Aus dem Herzkatheterlabor der
Kardiologischen Gemeinschaftspraxis
in der Klinik Dr. Müller, München

2-Jahresverlauf nach intrakoronarer Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90 von de-novo Stenosen und in-Stent Restenosen

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

Vorgelegt von:

Peter Rexrodt
aus
Eschwege
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. S. Silber
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. V. Klauss
	Priv. Doz. Dr. M. Näbauer
Dekan:	Prof. Dr. med Dr. h. c K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2005

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	**4**
2	**Material und Methoden**	**5**
3	**Ergebnisse**	**9**
3.1	de-novo Stenosen	9
3.2	in-Stent Restenosen	12
3.3	MACE	15
3.4	TVR	18
3.5	PTCA Zielgefäß	21
3.6	Bypass Zielgefäß	24
4	**Diskussion**	**27**
4.1	Geschichtlicher Rückblick	27
4.2	Mechanismen der Restenose	29
4.3	Bestrahlungsverfahren	31
4.4	Dosierung	31
4.5	Randeffekte	32
4.6	Strahlenbiologische Aspekte	33
4.7	Studien	34
4.8	Vergleich mit eigenen Ergebnissen	38
5	**Zusammenfassung**	**42**
6	**Literaturverzeichnis**	**43**
7	**Danksagung**	**54**
8	**Lebenslauf**	**55**

1 Einleitung

Koronarstents haben sich in der interventionellen Kardiologie zunehmend etabliert, da Frühkomplikationen vermieden werden können und der initiale Lumengewinn entscheidend für den Langzeiterfolg ist.[1, 20, 21, 68] Sie werden heute in Deutschland in 78% der Interventionen eingesetzt.[45] Mit ihrer Hilfe kann zwar die frühe elastische Rückstellung und das später auftretende negative Remodeling der Koronararterien verhindert werden, das Ausmaß der Intimahyperplasie bleibt jedoch unverändert oder wird sogar stärker. Die Rezidivstenoseraten nach Stentimplantation sind niedriger als bei der alleinigen PTCA und der Lumengewinn über einen Zeitraum von 6 Monaten größer.[16]

Die klinisch und angiographisch bedeutsame Rezidivstenose bleibt bei ca. 30% der Patienten nach einer primär erfolgreichen Ballondilatation und Implantation eines klassischen Edelstahlstents das Problem der interventionellen Kardiologie.

Auch im Zeitalter der Medikamente freisetzenden Stents ist die intrakoronare Bestrahlung die einzige evidenzbasierte Therapie der in-Stent Restenose.[49, 64] Die Brachytherapie hat in 9 kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit bei in-Stent Restenosen bewiesen. SCRIPPS-1[43, 80] SCRIPPS-2[58] GAMMA-1[40] WRIST[103] LONG-Wrist[98] START[54] INHIBIT[100] BRITE-II.[93]

Auch bei in-Stent Restenosen von Bypassgefäßen scheint die Brachytherapie wirksam zu sein: dies wurde für Gamma Strahlen in einer randomisierten Studie (SVG-WRIST)[41], für Beta-Strahlen aus offenen Studien abgeleitet.[63] Bei Diabetikern und bei Patienten mit langen Stenosen scheint die Brachytherapie besonders wirksam zu sein.[6, 50]

Alle diese Studien hatten einen Beobachtungszeitraum von weniger als 1 Jahr als primären Endpunkt. Wie ist der weitere Verlauf innerhalb von 2 Jahren? Bleibt der Vorteil der bestrahlten Patienten gegenüber den Kontrollgruppen erhalten oder nähern die Kurven sich an?

Ziel dieser Arbeit war es, unsere ersten 100 bestrahlten Patienten hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs über 2 Jahre nachzubeobachten.

2 Material und Methoden

Zwischen dem 2.12.1998 und dem 19.9.2000 wurden insgesamt 111 Patienten (125 Koronargefäße) bestrahlt. Indikationen waren im Rahmen von Studien in-Stent Restenosen und de-novo Stenosen. 14 Patienten erhielten eine Radiatio von 2 Koronargefäßen (in gleicher Sitzung).

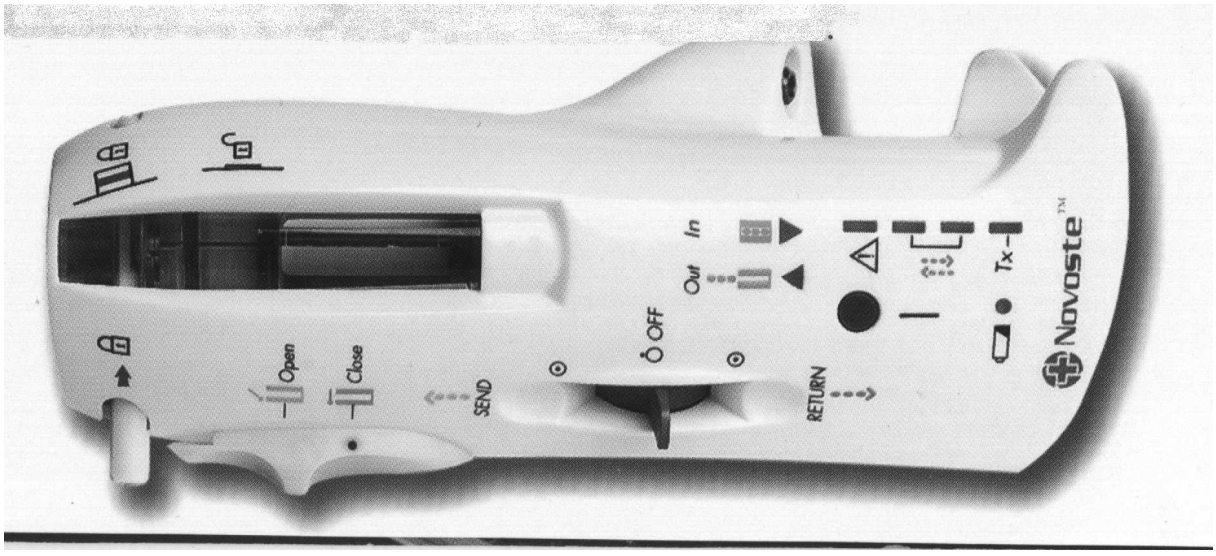
davon :

12 Patienten mit de-novo Stenosen

1 Patient mit in-Stent Restenosen

1 Patient mit in-Stent Restenose und de-novo Stenose

Bestrahlt wurde mit dem ***Novoste^{TM}-Beta-Cath^{TM}-System***.



Das ***Novoste^{TM}-Beta-Cath^{TM}-System*** besteht im Wesentlichen aus einem Strontium/Yttrium-90-Aktivitätszug, der in einem kleinen, handlichen Transportgehäuse aufbewahrt wird und über einen speziellen doppellumigen Applikationskatheter anhand einer einfachen manuellen Hydraulik in das behandelte Koronarsegment eingebracht wird.[34]

Da der Applikationskatheter einen Durchmesser von 5 F aufwies, waren 8-F-Führungskatheter erforderlich und die Bestrahlung in kleineren Gefäßen (unter 2,7 mm) war nicht möglich bzw. führte zum Verschluss des Gefäßlumens.

