit (140.000 rpm) als auch die Zugabe von abciximab führte zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Thrombozytenaggregate. Auch Williams et al. [35] wiesen in-vitro die Aktivierung von Thrombozyten und die Bildung von Thrombozytenaggregaten durch Rotation des Bohrkopfes in humanem thrombozytenreichen Plasma bei Rotationsgeschwindigkeiten von 150.000 rpm und 180.000 rpm nach. Durch die Inkubation des Plasmas mit abciximab konnte auch hier eine signifikante Reduktion der Thrombozytenaggregate erreicht werden konnte.

Die vorliegende Arbeit erhärtet als in-vivo Untersuchung die Hypothese, daß die Aktivierung von Thrombozyten und die Bildung von Thrombozytenaggregaten wesentlich an der Entstehung der transienten Minderperfusion während der Rotablation beteiligt ist.

Durch die Blockade der GP IIb/IIIa Rezeptoren wird unabhängig von der Art der Aktivierung der Thrombozyten die Brückenbildung zwischen den Thrombozyten durch die Bindung von Fibrinogen und vWF als gemeinsame Endstrecke gehemmt. Da trotz der Blockade der GP IIb/IIIa Rezeptoren die transiente Hypoperfusion nicht vollständig vermieden werden konnte, muß von weiteren Mechanismen, die an der Entstehung der transienten Hypoperfusion beteiligt sind, ausgegangen werden.

Während der Rotation des Bohrkopfes wurde die Bildung kleinster Bläschen nachgewiesen, aufgrund der kurzen Halbwertszeit dieser Bläschen erscheint es jedoch unwahrscheinlich, daß sie wesentlich zur Entstehung der transienten Hypoperfusion beitragen. Insbesondere die Beobachtungen von Williams et al. [34] lassen einen starken Einfluß der Bläschenbildung während der PTRa auf die koronare Perfusion zweifelhaft erscheinen. Hiernach konnte gezeigt werden, daß

es nach PTRÄ zu regionalen, echokardiographisch nachweisbaren Wandbewegungsstörungen mit einer mittleren Persistenz von 2,5 Stunden kommt, wohingegen sich regionale Wandbewegungsstörungen, bedingt durch totale Okklusion, während der Ballondilatation zwischen den einzelnen Inflationen normalisieren und nach der letzten Inflation für nur 2,7 Minuten persistieren.

4.3 Anstieg myokardialer Enzyme als Ausdruck einer Schädigung des Myokards durch PTRÄ

Eine myokardiale Schädigung mit Leakage der Zellen und konsekutivem Anstieg der myokardialen Enzyme im Serum konnte im Zusammenhang mit der PTRÄ beobachtet werden.

In früheren Studien wurde eine Inzidenz von interventionsbedingten intramuralen Myokardinfarkten zwischen 5,7 % und 22 % beschrieben [4,28,11]. Abdelmeguid et al. beschrieben eine Assoziation von postinterventionell erhöhter CK/CK MB mit erhöhter kardial bedingter Mortalität und Morbidität durch kardial bedingte Krankenhausaufenthalte, Reinterventionen, Bypass Operationen [1].

Als Ursache der myokardialen Schädigung ist die PTRÄ induzierte Hypoperfusion anzusehen. Die Auswertung der Daten der EPIC Studie [14] (7E3 for Prevention of Ischemic Complication Trial), die zur Analyse des Einfluß von abciximab hinsichtlich der Prävention von ischämischen Komplikationen durchgeführt wurde, zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von intramuralen Myokardinfarkten nach direktonaler koronarer Atherektomie (15,4 % unter Placebo versus 4,5 % nach Bolus und Infusion von abciximab über 12 Stunden). Ein vorläufiger Bericht von Braden et al. [2] beschreibt eine ähnliche Reduktion der Inzidenz erhöhter CK-Werte nach PTRÄ durch die Applikation von abciximab.

Übereinstimmend mit den zuvor genannten Studien konnte in der vorliegenden Untersuchung eine diskrete Erhöhung der myokardialen Enzyme bei 20 % (n=9) der Patienten der Gruppe B nachgewiesen werden, während lediglich in 8 % (n=2)

der Fälle der mit abciximab behandelten Patienten (Gruppe A) ein Enzymanstieg zu verzeichnen war. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Sie zeigen jedoch zumindest eine vergleichbare Größenordnung bezüglich der von Braden et al. [2] in einer 326 Patienten umfassenden Untersuchung nachgewiesenen 30 %igen Inzidenz von intramuralen Myokardinfarkten ohne Therapie mit spezifischen Thrombozytenaggregationshemmern und einer signifikanten Reduktion der Inzidenz auf 17 % unter Therapie mit abciximab.

