

# Untersuchung der In-Stent-Restenose bei CYPHER™Stent mit angiographischen und sonographischen Methoden

Christopher Hansi



Aus der Medizinischen Poliklinik - Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

# Untersuchung der In-Stent-Restenose bei CYPHER™Stent mit angiographischen und sonographischen Methoden

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

Vorgelegt von  
Christopher Hansi

aus  
Ulm/Donau

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. V. Klauss
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Chr. Kupatt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. A. König
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	19.10.2006

# Gliederung

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.2	Neointimabildung	9
<b>2</b>	<b>Untersuchungsmethoden</b>	<b>10</b>
2.1	Aufbau und Funktion des Sirolimus Stent	10
2.1.1	Aufbau des Sirolimus Stent	10
2.1.2	Sirolimus (Rapamycin/ Rapamune®)	11
2.1.2.1	Entwicklung	11
2.1.2.2	chemische Grundlagen	11
2.1.2.3	Wirkweise	12
2.2	Quantitative Koronare Angiographie (QCA) und Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	13
2.2.1	Quantitative Koronarangiographie (QCA)	13
2.2.1.1	Methode und Durchführung	13
2.2.1.2	Auswertung	13
2.2.1.3	Angiographische Parameter	13
2.2.2	Intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS)	14
2.2.2.1	Intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem	15
2.2.2.2	Durchführung der Untersuchung	15
2.2.2.3	Auswertung	16
2.2.2.4	Quantitative Messungen	17
2.2.2.5	Sonographische Parameter	19
2.2.2.6	Nomenklatur der Messwerte	20
2.2.3	Aufbau der Messungen und Messwerte	21
2.2.4	Statistische Analyse und Methoden	22
2.2.5	Läsionstypisierung	22
2.2.6	Definition der Restenose	22
2.2.7	Definition des Ortes der Restenose	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Auswertung	23
3.1.1	QCA-Daten	23
3.1.2	IVUS-Daten	23
3.2	Reproduzierbarkeit der Messungen	23

3.2.1	QCA-Messungen	23
3.2.2	IVUS-Messungen	23
3.3	Patienten und klinische Daten	24
3.3.1	Läsionscharakteristika	26
3.4	Quantitative Untersuchungen bei Sirolimus Stent	26
3.4.1	Quantitative Baselineuntersuchung bei Sirolimus Stent	27
3.4.1.1	Angiographische Daten	27
3.4.1.1.1	Läsionsparameter	27
3.4.1.1.2	Prozedurale Parameter	27
3.4.1.1.3	Lumenparameter	28
3.4.1.1.4	Gefäßreferenzen	29
3.4.1.2	Sonographische Daten	29
3.4.1.2.1	Stentbereich	30
3.4.1.2.2	Gefäßreferenzen	30
3.4.1.2.3	Plaqueflächen	30
3.4.2	Quantitative Untersuchung der seriellen Daten bei Sirolimus Stent	31
3.4.2.1	Angiographische Daten	31
3.4.2.1.1	Lumenparameter	31
3.4.2.1.2	Gefäßreferenzen	32
3.4.2.2	Sonographische Daten	32
3.4.2.2.1	Stentbereich	32
3.4.2.2.2	Gefäßreferenzen	34
3.4.2.2.3	Graphische Darstellung der sonographischen Daten	35
3.5	Subgruppen-Analyse	35
3.5.1	Risikofaktor ISR	36
3.5.1.1	Angiographische Daten	36
3.5.1.2	Sonographische Daten	37
3.5.2	Risikofaktor Diabetes mellitus	38
3.5.2.1	Angiographische Daten	38
3.5.2.2	Sonographische Daten	39
3.5.3	Graphische Analyse der Neointima in den einzelnen Subgruppen	40
3.5.4	Risikofaktor Mehrgefäßerkrankung	40
3.5.4.1	Angiographische Daten	40
3.5.4.2	Sonographische Daten	41
3.5.5	Gefäßspezifische Analyse (LAD vs. RCA)	41
3.5.5.1	Angiographische Daten	41

3.5.5.2	Sonographische Daten	43
3.6	Klinischer Verlauf nach Stentimplantation	43
3.6.1	Verlaufskontrolle nach 6 Monaten	43
3.6.2	Verlaufskontrolle bei ISR im Sirolimus Stent	44
3.6.2.1	ISR im proximalen Bereich des Stent	45
3.6.2.2	ISR im distalen Bereich des Stents	46
3.6.2.3	ISR zwischen zwei Stents (GAP)	47
3.6.2.4	ISR distal nahe des Sirolimus Stent	48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1	Klinisches Kollektiv	49
4.2	Klinischer Verlauf der Restenosen	50
4.3	Angiographische Daten	50
4.4	Sonographische Daten	53
4.5	Limitationen	57
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
5.1	Untersuchungsziel	57
5.2	Methoden	58
5.3	Ergebnisse	58
5.4	Schlussfolgerung	59
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>70</b>
7.1	Tabellen	70
7.1.1	Angiographische Daten	70
7.1.2	Angiographische Daten der Subgruppen-Analyse	71
7.1.3	Sonographische Daten	75
7.1.4	Sonographische Daten der Subgruppen-Analyse	78
7.2	Klassifizierungen	83
7.2.1	DeNovo-Läsionstypisierung	83
7.2.2	ISR-Läsionstypisierung	84
7.2.3	Schweregradeinteilung der Anginasymptomatik nach CSS	84
7.2.4	Indikation einer PTCA	85
7.2.5	Einteilung der Koronarsegmente	85
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>86</b>

## 1 Einleitung

Die aortokoronare Bypassoperation war bis 1977 die einzig mögliche Methode, um bei koronaren Herzkrankheiten eine Revaskularisation verengter Herzkranzgefäße zu erreichen<sup>78</sup>. Im Jahre 1977 gelang es erstmals, eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit Hilfe eines kathetergeführten Ballons durchzuführen<sup>23</sup>.

Zu Beginn stellten Gefäßdissektionen, akute post-prozedurale Okklusionen sowie im Langzeitverlauf hohe Restenoseraten eine Komplikation dieses Eingriffs dar<sup>13,16,18</sup>. Daraufhin entwickelte man als Verbesserung dieser Therapiemöglichkeit eine mechanische Gefäßstütze (Stent) zur Stabilisierung der aufgedehnten Stenose<sup>20,21,65</sup>. Als Indikationen hierfür galten akute oder drohende Gefäßverschlüsse nach PTCA, Dissektionen<sup>7,67,73</sup>, Revaskularisierungen von Stenosen in aortokoronaren Venenbypässen (ACVB) sowie Restenosen in nativen Herzkranzgefäßen<sup>26,38,80</sup>.

Aber selbst mit dieser Methode wird die Gefahr eines In-stentrezidivs (ISR) je nach Anzahl von Risikofaktoren und dem Vorhandensein von bestimmten Läsionscharakteristika wie kleinen Gefäßdurchmessern, langen Läsionen oder Bifurkationsläsionen immer noch mit 20-40%<sup>1,40</sup> teils sogar mit 30-80% beziffert<sup>44</sup>. Die Ursache der hohen Restenoserate nach Stentimplantation ist auf Neointimabildung im Gefäß<sup>32,42</sup> zurückzuführen. Dieser Proliferationsvorgang wird im Abschnitt 1.2 gesondert aufgeführt.

Mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) kann eine genauere und umfassendere Berechnung der Stent- und Gefäßdimensionen koronarer Arterien sowie eine genauere morphologische Diagnostik der Gefäßwand erfolgen<sup>64</sup>. Auch die Stentimplantation selbst konnte durch Optimierung der Stentexpansion mit Hilfe des IVUS verbessert werden<sup>14,45,50</sup>, da sich im Ultraschall während oder nach Implantation häufig eine Minderexpansion des Stent oder eine nicht optimale Stentpositionierung zeigte<sup>11,49,51</sup>.

Als effektive Therapie eines ISR wurde bisher die intrakoronare Brachytherapie durchgeführt. Studien belegten, dass dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Restenose um 40-70% gesenkt werden konnte<sup>39,77,79</sup>. Es traten jedoch auch einige Nebenwirkungen auf, die insbesondere mit IVUS analysiert werden konnten. Sie sind charakterisiert durch Wiederverengung an den Stenträndern (edge effect) oder spät auftretende Stent-Malapposition mit zunehmender Freilegung der Stentstreben, die im IVUS als echoarme Segmente außerhalb der Stentstreben sichtbar wird (sog. „black holes“)<sup>46</sup>.

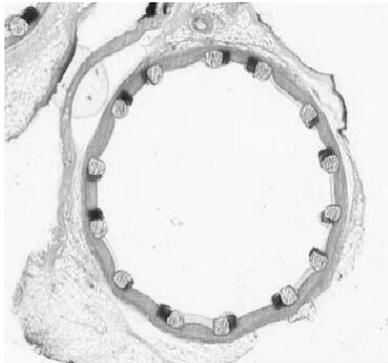
Eine neue Entwicklung stellt der medikamentenbeschichtete Stent dar, von dem man sich eine weitere Reduzierung der ISR-Rate erhofft. Der in dieser Studie verwendete Stenttyp ist mit Sirolimus beschichtet. Seit seiner Einführung hat dieser Stenttyp schon in mehreren Studien<sup>10,12,52</sup> seine Effektivität bei der Therapie verengter Herzkranzgefäße bewiesen, was auf eine sehr geringe Neointimabildung zurückzuführen war. Vor allem bei Hochrisikopatienten (Diabetiker<sup>3,27</sup>/ISR-Läsionen<sup>29,53,54</sup>) zeigt der Sirolimus Stent signifikant bessere Resultate bzgl. der Neointimabildung und Rezidivquote im Vergleich zu einem herkömmlichen unbeschichteten Stent<sup>41,62</sup>.

In dieser Studie wurden koronare Angiographie und intravaskulärer Ultraschall verwendet, um die In-Stent Restenose nach Sirolimus-Stentimplantation in De-Novo Läsionen und ISR-Läsionen zu analysieren. Die sonographischen Messungen mit IVUS<sup>6,25,61</sup> ermöglichen in Ergänzung zur koronaren Angiographie<sup>72</sup> eine genauere Untersuchung der Gefäßmorphologie.

### **Aufgabenstellungen**

- Quantitative Untersuchung angiographischer und sonographischer Parameter im Langzeitverlauf sowohl im Stentbereich als auch in den Gefäßreferenzen nach Sirolimus Stentimplantation in De-Novo und ISR-Läsionen
- Angiographische und sonographische Subgruppenanalyse
- Klinische Darstellung des Langzeitverlaufs bei Sirolimus Stentimplantation

## 1.1 Neointimabildung/ Remodelling

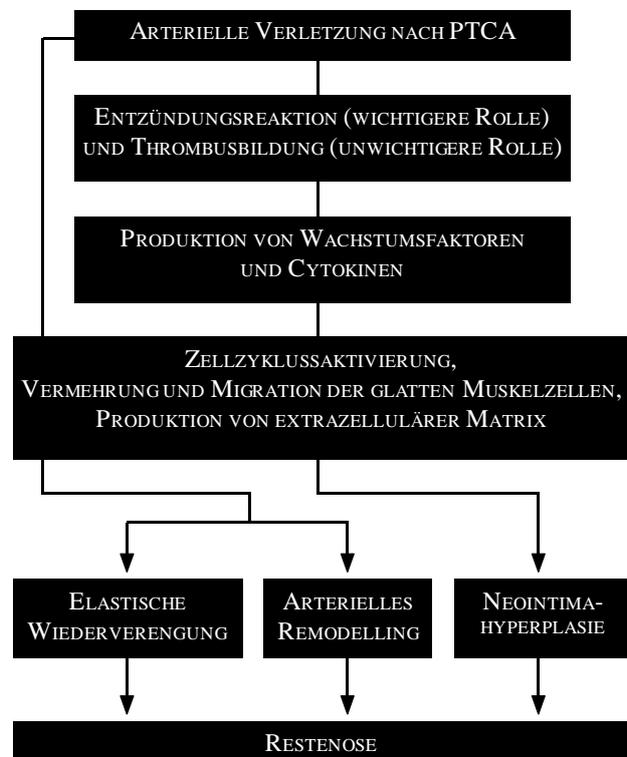


**Abb.1:** Eingangsuntersuchung



**Abb. 2:** Kontrolluntersuchung

Die Ursache der Neointimabildung liegt in einem multifaktoriellen Vorgang, bei dem durch die Stentimplantation in einem schon vorgeschädigten Gefäß eine akute Verletzung hervorgerufen wird, die eine Entzündungsreaktion mit Zellmigration/ Zellproliferation von glatten Muskelzellen sowie eine Produktion von extrazellulärer Matrix zur Folge hat, was zu einem erneuten Verschluss des Gefäßes führen kann (siehe Abb.1-3). Dabei scheint nicht die Proliferation der glatten Muskelzellen, sondern die vermehrte Bildung von extrazellulärer Matrix die entscheidende Rolle im Restenosevorgang zu spielen<sup>24,68</sup>. Auch außerhalb um den Stent herum kann es zu Veränderungen in der Wandstruktur kommen, bekannt als positives/ negatives Remodelling (=Zunahme/ Abnahme des Gefäßquerschnitts). Positives Remodelling ist ein Kompensationsmechanismus des Gefäßes bei koronarer Herzerkrankung<sup>22</sup>, während negatives Remodelling v.a. bei intrakoronarer Brachytherapie durch vermehrten Zelluntergang beobachtet wurde<sup>46</sup>. Beide Vorgänge werden in dieser Arbeit analysiert.



**Abb. 3**  
Pathophysiologie der Restenose

2.1 Aufbau und Funktion des Sirolimus Stent

2.1.1 Aufbau des Sirolimus Stent

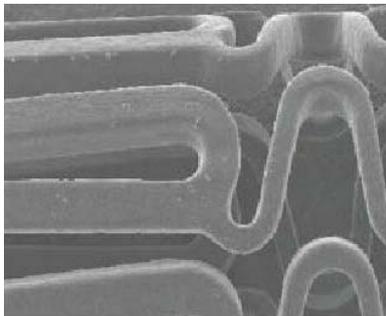


Abb. 4: Sirolimusbeschichtete Stentstreben

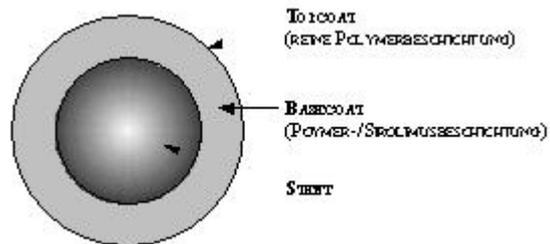


Abb. 5: Schematischer Aufbau eines Sirolimus Stent

Bei dem Sirolimus Stent (Cordis Corporation, Miami, Florida) handelt es sich um einen ballonexpandierenden, intrakoronaren Stent (Grundgerüst: Bx Velocity Stent) aus 316L Edelstahl, vormontiert auf dem Ballon eines Implantationssystems. Er ist in Längen von 8-33 mm und Durchmessern von 2,25-5,00 mm erhältlich und besitzt eine Polymerbeschichtung, die Sirolimus (Rapamycin oder Rapamune®) beinhaltet (= Basecoat) und über die Zeit an das umliegende Gewebe abgegeben wird (s. Abb.5). Überzogen wird diese Schicht von einer weiteren Schicht (= Topcoat), bestehend aus reinem Polymer ohne Sirolimus, welche eine Diffusionsbarriere darstellt und dafür sorgt, dass ca. 50% des lipidlöslichen Sirolimus in der ersten Woche, 80% im ersten Monat und 100% innerhalb der ersten 3 Monate nach Stentimplantation freigesetzt wird (s. Abb. 5/ Abb. 6).

In dieser Studie wurden nur Durchmesser von 2,5 mm, 2,75 mm oder 3,00 mm verwendet.

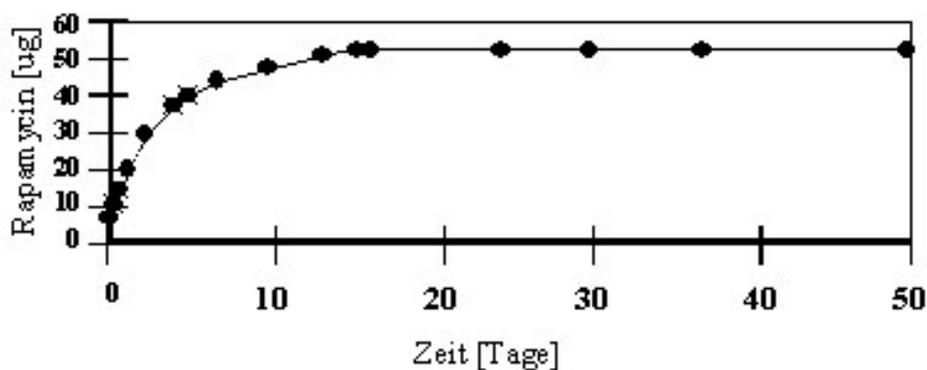


Abb. 6: Rapamycinabgabe eines beschichteten Stent (initiale Beschichtung: ~175µg/ Beschichtung nach 50 Tagen: ~120µg)

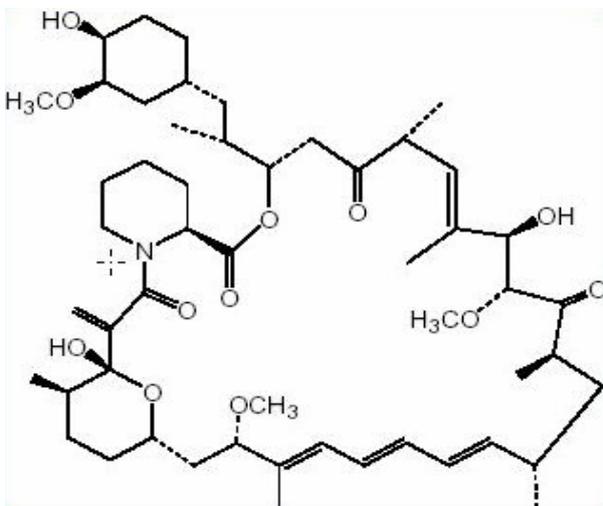
## 2.1.2 Sirolimus (Rapamycin/ Rapamune®)

### 2.1.2.1 Entwicklung

Sirolimus wurde 1975 von Wissenschaftlern (Wyeth) auf den Osterinseln (Rapa Nui) durch die Entnahme und spätere Testung von Bodenproben entdeckt<sup>5,43,63</sup>. Man identifizierte antifungale und entzündungshemmende Eigenschaften der Substanz<sup>5,43,63</sup>. Die chemische Strukturformel wurde entziffert und die immunsupprimierende Wirkung erfolgreich an Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen bei Tieren getestet. Klinisch wurde Sirolimus das erste Mal 1995 bei Patienten nach Nierentransplantation eingesetzt<sup>70</sup>. Die Zulassung (Rapamune®) als Medikament zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation wurde von der FDA (Food and Drug Administration) 1999 und von der EMA (European Medicines Evaluation Agency) 2001 erteilt. Zusätzlich zeigte sich, dass Sirolimus erfolgreich die Proliferation und die Migration von glatten Muskelzellen hemmt, worauf sirolimusbeschichtete Stents (SES) in koronaren Läsionen eingesetzt wurden und sich dabei ein gutes postinterventionelles Langzeitergebnis mit geringer Neointimabildung zeigte<sup>48,52</sup>.

### 2.1.2.2 Chemische Grundlagen

Sirolimus ist ein von *Streptomyces hygroscopicus* produziertes makrozyklisches Lacton. Die Summenformel von Sirolimus lautet C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> und sein Molekulargewicht beträgt 914,2. Die chemische Strukturformel ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb.7** Strukturformel Sirolimus (Rapamycin)

### 2.1.2.3 Wirkweise

Bei Rapamune® (Sirolimus) handelt es sich um einen immunsuppressiven und wachstumshemmenden Wirkstoff. Die Wirkweise basiert auf der Bindung von Rapamycin an ein cytosolisches Signalübermittlungsprotein namens TOR (Target of Rapamycin), dessen Funktion dadurch blockiert wird. Diese Ausschaltung von TOR wiederum unterdrückt Wachstumsfaktoren und die cytokingesteuerte T-Zellvermehrung durch Hemmung des Zellzyklus von der G1- zur S-Phase. TOR stellt eine Kinase mit Schlüsselfunktion dar, dessen Hemmung weitreichende Konsequenzen hat:

1. die Translation von bestimmten mRNAs wird gehemmt, die Proteine kodieren, die für das Voranschreiten im Zellzyklus essentiell sind.
2. die IL-2-induzierte Transkription des „Proliferating cell nuclear antigen“ (PCNA) wird gehemmt, welches für die DNA-Replikation essentiell ist.
3. die Kinaseaktivität des cdk4/ cyclin D- bzw. cdk2/ cyclin E-Komplexes wird gehemmt, die für das Voranschreiten im Zellzyklus essentiell ist.
4. die Cd28-verstärkte Hochregulation von IL-2 Transkription in T-Zellen wird blockiert.

Die unter 1-3 aufgeführten Punkte werden als die relevanten Wirkmechanismen zur Verhinderung der Neointimahyperplasie angesehen. Die immunsuppressive Wirkung spielt hierbei eine nur untergeordnete Wirkung.

## **2.2 Quantitative Koronare Angiographie (QCA) und Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)**

### **2.2.1 Quantitative Koronarangiographie**

#### **2.2.1.1 Methode und Durchführung**

Die Methode der Koronarangiographie findet Anwendung in der Vermessung angiographischer Gefäßsegmente in Bezug auf Längen und Durchmesser. Sie ist eine etablierte wissenschaftliche Methode zur Analyse der einzelnen quantitativen Parameter während und nach der Stentimplantation sowie auch im Langzeitverlauf<sup>15,75</sup>.

Dafür benötigt man eine Darstellung der Herzkranzgefäße unter Durchleuchtung in zwei Ebenen lateral (left anterior oblique; LAO) und frontal (right anterior oblique; RAO).

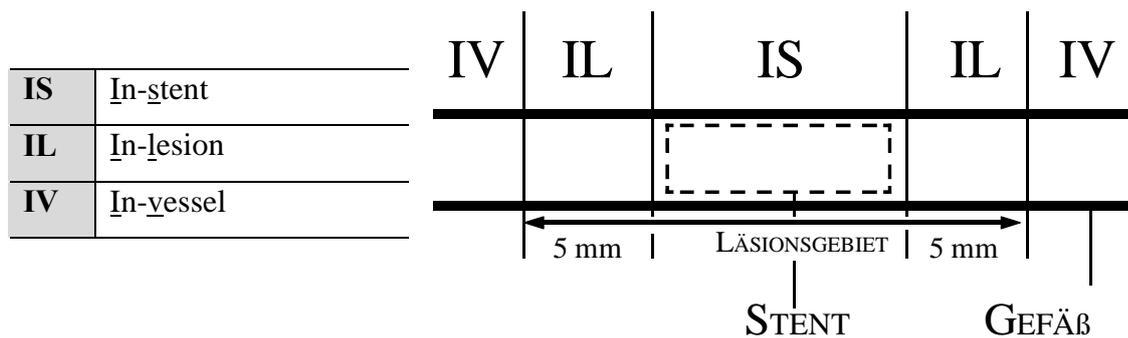
Aus der digitalen angiographischen Untersuchungsaufzeichnung wurden mit dem Programm Marvin DICOM Viewer für Windows einzelne Bilder der zu untersuchenden Herzzyklen erzeugt. Mithilfe eines computergestützten Datenanalyseprogramms (QCA for Windows, Pie Medical Imaging) erfolgte die manuelle Festlegung eines Anfangs- und eines Endpunktes jeweils proximal bzw. distal der Läsion in dem zu untersuchenden Herzkranzgefäß. In dem gerade festgelegten Segment wurde automatisch eine Linie ermittelt, und es kam zur Konturerfassung. Nun war eine quantitative Analyse von Gefäßdurchmesser, Läsionslänge und Stenose der zu untersuchenden Koronararterie möglich.

#### **2.2.1.2 Auswertung**

Zum einen wurde die quantitative Koronarangiographie on-line zur Führung der Stentimplantation (Anpassung des Durchmessers des Stent bzw. des Dilatationsballons an die Gefäßreferenz), zum anderen off-line zur darauf folgenden Auswertung der digitalisierten Angiogramme verwendet.

Um die Analysewerte vor bzw. nach Stentimplantation und bei der Kontrolluntersuchung besser vergleichen zu können, wurden nur überlagerungsfreie, kontrastmittelgefüllte, enddiastolische Gefäßdarstellungen verwendet. Zudem wurden für sämtliche Messungen (vor, nach Stentimplantation, Kontrolluntersuchung) immer dieselben Stent- und Gefäßsegmente zur Analyse herangezogen, und es wurde darauf geachtet, dass die Projektionen der Angiogramme bei Stentimplantation und Kontrolluntersuchung übereinstimmen.