Die 30 mm lange Quelle besteht aus 12 einzelnen Aktivitätszylindern (= Pellets), die 40 mm lange Strahlenquelle besteht aus 16 Pellets.

Zur Vermeidung eines “Geographic Miss” müssen an den Enden jeweils 2,5 (= ein Pellet) oder besser *5* mm (= zwei Pellets) “subtrahiert” werden, sodass die effektive Bestrahlungslänge z.B. der 40-mm-Quelle ca. 30—35 mm beträgt. Die Dosis wird bei dem Novoste^{TM}-System als Gy im Abstand von 2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle angegeben. Die empfohlene Dosis war für de-novo Stenosen 16.1 Gy bei einem Referenzgefäß von ≥ 2,7 bis ≤ 3,3 mm und 20,7 Gy bei einem Referenzgefäß von > 3,3 mm bis 4.0 mm. Für in-Stent Restenosen wurden in Abhängigkeit vom Referenzdurchmesser 18,4 bzw. 23 Gy empfohlen.

Quellenzug mit Goldmarkern am proximalen und distalen Ende

Ein **Cutting Balloon** wurde erst ab dem 15.7.1999 verwendet und insgesamt 47 mal eingesetzt. Es ist ein PTCA Ballon mit 3 Klingen in der Längsachse ausgerichtet. Damit wird die Möglichkeit einer Dislokation während des Aufdehnens vermindert und damit ein Geographic Miss der Bestrahlung reduziert. Nach 6 Monaten erfolgte eine Kontrollangiographie. Der Follow-up nach 1 und 2 Jahren erfolgte klinisch.

Parameter

Ausgewertet wurden folgende klinische Parameter:

- MACE (major adverse cardiac events, wie z.B. Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, einschließlich TVR)

- Herzinfarkt

- Tod (cardiale Ursache)

- TVR (Target Vessel Revascularization)

- - PTCA Zielgefäß (perkutane transluminale coronare Angioplastie)

- - Bypass Zielgefäß

- PTCA (außerhalb des Zielgefäßes)

- Bypassoperation (außerhalb des Zielgefäßes)

- Tod (insgesamt)

TVR, PTCA und Bypass wurden gefäßorientiert kumuliert.

MACE, Tod und Herzinfarkt wurden patientenorientiert 1-mal gewertet.

Die Prozente wurden jeweils auf ganze Zahlen auf oder abgerundet.

3 Ergebnisse

3.1 de-novo Stenosen

Es wurden insgesamt 53 Gefäße bei 41 Patienten behandelt.
Eine TVR wurde am häufigsten in den ersten 6 Monaten durchgeführt. Insgesamt an 11 Gefäßen = 21% . Nach 12 Monaten steigerte sich die Zahl auf 17 Gefäße = 32% und nach 24 Monaten auf 18 Gefäße = 34%.
Korrelierend dazu kam eine PTCA des Zielgefäßes in den ersten 6 Monaten in 10 Fällen = 19% nach 12 Monaten in 14 Fällen = 26% und nach 24 Monaten in 15 Fällen = 28% zum Einsatz. Die übrigen 3 Gefäße = 6% wurden einer Bypass Op zugeführt.
Innerhalb von 2 Jahren erlitten 5 Patienten einen Herzinfarkt = 12%.
3 Patienten = 7% verstarben während des Beobachtungszeitraumes, davon 1 Patient an einem cardialen Ereignis.
In den ersten 6 Monaten trat bei 12 Patienten = 29% ein MACE ein. Nach 12 Monaten waren davon 13 Patienten = 32 % und nach 24 Monaten 15 Patienten = 37% betroffen.
Eine PTCA außerhalb des Zielgefäßes musste nach 6 Monaten bei 7 Gefäßen = 13%, nach 12 Monaten bei 11 Gefäßen = 21% und nach 24 Monaten bei 14 Gefäßen = 26% durchgeführt werden.
Ein Bypass außerhalb des Zielgefäßes war mit 2 Gefäßen = 4% nach 2 Jahren ein seltenes Ereignis.