Patienten, bei denen Perfusionsdefekte beobachtet wurden, wiesen häufiger einen Anstieg der kardialen Enzyme auf als Patienten ohne Perfusionsdefekte während der PTRa. Auch konnte bei Patienten mit postinterventionell erhöhten kardialen Enzymen ein signifikant größerer Perfusionsdefekt ($4,2 \pm 2,7$ Regionen versus $2,3 \pm 2,5$ Regionen) nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann die Hypothese vertreten werden, daß die PTRa häufig zu einer transienten regionalen Hypoperfusion führt, daß jedoch nur ein geringer Teil dieser PTRa induzierten Hypoperfusionen eine irreversible Schädigung des Myokards mit konsekutiver Freisetzung myokardialer Enzyme bewirkt. Dementsprechend ist der vorteilhafte Effekt von abciximab auf die myokardiale Perfusion schon an einer kleinen Anzahl von Patienten nachweisbar, während zum Nachweis des positiven Effekts auf das insgesamt seltenere Ereignis der irreversiblen Schädigung im Sinne eines intramuralen Infarktes eine erheblich größere Patientenanzahl untersucht werden müßte.

4.4 Methodenkritik und Schlußfolgerung

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Untersuchung durchgeführt. Die Einteilung der Patienten in die zwei Therapiegruppen erfolgte jedoch nicht randomisiert, sondern konsekutiv. Die Analyse der Patientencharakteristika zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied, insbesondere Patienten- und Läsionscharakteristika, welche in früheren Untersuchungen [1,25,28] mit einem erhöhten

Risiko von interventionsbedingten Komplikationen assoziiert waren, zeigten eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den Therapiegruppen.

Die Angaben in der Literatur zur möglichen Redistribution von Tc-99m Sestamibi sind nicht eindeutig. In früheren Untersuchungen [15,22,27] konnte keine Redistribution bzw. nur eine minimale, klinisch nicht relevante Redistribution nachgewiesen werden, während spätere Untersucher [26,32] über eine geringe, nicht näher definierte Redistribution berichten, welche jedoch bei der Bewertung der Untersuchungsergebnisse beachtet werden sollte.

Da in dieser Untersuchung die Bildakquisition für beide Gruppen in einem Zeitraum zwischen 60 und 90 min nach Injektion des Tracers durchgeführt wurde, kann davon ausgehen werden, daß eine eventuell erfolgte Redistribution von Tc-99m Sestamibi beide Therapiegruppen gleichermaßen betrifft, und somit zu keinem Unterschied im Vergleich der Gruppen miteinander führt, bzw. den Effekt des abciximab im Vergleich der Therapiegruppen nicht beeinflußt. Betrachtet man den Effekt einer möglichen Redistribution auf die, für die einzelnen Gruppen erhobenen, relativen, quantitativen Perfusionswerte, so würde dies, durch Umverteilung des Tracers in Regionen mit initial verminderter Perfusion tendenziell zu einer Unterschätzung der Perfusionsdefekte führen.

In der Untersuchungen von Koch et al. [12] wurde der Einfluß der Interventionscharakteristika auf die transiente Hypoperfusion untersucht. Es zeigte sich ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Gesamtbohrzeit und der Anzahl der Bohrgänge mit dem resultierenden Perfusionsdefekt.

Als eine mögliche Erklärung dieser Zusammenhänge wird eine sehr kurzfristige Beeinträchtigung der Perfusion durch die Rotablation diskutiert. Diese kann in einer maximalen Reduktion der Perfusion bereits während des ersten Bohrganges mit einer nachfolgender Verbesserung bis zur Tracerinjektion am Ende der Intervention bestehen.

Basierend auf den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist eine genauere Angabe zum zeitlichen Verlauf der rotablationsinduzierten Hypoperfusion nicht möglich, da zur Minimierung der Strahlenexposition die Nachuntersuchung erst 48 Stunden nach der Rotablation durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt stellte sich bei allen Patienten eine Normalisierung der Perfusion dar.

Williams et al. [34] dokumentierten in ihrer echokardiographischen Untersuchung über Wandbewegungsstörungen nach Rotablation eine 50 %ige Reduktion der maximalen abnormalen Wandbewegungen nach 17 Minuten und eine Normalisierung nach 153 Minuten. Ausgehend von der Hypothese, daß diese Wandbewegungsstörungen auf die verminderte Perfusion zurückzuführen sind, müßte die Normalisierung der Perfusion der Normalisierung der Wandbewegungsstörungen voraus gehen. Dementsprechend ist das gewählte Kontrollintervall von 48 Stunden deutlich zu lang. Nach dieser Zeitspanne ist in Abwesenheit klinischer Komplikationen von einer Normalisierung der Perfusion, wie in der vorliegenden Untersuchung dokumentiert, auszugehen.