Folgende Parameter wurden als Mittelwerte innerhalb der jeweiligen Segmente bestimmt: Minimaler Lumendurchmesser (MLD) im Stent (IS) und im Läsionsgebiet (IL) zur Erfassung von Veränderungen in der direkten Umgebung des Stent (zusätzlich 5 mm proximal und distal des Stentsegments) sowie Lumendurchmesser der proximalen und distalen Gefäßreferenz. Die Diameterstenose (sowohl IS als auch IL) wurde mithilfe der proximalen und distalen Gefäßreferenz berechnet. Aus diesen Werten ergaben sich dann weitere Parameter s. Kap. 2.2.1.3, wobei hierfür der MLD IS verwendet wurde.



**Abb. 8** Lokalisation der ISR

### 2.2.1.3 Angiographische Parameter

- 1.) **Minimaler luminaler Durchmesser (MLD):** In der Läsion vor/ nach Stentimplantation, bei Kontrolle im Stentbereich (IS) und im Läsionsgebiet (IL)
- 2.) **Läsionslänge** vor Stentimplantation
- 3.) **Referenzdurchmesser** proximal und distal der Läsion vor, nach Stentimplantation und bei Kontrolle
- 4.) **Stent/ Gefäß Ratio:** Verhältnis des Nenndurchmessers des Stent zur mittleren Gefäßreferenz (Mittelwert aus proximaler und distaler Gefäßreferenz) vor Stentimplantation
- 5.) - **Lumengewinn:** Zuwachs des MLD nach Stentimplantation (MLD nach Stentimplantation minus MLD vor Stentimplantation)
  - **Relativer Lumengewinn:** Akuter Lumengewinn im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz vor Implantation
  - **Netto Lumengewinn:** (MLD Kontrolle minus MLD vor Implantation), Lumengewinn nach mechanischer sowie post-prozeduraler Umformung im Langzeitverlauf

## 6.) **Lumenverlust**

- **Lumenverlust:** (MLD nach Stentimplantation minus MLD bei Kontrolle)
- **Relativer Lumenverlust:** Lumenverlust im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz (MLD nach Stentimplantation minus MLD Kontrolle/ mittlere Gefäßreferenz vor Stentimplantation)

## 7.) **Stenose**

- **Diameterstenose**  $[1 - (\text{MLD} / \text{mittlerer Referenzgefäßdurchmesser})] \times 100\%$  vor Stentimplantation,
- **Diameterstenose** nach Stentimplantation (**Residualstenose**), sowie bei Kontrolle.

## 8.) **Ballondurchmesser**

- **Maximaler Ballondurchmesser:** bei Stentimplantation (Die Messung erfolgt am Ort der Läsion)
- **Gemessenes Verhältnis von Ballon zu Arterie:** Erreichter Ballondurchmesser im Verhältnis zur mittleren Gefäßreferenz vor Stentimplantation

## 9.) **Oversizing absolut:** Nenndurchmesser des Stent minus mittlerer Durchmesser der Gefäßreferenzen

**Oversizing relativ:** Nenndurchmesser des Stent/ mittlerer Durchmesser der Gefäßreferenzen

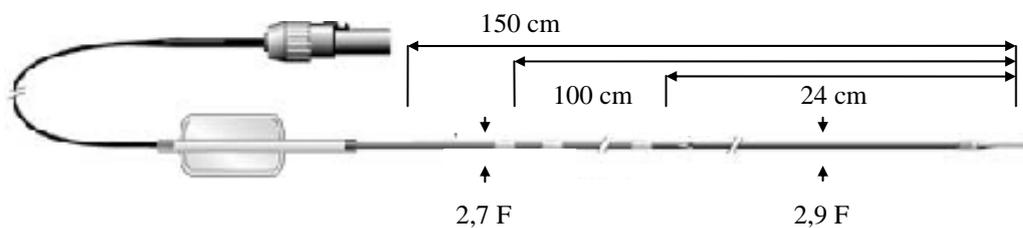
## 2.2.2 Intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS)

### 2.2.2.1 Intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem

In diesen Untersuchungen wurde ein Ultraschallbildgebungssystem verwendet (Ultracross™, Boston Scientific, Scimed, Maple Grove, USA), welches aus einem Teleskopkatheter mit einem Schaftdurchmesser von 2,9 Fr besteht (s. Abb. 9). Dieser Katheter besitzt am distalen Ende ein schalldurchlässiges Teleskopinnenteil (Länge: 15cm), welches während der Katheterplatzierung den Führungsdraht und nach dessen Rückzug während der Bildgebung die Bildgebungseinheit in sich aufnimmt. Die Bildgebungseinheit ist mit einer flexiblen Antriebswelle mit einem 30 MHz-Schallkopf (Transducer) am distalen Ende ausgestattet, die während der gesamten Bilddarstellungsphase mit einer Geschwindigkeit von 1800 Umdrehungen/Min. rotiert und währenddessen Ultraschallwellen aussendet. Dadurch wird die gesamte Innenoberfläche des Gefäßes abgetastet.

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

**Abb. 9** IVUS-Katheter

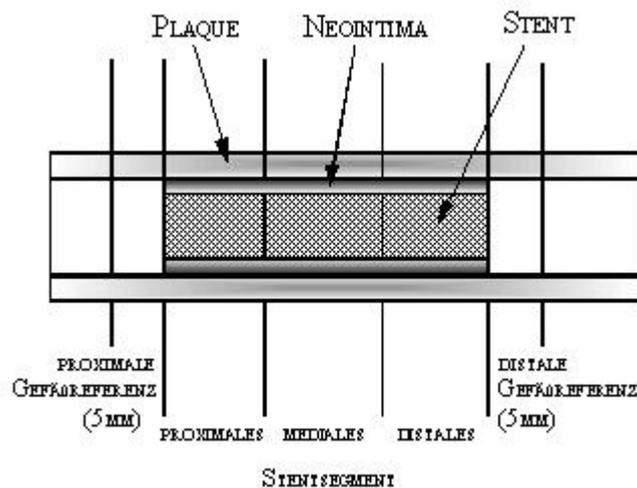


### 2.2.2.2 Durchführung der Untersuchung

Der Bildgebungskatheter wurde über einen koaxial verlaufenden Führungsdraht in den Führungskatheter eingebracht und bis in die Peripherie des Zielgefäßes vorgeschoben. Vor jeder Untersuchung wurde angiographisch die genaue Position des Transducers im distalen Gefäß dokumentiert. Mithilfe eines standardisierten, motorisierten Rückzuginstruments wurde der Ultraschallkatheter unter fortlaufender Registrierung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s durch das Gefäß bis zum proximalen Referenzsegment bzw. Ostium bewegt. Dazu wurde die für die Rotation des Transducers sorgende Antriebseinheit in den Motorschlitten gespannt, worauf der Motor mit der Antriebseinheit und damit der Ultraschallkatheter in Bewegung gesetzt wurde. Als Grundlage dieser Untersuchung diente eine genaue Positionierung der Bildgebungseinheit distal der Läsion, bevor der Schlitten in Betrieb genommen und damit der Ultraschallkatheter nach proximal durch das Lumen des Gefäßes gezogen werden konnte. Die Ultraschallbilder wurden digital auf CD gespeichert.

### 2.2.2.3 Auswertung

Aus der digitalen sonographischen Untersuchungsaufzeichnung wurden mit dem kommerziell erhältlichen Computerprogramm Tape Measure für Windows (INDEC Systems, Inc.) sowohl in proximaler als auch in distaler Richtung außerhalb des Stent 5 Messungen in Schritten von 1,0 mm Abstand durchgeführt. Aus den Mittelwerten dieser Messungen ergaben sich die Werte der proximalen bzw. distalen Gefäßreferenz. Zusätzlich nahm man innerhalb des Stent im Abstand von jeweils 1 mm (bei Stentlängen 8 mm-13 mm) bzw. von jeweils 2 mm (bei Stentlängen von 18 mm bis 33 mm) Messungen vor, aus deren Mittelwerten jeweils das proximale, mediale und distale Stentsegment berechnet wurden (s. Abb. 10).



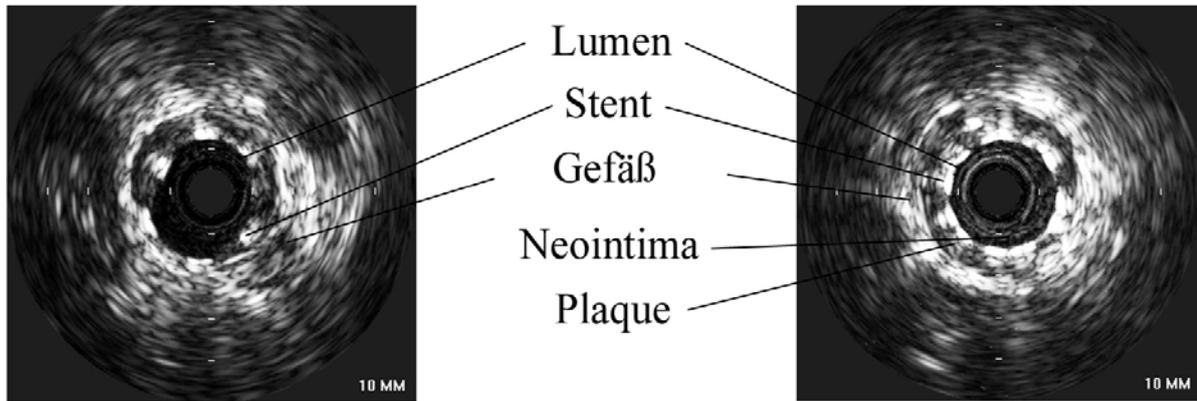
**Abb. 10:** Gefäßsystem

Zur Standardisierung der Auswertung wurden nur IVUS-Bilder im enddiastolischen Herzzyklus bei maximaler Perfusion der Herzkranzgefäße verwendet. Zudem sollten die ausgewählten IVUS-Bilder eine gut abgrenzbare Adventitia und Wandstrukturen bei guter Bildqualität aufweisen (Verkalkungen der Gefäßwand unter 45° des Gefäßbogens), bevor sie zur Auswertung herangezogen wurden (s. Kap. 3.1.). Anschließend wurde für die Auswertung die Messung während der Kontrolluntersuchung in gleicher Weise vorgenommen.

In den folgenden Abbildungen (Abb.11/ 12) wird zum besseren Verständnis das IVUS-Querschnittsbild erläutert:

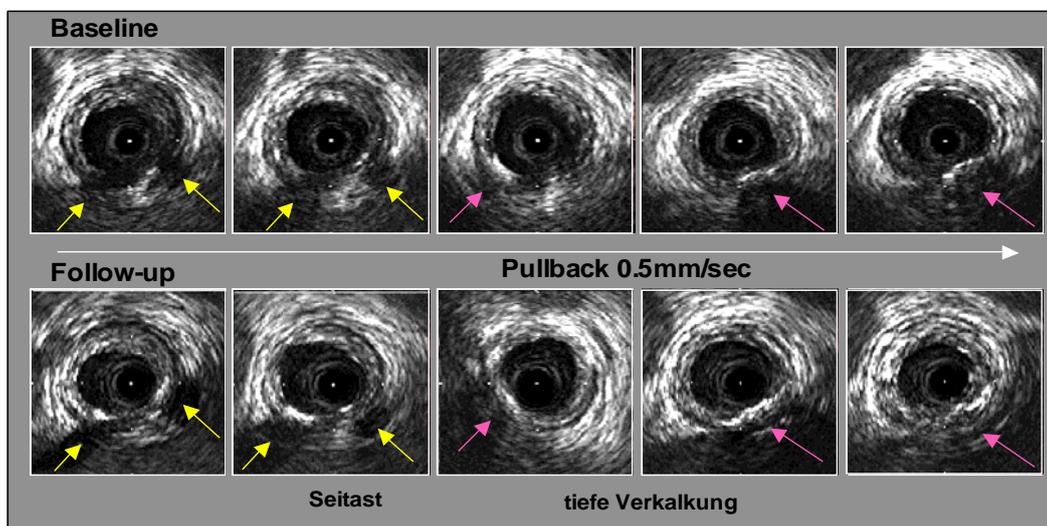
Zentral erkennt man als kreisrundes Artefakt den IVUS-Katheter. Innerhalb des Lumens zeigt sich das Blut echoarm. Der Stent ist deutlich an den kreisförmig angeordneten, echodichten Strukturen zu erkennen. Die Plaques stellen sich echodichter und abhängig von der Plaqueschaffenheit strukturiert dar. Ein vorhandener Kalkplaque besitzt eine echodichte

Struktur mit einer dorsalen Schallauslöschung, ein Gefäßabgang ist durch eine lokal begrenzte, vom Lumen nach lateral ziehende bzw. querverlaufende, echoarme Struktur erkennbar (s. Abb. 13/ 14).

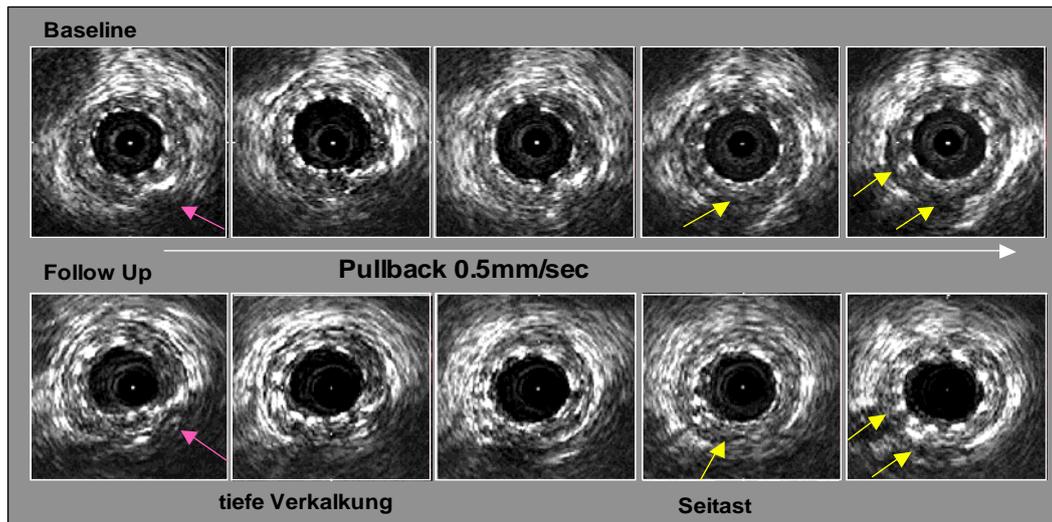


**Abb. 11/ 12:** IVUS-Querschnittsflächen

Durch den motorisierten Rückzug sowie mithilfe anatomischer Gegebenheiten der Herzkranzgefäße wie z.B. Plaquebeschaffenheit oder Gefäßabgänge (s. Abb.13/ 14) wurde versucht, die seriell erhobenen Daten zur besseren Vergleichbarkeit zu standardisieren.



**Abb. 13** Serielle IVUS Analyse nach Sirolimus Stent Implantation - **distales Referenzsegment.**  
*Obere Bildreihe:* IVUS-Querschnitte der Eingangsuntersuchung  
*Untere Bildreihe:* entsprechende Querschnitte der Kontrolluntersuchung  
*Pfeile:* Anatomische Referenz- oder Orientierungspunkte



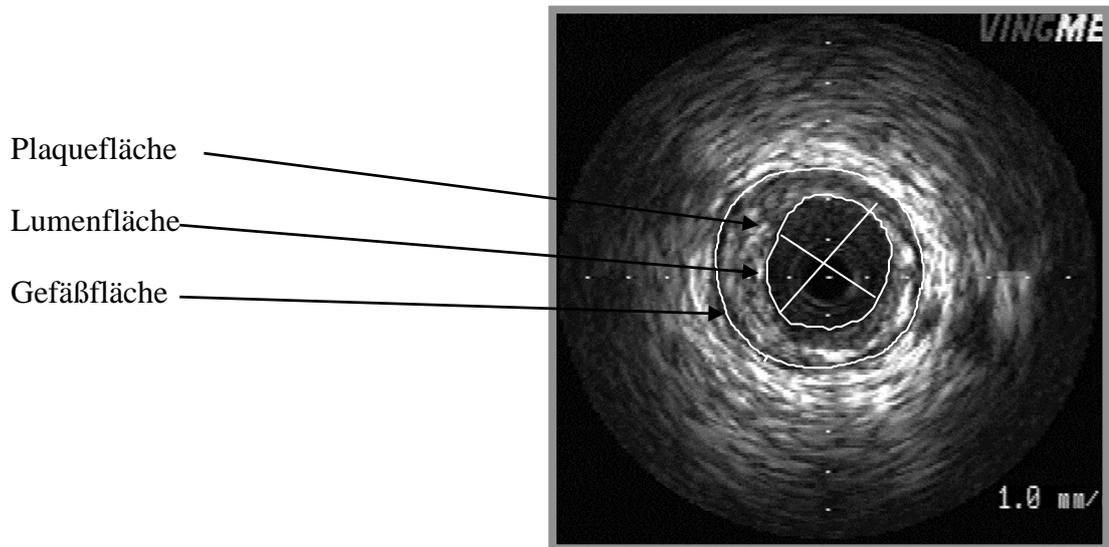
**Abb. 14** Serielle IVUS Analyse nach Sirolimus Stent Implantation - **distales Stentsegment**  
*Obere Bildreihe:* IVUS-Querschnitte der Eingangsuntersuchung  
*Untere Bildreihe:* entsprechende Querschnitte der Kontrolluntersuchung  
*Pfeile:* Anatomische Referenz- oder Orientierungspunkte

#### 2.2.2.4 Quantitative Messungen

Durch die IVUS-Untersuchung wurden Querschnittsbilder des Stent und der angrenzenden Gefäßsegmente erzeugt, auf denen manuell die Konturen festgelegt und unter Anwendung der Simpsonschen Regel planimetriert wurden.

Dies erfolgte unter Verwendung des oben erwähnten Computerprogramms. Nun war es möglich, quantitativ die Querschnittsfläche für Stent, Lumen und Gefäß zu vermessen (s. Abb.15) und daraus weitere Parameter abzuleiten (s. Kap.2.2.2.5).

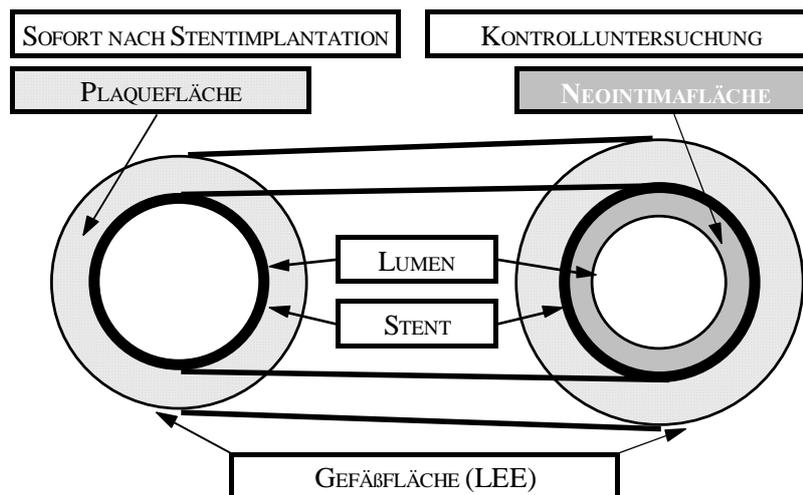
Definitionsgemäß wurde bei der Berechnung der Stentflächen darauf geachtet, dass die zur Kalkulation benötigten Messlinien durch die Mitte der Stentstreben verlaufen, während das Lumen die innerste erkennbare Gefäßöffnung darstellt.



**Abb. 15:** Planimetrie von Querschnittsflächen

### 2.2.2.5 Sonographische Parameter

In der Auswertung wurden Querschnittsflächen des Gefäßsystems nach der Stentimplantation bzw. bei der Kontrolluntersuchung bestimmt. Für diese Analyse der IVUS-Bilder wurde das in Kap. 2.2.2.4 erwähnte Computerprogramm verwendet. Daraus ergaben sich folgende Daten:



**Abb. 16** Gefäßschema/ LEE: Lamina Elastica Externa

- 1.) Die Fläche des gesamten **Gefäßquerschnitts (=Gefäßfläche)** in Stent- und Referenzsegmenten nach Stentimplantation sowie bei Kontrolluntersuchung
- 2.) **Lumenfläche** in Stent- sowie Referenzsegmenten nach Stentimplantation sowie bei Kontrolluntersuchung
- 3.) **Stentfläche**, bei Kontrolluntersuchung
- 4.) **Neointimafläche** (Stentfläche minus Lumenfläche) bei Kontrolluntersuchung
- 5.) **Plauefläche** (Gefäßfläche minus Lumenfläche) in Stent- und Referenzsegment nach Stentimplantation und bei der Kontrolluntersuchung
- 6.) **Plauefläche persist** (Gefäßfläche minus Stentfläche) bei Kontrolluntersuchung
- 7.) **Absolute Änderungen** der Gefäß-, Lumen-, Stentfläche

**Relative Änderungen** der Gefäß-, Lumen-, Plaue-, Neointima und Stentflächen

**Lumenflächenstenose:**

$[(\text{Lumenfläche in Referenzsegment} - \text{Lumenfläche in Stentsegment}) / (\text{Lumenfläche in Referenzsegment})]$

**Relative Flächenzunahme** sowie absolute Zunahmen für Lumen-, Gefäß- und Stentfläche

**Relative Neointimafläche** in Bezug auf die Stentfläche bei Kontrolluntersuchung

#### 2.2.2.6 Nomenklatur der Messwerte

Für die sonographische Untersuchung wird das Gefäß mit dem implantierten Stent senkrecht zur Längsachse in mehrere Segmente eingeteilt. Dabei unterscheidet man im Stent ein etwa gleich langes distales, mediales und proximales Segment, angrenzend an den Stent jeweils eine 5 mm lange proximale und eine distale Referenz (s. Abb. 10). Diese Einteilung gilt für die Querschnittsflächen von Lumen, Stent, Plaue, Gefäß und Neointima im Stentbereich. In den einzelnen Gefäßanteilen werden Mittelwerte aus der jeweiligen Querschnittsfläche berechnet.

Für die angiographischen Untersuchungen wurden Messungen an der engsten Stelle des Gefäßes (Läsion) sowie an dem angiographisch gesund erscheinenden proximalen bzw. distalen Gefäßreferenzsegment durchgeführt.

### 2.2.3 Aufbau der Messungen und der Messwerte

**Tabelle 1:** Untersuchungsmethoden, Anzahl der Interventionen und Messzeitpunkt

Meßmethode	vor Implantation	nach Implantation	Kontrolle
QCA	122	122	58
IVUS	56	56	26

### 2.2.4 Statistische Analyse und Methoden

Sämtliche Messwerte wurden in den Tabellen als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt. Für die Langzeitverlaufmessreihen wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test auf Signifikanz überprüft. Bei den Vergleichsuntersuchungen der einzelnen Untergruppen wurde ein Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzbestimmung angewendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests mit 0,05 angenommen. Für die statistische Auswertung wurde das kommerziell erhältliche Microsoft® Excel und SPSS für Windows, ©SPSS Inc. verwendet.

### 2.2.5 Läsionstypisierung

Die Charakterisierung der Läsionen erfolgte anhand der angiographischen Kennzeichen, Lage, Kalzifizierung, Thrombosierung und Okklusionen (s. Abschnitt 3.3.1).

### 2.2.6 Definition der Restenose

Eine Restenose bei der Langzeitkontrolluntersuchung wurde als eine angiographische Diameterstenose innerhalb der Stentsegmente mit einer Verengung von über 50% des mittleren Referenzdiameter definiert.

### 2.2.7 Definition des Ortes der Restenose

Gemäß den Literaturangaben<sup>12,53,62</sup> wurde der Ort der Restenose in In-vessel-restenosis (IVR), In-leasion-restenosis (ILR) und In-stent-restenosis (ISR) eingeteilt (s. Abb. 8).

### **3.1. Auswertung**

#### **3.1.1. QCA-Daten**

Von allen Patienten wurden Angiogramme vor und nach der Implantation sowie bei der Kontrolluntersuchung ausgewertet. Im Fall einer Gefäßokklusion wurde die proximale Referenz als mittlere Referenz definiert.

#### **3.1.2 IVUS-Daten**

Insgesamt wurden bei den Sirolimus Stents 1861 IVUS-Bilder digitalisiert, davon 810 in den Referenzsegmenten (398 im proximalen, 412 im distalen Referenzsegment). Innerhalb des Stentbereichs wurden 1051 IVUS-Bilder digitalisiert (proximales Stentsegment: 337, mediales Stentsegment: 383, distales Stentsegment: 331). Aus diesen Daten wurden Querschnittsflächen von Gefäß, Stent und Lumen gewonnen.