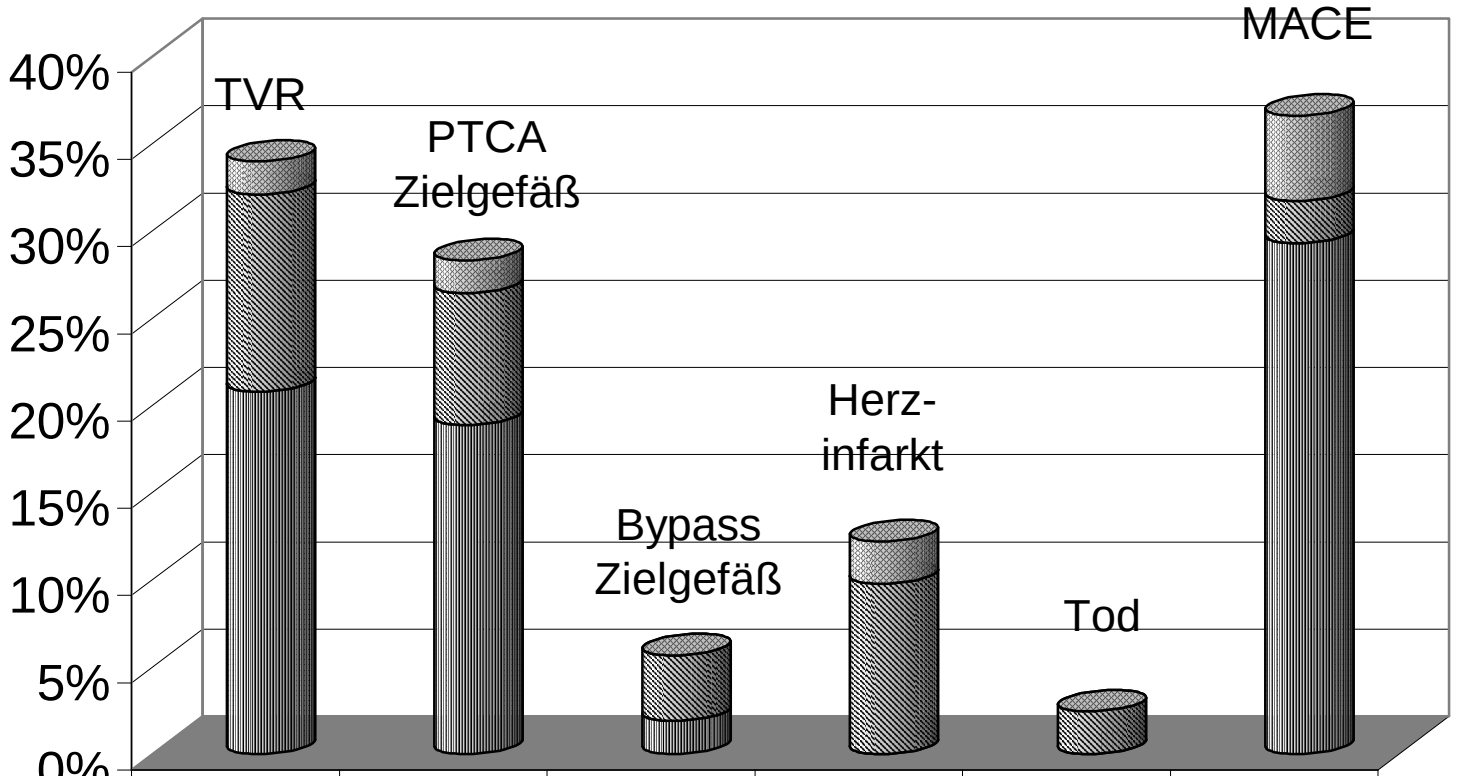
3.1

de-novo Stenosen

		TVR	PTCA Zielgefäß	Bypass Zielgefäß	Herzinfarkt	Tod kardial	MACE	PTCA andere	Bypass andere	Tod insgesamt
1/2 Jahr	Absolut	11	10	1	0	0	12	7	0	0
	Prozent	21%	19%	2%	0%	0%	29%	13%	0%	0%
1 Jahr	Absolut	17	14	3	4	1	13	11	2	2
	Prozent	32%	26%	6%	10%	2%	32%	21%	4%	5%
	Prozent (Delta)	11%	8%	4%	10%	2%	2%	8%	4%	5%
2 Jahre	Absolut	18	15	3	5	1	15	14	2	3
	Prozent	34%	28%	6%	12%	2%	37%	26%	4%	7%
	Prozent (Delta)	2%	2%	0%	2%	0%	5%	6%	0%	2%
	Gefäße	53								
	Patienten	41								

de-novo Stenosen

Gefäße= 53
Patienten= 41



	TVR	PTCA Zielgefäß	Bypass Zielgefäß	Herzinfarkt	Tod	MACE
2 Jahre	2%	2%	0%	2%	0%	5%
1 Jahr	11%	8%	4%	10%	2%	2%
1/2 Jahr	21%	19%	2%	0%	0%	29%

3.2 In-Stent Restenose

Es wurden insgesamt 72 Gefäße bei 71 Patienten behandelt. Eine TVR wurde in den ersten 6 Monaten an 10 Gefäßen = 14% durchgeführt. Nach 12 Monaten steigerte sich die Zahl auf 24 = 33% und nach 24 Monaten auf 37 = 51%. Am häufigsten kam eine PTCA zum Einsatz. Innerhalb der ersten 6 Monate 9 = 13%. Nach 12 Monaten waren es 21 = 29% und nach 24 Monaten 31 = 43%. Eine Bypass Op wurde in den ersten 2 Jahren 6 mal durchgeführt = 8%. Ein Tod kardialer Genese war nicht zu verzeichnen. Ein Pat. verstarb an einem Tumorleiden. MACE trat in den ersten 6 Monaten 16 mal auf = 23%. Nach 12 Monaten waren es 26 Pat. = 37% und nach 24 Monaten 35 Pat. = 49%. Eine PTCA außerhalb des Zielgefäßes wurde in 6 Fällen = 8% im ersten halben Jahr durchgeführt. Nach 12 Monaten waren es 9 = 13% und nach 24 Monaten 12 = 17%.

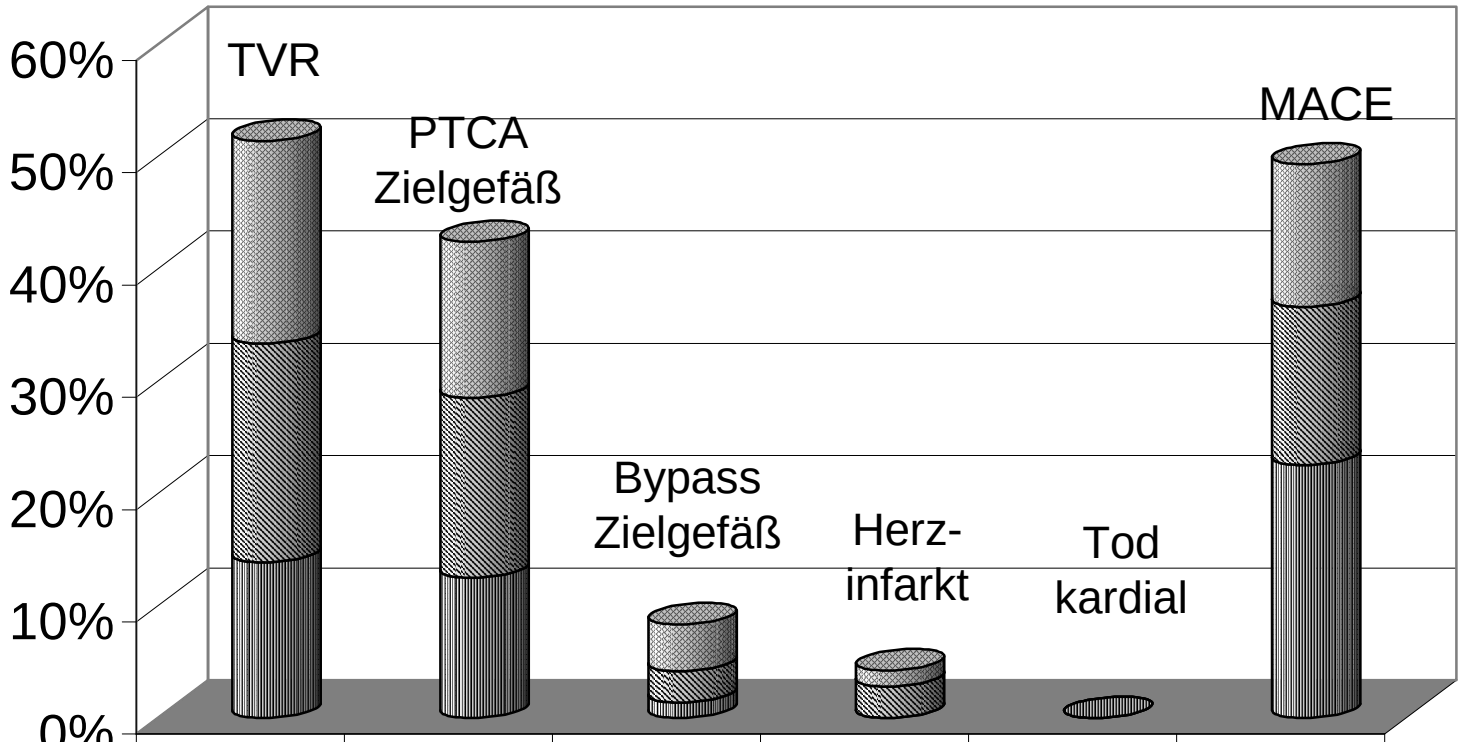
Ein Bypass außerhalb des Zielgefäßes musste mit 5 Fällen = 7% in den ersten beiden Jahren etwas häufiger durchgeführt werden als bei den de-novo Stenosen.