Zusammenfassend können aus der vorliegenden Untersuchung folgende Schlüsse gezogen werden:

Die PTRÄ führt häufig zu einer regionalen Hypoperfusion. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl die Inzidenz und der Schweregrad, als auch das Ausmaß dieser Hypoperfusion durch den periprozeduralen Einsatz des spezifischen Thrombozytenaggregationshemmer abciximab signifikant reduziert wird.

Im Rahmen dieser Hypoperfusionen kommt es bei einem Teil der Patienten, welche im Vergleich größere Perfusionsdefekte aufweisen, zu einer irreversiblen myokardialen Schädigung mit der Freisetzung myokardialer Enzyme.

Um jedoch den positiven Effekt der Applikation von abciximab auf rotablationsbedingte myokardiale Schädigung sowie klinische Endpunkte nachzuweisen, bedarf es einer größeren randomisierten und plazebokontrollierten Untersuchung.

Des weiteren wäre zum besseren Verständnis der, bei der Entstehung der transienten Hypoperfusion involvierten Pathomechanismen, eine genauere Kenntnis des zeitlichen Verlaufes von Nutzen, so daß die Kontrolle der Perfusionssituation nach PTRa in einem kürzeren Zeitabstand erfolgen sollte.

Die Beobachtung, daß die periinterventionelle Applikation von abciximab zu einer Reduktion der transienten, rotationsbedingten Hypoperfusion führt, unterstützt die Hypothese, daß die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten bei der Entstehung der transienten rotationsbedingten Hypoperfusion einen vorrangigen Pathomechanismus darstellt.

4.5 Klinische Bedeutung

Die myokardiale Hypoperfusion während der PTRa kann zu einer myokardialen Dysfunktion mit transienten Wandbewegungsstörungen führen. Bei Patienten, welche aufgrund einer bereits vor Intervention bestehenden Einschränkung der linksventrikulären Funktion ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von interventionsbedingten Komplikationen besteht, kann eine weitere Reduktion der systolischen linksventrikulären Funktion, ausgelöst durch Hypoperfusion und resultierende Wandbewegungsstörungen, zur hämodynamischen Instabilität bis hin zum kardiogenen Schock führen. Eine selektive periinterventionelle Applikation von GP IIb/IIIa Antagonisten bei diesen Hochrisikopatienten könnte den möglichen adversen Effekt der PTRa selbst reduzieren. Eine andere Möglichkeit, um das Risiko einer eventuellen hämodynamischen Instabilität während der PTRa zu verringern, besteht in dem prophylaktischen Einsatz einer intraaortalen Ballon-Gegenpulsation [20].

Sowohl Abdelmeguid et al. [1] als auch die EPIC Studie [14,30] dokumentieren eine schlechtere Langzeitprognose nach geringfügiger Erhöhung der CK im Rahmen von klinisch und angiographisch erfolgreichen Interventionen. Die Ursache hierfür ist noch unklar. Durch die perinterventionelle Applikation von abciximab kann die transiente myokardiale Ischämie sowie die Inzidenz und das

Ausmaß von CK Erhöhungen post interventionem reduziert werden, so daß ein positiver Einfluß auf die Langzeitprognose denkbar ist.

5. Literaturverzeichnis

[1] Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL et al.

Significance of mild transient release of creatin kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions

Circulation 1996; 94: 1528-36

[2] Braden GA, Love WM, Applegate RJ et al.

Abciximab decrease the incidence and magnitude of non-Q-wave myocardial infarction associated with rotational atherectomy (abstract)

J Am Coll Cardiol 1998; 31: 237A

[3] Chesebro JH, Knatterud GL, Roberts R et al.

Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge

Circulation 1987;76: 142-154

[4] Ellis SG, Popma JJ, Buchbinder M et al.

Relation of clinical presentation, stenosis morphology and operator technique to the procedural results of rotational atherectomy and rotational atherectomy facilitated angioplasty

Circulation 1994, 89: 882-892

[5] Farb A, Roberts DK, Pichard AD et al.

Coronary artery morphologic features after coronary rotational atherectomy: insights into mechanisms of lumen enlargement and embolization

Am Heart J 1995; 129: 1058-67

[6] Friedman HZ, Elliot MA, Gottlieb G et al.