### **3.2 Reproduzierbarkeit der Messungen**

#### **3.2.1 QCA-Messungen**

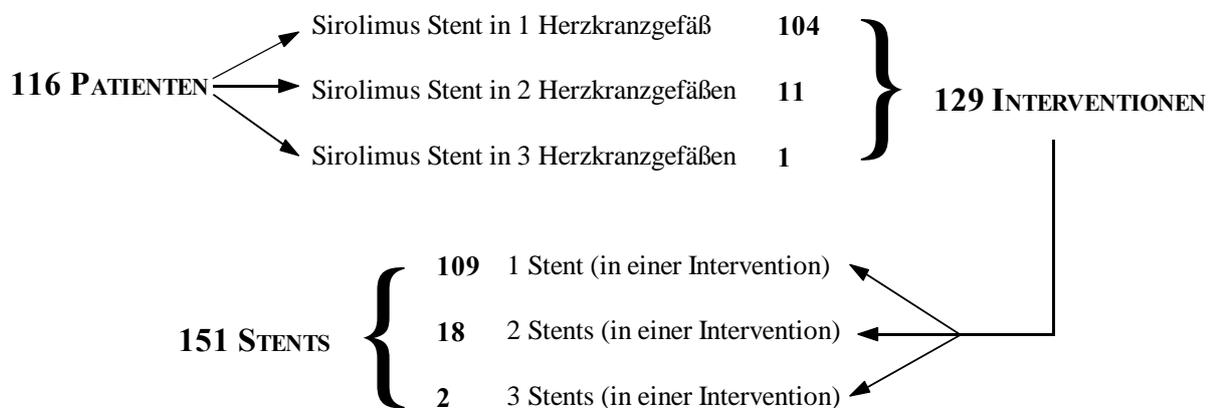
Durch serielle Angiogramme kann eine Reproduzierbarkeit der Koronararteriendurchmesser von  $\pm 0,16$  mm bzw.  $\pm 0,2$  mm erreicht werden<sup>15,75</sup>. Dieser Messfehler wurde auch in die hier enthaltenen Messungen miteinbezogen.

#### **3.2.2 IVUS-Messungen**

Bei gleicher Methodik wurde bereits eine Reproduzierbarkeit von IVUS-Messungen von Gefäß-, Stent- und Lumenflächen nach Mudra et al. Veröffentlicht<sup>50</sup>. Dabei liegt die absolute und die relative Differenz (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen für die Gefäßfläche bei  $1,4 \pm 1,2$  mm<sup>2</sup> bzw.  $6,9 \pm 7,0\%$ , für die Stentfläche bei  $0,7 \pm 0,6$  mm<sup>2</sup> bzw.  $5,7 \pm 5,7\%$  und für die Lumenfläche bei  $1,2 \pm 1,2$  mm<sup>2</sup> bzw.  $10,2 \pm 9,7\%$ .

### 3.3 Patienten und klinische Daten

Zwischen April 2002 und September 2003 wurden insgesamt 116 Patienten nach elektiver oder notfallmäßiger Indikation mit einem Sirolimus Stent versorgt, wobei bei 11 Patienten an 2 und bei einem Patient an 3 Herzkranzgefäßen eine Stentimplantation notwendig war (Interventionen: n=129). Innerhalb einer Intervention wurde bei 109 Patienten nur ein einziger Stent, bei 18 zwei und bei 2 Interventionen drei Stents implantiert (Gesamtzahl implantierter Stents: n=151, s. Abb.17).



**Abb. 17** Übersicht der Interventionen mit Sirolimus Stent

**Tabelle 2: Klinische Daten**

Klinische Parameter	(n=116)	
	Zahl	Anteil der Patienten
<b>CASS<sup>1*</sup>:</b>		
3	59	51%
2	32	28%
1	25	21%
<b>Angina Pectoris CCS<sup>2*</sup>:</b>		
0	13	11%
1	19	17%
2	37	32%
3	36	31%
4	11	9%
Diabetes	43	33%
Art. Hypertonie	83	72%
Cholesterinerhöhung	92	79%
Nikotinabusus	53	46%
Pos. Familienanamnese	51	44%
BMI	26,6±4,0	
Alter	64,5±9,3	
Männer	97	84%
Frauen	19	16%
<b>Stentindikationen:</b>	(n=129)	
Elektiv	127	98%
Akuter Myokardinfarkt	2	2%
Drohende Okklusion	14	11%
Chron. Verschluss	6	4%
Dissektion	2	2%
Multiple Stentimplantation	20	16%
Z.n. Brachytherapie in Läsion	12	9%
Brachytherapie in Sitzung	2	2%
<b>Läsionsgefäß:</b>	(n=129)	
LAD	57	44%
RCX	20	15%
RKA	37	29%
ACVB	15	12%
De Novo	73	57%
Restenose (ISR)	56	43%

<sup>1\*</sup> **CASS:** Coronary Artery Segment Identification System (s. Anhang)

<sup>2\*</sup> **CSS:** Canadian Cardiovascular Society (s. Anhang)

### 3.3.1 Läsionscharakteristika

Die Charakterisierung der untersuchten Läsionen erfolgte anhand der Lokalisation und des Schweregrades (s. Tabelle 3 und 4). In diesem Kollektiv wurde vor allem in proximal und medial gelegene Läsionen ein Stent implantatiert.

**Tabelle 3:** Angiographische Charakteristika der Läsionen (Zahl, Anteil der Eingriffe)

Lage, Art der Läsion	Anzahl (n=129)	Anteil der Eingriffe
Proximal gelegen	48	37%
Medial gelegen	47	36%
Distal gelegen	34	27%
Bifurkation	17	13%
Thrombus	5	4%
Langstreckig	16	12%

Bei der angiographischen Klassifizierung der De Novo-Läsionen zeigt sich ein hoher Anteil an hochgradigen Typ B2 - und Typ C -, bei der Klassifizierung der ISR-Läsionen ein hoher Anteil an hochgradigen Typ II - und Typ III - Läsionen (s. Tabelle 4 und 5).

**Tabelle 4:** AHA/ACC Klassifizierung der De Novo-Läsionen (Erläuterung s. Anhang)

	Anzahl (n=73)	Anteil der Eingriffe
Typ A	2	2%
Typ B1	19	26%
Typ B2	26	36%
Typ C	26	36%

**Tabelle 5:** Klassifizierung der ISR-Läsionen (Erläuterung s. Anhang)

	Anzahl (n=56)	Anteil der Eingriffe
I	16	29%
II	18	32%
III	20	36%
IV	2	3%

### 3.4 Quantitative Untersuchungen bei Sirolimus Stent

Insgesamt wurden an 116 Patienten 129 Interventionen mit 1,2 bzw. 3 Stentimplantationen durchgeführt. Angiographisch wurden 122 Eingangsinterventionen (Baseline) und 58 zugehörige Kontrollinterventionen (= serielle Daten) ausgewertet. Zusätzlich wurden davon

sonographisch 56 Eingangsinterventionen und 26 zugehörige Konrollinterventionen (= serielle Daten) durchgeführt (s. Tabelle 1).

### 3.4.1 Quantitative Baselineuntersuchung bei Sirolimus Stent

#### 3.4.1.1 Angiographische Daten

##### 3.4.1.1.1 Läsionsparameter

Die Läsionen wiesen vor Intervention durchschnittlich einen MLD von  $0,83 \pm 0,41$  mm bei einem Stenosegrad von  $65,9 \pm 17,2$  % auf. Der Vergleich von ISR- und De Novo-Läsionen ergab keinen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 6:** Angiographische Läsionsparameter

	<b>Gesamt</b>	<b>ISR</b>	<b>De Novo</b>
Mittl. Referenzdiameter [mm]	2,47±0,56	2,52±0,59	2,44±0,54
Länge der Läsion [mm]	17,69±11,53	17,66±11,88	17,73±11,36
MLD [mm]	0,83±0,41	0,83±0,37	0,84±0,44
Diameterstenose [%]	66±17	66±16	66±19

##### 3.4.1.1.2 Prozedurale Parameter

Insgesamt wurden 151 Stents implantiert. In 109 Interventionen wurde nur ein Stent, in 18 zwei Stents und in 2 drei Stents in derselben Sitzung in dem gleichen Herzkranzgefäß implantiert (Gesamtzahl Interventionen: n=129). Die Stentdimensionen und die Häufigkeit ihrer Implantation sind in der folgenden Tabelle dargestellt (s. auch Abb. 17).

**Tabelle 7:** Stentcharakteristika

<b>Stentlänge [mm]</b>	<b>Anzahl (n=151)</b>	<b>Anteil</b>
8	29	19 %
10	1	1%
13	15	10%
18	54	36%
20	1	1%
23	22	14%
28	1	1%
33	28	18%
<b>Stentdurchmesser [mm]</b>		
2,5	42	28%
2,75	1	1%
3,0	108	71%

Im Mittel betrug der Stentdurchmesser  $2,85\pm 0,23$  mm bei einer mittleren Länge von  $22,51\pm 12,06$  mm. Diese Stents wurden bei einem durchschnittlichen maximalen Druck von  $15,89\pm 2,81$  bar (initialer Implantationsdruck 12 bar) mit einer Stent/ Gefäß-Ratio von  $1,16\pm 0,24$  und einem resultierenden relativen Oversizing von  $17\pm 25$  % implantiert.

**Tabelle 8:** Stentparameter

Nominaler Stentdurchmesser [mm]	$2,85\pm 0,23$
Oversizing (absolut) [mm]	$0,31\pm 0,58$
Oversizing (relativ) [%]	$17\pm 25$
Stentlänge [mm]	$22,51\pm 12,06$
Max. Ballondurchmesser (gemessen) [mm]	$2,95\pm 0,35$
Max. Ballondruck [bar]	$15,89\pm 2,81$
Stent/ Gefäß - Beziehung	$1,16\pm 0,24$
Ballon/ Gefäß - Beziehung	$1,21\pm 0,22$

### 3.4.1.1.3 Lumenparameter

Im Stentbereich zeigte sich im Gesamtkollektiv zunächst ein deutlicher Lumengewinn um  $1,69\pm 0,51$  mm mit signifikanter Zunahme des MLD von  $0,83\pm 0,41$  mm auf  $2,52\pm 0,42$  mm und signifikanter Reduktion der Diameterstenose von 66 % auf eine Residualstenose von 2%. Im Vergleich zeigen die De Novo- gegenüber den ISR-Läsionen mit  $1\pm 7\%$  eine geringere Residualstenose und mit  $2,55\pm 0,44$ mm einen größeren MLD. Auch der Lumengewinn war in dieser Gruppe mit  $1,71\pm 0,55$ mm größer als in der Vergleichsgruppe.

**Tabelle 9:** Angiographische Lumenparameter I

		vor Implantation	nach Implantation	P
<b>Gesamt</b>	MLD (IS) [mm]	$0,83\pm 0,41$	$2,52\pm 0,42$	<0,001
	MLD (IL) [mm]		$1,97\pm 0,45$	<0,001
	Diameterstenose (IS) [%]	$66\pm 17$	$2\pm 7$	<0,001
	Diameterstenose (IL) [%]		$22\pm 13$	<0,001
<b>ISR</b>	MLD (IS) [mm]	$0,83\pm 0,37$	$2,49\pm 0,41$	<0,001
	MLD (IL) [mm]		$1,90\pm 0,41$	<0,001
	Diameterstenose (IS) [%]	$66\pm 16$	$4\pm 6$	<0,001
	Diameterstenose (IL) [%]		$24\pm 11$	<0,001
<b>De Novo</b>	MLD (IS) [mm]	$0,84\pm 0,44$	$2,55\pm 0,44$	<0,001
	MLD (IL) [mm]		$2,03\pm 0,48$	<0,001
	Diameterstenose (IS) [%]	$66\pm 19$	$1\pm 7$	<0,001
	Diameterstenose (IL) [%]		$20\pm 14$	<0,001

**Tabelle 10:** Angiographische Lumenparameter II

	<b>Gesamt</b>	<b>ISR</b>	<b>De Novo</b>
Lumengewinn [mm]	1,69±0,51	1,66±0,44	1,71±0,55
Relativer Lumengewinn	67,72±18,09	66,01±15,78	69,14±19,75

### 3.4.1.1.4 Gefäßreferenzen

Bei den Referenzen konnte man im Verlauf der Implantation eine Zunahme der Gefäßreferenzdurchmesser im Durchschnitt von  $2,47\pm 0,56$  mm auf  $2,56\pm 0,56$  mm beobachten, die im proximalen Bereich signifikant wurde (s. Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Lumendurchmesser der Gefäßreferenzen

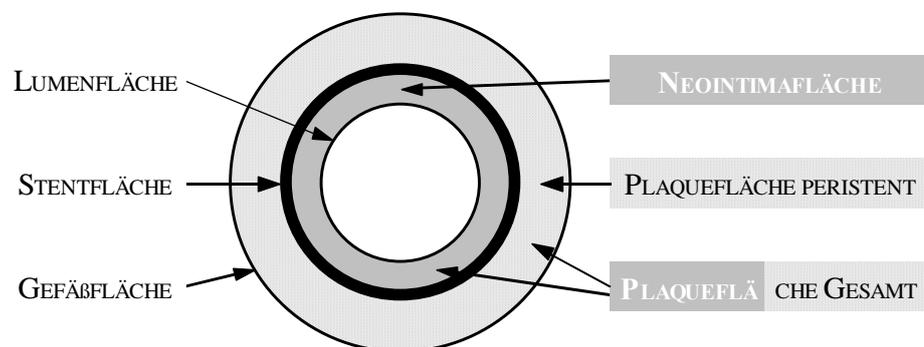
<b>Gefäßreferenzbereich</b>	<b>vor Implantation [mm]</b>	<b>nach Implantation [mm]</b>	<b>p</b>
prox. Referenz [mm]	2,66±0,53	2,77±0,51	<0,001
dist. Referenz [mm]	2,36±0,58	2,43±0,52	0,108

### 3.4.1.2 Sonographische Daten

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

In der unten stehenden Abbildung 18 sind die in den folgenden Tabellen verwendeten Begriffe der IVUS-Bilder erläutert.

**Abb.18:** schematische Darstellung der sonographischen Querschnittsflächen



### 3.4.1.2.1 Stentbereich

Nach der Implantation des Sirolimus Stent zeigte sich entsprechend dem Gefäßverlauf eine geringe Abnahme der Gefäß- bzw. Stentflächen von proximal ( $20,16 \pm 5,93 \text{ mm}^2 / 7,51 \pm 2,67 \text{ mm}^2$ ) nach distal ( $19,67 \pm 6,00 \text{ mm}^2 / 7,11 \pm 2,64 \text{ mm}^2$ ).

**Tabelle 12:** Stentflächen

	Lokalisation im Stent	[mm <sup>2</sup> ]
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	Proximal	$20,16 \pm 5,93$
	Medial	$20,02 \pm 5,95$
	Distal	$19,67 \pm 6,00$
Stentfläche [mm <sup>2</sup> ]	Proximal	$7,51 \pm 2,67$
	Medial	$7,36 \pm 2,70$
	Distal	$7,11 \pm 2,64$

### 3.4.1.2.2 Gefäßreferenzen

Auch in den Gefäßreferenzen war die Gefäß-/ Lumenfläche proximal mit  $20,08 \pm 5,67 \text{ mm}^2 / 7,01 \pm 2,77 \text{ mm}^2$  größer als distal ( $19,47 \pm 6,13 \text{ mm}^2 / 6,24 \pm 2,28 \text{ mm}^2$ ).

**Tabelle 13:** Gefäßreferenzflächen

	Lokalisation	[mm <sup>2</sup> ]
Gefäßfläche [mm <sup>2</sup> ]	Proximal	$20,08 \pm 5,67$
	Distal	$19,47 \pm 6,13$
Lumenfläche [mm <sup>2</sup> ]	Proximal	$7,01 \pm 2,77$
	Distal	$6,24 \pm 2,28$

### 3.4.1.2.3 Plaueflächen

Die Plauefläche persistent (s. Abb.18) verteilte sich homogen im gesamten Stentbereich, wobei sie ein Maximum von  $12,66 \pm 4,12 \text{ mm}^2$  im medialen Stentsegment erreichte.

**Tabelle 14:** Plaueflächen persistent im Stent

Lokalisation im Stent	[mm <sup>2</sup> ]
Proximal	$12,66 \pm 4,00$
Medial	$12,66 \pm 4,12$
Distal	$12,56 \pm 4,15$

### 3.4.2 Quantitative Untersuchung der seriellen Daten bei Sirolimus Stent

Im Abschnitt 3.4.1 wurde zur Vollständigkeit eine quantitative Untersuchung aller erhobenen Daten aus der Eingangsuntersuchung (Baseline) abgehandelt. In diesem Abschnitt werden aus diesem Patientenkollektiv nur die Patienten mit seriell erhobenen Daten gesondert analysiert. Die Untersuchungszahlen werden im Abschnitt 2.2.3 erwähnt.

#### 3.4.2.1 Angiographische Daten

Eine vollständige Auflistung der seriellen angiographischen Daten liegt in tabellarischer Form im Anhang vor. Im Folgenden werden die auffälligsten Untersuchungsergebnisse dargestellt.

##### 3.4.2.1.1 Lumenparameter

Bei Implantation des Sirolimus Stent wurde zunächst eine signifikante Zunahme des MLD von ursprünglich  $0,78 \pm 0,36$  mm auf  $2,47 \pm 0,37$  mm (IL  $1,97 \pm 0,45$  mm) erreicht. Die Diameterstenose sank dabei von  $68 \pm 16$  % auf  $2 \pm 8$  % (IL  $22 \pm 13$  %). In der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Abnahme des MLD auf  $2,17 \pm 0,60$  mm (IL  $1,68 \pm 0,61$  mm) und eine signifikante Zunahme der Diameterstenose auf  $12 \pm 23$  % (IL  $31 \pm 23$  %). Der Lumenverlust betrug dabei  $0,30 \pm 0,55$  mm (IL  $0,29 \pm 0,57$  mm).

**Tabelle 15:** angiographische Lumenparameter

	<b>vor Implantation [mm]</b>	<b>nach Implantation [mm]</b>	<b>p</b>
MLD (IS) [mm]	$0,78 \pm 0,36$	$2,47 \pm 0,37$	<0,001
Diameterstenose (IS) [%]	$68 \pm 16$	$2 \pm 8$	<0,001
MLD (IL) [mm]	$0,78 \pm 0,36$	$1,97 \pm 0,45$	<0,001
Diameterstenose (IL) [%]	$68 \pm 16$	$22 \pm 13$	<0,001
	<b>nach Implantation [mm]</b>	<b>Kontrolle [mm]</b>	<b>p</b>
MLD (IS) [mm]	$2,47 \pm 0,37$	$2,17 \pm 0,60$	<0,001
Diameterstenose (IS) [%]	$2 \pm 8$	$12 \pm 23$	<0,001
MLD (IL) [mm]	$1,97 \pm 0,45$	$1,68 \pm 0,61$	<0,001
Diameterstenose (IL) [%]	$22 \pm 13$	$31 \pm 23$	<0,001
	<b>IS</b>	<b>IL</b>	
Lumengewinn [mm]	$1,70 \pm 0,48$	$1,19 \pm 0,62$	
Rel. Lumengewinn [%]	$69,59 \pm 17,13$		
Lumenverlust [mm]	$0,30 \pm 0,55$	$0,29 \pm 0,57$	
Rel. Lumenverlust [%]	$11,29 \pm 19,37$		

### 3.4.2.1.2 Gefäßreferenzen

In der distalen Referenz zeigte sich in der Kontrolluntersuchung eine signifikante Abnahme des Gefäßreferenzdurchmessers von  $2,43\pm 0,52$  mm auf  $2,26\pm 0,44$  mm, wobei die proximale Referenz nahezu unverändert blieb. Die mittlere Referenz verringerte sich dabei von  $2,56\pm 0,56$  mm auf  $2,45\pm 0,52$  mm (s. Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Lumendurchmesser der Gefäßreferenzen

Gefäßreferenzbereich	nach Implantation [mm]	Kontrolle [mm]	p
prox. Referenz [mm]	$2,77\pm 0,51$	$2,71\pm 0,50$	0,716
dist. Referenz [mm]	$2,43\pm 0,52$	$2,26\pm 0,44$	0,014

### 3.4.2.2 Sonographische Daten

Bei der sonographischen Auswertung der seriellen Daten wurden die Parameter, wie in Abschnitt 3.4.1.2 gezeigt, erhoben und statistisch weiter verwertet (s. Abb. 18).

#### 3.4.2.2.1 Stentbereich

##### *Stentflächen*

In der sonographischen Auswertung zeigte sich bei den Stentflächen der Trend einer leichten Abnahme der Querschnittsflächen im Mittel von  $7,26\pm 1,97$  mm<sup>2</sup> auf  $6,90\pm 1,76$  mm<sup>2</sup> in allen Stentabschnitten, wobei aber kein Signifikanzniveau erreicht wurde.

**Tabelle 17:** Stentflächen

	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	$7,54\pm 2,04$	$7,14\pm 1,74$	0,135
medial	$7,37\pm 2,01$	$6,97\pm 1,84$	0,201
distal	$6,87\pm 1,85$	$6,59\pm 1,73$	0,757

##### *Gefäßflächen*

Auch bei den Gefäßflächen konnte ein leichter Rückgang der Querschnittsfläche im Mittel von  $18,88\pm 5,64$  mm<sup>2</sup> auf  $18,00\pm 5,41$  mm<sup>2</sup> beobachtet werden, wobei es auch hier zu keinem signifikanten Ergebnis kam.

**Tabelle 18:** Gefäßflächen

	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	19,20±5,72	18,13±5,48	0,798
medial	19,00±5,77	17,90±5,40	0,166
distal	18,44±5,63	17,95±5,57	0,122

*Neointimafläche*

In der Kontrolluntersuchung zeigte sich eine geringe Neointimabildung von durchschnittlich 0,71±0,38 mm<sup>2</sup>. Sie wies eine grundsätzlich homogene Verteilung auf, wobei eine nicht signifikante Zunahme der Neointimafläche zum proximalen Segment hin zu beobachten war (s. Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Neointimaflächen

Neointimafläche	mm <sup>2</sup>	% Lumenfläche nach Implantation	% Stentfläche bei Kontrolle
proximal	0,78±0,35	10,4±4,2	10,7±4,0
medial	0,75±0,41	9,8±5,4	10,5±6,2
distal	0,61±0,36	8,6±4,8	9,0±4,8
mittel	0,71±0,38	9,6±4,8	10,1±5,1

*Plauefläche*

Nach Implantation war die Plauefläche peristent nahezu gleich verteilt. Im Langzeitverlauf zeigte sich nur eine geringfügige Zunahme ohne Signifikanz von im Mittel 11,62±4,12 mm<sup>2</sup> nach Implantation auf 12,05±4,65 mm<sup>2</sup> bei Kontrolle, wobei die stärkste Veränderung das proximale Segment des Stent betraf.

**Tabelle 20:** Plaueflächen peristent

Plauefläche	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	11,66±4,03	12,32±4,74	0,098
medial	11,63±4,27	11,91±4,67	0,236
distal	11,58±4,28	11,92±4,70	0,420

*Lumenfläche*

Bei der Lumenfläche war ein Rückgang von im Mittel 7,26±1,97 nach Implantation auf 6,19±1,57 bei Kontrolle zu verzeichnen.

**Tabelle 21:** Lumenflächen

Lumenfläche	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	7,54±2,04	6,37±1,53	<0,001
medial	7,37±2,01	6,22±1,67	<0,001
distal	6,87±1,85	5,99±1,54	0,002

### 3.4.2.2.2 Gefäßreferenzen

#### *Gefäßflächen*

Auch bei den Gefäßflächen konnte im Verlauf ein Rückgang der Gefäßfläche von im Mittel 18,87±5,65 nach Implantation auf 17,95±5,57 bei Kontrolle beobachtet werden. Bei der proximalen Referenz wurde dieser Rückgang sogar signifikant.

**Tabelle 22:** Gefäßflächen der Referenzen

Gefäßfläche	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	19,37±5,39	18,52±5,38	0,017
distal	18,36±6,15	17,38±6,02	0,061

#### *Plaueflächen*

Die Plaueflächen gingen im Mittel von 12,28±4,00 nach Implantation auf 11,75±4,36 bei Kontrolle zurück, wobei die proximale Referenz nahezu unverändert geblieben ist, während sich die Plauefläche der distalen Referenz nicht signifikant verringerte.

**Tabelle 23:** Plaueflächen der Referenzen (seriell)

Plauefläche	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	12,17±3,36	12,04±3,69	0,563
distal	12,40±4,85	11,46±5,31	0,058

#### *Lumenflächen*

Auch in den Referenzen verkleinerte sich die Lumenfläche im Mittel von 6,58±1,92 nach Implantation auf 6,20±1,74 bei Kontrolle, wobei sich hier die größte Veränderung an der proximalen Referenz mit grenzwertiger Signifikanz abspielte.