3.2

in-Stent Restenosen

		TVR	PTCA Zielgefäß	Bypass Zielgefäß	Herzinfarkt	Tod	MACE	PTCA	Bypass	Tod insgesamt
1/2 Jahr	Absolut	10	9	1	0	0	16	6	1	0
	Prozent	14%	13%	1%	0%	0%	23%	8%	1%	0%
1 Jahr	Absolut	24	21	3	2	0	26	9	3	0
	Prozent	33%	29%	4%	3%	0%	37%	13%	4%	0%
	Prozent (Delta)	19%	16%	3%	3%	0%	14%	4%	3%	0%
2 Jahre	Absolut	37	31	6	3	0	35	12	5	1
	Prozent	51%	43%	8%	4%	0%	49%	17%	7%	1%
	Prozent (Delta)	18%	14%	4%	1%	0%	13%	4%	3%	1%
	Gefäße	72								
	Patienten	71								

in-Stent Restenose



Gefäße = 72
Patienten = 71

	TVR	PTCA Zielgefäß	Bypass Zielgefäß	Herzinfarkt	Tod	MACE
2 Jahre	18%	14%	4%	1%	0%	13%
1 Jahr	19%	16%	3%	3%	0%	14%
1/2 Jahr	14%	13%	1%	0%	0%	23%

3.3 MACE

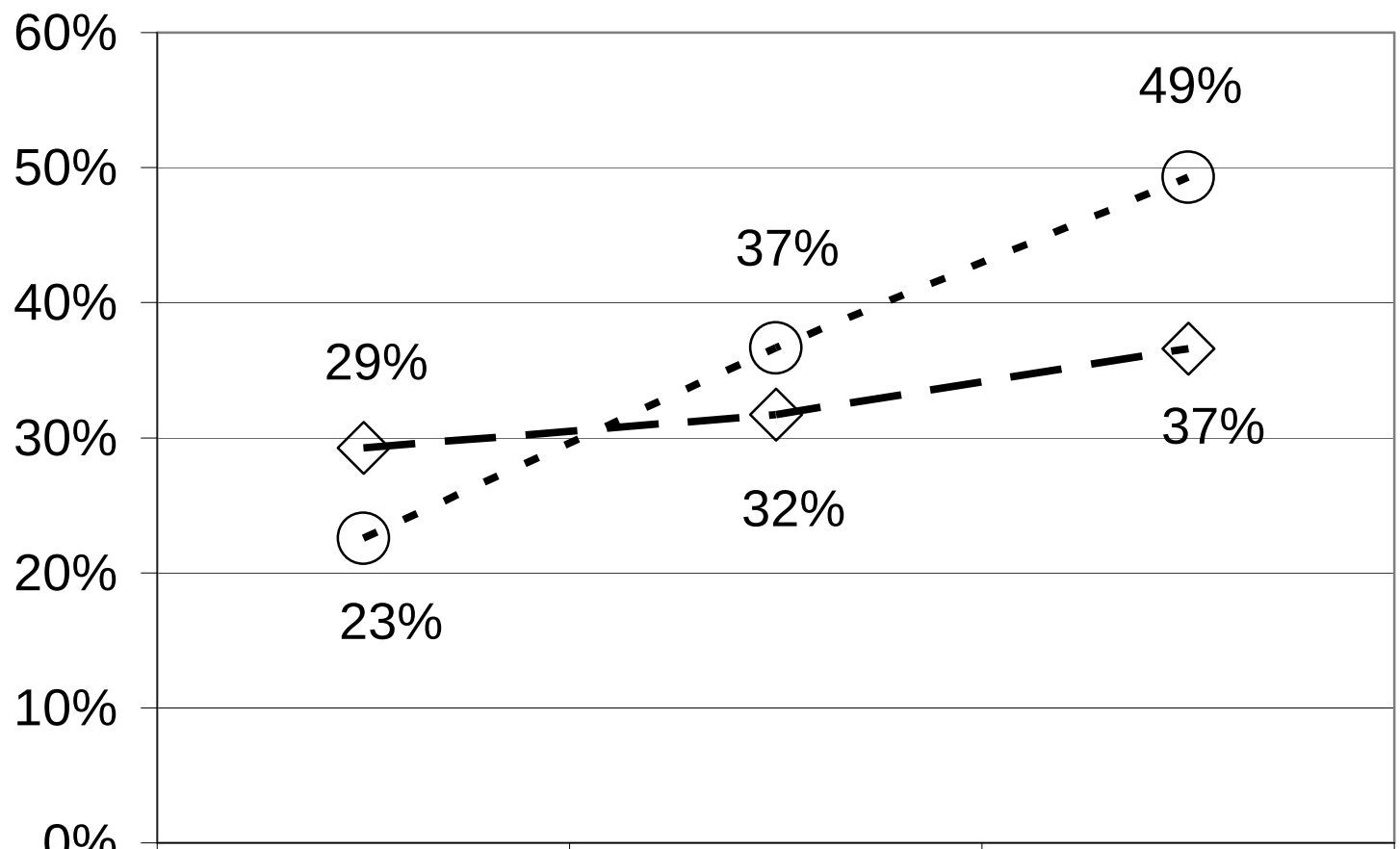
MACE trat bei den de-novo Stenose in den ersten 6 Monaten mit 12 Fällen = 29% etwas häufiger auf als bei den in-Stent Restenosen mit 16 Fällen = 23%. Danach gingen die Ereignisse bei den de-novo Stenosen deutlich zurück. 12 Monate: 13 Fälle = 32%, 24 Monate : 15 Fälle = 37%. Bei den in-Stent Restenosen stieg die Zahl nach 12 Monaten auf 26 = 37% und nach 24 Monaten auf 35 = 49%.

3.3

MACE

		de-novo Stenosen	in-Stent Restenosen
1/2 Jahr	Absolut	12	16
	Prozent	29%	23%
1 Jahr	Absolut	13	26
	Prozent	32%	37%
	Prozent (Delta)	2%	14%
2 Jahre	Absolut	15	35
	Prozent	37%	49%
	Prozent (Delta)	5%	13%
		Patienten =41	Patienten =71

MACE



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	29%	32%	37%
in-Stent Restenosen	23%	37%	49%