Mechanical rotational atherectomy: the effects of microparticle embolization on myocardial blood flow and function

J Interv Cardiol 1989; 2: 77-83

[7] Hansen DD, Auth DC, Hall et al.

Rotational endarterectomy in normal canine coronary arteries: preliminary report
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1073-7

[8] Hansen DD, Auth DC, Vracko R et al.

Rotational atherectomy in atherosclerotic rabbit arteries
J Am Coll Cardiol 1994; Jun; 31 (6): 559-64 ABSTRACT H J 1988; 115:160-5

[9] Jordan RE, Mascelli MA, Nakada MT, Weismann HF.

Pharmacology and clinical development of abciximab
In: New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis. New York :-marcel Dekker,1997: 291-313

[10] Katus HA, Looser S, Hallermeyer K et al.

Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin t
Clin Chem 1992; 38: 386-93

[11] Khurana S, Sykes E, Mason D et al.

Coronary angioplasty and rotational atherectomy trial(CARAT): a substudy of troponin I and non-Q-wave myocardial infarction after procedure success (Abstract)
J Am Coll Cardiol 1996; 26: 335A

[12] Koch KC, Kleinhans E, Klues HG et al.

Quantitative assessment of transient regional ischemia during Rotational atherectomy
J Nucl Med 1998; 39: 402-408

[13] Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD et al.

Sequential intravascular ultrasound characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1024-32

[14] Lefkovits J, Blankenship JC et al.

Increased risk of myocardial non-Q-wave infarction after DA is platelet dependent:
Evidence from the EPIC trial
J Am Coll Cardiol 1996; 28: 849-55

[15] Mckusik KA, Bellar G, Berman D, Boucher D, Camin L et al.

Initial clinical results with Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile
J Am Coll Cardiol 1987; 9: 28 A

[16] Mintz GS, Potkin BN, Keren G et al.

Intravascular ultrasound evaluation of the effect of rotational atherectomy in
obstructive atherosclerotic coronary artery disease
Circulation 1992; 86: 1383-93

[17] Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA et al.

Involvement of large plasma von Willebrandt Faktor multimers and unusually large
vWF derived from endothelial cells in shear induced platelet aggregation
J Clin Invest 1986; 78: 1456-1461

[18] Myler RK, Shaw RE, Stertz SH et al.

Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis
J Am Coll Cardiol 1992; 80: 1277-86

[19] Neumeier D, Prellwitz W, Würzburg U et al.

Determination of creatine kinase isoenzym MB activity using immunological
inhibition of creatine kinase M subunit activity
Clin Chem Acta 1976; 73: 445-51

[20] O Murch B, Foreman RD, Shaw RE et al.

Role of intraaortic balloon pump counterpulsation in high risk coronary rotational
atherectomy
J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1270-5

[21] O Neill WW.

Mechanical Rotational Atherectomy

Am J Cardiol 1992; 69: 12-18

[22] Okada RD, Glover DK, Williams SJ, Gaffney TB.

Myocardial kinetics of technetium 99m hexakis 2 methoxy-2methylpropyl-isonitrile

Circulation 1988; 44: 492-498

[23] Reifart N, Vandormael M et al.

Randomized Comparison of Angioplasty of Complex Coronary Lesions at a single center

Circulation 1997; 96: 91-98

[24] Reisman M, Speck S, Petersen JL et al.

The impact of Reopro or lower speeds on platelet aggregation during rotational atherectomy(abstract)

J Am Coll Cardiol 1998; 31: 455A-6A

[25] Reisman M, Harms V et al.

Comparison of early and recent results with rotational atherectomy

J Am Coll Cardiol 1997; 29: 353-7

[26] Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC et al.

Redistribution of 99mTC-sestamibi and 201 Tl in presence of a severe coronary artery stenosis

Circulation 1994 May; 89 (5): 2332-41

[27] Stirner H, Buell U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W.

Myocardial kinetics of 99 Tcm hexakis-2-methoxy-isobutyl-isonitril in patients with coronary heart disease: a comparative study versus 201 Tl with SPECT

Nucl Med Commun 1988 Jan; 9(1): 15-23

[28] Tierstein PS, Warth DC, Najmul H et al.

High speed rotational coronary atherectomy for patients with diffuse coronary artery disease

J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1694-1701

[29] Topol EJ, Byzova TV, Plow EF.

Platelet GP IIb/ IIIa blockers

Lancet 1999; 353: 227-31

[30] Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF et al.

Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta 3 with percutaneous coronary intervention. EPIC Investor Group. Evaluation of platelet IIbIIIa inhibition for prevention of ischemic complication

JAMA 1997; 278: 479-884

[31] Toyama T, Nishimura T, Shimongata T, Ishida Y, Nonogi H, Haze K.