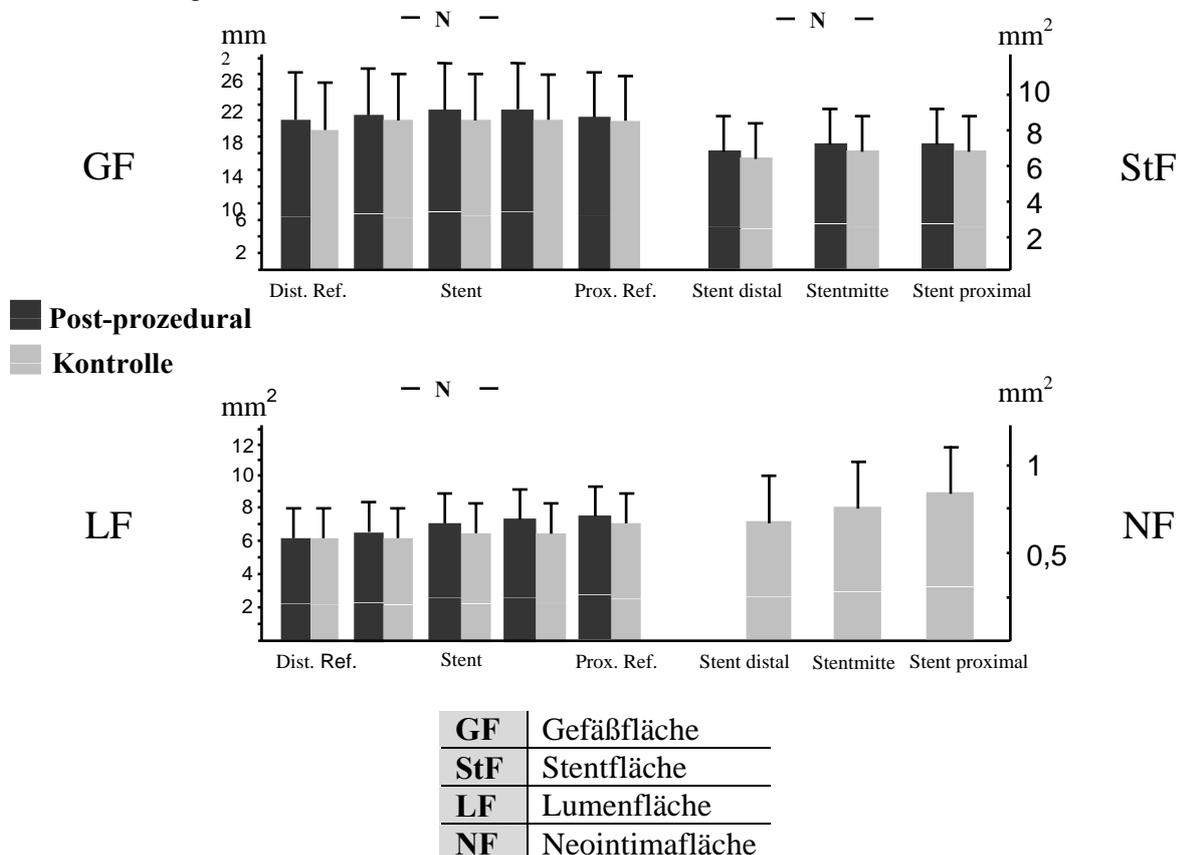
**Tabelle 24:** Lumenflächen der Referenzen (seriell)

Lumenfläche	nach Implantation [mm <sup>2</sup> ]	Kontrolle [mm <sup>2</sup> ]	p
proximal	7,20±2,43	6,48±2,04	0,051
distal	5,97±1,79	5,91±1,66	0,798

### 3.4.2.2.3 Graphische Darstellung der sonographischen Daten

Im Folgenden werden noch einmal Gefäß-/ Stent-/ Lumenflächen im Langzeitverlauf und die sich daraus ergebende Neointimafläche graphisch dargestellt.

**Abb. 19:** Graphische Darstellung von Gefäß-/ Stent-/ Lumen-/ Neointimafläche im Langzeitverlauf



### 3.5 Subgruppen-Analyse

In den folgenden Subgruppen-Analysen wurde der Einfluss bekannter Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen auf den beschichteten Stent geprüft.

Die Subgruppen-Analyse beschränkt sich auf die Absolutwerte der ermittelten Daten. Sämtliche relativen Änderungen der Stent- und Referenzdimensionen sind im Anhang im Abschnitt 7 aufgeführt.

Die einzelnen Patientengruppen wiesen bzgl. der klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede auf.

### 3.5.1 Risikofaktor ISR

#### 3.5.1.1 Angiographische Daten

Bei dem Vergleich zwischen den Patienten mit einem ISR bzw. mit einer De Novo-Stenose, die mit einem Sirolimus Stent versorgt worden sind, zeigten sich nach Implantation in der angiographischen Auswertung im Stentbereich nur geringe Unterschiede. Vor der Intervention beliefen sich in der De Novo-Gruppe der MLD auf  $0,67 \pm 0,41$  mm (ISR:  $0,85 \pm 0,31$  mm) und der Stenosegrad auf  $74 \pm 18$  % (ISR:  $63 \pm 13$  %). Nach Dilatation erreichte diese Gruppe einen mit  $1,85 \pm 0,59$  mm etwas höheren Lumengewinn, der sich aber nicht signifikant von der ISR-Gruppe unterschied (ISR  $1,60 \pm 0,38$  mm), was schließlich zu ähnlichen MLD- und Residualstenosewerten in beiden Gruppen führte (De Novo:  $2,51 \pm 0,41$  mm/  $1 \pm 11$  % vs. ISR:  $2,45 \pm 0,35$  mm/  $2 \pm 7$  %). In der Kontrolluntersuchung wurde der Unterschied bezüglich MLD und Stenosegrad wieder etwas größer, erreichte aber kein Signifikanzniveau. Der MLD/ Stenosegrad belief sich dabei auf  $2,28 \pm 0,52$  mm/  $9 \pm 16$  % bei der De Novo-Gruppe bzw. auf  $2,10 \pm 0,64$  mm/  $14 \pm 26$  % bei der ISR-Gruppe. Insgesamt wurden 12 Restenosen entweder im Sirolimus Stent (ISR) oder im gleichen Gefäß außerhalb des Sirolimus Stent beobachtet, davon 10 bei Patienten mit einem behandelten ISR und nur 2 bei Patienten mit einer De Novo-Läsion.

**Tabelle 25:** Angiographische Daten, ISR vs. De Novo

		<b>ISR n=35</b>	<b>De Novo n=23</b>	<b>p</b>
MLD [mm]	vor Implantation	$0,85 \pm 0,31$	$0,67 \pm 0,41$	0,223
Diameterstenose [%]		$63 \pm 13$	$74 \pm 18$	0,098
MLD (IS) [mm]	nach Implantation	$2,45 \pm 0,35$	$2,51 \pm 0,41$	0,792
Diameterstenose (IS) [%]		$2 \pm 7$	$1 \pm 11$	0,834
MLD (IL) [mm]		$1,87 \pm 0,37$	$2,12 \pm 0,58$	0,114
Diameterstenose (IL) [%]		$24 \pm 11$	$15 \pm 14$	0,002
MLD (IS) [mm]	Kontrolle	$2,10 \pm 0,64$	$2,28 \pm 0,52$	0,736
Diameterstenose (IS) [%]		$14 \pm 26$	$9 \pm 16$	0,655
MLD (IL) [mm]		$1,48 \pm 0,60$	$1,97 \pm 0,53$	0,013
Diameterstenose (IL) [%]		$36 \pm 24$	$22 \pm 17$	0,053

	ISR	De Novo	p
Lumengewinn [mm]	1,60±0,38	1,85±0,59	0,429
Rel. Lumengewinn [%]	66,25±15,59	72,10±19,16	0,467
Netto Lumengewinn	1,25±0,70	1,62±0,68	0,213
Lumenverlust [mm]	0,35±0,66	0,23±0,27	0,662
Rel. Lumenverlust [%]	12,63±22,45	9,29±13,14	0,799
Angiographische Restenose	10	2	

### 3.5.1.2 Sonographische Daten

Auch die sonographischen Werte wurden im Vergleich von ISR mit De Novo-Stenosen auf ihre Signifikanz hin untersucht. Hier fiel eine höhere Gefäß-/ und Plauefläche der ISR-Gruppe sowohl im Stent als auch an den Referenzen auf. Dabei erreichte jedoch nur in der Baselineuntersuchung die Plauefläche im distalen Stent (mit 13,33±4,97 mm<sup>2</sup> bei der ISR-Gruppe/ 9,96±2,83 mm<sup>2</sup> bei der De Novo-Gruppe) und in der distalen Referenz (mit 14,31±5,99 mm<sup>2</sup> bei der ISR-Gruppe/ 10,63±2,67 mm<sup>2</sup> bei der De Novo-Gruppe) einen signifikanten Unterschied. Bei der Kontrolle war nur noch eine signifikante Differenz der Plauefläche in der distalen Referenz vorhanden, welche sich bei der ISR-Gruppe auf 13,89±6,30 mm<sup>2</sup>, bei der De Novo-Gruppe auf 9,23±2,96 mm<sup>2</sup> belief.

**Tabelle 26:** Sonographische Daten ISR vs. De Novo I

		ISR N=13	De Novo n=13	p
<b>BL (nach Intervention)</b>	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	21,09±6,46	17,79±3,78	0,231
	Stent proximal	20,66±6,08	17,85±5,23	0,301
	Stent medial	20,73±6,15	17,40±5,12	0,192
	Stent distal	20,45±6,55	16,59±4,04	0,142
	Referenz distal	20,35±7,47	16,53±4,12	0,211
	<b>Plauefläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,24±3,99	11,18±2,42	0,231
	Stent proximal	12,89±4,34	10,53±3,52	0,142
	Stent medial	13,11±4,46	10,26±3,76	0,082
	Stent distal	13,33±4,97	9,96±2,83	0,039
Referenz distal	14,31±5,99	10,63±2,67	0,050	
<b>Kontrolle</b>	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	20,19±6,36	16,98±3,93	0,384
	Stent proximal	20,15±6,45	17,33±4,53	0,328
	Stent medial	19,55±6,53	16,83±4,14	0,415
	Stent distal	19,40±6,22	16,52±4,32	0,301
	Referenz distal	19,55±7,07	15,37±4,19	0,128
	<b>Plauefläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,41±4,43	10,77±2,35	0,103
	Stent proximal	13,95±5,81	10,81±2,99	0,092
	Stent medial	13,52±5,88	10,43±2,63	0,142
	Stent distal	13,48±5,71	10,47±3,09	0,174
Referenz distal	13,89±6,30	9,23±2,96	0,019	

Die Neointimaverteilung zeigte im Vergleich der beiden Gruppen keine größeren Auffälligkeiten. Auch bei diesen beiden Gruppen gab es eine Zunahme der Neointimaflächen von distal nach proximal. Die maximale Neointimafläche im proximalen Abschnitt belief sich dabei auf  $0,79\pm 0,33$  mm<sup>2</sup> bei der De Novo-Gruppe und auf  $0,76\pm 0,39$  mm<sup>2</sup> bei der ISR-Gruppe. Die Lumenflächenstenose bei Kontrolle wies einen nicht signifikanten Unterschied auf. In der De Novo-Gruppe erreichte sie  $-4,48\pm 14,43$  % und  $0,83\pm 16,46$  % in der ISR-Gruppe ( $p=0,314$ ).

**Tabelle 27:** Sonographische Daten ISR vs. De Novo II

	<b>ISR n=13</b>	<b>De Novo n=13</b>	<b>p</b>
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	$0,76\pm 0,39$	$0,79\pm 0,33$	0,663
Stent medial	$0,72\pm 0,44$	$0,77\pm 0,39$	0,870
Stent distal	$0,57\pm 0,36$	$0,64\pm 0,38$	0,828
Lumenflächenstenose [%]	$0,83\pm 16,46$	$-4,48\pm 14,43$	0,314
Rel. Neointimafläche [%]	$9,87\pm 5,70$	$10,37\pm 2,83$	0,913

### 3.5.2 Risikofaktor Diabetes mellitus

#### 3.5.2.1 Angiographische Daten

Die Gruppe der nicht an Diabetes mellitus erkrankten Patienten wies in der Ausgangssituation mit einem MLD von  $0,77\pm 0,33$  mm (Diabetiker  $0,79\pm 0,38$  mm) einen geringeren und mit einer Durchmesserstenose von  $69\pm 16$  % (Diabetiker  $65\pm 16$ %) einen höheren Wert auf als die Diabetiker. Der Lumengewinn durch die Stentimplantation bezifferte sich bei dieser Gruppe auf  $1,80\pm 0,48$  mm (Diabetiker  $1,57\pm 0,44$  mm), woraus zwar ein größerer MLD mit  $2,57\pm 0,37$  mm (Diabetiker  $2,36\pm 0,34$  mm), aber aufgrund der größeren Referenzdurchmesser eine etwa gleich große Durchmesserstenose von  $2\pm 9$  % (Diabetiker  $-1\pm 5$  %) resultierte. Bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten zeigte sich jedoch ein größerer Lumenverlust von  $0,27\pm 0,52$  mm im Vergleich zu  $0,19\pm 0,33$  mm bei den Diabetikern, wobei dabei der MLD wieder auf  $2,30\pm 0,42$  mm (Diabetiker  $2,17\pm 0,56$  mm) zurückging und sich die Durchmesserstenose auf  $8\pm 18$  % (Diabetiker  $7\pm 17$  %) erhöhte. Bei der gesamten Vergleichsuntersuchung wurde kein Signifikanzniveau erreicht.

**Tabelle 28:** Angiographische Daten, Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

		<b>Diabetiker n=17</b>	<b>Nichtdiabetiker n=41</b>	<b>p</b>
MLD [mm]	vor Implantation	0,79±0,38	0,77±0,33	0,903
Diameterstenose [%]		65±16	69±16	0,635
Referenzdiameter prox. [mm]		2,41±0,37	2,72±0,52	0,101
Referenzdiameter dist. [mm]		2,09±0,30	2,43±0,60	0,282
MLD (IS) [mm]	nach Implantation	2,36±0,34	2,57±0,37	0,316
Diameterstenose (IS) [%]		-1±5	2±9	0,233
MLD (IL) [mm]		1,79±0,43	2,09±0,52	0,255
Diameterstenose (IL) [%]		22±13	18±13	0,322
MLD (IS) [mm]	Kontrolle	2,17±0,56	2,30±0,42	0,233
Diameterstenose (IS) [%]		7±17	8±18	0,221
MLD (IL) [mm]		1,76±0,66	1,78±0,56	0,533
Diameterstenose (IL) [%]		29±16	24±23	0,208
		<b>Diabetiker</b>	<b>Nichtdiabetiker</b>	<b>p</b>
Lumengewinn [mm]		1,57±0,44	1,80±0,48	0,239
Rel. Lumengewinn [%]		69,53±17,96	69,31±14,59	0,892
Netto Lumengewinn		1,38±0,67	1,54±0,60	0,350
Lumenverlust [mm]		0,19±0,33	0,27±0,52	0,336
Rel. Lumenverlust [%]		9,01±16,75	9,15±15,74	0,363
Angiographische Restenose		6	6	

### 3.5.2.2 Sonographische Daten

Die sonographische Auswertung zeigte, dass sich bei der Gruppe der Diabetiker mehr Neointima gebildet hatte als in der Kontrollgruppe. Die Neointimaverteilung wies aber bei beiden Gruppen ein ähnliches Muster mit einer Abnahme von proximal (Diabetiker 0,91±0,41 mm<sup>2</sup>/ Nichtdiabetiker 0,73±0,33 mm<sup>2</sup>) nach distal (Diabetiker 0,73±0,38 mm<sup>2</sup>/ Nichtdiabetiker 0,55±0,36 mm<sup>2</sup>) auf, jedoch ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen.

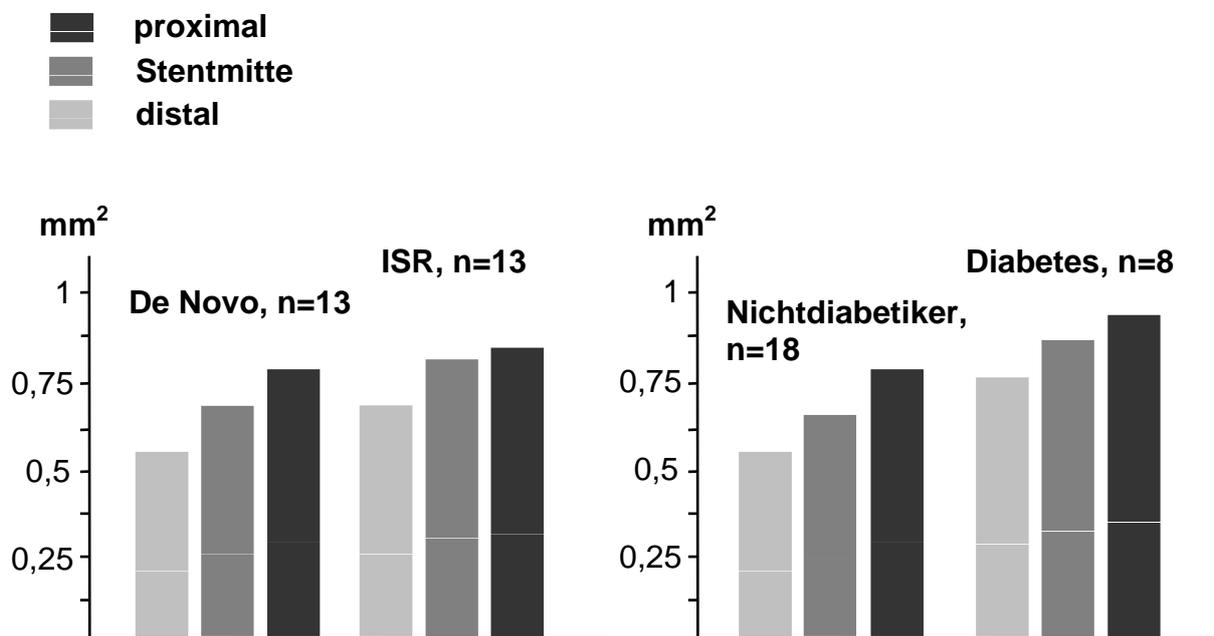
**Tabelle 29:** Sonographischer Vergleich Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

	<b>Diabetiker n=8</b>	<b>Nichtdiabetiker n=18</b>	<b>p</b>
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	0,91±0,41	0,73±0,33	0,427
Stent medial	0,89±0,40	0,69±0,42	0,357
Stent distal	0,73±0,38	0,55±0,36	0,409
Lumenflächenstenose [%]	-8,21±21,96	0,80±12,13	0,127
Rel. Neointimafläche [%]	11,82±5,10	9,48±4,12	0,543

### 3.5.3 Graphische Analyse der Neointima in den einzelnen Subgruppen

In diesem Abschnitt wird der Subgruppenvergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern bzw. ISR- und De Novo-Stenosen noch einmal graphisch dargestellt, wobei sich das Diagramm auf die Neointimaverteilung in den Stentsegmenten beschränkt (s. Abb. 20).

**Abb. 20:** Graphische Darstellung der Neointimaflächen bei ISR vs. De Novo und Diabetiker vs. Nichtdiabetiker



### 3.5.4 Risikofaktor Mehrgefäßerkrankung

#### 3.5.4.1 Angiographische Daten

Es wurden Patienten mit einer koronaren 1-Gefäßerkrankung (KHE-1) Patienten mit einer koronaren 2- oder 3-Gefäßerkrankung (KHE-2/3) gegenübergestellt. Dabei fiel ein signifikanter Unterschied der Läsionslänge auf, die sich bei KHE-1 auf  $11,45 \pm 5,57$  mm und bei KHE-2/3 auf  $18,49 \pm 10,20$  mm belief. Vor Implantation konnte allerdings keine signifikante Differenz von MLD oder Durchmesserstenose beobachtet werden. Auch nach Implantation zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim MLD (KHE-1:  $2,39 \pm 0,38$  mm vs. KHE-2/3:  $2,50 \pm 0,38$  mm), bei der Durchmesserstenose (KHE-1:  $2 \pm 7$  mm vs. KHE-2/3:

1±9 mm) oder beim Lumengewinn (KHE-1: 1,56±0,44 mm vs. KHE-2/3: 1,77±0,49 mm). Nur der distale Referenzdiameter (KHE-1: 2,19±0,57 mm vs. KHE-2/3: 2,36±0,47 mm) wies einen signifikanten Unterschied auf. Bei der Kontrolluntersuchung wurde bei der KHE-2/3-Gruppe allerdings ein signifikant höherer Lumenverlust (0,39±0,64 mm vs. KHE-1: 0,08±0,14 mm) beobachtet, was sich in einem signifikant kleineren MLD äußerte (KHE-2/3: 2,12±0,66 mm vs. KHE-1: 2,31±0,34 mm). Der Unterschied der Durchmesserstenosen erreichte dabei trotz höherem Wert der KHE-2/3-Gruppe kein Signifikanzniveau (KHE-2/3: 14±26 % vs. KHE-1: 4±10 %).

**Tabelle 30:** Angiographische Daten KHE-1 vs. KHE-2/3

		<b>KHE-1 n=17</b>	<b>KHE-2/3 n=41</b>	<b>p</b>
Läsionslänge [mm]		11,45±5,57	18,49±10,20	0,016
MLD [mm]	Vor Implantation	0,84±0,33	0,73±0,36	0,499
Diameterstenose [%]		64±16	70±16	0,454
MLD (IS) [mm]	nach Implantation	2,39±0,38	2,50±0,38	0,618
Diameterstenose (IS) [%]		2±7	1±9	0,308
MLD (IL) [mm]		1,80±0,34	2,01±0,49	0,027
Diameterstenose (IL) [%]		25±11	18±13	0,047
Referenzdiameter prox. [mm]		2,73±0,52	2,72±0,51	0,371
Referenzdiameter distal [mm]		2,19±0,57	2,36±0,47	0,046
MLD (IS) [mm]	Kontrolle	2,31±0,34	2,12±0,66	0,037
Diameterstenose (IS) [%]		4±10	14±26	0,739
MLD (IL) [mm]		1,65±0,46	1,72±0,63	0,647
Diameterstenose (IL) [%]		27±11	30±24	0,512
Referenzdiameter prox. [mm]		2,74±0,52	2,67±0,49	0,377
Referenzdiameter distal [mm]		2,11±0,53	2,30±0,39	0,026
Lumengewinn [mm]		1,56±0,44	1,77±0,49	0,105
Lumenverlust [mm]		0,08±0,14	0,39±0,64	0,025

### 3.5.4.2 Sonographische Daten

In der sonographischen Subgruppenanalyse fiel eine geringere Neointimabildung in der KHE-1- gegenüber der KHE-2/3-Gruppe auf, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied aufzuweisen. Die Neointimafläche erreichte dabei bei den Patienten mit einer KHE-1 ein Maximum von 0,71±0,35 mm<sup>2</sup> im proximalen, bei den Patienten mit einer KHE-2/3 ein Maximum von 0,84±0,38 mm<sup>2</sup> im medialen Stentabschnitt.

**Tabelle 31:** Sonographische Daten KHE-1 vs. KHE-2/3

	<b>KHE-1 n=9</b>	<b>KHE-2/3 n=17</b>	<b>p</b>
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	0,71±0,35	0,83±0,37	0,438
Stent medial	0,59±0,44	0,84±0,38	0,270
Stent distal	0,48±0,41	0,67±0,34	0,200
Rel. Neointimafläche [%]	8,87±4,98	10,94±4,07	1,000

### 3.5.5 Gefäßspezifische Analyse (LAD vs. RCA)

#### 3.5.5.1 Angiographische Daten

Ein weiterer Vergleich wurde zwischen den zwei koronaren Gefäßen mit der höchsten Stenoseinzidenz erstellt. Hierbei konnte im angiographischen Vergleich allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der MLD wies durchschnittlich vor Implantation 0,77±0,35 mm in der LAD und 0,76±0,36 mm in der RCA, nach Intervention 2,43±0,43 mm in der LAD und 2,50±0,31 mm in der RCA auf. Erst bei Kontrolle zeigte sich bei MLD und Diameterstenose ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (LAD: 2,19±0,59 mm/ 12±20 % vs. RCA 2,36±0,31 mm/ 6±8 %).