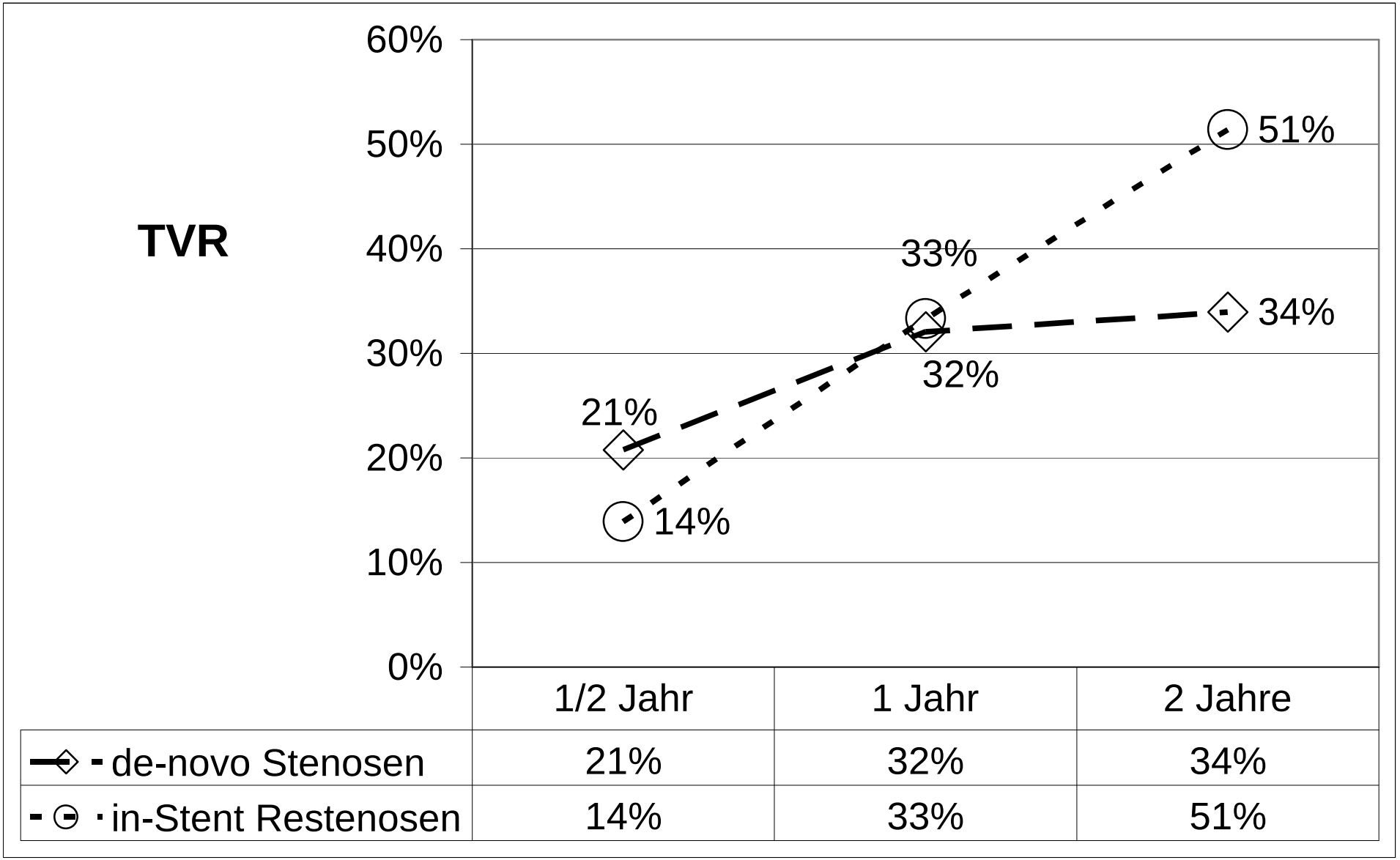
3.4 TVR

Eine TVR wurde bei de-novo Stenosen mit 11 Fällen = 21% innerhalb der ersten 6 Monate durchgeführt. Mit 17 Fällen = 32% nach 12 Monaten und 18 Fällen = 34% nach 24 Monaten verlief dann die Kurve deutlich flacher. Bei den in-Stent Restenosen wurden in den ersten 6 Monaten mit 10 Fällen = 14% deutlich seltener eine TVR durchgeführt. Mit 24 Fällen = 33% nach 12 Monaten und 37 Fällen = 51% nach 24 Monaten verläuft dann jedoch die Kurve deutlich steiler.

3.4

TVR

		de-novo Stenosen	in-Stent Restenosen
1/2 Jahr	Absolut	11	10
	Prozent	21%	14%
1 Jahr	Absolut	17	24
	Prozent	32%	33%
	Prozent (Delta)	11%	19%
2 Jahre	Absolut	18	37
	Prozent	34%	51%
	Prozent (Delta)	2%	18%
		Gefäße =53	Gefäße =72



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	21%	32%	34%
in-Stent Restenosen	14%	33%	51%

3.5 PTCA Zielgefäß

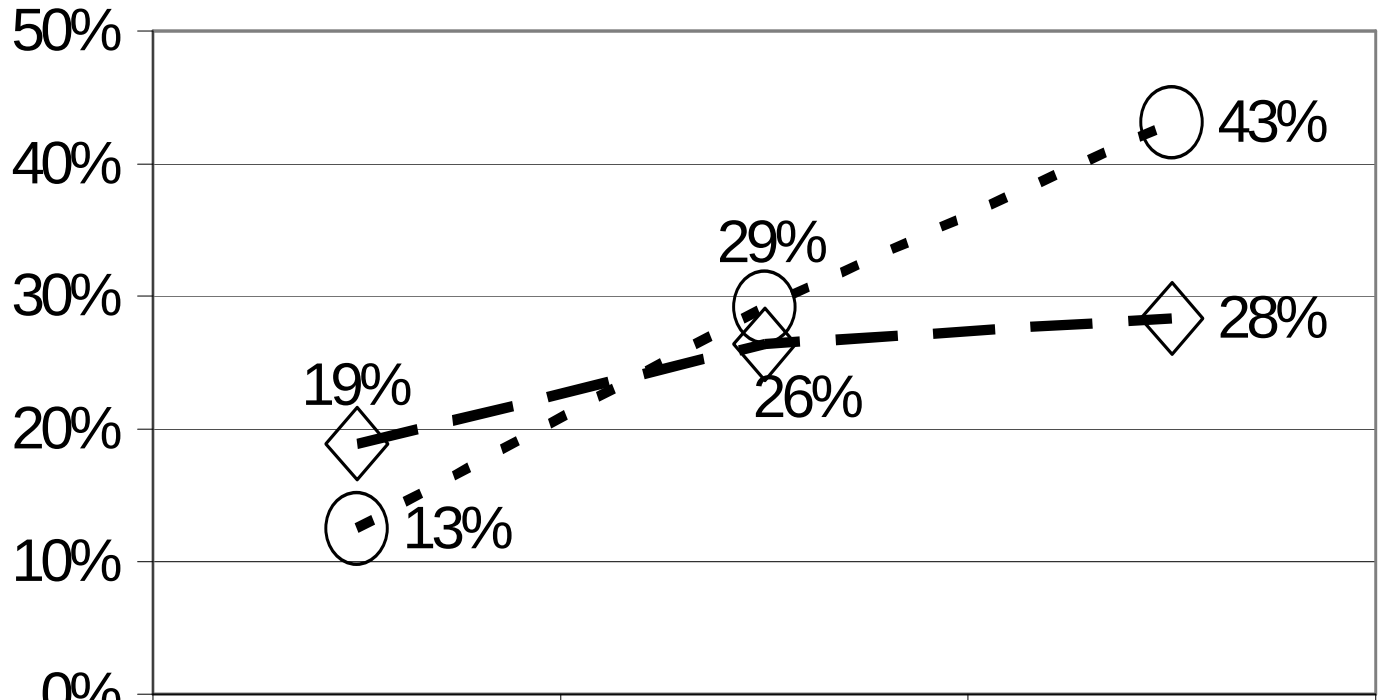
Eine PTCA des Zielgefäßes wurde bei de-novo Stenosen in den ersten 6 Monaten 10 mal = 19% durchgeführt. Danach war der Eingriff seltener notwendig.
Nach 12 Monaten stieg die Anzahl der Eingriffe auf 14 = 26% und nach 24 Monaten auf 15 = 28%. Bei den in-Stent Restenosen war eine PTCA in den ersten 6 Monaten mit 9 Eingriffen = 13% seltener notwendig. Nach 12 Monaten stieg die Anzahl jedoch auf 21 = 29% und nach 24 Monaten auf 31 = 43%.