Myokardial washout of 99mTc-hexakis-2-methoxy isobutyk isonitrile at exercise myocardila scintigraphy in patients with ischemic heart disease

Kaku Igaku 1994 ; Jun;31 (6): 559-64 ABSTRACT

[32] Treuth MG, Simon SI, He ZX et al.

Rotational atherctomy increases circulating platelet-monocyte complexes (abstract)

J Am Coll Cardiol 1998; 31: 456 A

[33] Warth DC, Leon MB, Buchbinder M.

Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6 month angiographic follow-up in 709 patients.

J Am Coll Cardiol 1994; 24: 641-648

[34] Williams MJA, Dow CJ, Newell JB et al.

Prevalence and timing of regional myocardial dysfunction after rotational coronary atherectomy

J Am Coll Cardiol 1996; 28: 861-9

[35] Williams MS, Collier BS, Väänänen HJ et al.

Activation of platelets in platelet-rich plasma by rotation is speed dependent and can be inhibited by abciximab (c7E3 Fab;Reopro)

Circulation 1998; 98: 742-8

[36] Zotz RJ, Erbel R, Philipp A et al.

High-speed rotational angioplasty induced echo contrast in vivo and in vitro optical analysis

J Am Coll Cardiol 1992; 26: 98-109

6. Legende

Abbildungen

Abbildung 1: zeitlicher Ablauf	6
Abbildung 2: Zielscheibe zur quantitativen Analyse der Perfusion mittels SPECT 9	
Abbildung 3: Zielscheibe und SPECT Darstellung	27

Tabellen

Tabelle 1: Kriterien zur Klassifikation koronarer Stenosen gemäß AHA/ACC	5
Tabelle 2: Prävalenz kardiovaskuläre Risikofaktoren (in %).....	17
Tabelle 3: Lokalisation der Zielläsion als prozentualer Anteil der gesamten Zielläsionen.....	18
Tabelle 4: Verteilung der Läsionstypen in den Patientengruppen (in %).....	19
Tabelle 5: Häufigkeit kardialer Ereignisse, Interventionen und linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Rotablation	20
Tabelle 6: Pharmakologische Therapie vor Intervention	20
Tabelle 7: Interventionsparameter.....	22
Tabelle 8: Angiographische Auswertung der Zielläsion.....	23

Diagramme

Diagramm 1: Inzidenz der Minderperfusion.....	24
Diagramm 2: Anzahl der minderperfundierten Regionen	25
Diagramm 3: Perfusionsänderung in der Region mit der maximalen Änderung	26
Diagramm 4: Differenz der Perfusionsänderung vor/unter Rotablation	26

Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACVB	aorto coronarer Venen-Bypass
AHA	American Heart Association
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DCA	Directional Atherectomy
ELCA	Excimer Laser Coronary Atherectomy
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
KHK	koronare Herzkrankheit
MLD	minimal luminal diameter
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
PTRA	percutaneous transluminal rotational angioplasty atherectomy
RCA	right coronary artery
RCX	ramus circumflexus
RIVA	ramus interventricularis anterior
SPECT	Single Photonen Emission Computertomographie

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Susanne Ninnemann

Geburtsdatum: 13.05.1973

Geburtsort: Rheydt

Familienstand: ledig

SCHULBILDUNG

1979-1983 Grundschule Sandheide, Erkrath

1983-1992 Gymnasium Hochdahl, Erkrath

STUDIUM

10/1992-02/1996 Johannes Gutenberg Universität Mainz, Fachbereich Medizin

10/1994 Ärztliche Vorprüfung

10/1995 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02/1996-12/1998 RWTH Aachen, Fachbereich Medizin

10/1997 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/1998 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUF

01/1999-06/2000 Ärztin im Praktikum, St. Josef Krankenhaus Haan,
Innere Abteilung

seit 07/2000 Assistenzärztin, St. Josef Krankenhaus Haan, Innere Abteilung

Düsseldorf, den 9. März 2002

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. vom Dahl für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine hilfreiche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. K. C. Koch bedanke ich mich für die Betreuung und Anleitung in der Phase der Datenerhebung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. E. Kleinhans für die ausführliche Darlegung und Erläuterung der nuklearmedizinischen Untersuchungsergebnisse.

Herrn Dipl. Ing. J. P. Schwencke danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und deren Darstellung, vor allem aber für die kontinuierliche Motivation.

Für fortwährende Gesprächsbereitschaft und Geduld danke ich denen, die mich in dieser Zeit begleitet haben.