**Tabelle 32:** Angiographische Daten LAD vs. RCA

		<b>LAD n=28</b>	<b>RCA n=15</b>	<b>p</b>
MLD [mm]	vor Implantation	0,77±0,35	0,76±0,36	0,858
Diameterstenose [%]		68±17	67±16	0,919
MLD (IS) [mm]	nach Implantation	2,43±0,43	2,50±0,31	0,146
Diameterstenose (IS) [%]		3±9	1±6	0,236
MLD (IL) [mm]		1,96±0,57	1,93±0,35	0,415
Diameterstenose (IL) [%]		19±11	27±11	0,090
MLD (IS) [mm]	Kontrolle	2,19±0,59	2,36±0,31	0,320
Diameterstenose (IS) [%]		12±20	6±8	0,858
MLD (IL) [mm]		1,71±0,60	1,71±0,62	0,889
Diameterstenose (IL) [%]		29±21	31±23	0,665
Lumengewinn [mm]		1,66±0,53	1,74±0,42	0,393
Lumenverlust [mm]		0,23±0,42	0,14±0,09	0,524

### 3.5.5.2 Sonographische Daten

Auch in der sonographischen Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei dieser Vergleichsgruppe lag allerdings das Maximum der Neointimafläche medial im Stent mit durchschnittlich  $0,87\pm 0,45$  mm<sup>2</sup> in der LAD und  $0,84\pm 0,32$  mm<sup>2</sup> in der RCA.

**Tabelle 33:** sonographische Daten LAD vs. RCA

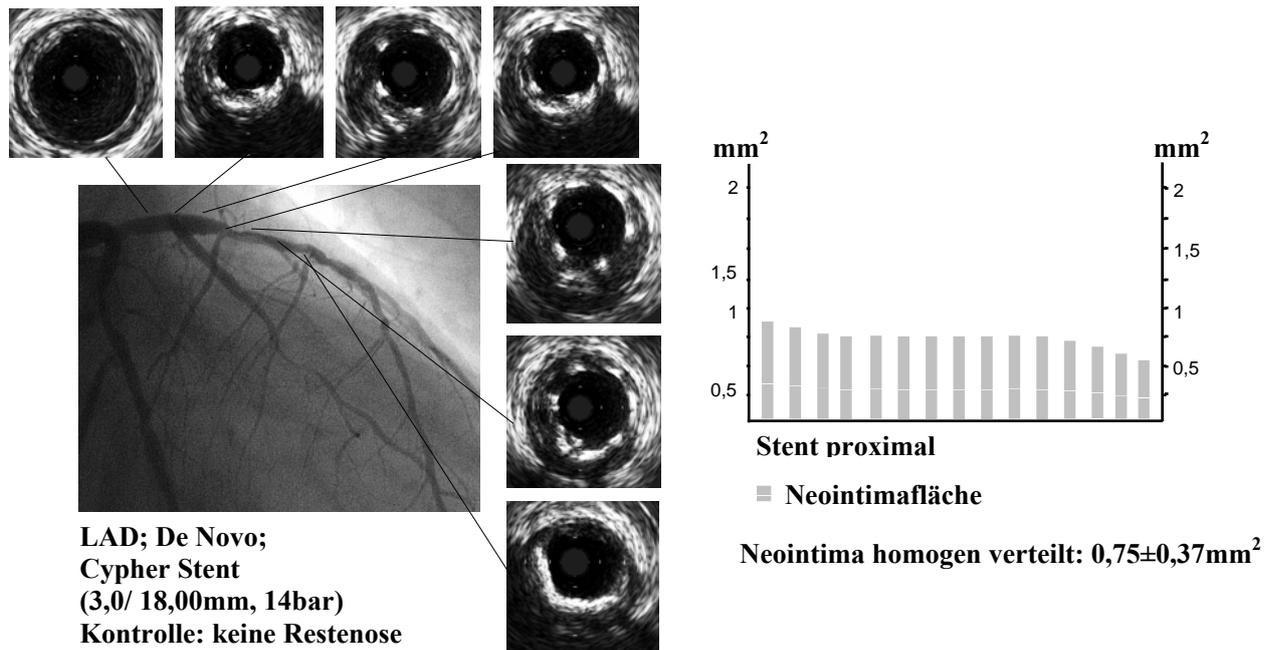
	<b>LAD n=9</b>	<b>RCA n=8</b>	<b>p</b>
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	0,80±0,32	0,78±0,43	0,773
Stent medial	0,87±0,45	0,84±0,32	0,923
Stent distal	0,64±0,48	0,65±0,16	0,630
Lumenflächenstenose [%]	4,69±9,73	-2,44±21,75	0,335
Rel. Neointimafläche	10,68±3,59	11,30±4,74	0,697

## 3.6 Klinischer Verlauf nach Stentimplantation

### 3.6.1 Verlaufskontrolle nach 6 Monaten

In den folgenden Abbildungen wird der Langzeitverlauf bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten anhand angiographischer und sonographischer Abbildungen dargestellt. Anhand der Angiographie und den IVUS-Bildern (s. Abb.21) kann man beispielhaft den Verlauf nach Sirolimus Stentimplantation sehen. Man erkennt in allen Bereichen einen gut expandierten Stent mit geringer Neointimabildung. Auch in den Gefäßreferenzen zeigt sich ein guter Langzeitverlauf. Auf der rechten Seite ist die Verteilung der Neointima aufgetragen. Dabei weist das proximale Ende des Stent eine durchschnittlich höhere, sich aber nicht signifikant unterscheidende Neointimabildung auf als in den medialen und distalen Stentsegmenten, wobei das Ausmaß der Neointimabildung im Vergleich zu bekannten Untersuchungen mit herkömmlichen unbeschichteten Stents sehr gering ausfällt.

**Abb. 21:** Angiographische und sonographische Darstellung eines guten Langzeitergebnisses



### 3.6.2 Verlaufskontrolle bei ISR im Sirolimus Stent

Insgesamt wurden bei den Kontrolluntersuchungen 12 Patienten mit Restenosen beobachtet, wobei es sich nur bei 3 Patienten um ein Instentrezidiv im Sirolimus Stent handelte. Bei 2 Patienten traten die Restenosen im Läsionsgebiet, jedoch außerhalb des Sirolimus Stentsegments (ILR-ISR), und bei 7 Patienten außerhalb der Zielläsionen (IVR-ISR) im gleichen Gefäß auf. Der Sirolimus Stent bei diesen Patienten wies dabei ein gutes Langzeitergebnis auf.

**Tabelle 34:** Anzahl Restenosen/ Re-PCTA

	IVR		ILR		ISR		Re-PTCA	
Anzahl	12		5		3		9	
%	20,69		8,62		5,17		15,52	
	ISR	De Novo	ISR	De Novo	ISR	De Novo	ISR	De Novo
Anzahl	10	2	4	1	2	1	8	1
%	28,60	8,70	11,43	4,34	5,71	4,34	22,90	4,34

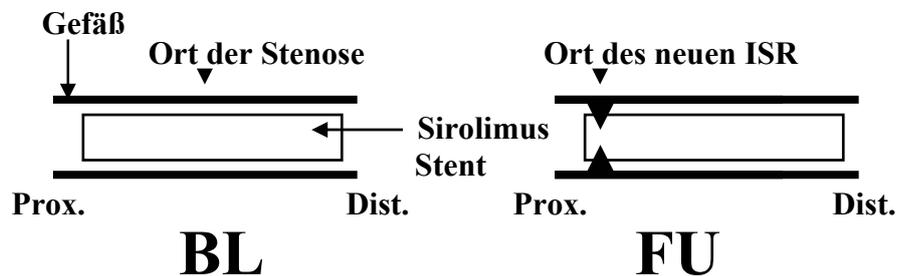
Die ISR im Sirolimus Stent wiesen keine auffällige Verteilung in bestimmten Stentbereichen auf. Die Anzahl der Rezidive und Re-Interventionen sind in Tab. 34, die einzelnen Lokalisationen der ISR in Tabelle 35 aufgeführt.

**Tabelle 35:** Ort und Anzahl der einzelnen ISR im Sirolimus Stent

Ort des ISR im Sirolimus Stent	distal	proximal	GAP
Anzahl	1	1	1

### 3.6.2.1 ISR im proximalen Bereich des Stent

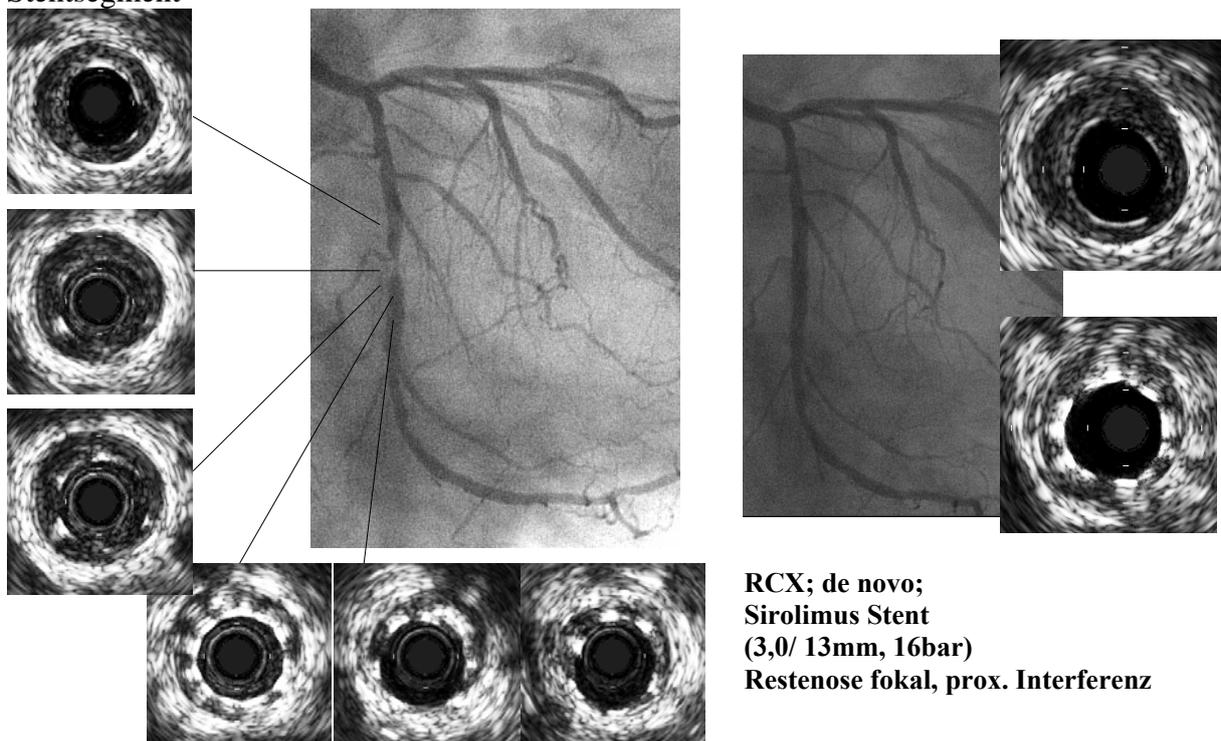
Abb. 22: Schematische Darstellung des ISR



Bei dieser Läsion handelt es sich um eine mit einem Sirolimus Stent behandelte De Novo-Stenose. In der Angiographie (s. Abb. 23) zeigt sich im linken Bild (Kontrolluntersuchung) eine kurzstreckige Restenose in der RCX. In der Sonographie ist ein schon in der proximalen Referenz (1.-2. Bild links) vorhandenes, echoarmes Gewebe um den Katheter ersichtlich (Neointima), das sich bis in den proximalen Stent erstreckt (2.-3. Bild links). Der gut expandierte Stent ist dabei an den kreisförmig angeordneten echoreichen Strukturen (Stentstreben) erkennbar. Im weiteren Verlauf ist sonographisch keine Neointima zu erkennen.

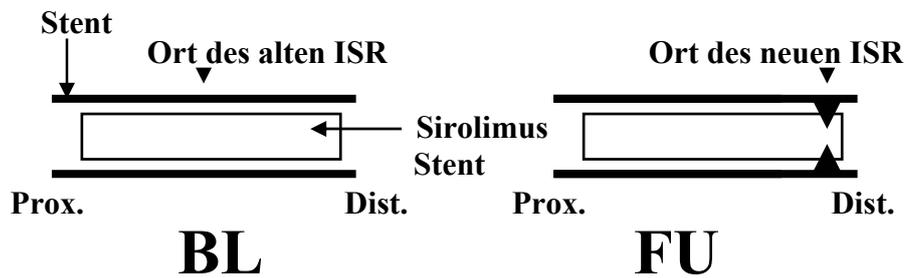
Das Gefäß konnte durch Re-PTCA erfolgreich wieder eröffnet werden (rechtes Bild).

Abb. 23: Angiographische und sonographische Darstellung eines ISR im proximalen Stentsegment



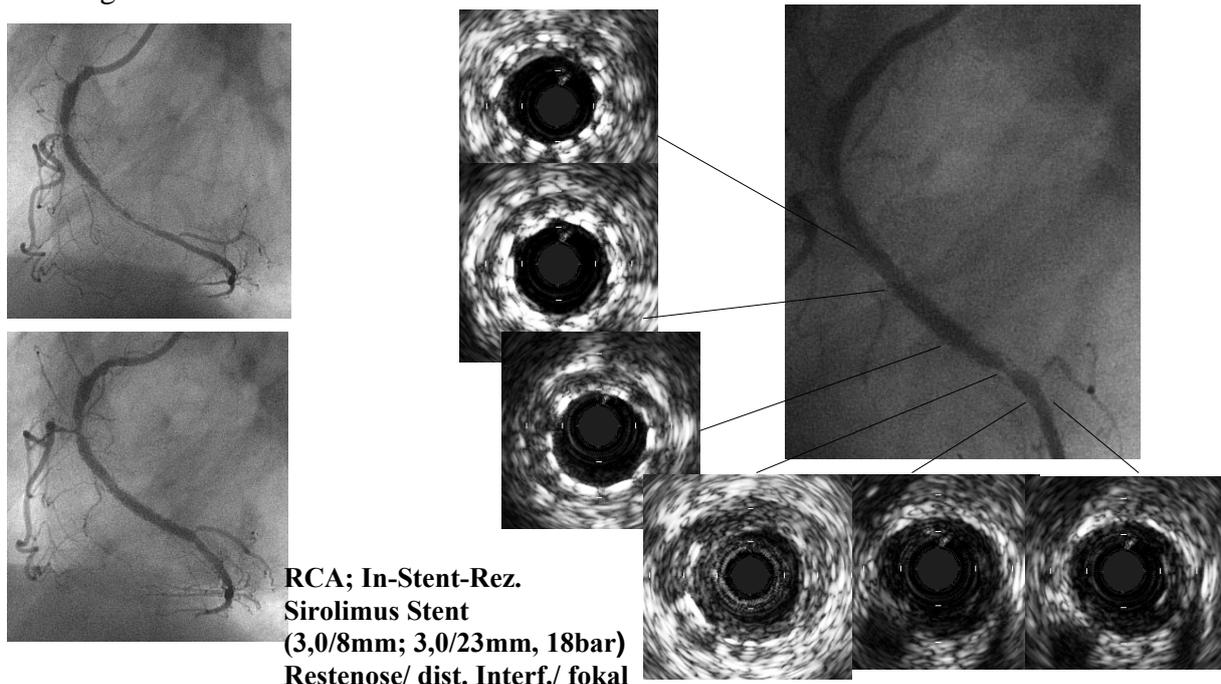
### 3.6.2.2 ISR im distalen Bereich des Stent

**Abb. 24:** Schematische Darstellung des ISR



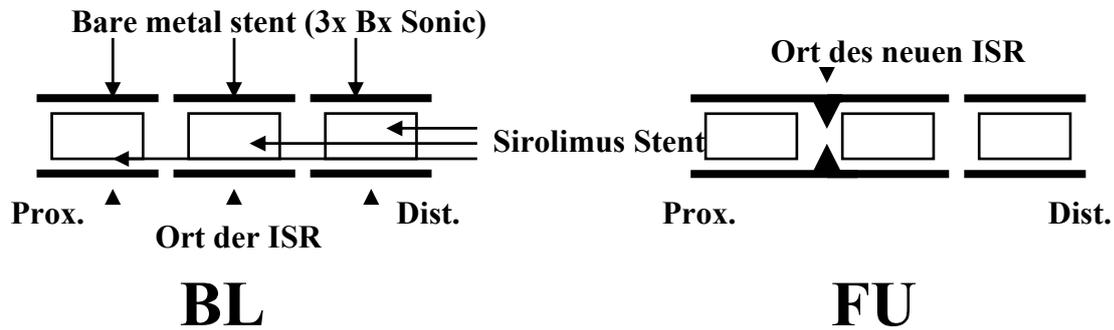
Bei diesem Patienten wurde mit dem Sirolimus Stent ein ISR mit Rezidivbildung nach vorausgegangener Brachytherapie behandelt. Angiographisch ist in den linken Bildern (s. Abb. 25) die RCA des Patienten vor und nach der Intervention dargestellt, die durch die Sirolimusimplantation zu einem erfolgreichen Ergebnis führte. Rechts kann man die in der Kontrolluntersuchung aufgetretene, kurzstreckige Restenose im distalen Bereich des Sirolimus Stent erkennen (s. auch Abb. 24). Die ersten sonographischen Bilder zeigen 2 echoreiche Ringstrukturen, die den ineinander liegenden Stents entsprechen (innere Struktur: Sirolimus Stent). In diesem Segment ist das Lumen des Stent annähernd echofrei (geringe Neointimabildung). Im weiteren Verlauf ist ersichtlich, dass sich eine verstärkte Neointimaprolieration vom distalen Stentsegment (4. Bild) bis in die angrenzende Referenz erstreckt (5. Bild), was zur angiographisch erkennbaren fokalen Restenose führte.

**Abb. 25:** Angiographische und sonographische Darstellung eines ISR im distalen Stentsegment



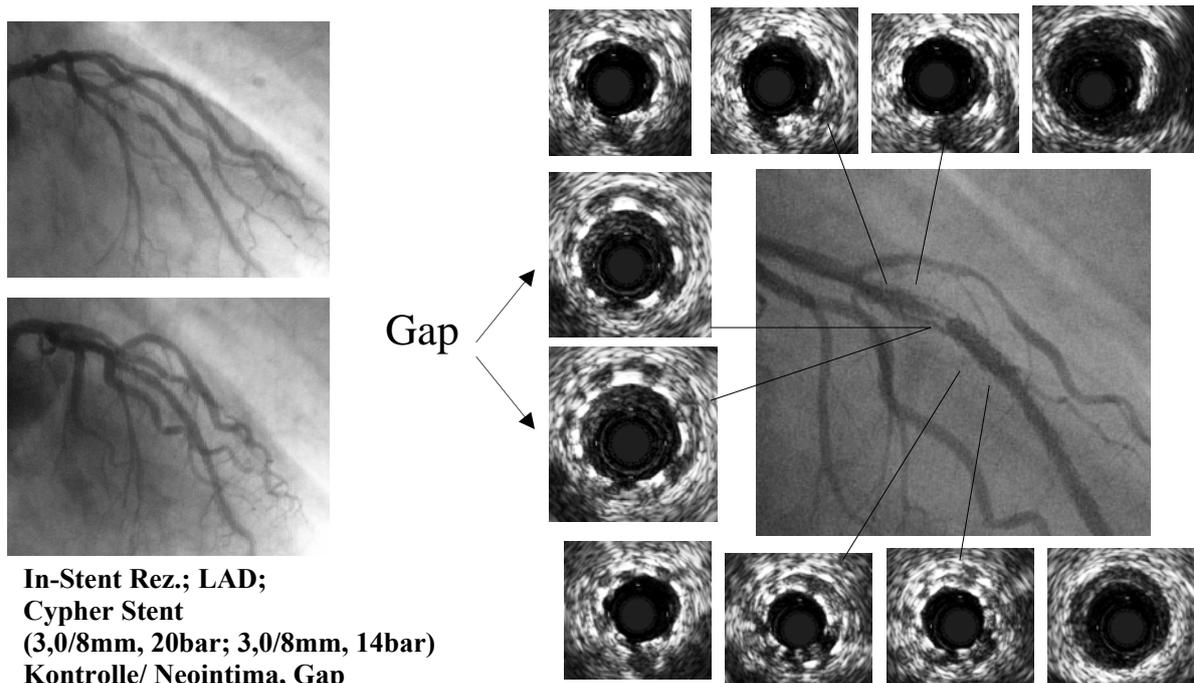
### 3.6.2.3 ISR zwischen zwei Stents (GAP)

Abb. 26: Schematische Darstellung des ISR



Dieser Patient wurde zur Beseitigung mehrfacher Stenosen in der LAD in mehreren Sitzungen mit 3 unbeschichteten Stents (Bx Sonic) und bei Auftreten eines ISR mit Brachytherapie behandelt. Dennoch entwickelte sich im Verlauf in allen 3 Stents jeweils ein ISR, worauf das jeweilige ISR über die Zeit hin mit einem separaten Sirolimus Stent versorgt wurde (s. Abb. 26). Im Verlauf der kommenden 6 Monate trat jedoch auch hier ein ISR zwischen dem proximalen und medialen Sirolimus Stent im nicht überlappenden Segment auf (GAP-Effekt). In der Sonographie (s. Abb. 27) sind proximal und distal des Gaps 2 echoreiche Ringstrukturen erkennbar (= zwei ineinander liegende Stents/ innerer Stent = Sirolimus Stent). Im Gapsegment ist davon nur noch die äußere vorhanden, was darauf schließen lässt, dass dieser Bereich nicht von einem Sirolimus Stent abgedeckt worden ist. Gleichzeitig lässt sich mit IVUS nachweisen, dass die verstärkte Neointimaproliferation lokal auf das Gapsegment begrenzt ist (in den durch einen Sirolimus Stent abgedeckten Segmenten proximal und distal des Gaps ist der Stent frei von erhöhter Neointimabildung).

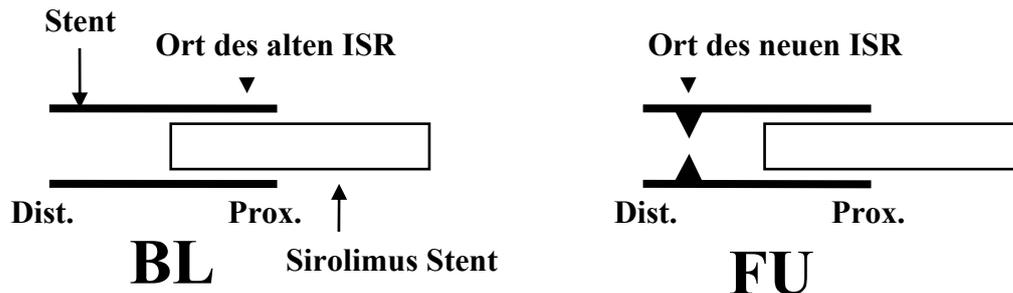
Abb. 27: Angiographische und sonographische Darstellung eines GAP-ISR



### 3.6.2.4 ISR distal nahe des Sirolimus Stent

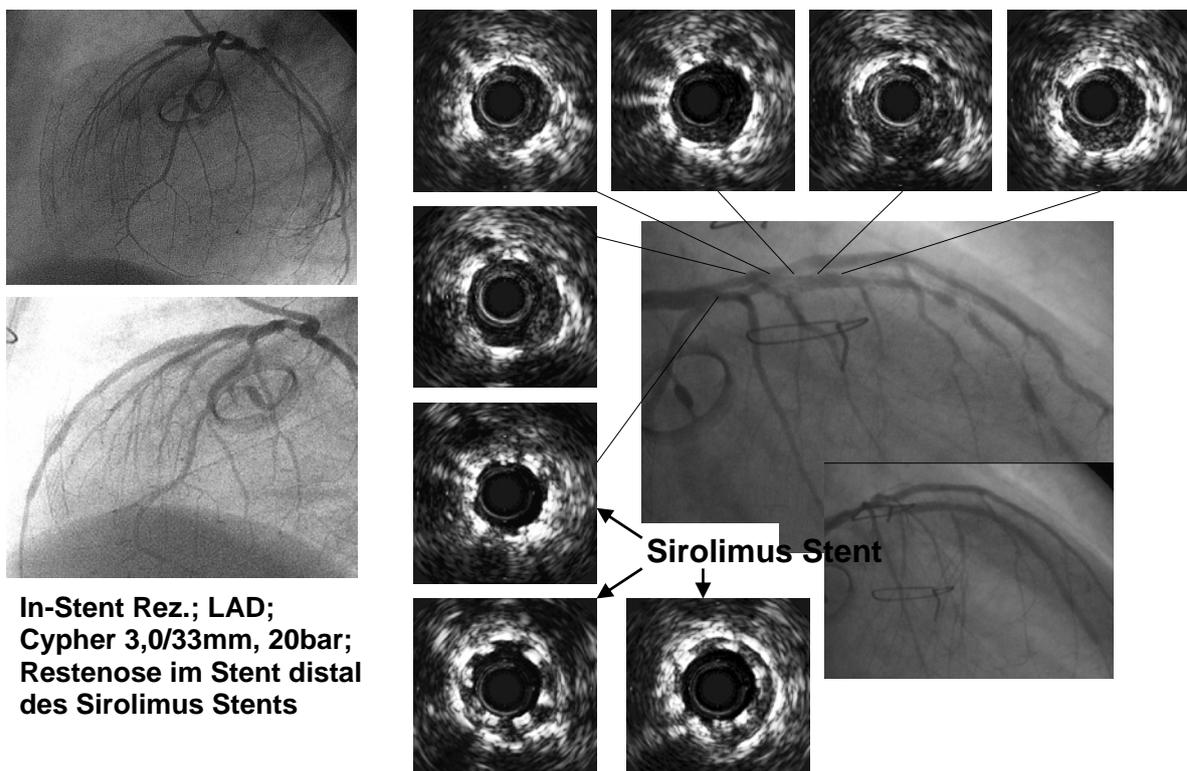
Bei dem folgenden Patienten wurde ein ISR (Z.n. Brachytherapie) mit einem Sirolimus Stent versorgt, der aber nur in einen Teil des restenotischen Stent hineinreichte. In den folgenden 6 Monaten entwickelte sich in dem nicht durch einen Sirolimus Stent abgedeckten Teil des alten Stent eine Restenose (ILR), wobei aber der ca. 1-2 mm entfernte Sirolimus Stent einen guten Langzeitverlauf zeigte (s. Abb. 28).