3.5

PTCA Zielgefäß

		de-novo Stenosen	in-Stent Restenosen
1/2 Jahr	Absolut	10	9
	Prozent	19%	13%
1 Jahr	Absolut	14	21
	Prozent	26%	29%
	Prozent (Delta)	8%	17%
2 Jahre	Absolut	15	31
	Prozent	28%	43%
	Prozent (Delta)	2%	14%
		N= 53	N= 72

PTCA Zielgefäß



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	19%	26%	28%
in-Stent Restenosen	13%	29%	43%

3.6 Bypass Zielgefäß

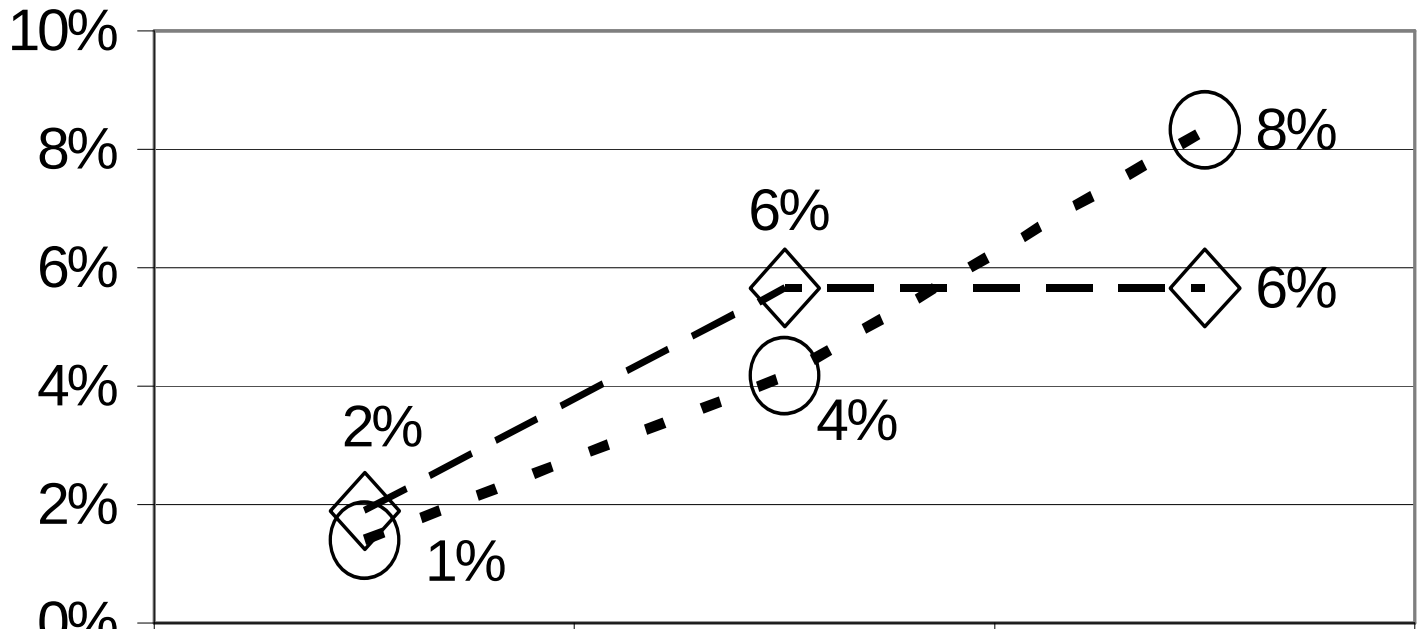
Eine Bypass Op des Zielgefäßes war sowohl bei den de-novo Stenosen als auch bei den in-Stent Restenosen selten notwendig. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren war dies bei den de-novo Stenosen 3-mal = 6% notwendig.
Bei den in-Stent Restenosen musste eine Bypass Op 6-mal = 8% durchgeführt werden.

3.6

Bypass Zielgefäß

		de-novo Stenosen	in-Stent Restenosen
1/2 Jahr	Absolut	1	1
	Prozent	2%	1%
1 Jahr	Absolut	3	3
	Prozent	6%	4%
	Prozent (Delta)	4%	3%
2 Jahre	Absolut	3	6
	Prozent	6%	8%
	Prozent (Delta)	0%	2%
		N= 53	N= 72

Bypass Zielgefäß



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	2%	6%	6%
in-Stent Restenosen	1%	4%	8%

4 Diskussion

4.1. Geschichtlicher Rückblick

Die Diagnostik und Therapie arteriosklerotischer Gefäßveränderungen ist zunehmend ein wesentlicher Bestandteil der Medizin geworden. Seit 1964 ist man in der Lage mittels eines Ballonkatheters bestehende, atherosklerotische arterielle Stenosen der peripheren Gefäße zu beseitigen.[17] Grüntzig in Zürich hat 1977 erstmals bewiesen, dass man mit einem doppellumigen PVC-Katheter in der Lage war, mit wesentlichen höheren Drücken als bisher zu arbeiten und damit Koronarstenosen zu dilatieren.[24, 25]

Durch Arbeiten von Zarins zeigte sich, dass die Plaquebildung bevorzugt im Bereich von turbulentem Blutfluß v.a. in der Region mit low shear stress und lokal reduzierten Flußverhältnissen stattfindet. [37] [110] Allerdings zeigten viele Studien, dass weder Cumarinderivate oder Heparin, noch Substanzen zur Gefäßerweiterung z.B. Kalziumantagonisten eine Reduktion der Restenoserate zur Folge haben. Auch der Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern, Cholesterinsenkern, Kortikosteroiden oder Zytostatika hatte keinen Einfluss auf die Restenoserate [3, 7, 14, 19, 22, 32, 35, 39, 52, 53, 59, 65, 66, 69, 77, 83, 86, 105, 106]

Allerdings ist die Restenose das Problem der interventionellen Kardiologie. Obwohl die akute Erfolgsrate der Beseitigung der Stenose in der Regel bei mehr als 90% liegt, treten bei jedem zweiten Patienten innerhalb des ersten Jahres erneut Beschwerden, meist als Angina pectoris auf. [9, 10, 70] In den letzten 15 Jahren wurden eine Vielzahl von Studien zur Problematik der Restenosierung nach Kathetereingriffen unternommen. In der AMRO Studie wurde die Excimer-Laser-Angioplastie mit der konventionellen PTCA mittels Ballonkatheter verglichen. Sowohl die angiographische Restenoserate als auch die kardialen Ereignisse (Tod, Infarkt) sind durch die Verwendung des Lasers jedoch erhöht.[4] Durch die mechanische Plaqueausschälung (direktionale Atherektomie) wird zwar die Inzidenz an angiographisch darstellbaren Restenosen reduziert, die Häufigkeit an kardialen Todesfällen und Myokardinfarkten steigt jedoch an. Studien: CAVEAT I [84], CAVEAT II [28], BOAT, [5] AMIGO.[75]

Die Rotablation (Pulverisierung von Plaquematerial) reduziert die kardialen Ereignisse im Vergleich zur PTCA geringfügig, führt jedoch zu einer höheren Rate angiographisch nachweisbarer Restenosen. ERBAC-Studie, [57] ARTIST-Studie.[92] Auch der Cutting balloon ist zur alleinigen Therapie der in-Stent Restenose unwirksam.[2]

Nur durch die Implantation von Stents kommt es zu einer Reduktion der Restenoserate als auch zu einer geringeren Häufigkeit an kardialen Ereignissen im direkten Vergleich zur Ballon-PTCA. Studien: BENESTENT und STRESS[21, 68]. Mit ihrer Hilfe kann zwar das negative Remodeling der Gefäße verhindert werden, das Ausmaß der Intimahyperplasie bleibt jedoch unverändert oder wird sogar stärker. Trotzdem sind die Rezidivstenoseraten niedriger als bei der alleinigen PTCA und der Lumengewinn über einen Zeitraum von 6 Monaten bleibt größer.[16]

Die lokale Radiatio zur Beseitigung von Restenosen nach Katheterintervention stellt von allen Methoden den derzeit erfolgversprechendsten Ansatz dar. Der entscheidende Effekt ist die Verhinderung der Intimahyperplasie und die strukturelle Erweiterung der behandelten Gefäße mit Vergrößerung des Durchmessers und des Umfangs (positives Remodeling) [34, 101, 102, 107, 108]

4.2 Mechanismen der Restenose

Die Restenose nach Koronarintervention ist Folge unterschiedlicher Vorgänge[55]: Nach der “einfachen” Ballondehnung (PTCA ohne Stentimplantation) stehen eine früh einsetzende elastische Rückstellung sowie ein sich später entwickelndes negatives Remodeling im Vordergrund. Beide führen nicht nur zu einer Lumeneinengung, sondern auch zu einer “echten Gefäßverkleinerung”[51].

Die englischen Begriffe „recoil“ und „remodeling“ beschreiben Prozesse, die den Gefäßumfang und den Durchmesser nach Angioplastie verändern. Wenn eine Gefäßerweiterung die stenotische Wirkung des Plaquematerials kompensiert, nennt man dies „positives Remodeling“[23].

Viele Koronararterien schrumpfen jedoch nach PTCA. Studien zeigten, dass nach einer PTCA bis zu 50% der Gefäßerweiterung durch Rückstellmechanismen (Recoil) wieder verloren geht[8, 72]. Dieser Vorgang läuft innerhalb einer Stunde nach PTCA ab[27]. Vier Wochen nach der PTCA wird ein zweiter Rückgang von Gefäßumfang und Durchmesser beobachtet, welches man als „negatives Remodeling“ bezeichnet[27]. Hier kommt es vermutlich zu einem Schrumpfungsprozess durch Fibrosierung [42].

Dieses “Schrumpfen” kann sehr gut durch eine Stentimplantation verhindert werden. Stents verringern die Rate der Restenosen verglichen mit den Ergebnissen der herkömmlichen PTCA [20, 21, 68].

Ein anderer zur Restenose führender Mechanismus ist die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen mit Neointimaproliferation und Freisetzung von Matrixsubstanzen (z.B. Kollagen) als komplexe zelluläre Reaktion auf die iatrogene Gefäßverletzung. Diese Verletzung wird unvermeidbar durch alle Koronarinterventionen (PCI) wie Ballondehnung, Stentimplantation, Atherektomie, Laserangioplastie oder Rotablation ausgelöst bzw. evtl. sogar noch verstärkt. Die Neointimaproliferation macht sich ab ca. 3 Monate nach der Koronarintervention klinisch bemerkbar [3, 28, 33].

Mehrere experimentelle Studien zeigen, dass ein nekrotischer Zelltod von Gefäßwandzellen während der Angioplastie mit dem Ausmaß der Restenose korreliert.[13, 26, 67] Der Zelltod wird durch mechanische Zerstörung oder Sauerstoff-

mangel[46] ausgelöst und beruht auf dem Zelluntergang mit Zerstörung der Zellmembran. Die freiliegenden Zellinhalte führen zu einer starken Entzündungsreaktion, die wiederum der Auslöser für überschießende Reparationsprozesse und Intimahyperplasie in der Region der Angioplastie ist.

Als Reaktion auf die Angioplastie kommt es zu Heilungsprozessen, einer Art Narbenbildung, in der Gefäßwand. Ein entscheidender Schritt im Heilungsverlauf ist die Proliferation von glatten Muskelzellen in der Media und deren Migration in die Intima[12, 44, 76]. Diese Zellen proliferieren in der Intima weiter und es kommt zur Intimahyperplasie[30].

Unser bisheriges Wissen über den zeitlichen Ablauf der Rezidivstenosierung nach Ballonangioplastie, nach Rotablation, nach Atherektomie und nach Stentimplantation geht davon aus, dass dieser Prozess nach 6 Monaten abgeschlossen ist.

4.3 Bestrahlungsverfahren

Zur intrakoronaren Bestrahlung stehen in Deutschland die Betastrahlersysteme von Novoste™ (Beta-Cath™) und bis vor kurzem Guidant™ (Galileo™) sowie das Gammastrahler-system von Cordis (früher Checkmate™) zur Auswahl.

Das klassische Afterloading bei der intrakoronaren Strahlentherapie besteht aus zwei Schritten: Zunächst wird ein Applikationskatheter in die zuvor dilatierte Stenose eingebracht. Nach Sicherheitsprüfung mittels eines inaktiven Katheters ("dummy run") wird dann die radioaktive Quelle nachgeschoben (Afterloading). Die radioaktiven Afterloading-Quellen stehen entweder in Form von Drähten (P-32-Draht von Guidant™) oder in Form von Zylindern (Pellets) zur Verfügung, die lose (altes Beta-Cath™-System von NovosteTM mit Sr/Y-90-Pellets), verbunden (neues Beta-Cath™-Systern von Novoste™) oder in ein Nylonband eingeschweißt sind (Ir-192-Seeds, Best/Cordis/J&J™).