**Abb. 28:** Schematische Darstellung der ISR



Anhand der IVUS-Untersuchung ist im Segment der Sirolimusstentimplantation deutlich die doppelte echoreiche Ringstruktur der 2 ineinander liegenden Stents erkennbar (innerer Stent = Sirolimus Stent). Der Sirolimus Stent selber zeigt keine erhöhte Neointimaproliferation. Im distalen Referenzbereich des Sirolimus Stent ist nur noch die äußere Ringstruktur des herkömmlichen Stent vorhanden, die zudem eine erhöhte Neointimaproliferation aufweist (s. Abb. 29).

**Abb. 29:** ISR in einem Stent distal des Sirolimus Stent



Mit der Implantation von Stents als endovaskuläre Prothese konnte das Langzeitergebnis gegenüber der Ballondilatation verbessert werden<sup>21,74</sup>. Dennoch ist die In-Stent Restenose noch immer ein klinisches Problem<sup>4,19,33</sup> geblieben, insbesondere auch aufgrund der steigenden Zahl von Stentimplantationen bei komplexen Läsionen<sup>58,59,66</sup>.

Es hat sich gezeigt, dass das Auftreten einer In-Stent Restenose auf die erhöhte Neointimaproliferation im Stentbereich zurückzuführen ist<sup>32,42</sup>. Die Ursache hierfür liegt in einem multifaktoriellen Vorgang, bei dem durch den Stenteinbau in ein schon vorgeschädigtes Gefäß eine akute Verletzung hervorgerufen wird<sup>34,69</sup>, die eine Entzündungsreaktion mit Zellmigration/ Zellproliferation von glatten Muskelzellen sowie als einen entscheidenden Faktor eine Produktion von extrazellulärer Matrix<sup>24,68</sup> zur Folge hat, was zu einem erneuten Verschluss des zuvor eröffneten Gefäßes führen kann.

Eine neuartige Therapiemöglichkeit stellt die Einführung von medikamentenbeschichteten Stents wie z.B. dem Sirolimus Stent dar. Durch die proliferations- und migrationshemmende Wirkung des Medikaments auf glatte Muskelzellen wird effektiv die Bildung von Neointima verhindert<sup>28,30,55</sup>, wodurch die Restenoserate gegenüber herkömmlichen Stenttypen noch einmal verringert werden konnte<sup>41,62</sup>.

Die Diskussion sowohl der angiographischen als auch der sonographischen Daten beschränkt sich auf die Auswertungen der seriellen Daten. Die vorausgegangene Datenaufstellung der gesamten Eingangsuntersuchungen wurde nur zur Vollständigkeit der Datendarstellung vorgenommen.

#### **4.1 Klinisches Kollektiv**

Betrachtet man die Patienten in dieser Studie, kann man von einem Hochrisikokollektiv sprechen. 33% der Patienten leiden an Diabetes mellitus, bei 43 % wurde ein aufgetretenes In-Stent-Rezidiv durch einen Sirolimus Stent therapiert und 79 % der Patienten weisen bereits eine koronare 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung auf.

Zusätzlich sind bei vielen Patienten weitere koronare Risikofaktoren vorhanden. So sind 72 % an Hypertonie, 79 % an Hypercholesterinämie erkrankt, 46 % rauchen und 44 % der Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf.

Der hohe Anteil an Typ B2- und Typ C-Läsionen bei den De Novo-Stenosen und Typ II-/ Typ III-Läsionen bei den ISR-Stenosen repräsentiert den hohen Anteil an komplexen Läsionen in dem untersuchten Patientenkollektiv (s. 3.3.1).

Zudem wurde bereits bei 9% der Patienten ein Therapieversuch mit einer Brachytherapie im Läsionssegment unternommen.

## **4.2 Klinischer Verlauf der Restenosen**

Insgesamt wurden bei 3 Patienten ein ISR im Sirolimus Stent und bei zwei weiteren Patienten eine Restenose im Läsionsgebiet außerhalb des Sirolimus Stent beobachtet. Mit 2 von 3 bei den ISR und 4 von 5 bei den ILR hatten diejenigen Patienten, bei denen initial ein In-Stent-Rezidiv mit dem Sirolimus Stent therapiert worden waren, ein deutlich erhöhtes Risiko, eine erneute interventionsbedürftige Stenose zu entwickeln. Die Mehrzahl der Patienten (2 von 3 bei ISR/ 3 von 5 bei ILR) erhielten sogar eine vorausgehende Brachytherapie, ohne etwas an dem Verlauf zu ändern.

Man muss also feststellen, dass trotz des mehrheitlich guten Langzeitverlaufs Patienten existieren, die sowohl bei herkömmlichen als auch modernen Methoden, wie einem medikamentenbeschichteten Stent, mit einer erhöhten Neointimaproliferation reagieren, was wiederum zu einem Rezidiv führen kann.

## **4.3 Angiographische Daten**

Durch die Implantation des Sirolimus Stent konnte zunächst ein signifikanter Lumengewinn mit deutlicher Reduktion der Durchmesserstenose erreicht werden (von 68 % auf 2 %). Dabei betrug der Implantationsdruck im Mittel 16 bar und das relative Oversizing 18 %. Bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten ging dieses gute Implantationsergebnis wieder auf eine Diameterstenose von 12 % zurück, was auf die geringe Bildung von Neointima zurückzuführen ist. Der mittlere Referenzdurchmesser lag mit durchschnittlich 2,47 mm etwas unter den Werten von vergleichbaren Studien<sup>28,29</sup>, was dadurch erklärt werden kann, dass die Läsionen häufig in der im Vergleich zur RCA kleineren LAD oder RCX auftraten und auch dort oft in distalen Bereichen des Läsionsgefäßes oder in Seitenästen lagen.

Insgesamt zeigte sich aber nur bei 3 Patienten (=5,2 %) eine Restenose im Bereich des Sirolimus Stent (definiert als >50 % Durchmesserstenose). Die ILR (Restenose im Läsionsgebiet) lag mit zusätzlichen 2 Patienten bei 8,62 %. Im Vergleich dazu zeigten bei Holmes et al.<sup>12</sup> 4,9 % der Patienten ein Rezidiv im Läsionsgebiet. In weiteren Studien<sup>10,62</sup> wurde nur die Anzahl der Restenosen im betroffenen Gefäß (IVR) ermittelt. Diese lag jedoch mit 5,1 % bzw. 4 % deutlich unter dem in dieser Studie mit 20,69 % (12 Ereignisse) ermittelten Wert. Diese gegenüber der Literatur erhöhten Werte kann man auf das Hoch-Risiko-Kollektiv dieser Studie und auf die damit verbundene Progression der koronaren Herzerkrankung zurückführen.

Ein maßgeblicher Risikofaktor für eine erneute Restenose nach Sirolimus Stentimplantation ist ein ISR als Indikation. Hier konnte in Studien<sup>29,53,54</sup> belegt werden, dass ein sirolimusbeschichteter Stent eine adäquate Therapie mit gutem Langzeitergebnis darstellt. Zur Verifizierung dieser Studiendaten wurde diese Subgruppe noch einmal speziell untersucht:

In dieser Studie wies die De Novo-Gruppe eine Durchmesserstenose deutlich über der der In-Stent-Rezidiv-Gruppe auf (74 % De Novo vs. 63 % ISR,  $p=0,098$ ) und besaß damit eine schlechtere Ausgangssituation. Doch das nicht vorher mit einem Stent versorgte Gefäß der De Novo-Läsion ließ sich besser aufdehnen, resultierend in ähnlichen Residualstenosen (1 % De Novo vs. 2 % ISR,  $p=0,834$ ). Auch hier führte der Sirolimus Stent zu einem guten Langzeitergebnis mit leicht besseren Werten für die Patienten mit einer De Novo-Läsion (9 % De Novo vs. 14 % ISR,  $p=0,655$ ). Das Risiko, ein Rezidiv im oder außerhalb des Sirolimus Stent zu entwickeln, war in der ISR-Gruppe deutlich höher (10 ISR vs. 2 De Novo). Im Sirolimus Stent selbst kam es bei 2 ISR-Patienten, die als Therapie einen Sirolimus Stent implantiert bekommen hatten, zu einer erneuten Restenose (= 5,7 %). Dieser Wert entspricht in etwa dem in der Studie von Degertekin et al.<sup>53</sup> ermittelten Wert (6,7 %).

Es ist bekannt, dass Diabetes mellitus einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose nach einer PTCA darstellt<sup>8,17,76</sup>, was auf eine gesteigerte Neointimaproliferation zurückzuführen ist<sup>35</sup>. In vorausgegangenen Studien<sup>3,27</sup> wurde nun überprüft, ob die Prognose von Patienten mit Diabetes mellitus durch die wachstums- und entzündungshemmende Wirkung des Sirolimus Stent gegenüber nicht diabetischen Patienten verbessert werden konnte. Es zeigte sich, dass sowohl Diabetiker als auch Nichtdiabetiker einen guten Langzeitverlauf mit dem Sirolimus Stent erzielten.

Auch die Diabetiker wurden in dieser Studie in einer Subgruppenanalyse separat untersucht. Eine Aufteilung in insulinpflichtige vs. nicht-insulinpflichtige diabetische Patienten wurde nicht vorgenommen.

Zunächst wies die Gruppe der Nichtdiabetiker eine leicht schlechtere Ausgangssituation mit einer Durchmesserstenose von 69 % auf (vs. 65 % bei Diabetiker). Nach Implantation des Sirolimus Stent zeigten jedoch beide Gruppen ähnlich gute Werte (2 % Nichtdiabetiker vs. -1 % Diabetiker). Auch im Langzeitverlauf konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (7 % Diabetiker vs. 8 % Nichtdiabetiker), was die o.g. Annahme bestätigte.

Die ermittelten Langzeitergebnisse dieser Studie lagen damit sogar noch unter den Werten der Moussa et al.<sup>27</sup>-Studie, bei der die Patienten mit Diabetes mellitus bei der Kontrolluntersuchung auf 29 % Durchmesserstenose kamen, und der Abizaid et al.<sup>3</sup>-Studie, bei der die Patienten mit Diabetes mellitus eine 16 %ige Durchmesserstenose bei Kontrolle zeigten. In der erstgenannten Studie wurde festgestellt, dass bei Diabetes mellitus bei gutem Langzeitergebnis ein Trend zu einer höheren Rate an Wiederholungseingriffen besteht. Dieser Trend konnte in der vorliegenden Studie allerdings mit 6 von 12 restenotischen Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, nicht bestätigt werden.

In der letzten Subgruppe wurde das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung als möglicher entscheidender Risikofaktor untersucht (zur Subgruppe LAD vs. RCA siehe Abschnitt Läsionsgefäße). Hierzu wurden Patienten mit einer koronaren 1-Gefäßerkrankung (KHE-1) mit Patienten, bei denen 2 oder 3 koronare Gefäße betroffen sind (KHE-2/3), verglichen.

Hier waren die schlechteren Ausgangsbedingungen der Patienten mit koronarer 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung sowohl an kleinerem MLD, höherer Durchmesserstenose und vor allem an einer signifikant größeren Läsionslänge erkennbar. Nach der Intervention zeigten beide Gruppen jedoch mit einer Residualstenose von 2 % bei KHE-1 und 1 % bei KHE-2/3 ein ähnlich gutes Ergebnis. Auch bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten wiesen beide Gruppen ein sehr gutes Langzeitergebnis auf, wobei bei der KHE-2/3-Gruppe aufgrund der schwereren koronaren Herzerkrankung ein höherer Lumenverlust und folglich eine höhergradige Durchmesserstenose als in der Vergleichsgruppe beobachtet wurde (KHE-2/3: 14 % vs. KHE-1: 4 %).

Es lässt sich daher feststellen, dass insbesondere Patienten mit einem hohen Risikoprofil ähnlich gute Folgeergebnisse zeigen wie ihre Vergleichsgruppen und daher von medikamentenbeschichteten Stents profitieren.

#### **4.4 Sonographische Daten**

Da die Ergebnisse der QCA-Auswertung nur auf der Messung von 3 Parametern (der Lumendurchmesser an der proximalen und distalen Referenz sowie am kleinsten Durchmesser im Stent- bzw. im Läsionsbereich = MLD in-stent bzw. in-lesion), die der IVUS-Auswertung auf Messungen von sonographischen Querschnittsflächen im 1 bzw. 2 mm-Abstand beruht (Anzahl von der Länge des Stent abhängig), sind die IVUS-Messungen allgemein aussagekräftiger und auch umfassender, da sie auch Daten von Stent und Gefäßflächen liefern.

#### **Stentdimensionen**

Durch den Stent und sein Verhalten im Langzeitverlauf treten Veränderungen im Gefäßsystem auf, die das Lumen und die Neointimabildung im Stent und evtl. auch in den Referenzen betreffen können.

Nach der Implantation zeigte der Sirolimus Stent eine etwa dem ursprünglichen Gefäßverlauf entsprechende kegelstumpfförmige Gestalt mit sich von distal nach proximal erweiternden Querschnitten. Dabei wurde sowohl an den proximalen als auch distalen Stentenden durch den Implantationsdruck die Lumenfläche der jeweiligen Referenz leicht überschritten. Im Verlauf der 6 Monate bis zur Kontrolluntersuchung verringerte sich die Stentfläche in nicht signifikantem Ausmaß im gesamten Verlauf soweit, dass sie die Ausmaße der ursprünglichen Lumenfläche der jeweiligen Referenzen annahm (Lumenflächenstenose bei Kontrolle: -2%). Dabei konnte immer noch die dem Gefäßverlauf entsprechende Flächenabnahme von proximal nach distal beobachtet werden.

#### **Inadäquate Stentpositionierung**

Eine unvollständige Expansion eines sirolimusbeschichteten Stent wird seit seiner Einführung beschrieben<sup>71</sup>. Von Degertekin et al.<sup>56</sup> wird in seiner Studie beschrieben, es habe keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf. In einer neueren Studie von Fujii et al.<sup>31</sup> wird jedoch geschildert, dass dadurch eine Restenose begünstigt wird.

In dieser Studie wurde keine unzureichende Stentexpansion beobachtet. Aus diesem Grund kann zu dieser Thematik hier keine Stellung genommen werden.

## **Remodelling**

Die Gefäßverletzung durch Stentimplantation kann nicht nur innerhalb des Stentsegments Proliferationsprozesse (Neointimabildung) auslösen, sondern auch außerhalb des Stent (persistent) Gefäßflächenänderung (Remodelling) herbeiführen. Dabei unterscheidet man positives Remodelling mit Querschnittsflächenzunahme von negativem Remodelling mit Querschnittsflächenabnahme, wie es bei der intra-koronaren Strahlentherapie beobachtet werden kann<sup>46</sup>. Beide Arten von Remodellingprozessen galt es zu untersuchen. Die erste Studie in Bezug auf den Sirolimus Stent<sup>57</sup> hierzu wurde 2003 veröffentlicht. Ein Remodelling der Gefäße konnte nicht festgestellt werden.

Auch in dieser Studie traten im Langzeitverlauf im Stentbereich in den Peristentflächen annähernd keine Veränderungen auf. Weder ein positives noch ein negatives Remodelling wurde beobachtet, wodurch das Gefäß in seinen Dimensionen erhalten blieb. Ebenso wurde in der distalen aber auch proximalen Referenz kein signifikanter Remodellingprozess festgestellt. Dies kann möglicherweise auf eine Medikamentenwirkung entlang des Blutstromes nach distal zurückgeführt werden, wodurch dann auch an dieser Stelle eine proliferationshemmende Wirkung erzielt wird.

## **Neointimabildung**

Durch die Stentimplantation wird die im Gefäß vorhandene Plaquefläche durch den Stent nach außen gedrückt und bildet die persistent Plaquefläche. Die intrastent Plaquefläche entsteht durch die Bildung der Neointima. Es wird angenommen, dass hauptsächlich durch die Neointimaproliferation eine Restenose bei ISR verursacht wird und Remodellingprozesse hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielen<sup>32,42</sup>.

Der Sirolimus Stent konnte in dieser Studie mit im Mittel 0,71 mm<sup>2</sup> Neointimafläche im Stent das sehr gute Langzeitergebnis anderer Studien bestätigen. Dieser Wert liegt damit zwischen der ermittelten Neointimafläche einer Studie von Degertekin et al.<sup>54</sup> mit 0,04 mm<sup>2</sup>, in der sowohl ISR- als auch De Novo-Stenosen revaskularisiert worden sind, und der von Fujii et al.<sup>31</sup> mit 2,0 mm<sup>2</sup>, in der nur ISR therapiert worden sind.

Weiterhin war zu beobachten, dass in der vorliegenden Studie die Neointima nicht homogen im Stent sondern leicht zunehmend von distal nach proximal verteilt war. In vorausgegangenen Studien sah man eine mögliche Ursache dieser Entwicklung in einer

Gefäßverletzung, die durch eine übermäßige Dilatation der Stentenden zur vollständigen Stentadaptation entstanden ist. Aufgrund dieser Erfahrung wurde versucht, die Patienten aus der vorliegenden Studie keinem derartigen Gefäßtrauma durch übermäßige Nachdilatation auszusetzen. Die signifikante angiographische Lumenzunahme nach Implantation und die grenzwertig signifikante sonographische Lumenflächenabnahme der proximalen Referenz lassen jedoch vermuten, dass ein erhöhtes proximales Barotrauma zumindest ein Teilaspekt in dieser Entwicklung ist.

Eine weitere Möglichkeit könnte die sog. Inflow disease sein. Hierbei kann es im Stenteingang und damit im proximalen Bereich zu Strömungsturbulenzen und damit zu erhöhter Neointimaprolieration nach Gefäßwandverletzung kommen.

Zusätzlich kann die Möglichkeit diskutiert werden, dass durch die Blutströmung die Medikamentenbeschichtung mitgetragen wird, und sie somit im distalen Bereich des Stent besser wirkt als im proximalen, und es daher im proximalen Bereich zu verstärkter Neointimabildung kommt.

Welche der genannten Ursachen nun wirklich dem beobachteten Sachverhalt zugrunde liegt, kann nicht vollständig geklärt werden. Wahrscheinlich kommt es jedoch durch ein Zusammenspiel der einzelnen Möglichkeiten zu der gesteigerten Neointimaprolieration im proximalen Bereich des Stent, wobei festgestellt werden muss, dass die Neointimabildung im gesamten Stent sehr gering und ohne signifikante Schwankungen ausgefallen ist.

In den Subgruppenanalysen zeigten die Nichtdiabetiker und die Patienten mit koronarer 1-Gefäßerkrankung eine nicht signifikant geringere Neointimaprolieration als die jeweilige Vergleichsgruppe (Diabetiker bzw. Patienten mit koronarer 2-/ 3-Gefäßerkrankung). Auch im Vergleich von ISR- und De Novo-Läsionen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Neointimabildung festgestellt werden. Die Verteilung der Neointima zeigte sich in allen Kollektiven wie oben beschrieben.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass sich die einzelnen kardialen Risikofaktoren im Verlauf bemerkbar machen, jedoch deutlich weniger als es bei den nicht beschichteten Stents zu erwarten wäre.

## **Lumenänderungen**

Die sonographischen Messungen zeigten sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch bei der Kontrolle ein gleichmäßig abfallendes Lumen von proximal nach distal entsprechend dem

Gefäßverlauf. Die Lumen- und Stentquerschnitte waren prä- und postinterventionell gleich groß, so dass davon ausgegangen werden kann, dass während der Implantationsprozedur und nach dem Zurückziehen der Dilatationsballone keine Plaqueintrusionen durch die Gitterstäbe des Stent stattgefunden haben. Im Langzeitverlauf kam es hierbei in allen Bereichen des Stent zu einem signifikanten Lumenverlust, welcher primär auf die Neointimabildung und zu einem geringeren, nicht signifikanten Anteil auf einen Rückgang der Stentfläche zurückzuführen ist. Die Lumenänderungen in den Gefäßreferenzen werden durch die vom Stent ausgehenden Randwirkungen und durch die Plaqueentwicklung in diesen Bereichen verursacht. In der distalen Referenz zeigte die Lumenfläche keine Änderung, in der proximalen Referenz jedoch kam es zu einer grenzwertig signifikanten Lumenflächenabnahme ( $p=0,051$ ), was auf die im vorherigen Abschnitt erwähnten Ursachen schließen lässt.

### **Läsionsgefäße**

Das Patientenkollektiv bestand aus einer heterogenen Mischung aus De Novo und restenotischen Läsionen in allen koronaren Gefäßen einschließlich Venenbypässe (LAD: 44 %, RCX: 15 %, RCA: 29 %, ACVB: 12 %).

Da sich die einzelnen Gefäße erheblich in Bezug auf die Gefäßgeometrie (Durchmesser, Form), die lokale Strömungsdynamik und Restenoseneigung unterscheiden<sup>2,9,36,37</sup>, wurden in einer weiteren Subgruppenanalyse die zwei Gefäße mit der höchsten Rezidivneigung gegenübergestellt (LAD und RCA).

Bei annähernd gleichen Ausgangsbedingungen konnte man in dieser Studie bei Patienten mit betroffener LAD ein ähnlich gutes Ergebnis nach Implantation beobachten wie bei Patienten mit betroffener rechter Herzkranzarterie (3 % Durchmesserstenose vs. 1 %). Auch diese beiden Gruppen zeigten ein gutes Langzeitergebnis bzgl. MLD und Durchmesserstenose, wobei die rechte Herzkranzarterie geringfügig bessere Werte erzielte, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass zum einen die RCA bekanntlich durch ihr größeres Profil eine niedrigere Restenoserate aufweist, zum anderen in der LAD häufiger Gefäßeingriffe in Seitenästen und an Bifurkationen vorgenommen worden sind und damit zusätzliche Risikofaktoren für diese Gruppe existierten.

Die sonographische Auswertung führte in beiden Gefäßen zu einer nicht signifikant unterschiedlichen Bildung von Neointima mit gleichem Verteilungsmuster.

## 4.5 Limitationen

### Messtechnik

Bei den QCA-Messungen wurde aus den zur Verfügung stehenden zwei Ebenen diejenige mit der besseren Projektion auf die Stenose ausgesucht und daraufhin der minimale Lumendurchmesser (MLD) ermittelt. Um ein vergleichbares Ergebnis zu erreichen, wurde bei den Messungen vor/ nach Implantation und bei Kontrolle die identische Ebene gewählt. Die Genauigkeit der QCA-Durchmessermessung wird in der Literatur mit 0,09 bis 0,23 mm angegeben<sup>75</sup>.

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

### Klinische Limitation

Aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs in Bezug auf die Ausprägung der koronaren Herzerkrankung (1-, 2-, 3-KHE) sowie des unterschiedlichen klinischen Profils (Hypertonie, Diabetes mellitus) sowie der unterschiedlichen Indikationen für die Sirolimusimplantation, ist ein Bias (systematischer Fehler) unvermeidlich.

### Vergleich QCA und IVUS

Da die Ergebnisse der QCA-Auswertung nur auf der Messung von 3 Parametern (MLD, prox./ dist. Referenz), die der IVUS-Auswertung auf Messungen von sonographischen Querschnittsflächen beruht, war ein quantitativer Vergleich angiographischer und sonographischer Messungen nicht sinnvoll. Auf die Problematik bei der Interpretation angiographischer und sonographischer Messwerte wird in der Literatur hingewiesen, z.B.<sup>47,60</sup>.

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>
----------	------------------------

### 5.1 Untersuchungsziel

Ziel der Studie war festzustellen, welchen Einfluss die Medikamentenbeschichtung des Sirolimus Stent auf die Neointimabildung/ Gefäßmorphologie und damit auf die Ausbildung einer Restenose im Langzeitverlauf (6 Monate) hat. Zusätzlich sollte der Nutzen des Sirolimus Stent für bestimmte Risikogruppen überprüft werden.

## 5.2 Methoden

Serielle angiographische Untersuchungen wurden vor bzw. nach Implantation und im Langzeitverlauf nach  $5,8 \pm 1,6$  Monaten an 58 Patienten durchgeführt. Die serielle sonographische Auswertung wurde an 26 Patienten nach Implantation und bei der Kontrolluntersuchung vorgenommen. Bei 23 Patienten wurde mit dem Sirolimus Stent eine De Novo-Stenose, bei 35 Patienten ein In-Stent-Rezidiv therapiert.

Mit der quantitativen koronaren Angiographie wurden der minimale Lumendurchmesser im Stent (IS)/ im Läsionsgebiet (IL) und die Referenzlumendurchmesser, mit dem intravaskulären Ultraschall die Querschnittsflächen von Stent-, Lumen- und Gefäßflächen in den als proximal, medial und distal bezeichneten Segmenten des Gefäßsystems im Stentbereich und in den angrenzenden Gefäßreferenzen gemessen. Sowohl die Angiogramme als auch die in 1 bzw. 2 mm Abstand erhaltenen sonographischen Bilder wurden mithilfe computergestützter Auswerteprogramme analysiert. Damit wurden die Änderungen der Lumendurchmesser und der Querschnittsflächen in den einzelnen Segmenten im Langzeitverlauf berechnet, woraus sich Lumengewinn, Lumenverlust, peri-stent Plaquefläche und Neointimabildung ergaben. Aus den Einzelmessungen wurden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen für die einzelnen Stentsegmente sowie für die Referenzen gebildet und zur Prüfung von Unterschieden oder Zusammenhängen einer statistischen Auswertung unterzogen.

Die gestenteten Gefäße wiesen einen Durchmesser von  $2,47 \pm 0,37$  mm, eine Läsionslänge von  $17,41 \pm 10,32$  mm, eine Stentlänge von  $22,14 \pm 12,06$  mm bei einem Stentdurchmesser von  $2,86 \pm 0,23$  mm auf. Es ergab sich ein Oversizing von  $18 \pm 29\%$  bei einem durchschnittlichen maximalen Implantationsdruck von 16 bar.

## 5.3 Ergebnisse

Der Sirolimus Stent zeigte im Langzeitverlauf nach signifikanter Reduktion bei Implantation eine Vergrößerung der Durchmesserstenose von 2 % auf 12 %. Dieses wird hauptsächlich auf die im IVUS erkennbare, geringe Neointimabildung von im Mittel  $0,71 \text{ mm}^2$  zurückgeführt. Innerhalb des Sirolimus Stent konnte man sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei den Subgruppen eine Neointimaflächensteigerung von distal nach proximal erkennen. In den Referenzen zeigte die proximale einen stärkeren Lumenverlust, während die distale nahezu unverändert blieb. Die Ursache dafür konnte nicht vollständig geklärt werden. Diskutiert

wurde das Zusammenspiel von erhöhtem Implantationsdruck im proximalen Stentbereich (trotz dem Versuch, bei Implantation kein Barotrauma durch übermäßige Nachdilatation zu setzen) mit der sog. Inflow disease und dem Ausspüleffekt der Medikamentenbeschichtung durch den Blutstrom nach distal.

In dieser Studie konnte bei diesem Stenttyp kein Remodellingprozess (pos./ neg.) beobachtet werden.

Klinisch kam es im gesamten Verlauf in 3 Fällen zu einem ISR im Sirolimus Stent (5,2 %). Die Zahl der IVR (inkl. ISR) lag mit 20,69 % jedoch deutlich höher.

Bei den Subgruppenanalysen war die Vorschädigung der Gefäße in den einzelnen Risikogruppen angiographisch und/ oder sonographisch bereits zu erkennen. Im Langzeitverlauf wiesen jedoch sowohl Diabetiker, Patienten mit einem behandelten In-Stent-Rezidiv und Patienten mit einer koronaren 2/3-Gefäßerkrankung ein vergleichsweise gutes Ergebnis mit geringer Neointimaproliferation auf. Die ISR-Läsionen zeigten jedoch mit 83 % aller beobachteten Restenosen (insgesamt 12 Ereignisse) ein deutlich gegenüber den De Novo-Läsionen erhöhtes Risiko, ein Rezidiv innerhalb oder außerhalb des Stent zu entwickeln.

Ein Unterschied im Rezidivrisiko zwischen einzelnen Läsionsgefäßen (LAD/ RCA) konnte nicht festgestellt werden.

#### **5.4 Schlussfolgerungen**

Mit IVUS erhält man ein genaueres und umfassenderes Bild von Veränderungen der Querschnittsflächen im Bereich des Stent und der Referenzen als von der Angiographie.

Wie erwartet zeigt der Sirolimus Stent aufgrund seiner Medikamentenbeschichtung einen sehr guten Langzeitverlauf mit geringer Neointimabildung im Stentbereich. Von dieser Wirkung können vor allem die Hochrisikopatienten profitieren, die bis zur Einführung dieses Stenttyps noch ein stark erhöhtes Risiko besaßen, ein erneutes In-Stent-Rezidiv zu entwickeln. Auch in diesem Patientenkollektiv fällt die Neointimaproliferation vergleichsweise gering aus.

Damit stellt der medikamentenbeschichtete Stent, von dem hier der Sirolimus Stent untersucht wurde, eine immer stärker an Bedeutung gewinnende Alternative zur Brachytherapie dar, die bis heute als einzig relevante nicht-operative Möglichkeit der Therapie eines ISR diene.

<sup>1</sup>Adamian M, Colombo A, Briguori C, et al. Cutting ballon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and ballon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:672-9.

<sup>2</sup>Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi J, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1610-8

<sup>3</sup>Alexandre Abizaid, Marco A. Costa, Didier Blanchard, et al. Sirolims-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. *European Heart Journal*. 2004; 25:107-112.

<sup>4</sup>Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Goicolea, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, Banuelos C, Fernandez C, Macaya C. Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1268-70.

<sup>5</sup>Andrew J. Carter et al. Sirolimus eluting stents: preclinical insights and mechanism of action. CRT 2002, [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com)

<sup>6</sup>Bartorelli AL, Neville RF, Keren G, Potkin BN, Almagor Y, Bonner RF, Gessert JM, Leon MB. In vitro and in vivo intravascular ultrasound imaging. *Eur Heart J*; 13:102-8.

<sup>7</sup>Buchwald A, Unterberg C, Werner GS, Voth E, Kreuzer H, Wiegand V. Short- and long-term results following implantation of the new Wiktor stent in acute coronary occlusion following PTCA. *Z Kardiol* 1990;79:837-842.

<sup>8</sup>Carozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF et al. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:344-9.

<sup>9</sup>Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:328-37.

<sup>10</sup>Chourmouziou A, Arampatzis, MD, Pedro A. Lemos, MD, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:327-329.

<sup>11</sup>Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.

<sup>12</sup>David R. Holmes, Jr, MD, Martin B. Leon, MD, Jeffrey W. Moses, MD, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS Trial. A randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004; 109:634-640.

<sup>13</sup>de Jaegere P, Serruys PW, Bertrand M, Wiegand V, Kober G, Marquis JF, Valeix B, Uebis R, Piessens J. Wiktor stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol*. 1998;69:598-602.

<sup>14</sup>de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, Di Mario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 month clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries Study. *Eur Heart J* 1998;19:1214-23.

<sup>15</sup>Desmet W, Willems JL, Vrolix M, van Lierde J, Byttebier G, Piessens J. Intra- and interobserver variability of a fast on-line quantitative coronary angiographic system. *Int J Card Imaging* 1993;9:249-56.

<sup>16</sup>Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D Jr, Bourassa M et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-270.

<sup>17</sup>Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularisation in diabetic patients; a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularisation investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633-40.

<sup>18</sup>Dorros G, Cowley MG, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Gruntzig AR, Kelsey SF, Kent KM, Mock MB, Mullin SM, Myler RK, Passamani ER, Stertzer SH, Williams DO. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Report of complications from the National Heart, Lung and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* 1983;4;67(4):723-30.

<sup>19</sup>Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:720-4.

<sup>20</sup>Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(23):1672-78.

<sup>21</sup>Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-01.

<sup>22</sup>Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316(22);1371-5.

- <sup>23</sup>Gruntzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61-8.
- <sup>24</sup>Hiroyuki Koyama, Michael Reidy. Expression of extracellular matrix proteins accompanies lesion growth in a model of intimal reinjury. *Circ Res.* 1998;82:988-995.
- <sup>25</sup>Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, Dame SG, Stephens DN, Dillon PS, Brands D, Sheehan H, Eberle MJ. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imag* 1989;4:187-93.
- <sup>26</sup>Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.
- <sup>27</sup>Issam Moussa, MD, Martin B. Leon, MD, Donald S. Baim, MD, et al. Impact of Sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. *Circulation* 2004;109:101-106.
- <sup>28</sup>J. Eduardo Sousa, MD, PhD, Marco A. Costa, MD, PhD, Amanda G.M.R. Sousa, MD, PhD, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-383.
- <sup>29</sup>Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2003;107:24-27.
- <sup>30</sup>Goy JJ, Urban P, Seydoux C, et al. Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheterization and Cardiovascular interventions* 2004;62:26-29.
- <sup>31</sup>Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent-restenosis *Circulation* 2004;109:1085-1088.
- <sup>32</sup>Klues HG, Radke PW, Hoffmann R, vom Dahl J. Pathophysiology and therapeutic concepts in coronary restenosis. *Herz.* 1997 Dec;22(6):322-34.

<sup>33</sup>Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, Herrman HC, Hirshfeld JW, Kolansky DM. Three-year clinical follow-up after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1185-91.

<sup>34</sup>Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.

<sup>35</sup>Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-9.

<sup>36</sup>Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25

<sup>37</sup>Kuntz RE, Hinohara T, Robertson GC, Safian RD, Simpson JB, Baim DS. Influence of vessel selection on the observed restenosis rate after endoluminal stenting or directional atherectomy. *Am J Cardiol* 1992;70:1101-8

<sup>38</sup>Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB Jr, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986;73:710-17.

<sup>39</sup>Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-256.

<sup>40</sup>Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM, Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.

<sup>41</sup>Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med*. 2002;346:23.

<sup>42</sup>Leon MB, Abizaid A, Moses JW, The Cypher Stent, a new gold standart in the treatment of coronary artery disease.

<sup>43</sup>Marx et al. *Circ Res* 1995; 76: 412-417

<sup>44</sup>Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-1878.

<sup>45</sup>Metz JA, Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Weissman NJ, Diver DJ, Moses J, Pepine CJ, Uren NG, Oesterle SN, Yock PG. Impact of intravascular ultrasound guidance on stenting in the CRUISE substudy. *Circulation* 1996;94:I-109.Abstract.

<sup>46</sup>Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation*. 2001;104:1872-1878.

<sup>47</sup>Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF, Chuang YC, Griffin J, Leon MB. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1678-87

<sup>48</sup>Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-1780.

<sup>49</sup>Moussa I, Di Mario C, Di Francesco L, Reimers B, Blengino S, Colombo A: Subacute stent thrombosis and the anticoagulation controversy: changes in drug therapy, operator technique, and the impact of intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996;78:13-17.

<sup>50</sup>Mudra H, Macaya C, Zahn R, Grip L, Di Mario C, Rutsch W, Voudris V, Schächinger V, Hennecke KH. Interim analysis of the OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis (OPTICUS) trial. *Circulation* 1998;98(suppl I):I-1908. Abstract.

<sup>51</sup>Mudra H, Klauss V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, Theisen K: Ultrasound guidance of Palmatz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 1994;90:1252-261.

<sup>52</sup>Muzaffer D, Serruys PW, Folley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smiths PC, van der Giessen WJ, van den Brand M, de Feyter P, Popma JJ. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002;106:1610-1613.

<sup>53</sup>Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.

<sup>54</sup>Degertekin M, Lemos PA, Lee CH, et al. Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *European Heart Journal* 2004;25:32-38.

<sup>55</sup>Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2002;106:1610-1613.

<sup>56</sup>Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;108:2747-2750.

<sup>57</sup>Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Evaluation of coronary remodeling after sirolimus-eluting stent implantation by serial three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2003;91:1046-1050.

<sup>58</sup>Narins CR, Holmes D Jr, Topol EJ. A call for provisional stenting: the balloon is back! *Circulation* 1998; 97: 1298-305.

<sup>59</sup>Narins Cr, Ellis SG. Prevention of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3:91-103.

<sup>60</sup>Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN: Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-99.

<sup>61</sup>Pandian NG, Kreis A, Weintraub A, Motarjeme A, Desnoyers M, Isner JM, Konstam M, Salem DN, Millen V: Real-time intravascular ultrasound imaging in humans. *Am J Cardiol* 1990; 65:1392-96.

<sup>62</sup>Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world". *Circulation*.2004;109.

<sup>63</sup>Poon M et al. *J Clin Invest* 1996; 98:2277-2283

<sup>64</sup>Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-85.

<sup>65</sup>Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-27.

<sup>66</sup>Sawada Y, Nosaka H, Kimura T, Nobuyoshi M. Initial and six month outcome of Palmaz-Schatz stent implantation: STRESS/Benestent equivalent vs non-equivalent lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27, Suppl. A:252 Abstract.

<sup>67</sup>Schömig A, Kastrati A, Dietz R, Rauch B, Neumann FJ, Katus HH, Busch U. Emergency coronary stenting for dissection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic follow-up after stenting and after repeat angioplasty of the stented segment. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1053-60

<sup>68</sup>Schwartz RS, Holmes DRJ, Tropol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. *J A Coll Cardiol*. 1992;20:1284-1293.

<sup>69</sup>Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*. 1992;267-74.

<sup>70</sup>Serruys PW, Regar E, Carter AJ. Rapamycin eluting stent: the onset of a new era in interventional cardiology. *Heart* 2002;87:305-307.

<sup>71</sup>Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL trial, *Circulation*. 2002;106:798-803.

<sup>72</sup>Shapiro TA, Herrmann HC. Coronary angiography and interventional cardiology. *Curr Opin Radiol* 1992; 4(4):55-64.

<sup>73</sup>Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L: Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988;78:1121-27.

<sup>74</sup>Sigwart U, Kaufmann U, Goy JJ, Grbic M, Golf S, Essinger A, Fischer A, Sadeghi H, Mirkovitch V, Kappenberger L. Prevention of coronary restenosis by stenting. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl C:31-7.

<sup>75</sup>Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Golf S. Reproducibility of quantitative coronary analysis, Assessment of variability due to frame selection, different observers, and different cine filmless laboratories. *Int J Card Imaging* 1996;12:197-203.

<sup>76</sup>Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89.

<sup>77</sup>Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*. 1997;336:1697-1703.

<sup>78</sup>Urschel HC Jr, Miller ER, Razzuk MA, Alvares JF, Mc Namara JJ, Paulson DL: Aorta-to-coronary-artery vein bypass graft for coronary artery occlusive disease. *Ann-Thorac-Surg*.1969 Aug;8(2):114-25.

<sup>79</sup>Walksmann R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*. 2000;101:2165-2171.

<sup>80</sup>Wong SC, Baim DS, Schatz RA, Teirstein PS, King SB, Curry RC, Heuser RR, Ellis SG, Cleman MW, Overlie P et al. Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(3):704-12.

## 7.1 Tabellen

## 7.1.1 Angiographische Daten

Tabelle 36: Angiographische Baselinedaten

	nur Baseline	seriell
<b>BL vor Implantation</b>		
MLD [mm]	0,83±0,41	0,78±0,36
Referenzdiameter prox. [mm]	2,66±0,53	2,66±0,51
Referenzdiameter dist. [mm]	2,36±0,58	2,28±0,58
Orginalstenose [%]	66±17	68±16
Läsionslänge [mm]	17,69±11,53	17,41±10,32
<b>BL nach Implantation</b>		
MLD (IS) [mm]	2,52±0,42	2,47±0,37
MLD (IL) [mm]	1,97±0,45	1,97±0,46
Referenzdiameter prox. [mm]	2,77±0,51	2,74±0,52
Referenzdiameter dist. [mm]	2,43±0,52	2,33±0,49
Orginalstenose (IS) [%]	2±7	2±8
Orginalstenose (IL) [%]	22±13	20±13
min.nom. Stentdurchmesser [mm]	2,85±0,23	2,86±0,23
Stent/Gefäß ratio	1,16±0,24	1,16±0,27
Lumengewinn [mm]	1,69±0,51	1,70±0,48
Rel. Lumengewinn [%]	67,72±18,09	68,59±17,13
Max. Ballondurchmesser [mm]	2,95±0,35	3,02±0,36
Ballon/Arterie	1,21±0,22	1,24±0,20
Oversizing absolute [mm]	0,31±0,58	0,30±0,70
Oversizing relative [%]	17±25	18±29
Ballondruck [bar]	15,89±2,81	15,96±3,02

Tabelle 37: angiographische Kontrolldaten

	seriell
<b>Kontrolle</b>	
MLD (IS) [mm]	2,17±0,60
MLD (IL) [mm]	1,68±0,61
Referenzdiameter prox. [mm]	2,71±0,50
Referenzdiameter dist. [mm]	2,26±0,44
Orginalstenose (IS) [%]	12±23
Orginalstenose (IL) [%]	31±23
Netto-Lumengewinn	1,40±0,71
Lumenverlust	0,30±0,55
Rel. Lumenverlust	11,29±19,37

## 7.1.2 Angiographische Daten der Subgruppen-Analyse

**Tabelle 38:** angiographischer Vergleich ISR- vs. De Novo-Läsion

	ISR	De Novo	p
<b>BL vor Implantation</b>			
MLD (IS) [mm]	0,85±0,31	0,67±0,41	0,223
Referenzdiameter prox. [mm]	2,63±0,45	2,71±0,60	0,935
Referenzdiameter dist. [mm]	2,26±0,59	2,32±0,57	0,575
Orginalstenose [%]	63±13	74±18	0,098
Läsionslänge [mm]	18,10±11,16	16,38±9,00	0,127
<b>BL nach Implantation</b>			
MLD (IS) [mm]	2,45±0,35	2,51±0,41	0,792
MLD (IL) [mm]	1,87±0,37	2,12±0,58	0,114
Referenzdiameter prox. [mm]	2,71±0,47	2,77±0,60	0,820
Referenzdiameter dist. [mm]	2,28±0,45	2,39±0,56	0,696
Orginalstenose (IS) [%]	2±7	1±11	0,834
Orginalstenose (IL) [%]	24±11	15±14	0,002
<b>Kontrolle</b>			
MLD (IS) [mm]	2,10±0,64	2,28±0,52	0,736
MLD (IL) [mm]	1,48±0,60	1,97±0,53	0,013
Referenzdiameter prox. [mm]	2,70±0,45	2,73±0,61	0,669
Referenzdiameter dist. [mm]	2,23±0,41	2,32±0,49	0,440
Orginalstenose (IS) [%]	14±26	9±16	0,655
Orgianlstenose (IL) [%]	36±24	22±17	0,053
min.nom. Stentdurchmesser [mm]	2,85±0,23	2,88±0,23	0,584
Stent/Gefäß ratio	1,20±0,19	1,10±0,37	0,702
Lumengewinn [mm]	1,60±0,38	1,85±0,59	0,429
Rel. Lumengewinn [%]	66,25±15,59	72,10±19,16	0,467
Netto-Lumengewinn	1,25±0,70	1,62±0,68	0,213
Lumenverlust [mm]	0,35±0,66	0,23±0,27	0,662
Rel. Lumenverlust [%]	12,63±22,45	9,29±13,14	0,799
Max. Ballondurchmesser [mm]	3,08±0,31	2,94±0,43	0,257
Ballon/Arterie	1,29±0,22	1,16±0,14	0,100
Oversizing absolute [mm]	0,41±0,41	0,14±1,01	0,689
Oversizing relative [%]	20±19	17±42	0,707

**Tabelle 39:** angiographischer Vergleich Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

	<b>Diabetiker</b>	<b>Nichtdiabetiker</b>	<b>p</b>
<b>BL vor Implantation</b>			
MLD [mm]	0,79±0,38	0,77±0,33	0,903
Referenzdiameter prox. [mm]	2,41±0,37	2,72±0,52	0,101
Referenzdiameter dist. [mm]	2,09±0,30	2,43±0,60	0,282
Orginalstenose [%]	65±16	69±16	0,635
Läsionslänge [mm]	20,63±7,31	15,10±10,46	0,028
<b>BL nach Implantation</b>			
MLD [mm]	2,36±0,34	2,57±0,37	0,316
MLD (IL) [mm]	1,79±0,43	2,09±0,52	0,255
Referenzdiameter prox. [mm]	2,45±0,38	2,83±0,53	0,045
Referenzdiameter dist. [mm]	2,21±0,37	2,45±0,50	0,401
Orginalstenose (IS) [%]	-1±5	2±9	0,233
Orginalstenose (IL) [%]	22±13	18±13	0,322
<b>Kontrolle</b>			
MLD (IS) [mm]	2,17±0,56	2,30±0,42	0,233
MLD (IL) [mm]	1,76±0,66	1,78±0,56	0,533
Referenzdiameter prox. [mm]	2,46±0,42	2,79±0,53	0,081
Referenzdiameter dist. [mm]	2,15±0,37	2,34±0,46	0,285
Orginalstenose (IS) [%]	7±17	8±18	0,211
Orginalstenose (IL) [%]	29±16	24±23	0,208
min.nom. Stentdurchmesser [mm]	2,85±0,24	2,90±0,21	0,785
Stent/Gefäß ratio	1,27±0,12	1,14±0,22	0,093
Lumengewinn [mm]	1,57±0,44	1,80±0,48	0,239
Rel. Lumengewinn [%]	69,53±17,96	69,31±14,59	0,892
Netto-Lumengewinn	1,38±0,67	1,54±0,60	0,350
Lumenverlust [mm]	0,19±0,33	0,27±0,52	0,336
Rel. Lumenverlust [%]	9,01±16,75	9,15±15,74	0,363
Max. Ballondurchmesser [mm]	2,93±0,38	3,07±0,38	0,807
Ballon/Arterie	1,30±0,11	1,20±0,18	0,049
Oversizing absolute [mm]	0,59±0,23	0,28±0,48	0,070
Oversizing relative [%]	27±12	19±27	0,210

**Tabelle 40:** angiographischer Vergleich KHE-1 vs. KHE-2/3

	<b>KHE 1</b>	<b>KHE 2/3</b>	<b>p</b>
<b>BL vor Implantation</b>			
MLD [mm]	0,84±0,33	0,73±0,36	0,499
Referenzdiameter prox. [mm]	2,64±0,49	2,63±0,50	0,270
Referenzdiameter dist. [mm]	2,20±0,71	2,25±0,53	0,174
Orginalstenose [%]	64±16	70±16	0,454
Läsionslänge [mm]	11,45±5,57	18,49±10,20	0,016
<b>BL nach Implantation</b>			
MLD (IS) [mm]	2,39±0,38	2,50±0,38	0,618
MLD (IL) [mm]	1,80±0,34	2,01±0,49	0,027
Referenzdiameter prox. [mm]	2,73±0,52	2,72±0,51	0,371
Referenzdiameter dist. [mm]	2,19±0,57	2,36±0,47	0,046
Orginalstenose (IS) [%]	2±7	1±9	0,308
Orginalstenose (IL) [%]	25±11	18±13	0,047
<b>Kontrolle</b>			
MLD (IS) [mm]	2,31±0,34	2,12±0,66	0,037
MLD (IL) [mm]	1,65±0,46	1,72±0,63	0,647
Referenzdiameter prox. [mm]	2,74±0,52	2,67±0,49	0,377
Referenzdiameter dist. [mm]	2,11±0,53	2,30±0,39	0,026
Orginalstenose (IS) [%]	4±10	14±26	0,739
Orginalstenose (IL) [%]	27±11	30±24	0,512
min.nom. Stentdurchmesser [mm]	2,79±0,26	2,88±0,22	0,161
Stent/Gefäß ratio	1,18±0,19	1,19±0,21	0,448
Lumengewinn [mm]	1,56±0,44	1,77±0,49	0,105
Rel. Lumengewinn [%]	64,77±17,32	71,85±16,75	0,360
Netto-Lumengewinn	1,47±0,39	1,39±0,80	0,492
Lumenverlust [mm]	0,08±0,14	0,39±0,64	0,025
Rel. Lumenverlust [%]	3,30±6,68	14,02±21,38	0,045
Max. Ballondurchmesser [mm]	3,01±0,40	3,03±0,37	0,638
Ballon/Arterie	1,27±0,20	1,24±0,20	0,126
Oversizing absolute [mm]	0,37±0,42	0,39±0,46	0,533
Oversizing relative [%]	18±19	23±24	0,757

**Tabelle 41:** angiographischer Vergleich LAD vs. RCA

	LAD	RCA	p
<b>BL vor Implantation</b>			
MLD [mm]	0,77±0,35	0,76±0,36	0,858
Referenzdiameter prox. [mm]	2,71±0,54	2,67±0,52	0,760
Referenzdiameter dist. [mm]	2,10±0,61	2,46±0,30	0,011
Orginalstenose [%]	68±17	67±16	0,919
Läsionslänge [mm]	16,94±11,67	19,49±10,68	0,126
<b>BL nach Implantation</b>			
MLD (IS) [mm]	2,43±0,43	2,50±0,31	0,146
MLD (IL) [mm]	1,96±0,57	1,93±0,35	0,415
Referenzdiameter prox. [mm]	2,81±0,57	2,71±0,52	0,524
Referenzdiameter dist. [mm]	2,23±0,56	2,35±0,28	0,066
Orginalstenose (IS) [%]	3±9	1±6	0,236
Orginalstenose (IL) [%]	19±11	27±11	0,090
<b>Kontrolle</b>			
MLD (IS) [mm]	2,19±0,59	2,36±0,31	0,320
MLD (IL) [mm]	1,71±0,60	1,71±0,62	0,889
Referenzdiameter prox. [mm]	2,83±0,55	2,65±0,44	0,296
Referenzdiameter dist. [mm]	2,17±0,48	2,35±0,26	0,114
Orginalstenose (IS) [%]	12±20	6±8	0,858
Orginalstenose (IL) [%]	29±21	31±23	0,665
min.nom. Stentdurchmesser [mm]	2,85±0,24	2,85±0,24	0,640
Stent/Gefäß ratio	1,15±0,34	1,13±0,14	0,207
Lumengewinn [mm]	1,66±0,53	1,74±0,42	0,393
Rel. Lumengewinn [%]	67,94±17,72	68,68±0,15	0,799
Netto-Lumengewinn	1,42±0,53	1,59±0,43	0,407
Lumenverlust [mm]	0,23±0,42	0,14±0,09	0,524
Rel. Lumenverlust [%]	9,45±17,82	5,50±3,08	0,319
Max. Ballondurchmesser [mm]	3,03±0,36	2,98±0,41	0,450
Ballon/Arterie	1,26±0,18	1,18±0,20	0,429
Oversizing absolute [mm]	0,26±0,91	0,29±0,34	0,284
Oversizing relative [%]	21±37	13±14	0,074

### 7.1.3 Sonographische Daten

**Tabelle 42:** Lumen-, Stent-, Gefäß-, Plaquerflächen nach Implantation

	<b>nur Baseline</b>	<b>seriell</b>
<b>Lumenfläche, Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>		
Referenz proximal	7,01±2,77	7,20±2,43
Stent proximal	7,51±2,67	7,54±2,04
Stent medial	7,36±2,67	7,37±2,01
Stent distal	7,11±2,64	6,87±1,85
Stent gesamt	7,32±2,66	7,26±1,97
Referenz distal	6,24±2,28	5,97±1,79
<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>		
Referenz proximal	20,08±5,67	19,37±5,39
Stent proximal	20,16±5,93	19,20±5,72
Stent medial	20,02±5,95	19,00±5,77
Stent distal	19,67±6,00	18,44±5,63
Stent gesamt	19,95±5,93	18,88±5,64
Referenz distal	19,47±6,13	18,36±6,15
<b>Plaquerfläche [mm<sup>2</sup>]</b>		
Referenz proximal	13,07±3,77	12,17±3,36
Stent proximal	12,66±4,00	11,66±4,27
Stent medial	12,66±4,12	11,63±4,27
Stent distal	12,56±4,15	11,58±4,28
Stent gesamt	12,63±4,04	11,62±4,12
Referenz distal	13,23±4,54	12,40±4,85

**Tabelle 43:** Lumen-, Stent-, Gefäß-, Plaqueflächen bei Kontrolle

	<b>seriell</b>
<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	6,48±2,04
Stent proximal	6,37±1,53
Stent medial	6,22±1,67
Stent distal	5,99±1,54
Stent gesamt	6,19±1,57
Referenz distal	5,91±1,66
<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Stent proximal	7,14±1,74
Stent medial	6,97±1,84
Stent distal	6,59±1,73
Stent gesamt	6,90±1,76
<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	18,52±5,38
Stent proximal	18,68±5,60
Stent medial	18,13±5,48
Stent distal	17,90±5,40
Stent gesamt	18,24±5,43
Referenz distal	17,38±6,02
<b>Plaquefläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	12,04±3,69
Stent proximal	12,32±4,74
Stent medial	11,91±4,67
Stent distal	11,92±4,70
Stent gesamt	12,05±4,65
Referenz distal	11,46±5,31
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Stent proximal	0,78±0,35
Stent medial	0,75±0,41
Stent distal	0,61±0,36
Stent gesamt	0,71±0,38
<b>Plaque persistens [mm<sup>2</sup>]</b>	
Proximal	11,31±4,61
Medial	11,17±4,55
Distal	11,54±4,63
Lumenflächenstenose [%]	-1,93±15,35
Rel. Neointimafläche	10,13±4,35

**Tabelle 44 (links):** Änderungen der Stent-, Lumen-, Gefäß-, Plaueflächen in Stentsegmenten und in Gefäßreferenzen bezogen auf die Situation nach Implantation

**Tabelle 45 (rechts):** Änderungen der Stent-, Lumen-, Gefäß- und Plaueflächen im Langzeitverlauf

	<b>seriell</b>		<b>seriell</b>
<b>Δ Gefäßfläche [%]</b>		<b>Δ Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	4,17±9,71	Referenz proximal	1,90±5,62
Stent proximal	2,10±11,05	Stent proximal	1,56±5,74
Stent medial	3,61±12,69	Stent medial	1,92±5,88
Stent distal	2,50±10,95	Stent distal	1,61±5,76
Referenz distal	5,06±12,46	Referenz distal	2,09±6,01
Stent mittel	2,84±10,66	Stent mittel	1,70±5,73
Referenz mittel	4,80±8,38	Referenz mittel	1,99±5,65
<b>Δ Lumenfläche [%]</b>		<b>Δ Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	7,47±22,74	Referenz proximal	0,72±1,68
Stent proximal	12,35±22,81	Stent proximal	1,17±1,47
Stent medial	13,49±19,30	Stent medial	1,15±1,50
Stent distal	10,85±18,04	Stent distal	0,88±1,38
Referenz distal	-1,90±23,25	Referenz distal	0,05±1,39
Stent mittel	12,51±18,65	Stent mittel	1,07±1,38
Referenz mittel	3,87±20,97	Referenz mittel	0,39±1,36
<b>Δ Stentfläche [%]</b>		<b>Δ Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Stent proximal	1,96±24,72	Stent proximal	0,40±1,44
Stent medial	3,71±18,66	Stent medial	0,41±1,35
Stent distal	2,23±17,80	Stent distal	0,27±1,31
Stent mittel	2,63±19,39	Stent mittel	0,36±1,30
<b>Δ Plauefläche [%]</b>		<b>Δ Plauefläche [mm<sup>2</sup>]</b>	
Referenz proximal	0,74±13,20	Referenz proximal	0,13±1,55
Stent proximal	-5,80±16,21	Stent proximal	-0,65±1,87
Stent medial	-3,82±16,21	Stent medial	-0,29±2,37
Stent distal	-3,20±14,43	Stent distal	-0,34±1,56
Referenz distal	7,74±19,63	Referenz distal	0,93±2,21
Stent mittel	-3,99±12,85	Stent mittel	-0,43±1,73
Referenz mittel	4,53±11,86	Referenz mittel	0,53±1,44

## 7.1.2 Sonographische Daten der Subgruppen-Analyse

**Tabelle 46:** Sonographischer Vergleich ISR- vs. De Novo-Stenose

		ISR	De Novo	p
<b>BL (nach Intervention)</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	7,85±2,88	6,61±1,83	0,355
	Referenz distal	6,04±1,88	5,89±1,78	0,703
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	7,77±2,11	7,32±2,04	0,663
	Stent medial	7,63±2,34	7,14±1,72	0,480
	Stent distal	7,12±2,04	6,63±1,71	0,384
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	21,09±6,46	17,79±3,78	0,231
	Stent proximal	20,66±6,08	17,85±5,23	0,301
	Stent medial	20,73±6,15	17,40±5,12	0,192
	Stent distal	20,45±6,55	16,59±4,04	0,142
	Referenz distal	20,35±7,47	16,53±4,12	0,211
	<b>Plaquerfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,24±3,99	11,18±2,42	0,231
	Stent proximal	12,89±4,34	10,53±3,52	0,142
	Stent medial	13,11±4,46	10,26±3,76	0,082
	Stent distal	13,33±4,97	9,96±2,83	0,039
	Referenz distal	14,31±5,99	10,63±2,67	0,050
<b>Kontrolle</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	6,78±2,28	6,21±1,85	0,624
	Stent proximal	6,20±1,39	6,52±1,68	0,586
	Stent medial	6,03±1,49	6,40±1,86	0,514
	Stent distal	5,93±1,54	6,05±1,61	0,957
	Referenz distal	5,66±1,35	6,14±1,93	0,550
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	6,96±1,49	7,31±1,98	0,663
	Stent medial	6,75±1,70	7,17±2,02	0,624
	Stent distal	6,49±1,75	6,69±1,78	0,957
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	20,19±6,36	16,98±3,93	0,384
	Stent proximal	20,15±6,45	17,33±4,53	0,328
	Stent medial	19,55±6,53	16,83±4,14	0,415
	Stent distal	19,40±6,22	16,52±4,32	0,301
	Referenz distal	19,55±7,07	15,37±4,19	0,128
	<b>Plaquerfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,41±4,43	10,77±2,35	0,103
	Stent proximal	13,95±5,81	10,81±2,99	0,092
	Stent medial	13,52±5,88	10,43±2,63	0,142
Stent distal	13,48±5,71	10,47±3,09	0,174	
Referenz distal	13,89±6,30	9,23±2,96	0,019	
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>				
Stent proximal	0,76±0,39	0,79±0,33	0,663	
Stent medial	0,72±0,44	0,77±0,39	0,870	
Stent distal	0,57±0,36	0,64±0,38	0,828	

<b>Plaque persistent [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	13,20±5,76	10,02±2,70	0,115
Stent medial	12,80±5,78	9,66±2,39	0,211
Stent distal	12,91±5,66	9,83±2,86	0,157
Lumenflächenstenose [%]	0,83±16,46	-4,48±14,43	0,314
Rel. Neointimafläche	9,87±5,70	10,37±2,83	0,913

**Tabelle 47:** sonographischer Vergleich Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

		<b>Diabetiker</b>	<b>Nichtdiabetiker</b>	<b>p</b>
<b>BL (nach Intervention)</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	7,76±3,36	7,05±2,08	0,874
	Referenz distal	6,46±2,20	5,79±1,68	0,546
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	7,84±2,67	7,43±1,88	0,634
	Stent medial	8,19±2,57	7,01±1,77	0,193
	Stent distal	7,64±2,32	6,49±1,63	0,266
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	20,73±8,46	18,87±3,96	0,849
	Stent proximal	20,10±7,85	18,90±5,04	0,727
	Stent medial	19,91±8,05	18,68±5,02	0,824
	Stent distal	19,87±8,62	17,85±4,30	0,924
	Referenz distal	20,46±9,56	17,53±4,45	0,775
	<b>Plaquesfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	12,97±5,18	11,82±2,55	0,824
	Stent proximal	12,27±5,57	11,46±3,53	0,924
	Stent medial	11,73±5,71	11,67±3,88	0,680
	Stent distal	12,23±6,76	11,37±3,16	0,680
	Referenz distal	14,00±7,71	11,73±3,38	0,727
<b>Kontrolle</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	6,60±2,71	6,48±1,87	0,775
	Stent proximal	6,40±1,24	6,36±1,71	0,874
	Stent medial	6,45±1,51	6,03±1,77	0,589
	Stent distal	6,27±1,36	5,85±1,68	0,634
	Referenz distal	5,73±1,45	5,91±1,79	0,727
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	7,30±1,26	7,10±1,98	0,975
	Stent medial	7,34±1,56	6,72±1,98	0,546
	Stent distal	7,00±1,63	6,40±1,84	0,505
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	19,88±8,32	17,96±4,04	0,975
	Stent proximal	19,89±8,49	18,23±4,38	0,824
	Stent medial	19,56±8,30	17,50±4,23	0,775
	Stent distal	19,93±7,95	17,04±4,19	0,680
	Referenz distal	19,84±8,80	16,32±4,64	0,465
	<b>Plaquesfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,28±6,01	11,48±2,40	0,634
	Stent proximal	13,49±7,85	11,87±3,13	0,975
Stent medial	13,10±7,68	11,47±3,12	0,874	
Stent distal	13,66±7,49	11,19±3,19	0,775	
Referenz distal	14,12±7,96	10,41±3,78	0,295	

<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	0,91±0,41	0,73±0,33	0,427
Stent medial	0,89±0,40	0,69±0,42	0,357
Stent distal	0,73±0,38	0,55±0,36	0,409
<b>Plaque persistant [mm<sup>2</sup>]</b>			
Stent proximal	12,58±7,77	11,14±2,99	0,924
Stent medial	12,22±7,59	10,78±2,97	0,824
Stent distal	12,93±7,45	10,64±3,07	0,775
Lumenflächenstenose [%]	-8,21±21,96	0,80±12,13	0,127
Rel. Neointimafläche	11,82±5,10	9,48±4,12	0,543

**Tabelle 48:** Sonographischer Vergleich KHE-1 vs. KHE-2/3

		<b>KHE-1</b>	<b>KHE-2/ 3</b>	<b>p</b>
<b>BL (nach Intervention)</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	8,54±3,21	6,48±1,54	0,101
	Referenz distal	6,43±2,39	5,72±1,42	0,655
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	7,99±2,32	7,28±1,97	0,531
	Stent medial	7,31±2,56	7,38±1,78	0,421
	Stent distal	6,81±2,27	6,83±1,69	0,612
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	21,79±7,37	17,98±3,60	0,210
	Stent proximal	21,23±7,12	18,06±4,79	0,325
	Stent medial	20,89±7,32	17,93±4,79	0,421
	Stent distal	20,74±7,64	17,06±3,95	0,270
	Referenz distal	20,46±8,63	17,14±4,22	0,493
	<b>Plauefläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,25±4,70	11,50±2,35	0,571
	Stent proximal	13,23±5,02	10,78±3,32	0,180
	Stent medial	13,57±5,05	10,55±3,59	0,128
	Stent distal	13,93±5,58	10,23±2,83	0,079
	Referenz distal	14,03±6,94	11,41±3,18	0,612
	<b>Kontrolle</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>		
Referenz proximal		6,91±2,60	6,28±1,76	0,743
Stent proximal		6,11±1,70	6,53±1,51	0,531
Stent medial		5,56±1,73	6,51±1,59	0,180
Stent distal		5,42±1,56	6,30±1,54	0,200
Referenz distal		5,94±2,20	5,80±1,35	0,929
<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>				
Stent proximal		6,82±1,98	7,36±1,68	0,493
Stent medial		6,15±2,04	7,35±1,64	0,200
Stent distal		5,90±1,80	6,97±1,68	0,114
<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>				
Referenz proximal		20,19±7,89	17,52±3,35	0,387
Stent proximal		19,87±7,95	18,02±4,04	0,788
Stent medial		19,16±8,03	17,47±3,67	0,881
Stent distal		19,05±7,68	17,18±3,86	0,698
Referenz distal		19,38±8,89	16,13±3,57	0,387

	<b>Plaquefläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	13,27±5,47	11,24±2,12	0,421
	Stent proximal	13,63±6,73	11,49±2,96	0,655
	Stent medial	13,35±6,52	10,96±2,64	0,493
	Stent distal	13,27±5,47	10,88±2,98	0,355
	Referenz distal	13,44±7,66	10,33±3,31	0,270
<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>				
	Stent proximal	0,71±0,35	0,83±0,37	0,438
	Stent medial	0,59±0,44	0,84±0,38	0,270
	Stent distal	0,48±0,41	0,67±0,34	0,200
<b>Plaque peristent [mm<sup>2</sup>]</b>				
	Stent proximal	13,05±6,77	10,67±2,89	0,421
	Stent medial	13,01±6,70	10,11±2,54	0,355
	Stent distal	13,15±6,61	10,21±2,83	0,270
	Rel. Neointimafläche [%]	8,87±4,98	10,94±4,07	1,000

**Tabelle 49** sonographischer Vergleich LAD vs. RCA

		<b>LAD</b>	<b>RCA</b>	<b>p</b>
<b>BL (nach Intervention)</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	8,41±1,94	7,23±3,06	0,083
	Referenz distal	6,57±1,92	6,21±1,84	0,923
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	8,37±1,24	7,45±2,38	0,211
	Stent medial	7,77±1,28	7,87±2,58	0,630
	Stent distal	7,11±1,75	7,33±2,08	0,564
	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	20,78±3,73	20,91±7,51	0,441
	Stent proximal	20,01±3,90	19,73±7,60	0,441
	Stent medial	19,68±3,99	20,10±7,62	0,847
	Stent distal	18,87±4,25	20,23±7,95	0,847
	Referenz distal	18,48±4,21	21,07±9,00	0,630
	<b>Plauefläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	12,38±2,65	13,68±4,51	0,630
	Stent proximal	11,64±2,84	12,28±5,53	0,773
	Stent medial	11,90±3,49	12,22±5,48	0,923
	Stent distal	11,76±3,22	12,90±6,21	0,847
	Referenz distal	11,91±3,03	14,85±7,29	0,290
<b>Kontrolle</b>	<b>Lumenfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	7,07±1,78	6,56±2,68	0,630
	Stent proximal	6,68±1,61	6,02±1,55	0,501
	Stent medial	6,34±1,99	6,26±1,50	0,700
	Stent distal	6,22±1,96	5,93±1,53	0,847
	Referenz distal	6,44±2,11	5,77±1,47	0,441
	<b>Stentfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	7,48±1,87	6,80±1,65	0,501
	Stent medial	7,21±2,16	7,10±1,54	0,700
	Stent distal	6,86±2,18	6,58±1,60	0,847

	<b>Gefäßfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	19,43±4,02	20,31±7,74	0,386
	Stent proximal	18,96±4,11	19,89±8,08	0,923
	Stent medial	18,75±4,30	19,50±7,91	0,847
	Stent distal	18,62±4,74	19,42±7,54	0,923
	Referenz distal	17,30±5,16	19,89±8,40	0,700
	<b>Plaquesfläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Referenz proximal	12,36±2,40	13,75±5,38	0,847
	Stent proximal	12,28±2,76	13,88±7,28	0,923
	Stent medial	12,41±3,04	13,25±7,29	0,773
	Stent distal	12,40±3,32	13,49±7,10	0,847
	Referenz distal	10,86±4,40	14,12±7,53	0,441
	<b>Neointimafläche [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	0,80±0,32	0,78±0,43	0,773
	Stent medial	0,87±0,45	0,84±0,32	0,923
	Stent distal	0,64±0,48	0,65±0,16	0,630
	<b>Plaques persistens [mm<sup>2</sup>]</b>			
	Stent proximal	11,48±2,66	13,10±7,19	0,923
	Stent medial	11,54±2,86	12,40±7,20	0,700
	Stent distal	11,76±3,05	12,84±7,08	0,847
	Lumenflächenstenose [%]	4,69±9,73	-2,44±21,75	0,335
	Rel. Neointimafläche [%]	10,68±3,59	11,30±4,74	0,697

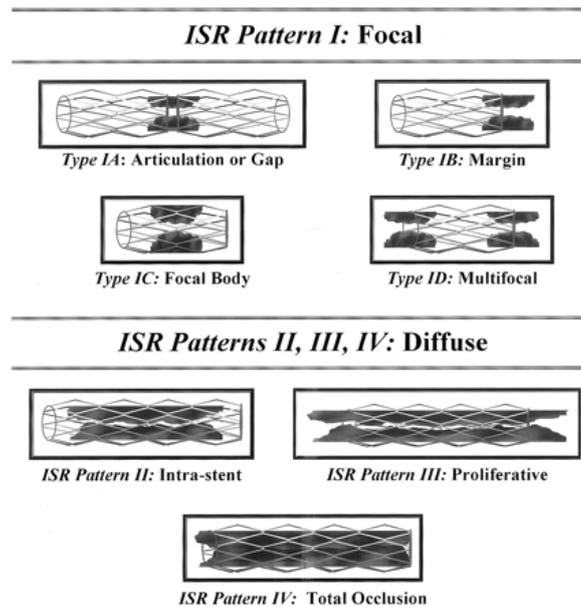
## 7.2 Klassifizierung

### 7.2.1 De Novo-Läsionstypisierung

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

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

## 7.2.2 ISR-Läsionstypisierung



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

## 7.2.3 Schweregradeinteilung der Anginasymptomatik nach Canadian Cardiovascular Society (CSS)

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

Grading of Angina Pectoris (*Circulation* 1954:522, 1975)

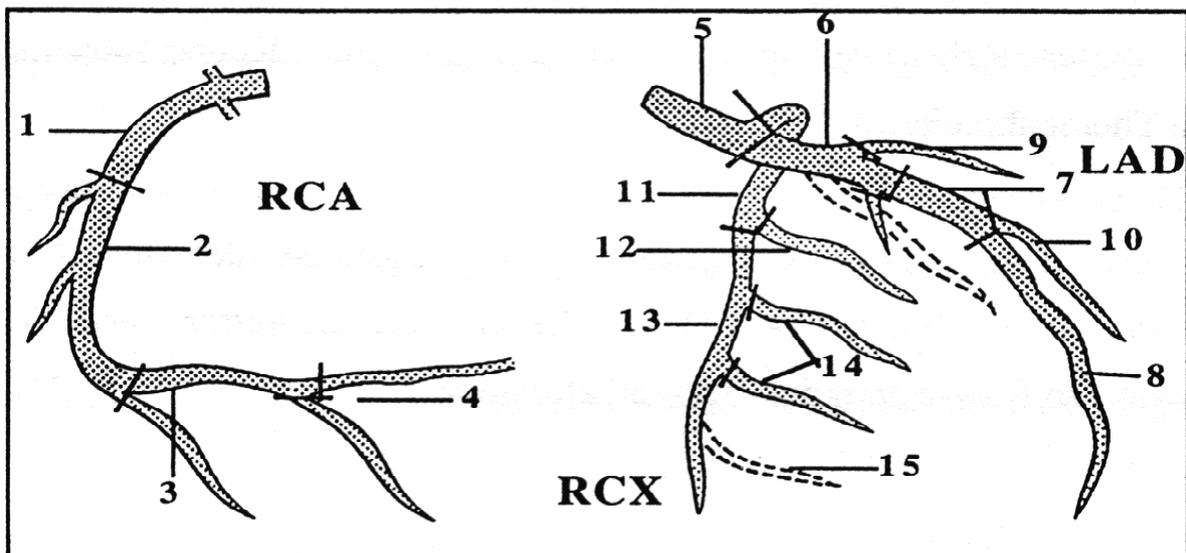
## 7.2.4 Indikation einer PTCA

Deutsche Kardiologische Gesellschaft (vereinfacht):

Voraussetzungen sind eine präinterventionelle Diagnostik, vorhandene klinische Symptomatik, Ischämienachweis sowie ein PTCA-würdiger Befund (60 %ige Koronarstenose)

- Einstufung der Beschwerdesymptomatik entsprechend der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society
- Ischämiediagnostik ist erfolgt
- Stenoseschweregrad und –morphologie sind bekannt
- Gesamt-Koronaranatomie bzw. Pathologie sind bekannt
- Risikoabschätzung ist erfolgt
- Alternative Möglichkeiten zur PTCA wurden berücksichtigt

## 7.2.5 Einteilung der Koronarsegmente



### RKA

- proximal
- medial
- distal

### Linke Kranzarterie

- 5. Hauptstamm
- 6. LAD proximal
- 7. LAD medial
- 8. LAD distal
- 11. RCX proximal
- 13. RCX distal

CASS (Coronary artery segment identification system, Circulation 81, 63, suppl. I)

<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>
----------	-------------------

24.10.1978	Geboren in Ulm, Baden-Württemberg
1985-1999	Besuch der Eduard-Mörke-Grundschule und des Kepler Gymnasiums mit Abschluss Abitur ( <i>Leistungskurse: Mathematik/ Biologie</i> )
1996-1997	1-jähriger USA-Aufenthalt in Adrian, Oregon mit High-School-Abschluss
1999-2000	Ableisten des Wehrdienstes im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
SS 2000	Beginn des Medizinstudiums an der LMU München mit folgenden Abschlüssen:
13.3.2002	Physikum
25.3.2003	1. Staatsexamen
15.3.2005	2. Staatsexamen
19.4.2007	3. Staatsexamen