4.4. Dosierung:

Im Gegensatz zur Strahlenart und der Zentrierung kommt der Dosierung eine wichtige Rolle zu. In einer der ersten Studien waren die Ergebnisse mit 9 Gy (in 1 mm Abstand von der Oberfläche des Zentrierballons) enttäuschend[90]. Erst höhere Dosen führten zu besseren Ergebnissen[89]. Ein Vergleich der Dosierung in den unterschiedlichen Studien ist sehr schwierig, da in einigen Studien die Dosis im 2-mm-Abstand von der Strahlenquelle angegeben wurde, in anderen die Dosis in 1-mm Gefäßtiefe, andere wiederum führten eine IVUS-gestützte individuelle Dosimetrie durch.

Aufgrund der aktuellen Datenlage von randomisierten (SCRIPPS-II[58], LONG-WRIST[98]) und nicht randomisierten Studien (BETAMED[89], LONG-WRIST HD[99]) ist davon auszugehen, dass die Effektivität durch höhere Dosen deutlich gesteigert werden kann: So ergab die Dosisuntergruppenanalyse in SCRIPPS-II eine TVR nach 9 Monaten von 62% für <12Gy, von 38% für 12—15 Gy und von 22% für > 15 Gy (in 2 mm Abstand von der Strahlenquelle).

4.5. Randeffekte

Bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten kommt es nach Brachytherapie an den Bestrahlungsrändem zu einer Restenose. Streng genommen ist dies keine Restenose im eigentlichem Sinne (am Ort der ursprünglichen Stenose besteht ein sehr gutes Therapieergebnis); es handelt sich hierbei um neu aufgetretene Stenosen an den Rändern [62]. Besonders auffallend war die Problematik bei den radioaktiven Stents. Zur Erklärung dieses "Randeffekts" wurde eine Reihe von Mechanismen diskutiert: An beiden Enden einer jeden Bestrahlungsquelle kommt es zu einem Abfall der Aktivität, sodass es immer einen Bereich geben muss, der mit niedrigeren Dosen bestrahlt wird[29]. Gerade aus experimentellen Ergebnissen wissen wir, dass "subtherapeutische Dosen" einen stimulativen Effekt auf die Neointimaproliferation ausüben (sog. "paradoxe Stimulation")[104] .

Besonders bedeutsam wird dieser unausweichliche Aktivitätsabfall am Ende der Strahlenquellen, wenn diese "subtherapeutische" Bestrahlung in zuvor verletzten Koronarsegmenten erfolgt. Die Gefäßverletzung kann hierbei entweder sichtbar (Verletzungslänge bei Durchleuchtungskontrolle) oder - tückischerweise - auch "unsichtbar", z.B. durch longitudinales Plaqueshifting, erfolgen. Der in diesem Zusammenhang häufig verwendete Begriff des "Geographie Miss" ist nicht ganz richtig, da hierbei nicht eine fehlende Behandlung des Zielorgans vorliegt, sondern eine subtherapeutische Bestrahlung mit stimulierender Wirkung[73].

Zur Sicherheit sollten an jedem Ende 2,5—5 mm (Novoste™) bzw. 4 mm (Guidant'™) berücksichtigt werden. Weiterhin kann eine unterdosierte Bestrahlung verletzter Koronarsegmente -besonders bei in-Stent-Restenosen - verhindert werden, wenn "rutschfeste" Ballonmaterialien, z.B. der Cutting Balloon, verwendet werden [73]. Wahrscheinlich kommt dem Randeffekt bei in-Stent-Restenosen keine so große Bedeutung zu wie bei de-novo-Stenosen [48].

4.6 Strahlenbiologische Aspekte

Die Verhinderung bzw. Behandlung einer Restenose mittels intravaskulärer Bestrahlung beruht auf einer Proliferationshemmung. Die von den radioaktiven Isotopen ausgestrahlte Energie entfaltet ihre Mitosehemmung durch Unterbrechung beider DNA-Stränge [61]. Einerseits wird die Proliferation glatter Muskelzellen und somit die Neointimahyperplasie einschließlich der intrazellulären Matrixbildung gehemmt, andererseits scheint die zusätzliche proliferationshemmende Wirkung auf die Adventitia zu einer echten Gefäßerweiterung („positives Remodeling") zu führen, welches die noch verbleibende Intimahyperplasie "beherbergt". Inwieweit hier eine zusätzlich erhöhte Apoptoserate eine Rolle spielt, ist umstritten[36, 88, 109].

Anfang bis Mitte der 90er Jahre wurde erstmals am Schwein die signifikante Hemmung der Intimaproliferation nach Strahlentherapie gezeigt[94, 107]. 2 Wochen nach der Bestrahlung fand sich eine signifikant erniedrigte Myofibroblastenaktivität in der Adventitia.

Zahlreiche weitere experimentelle Folgeuntersuchungen bestätigten die antiproliferative Wirkung auf die Gefäßzellen, einschließlich der Wirkung von Betastrahlen emittierenden radioaktiven Stents (Übersichten bei[31, 91, 94]). Die Bestrahlung der Adventitia scheint weniger wichtig zur Verhinderung ihrer Myofibroblastenmigration zu sein [15], sondern vielmehr ein positives Remodeling zu induzieren [47].

Grundsätzlich gilt in der Strahlentherapie, dass gleiche Dosen am gleichen Ort gleiche biologische Wirkungen erzielen - unabhängig von der Strahlenart. Trotz aller Unterschiede von Gamma- vs. Betastrahlen ist in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse nicht von einer unterschiedlichen klinischen Wirksamkeit auszugehen.

4.7 Studien

Bei der Auswahl der Studien wurden placebokontrollierte, doppelblinde Studien und offene Register mit einer Mindestanzahl von 50 eingeschlossenen Patienten analysiert. Die aufgeführten Ergebnisparameter beschränken sich auf klinisch bedeutsame Angaben.

Aufgrund der Randeffekte ist nicht die angiographische Restenose im Bereich der vormals bestehenden Stenose klinisch entscheidend – man muss vielmehr die (Re)stenose im längsten analysierten Segment (**LAS**) beurteilen. Dementsprechend ist für die Patienten nicht die **TLR** (Revaskularisation der ursprünglichen Zielstenose), sondern die **TVR** (Revaskularisation des Zielgefäßes) entscheidend. Der klinische Verlauf wird am besten durch **MACE** (major adverse cardiac events, wie z.B. Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, einschließlich TVR) charakterisiert.

Die Brachytherapie hat in 9 kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit bei **in-Stent-Restenosen** bewiesen. SCRIPPS-1[43, 80] SCRIPPS-2[58] GAMMA-1[40] WRIST[103] LONG-Wrist[98] SVG-WRIST[41] START[54] INHIBIT[100] BRITE-II[93]

Bei **de-novo-Stenosen** fand sich lediglich in PREVENT [56] eine signifikante Reduktion, BETAMED[89] war leider nicht placebokontrolliert und in BETACATH[38, 85] zeigte sich sogar eine signifikante Verschlechterung.

Studie	Patienten-anzahl	angiographische (Re)Stenose (im LAS)		klinisch relevante (Re)stenose (TVR)		MACE	
		Kontrolle	Brachyth.	Kontrolle	Brachyth.	Kontrolle	Brachyth.
1) in-Stent-Restenose:							
a) Gammastrahlen							
SCRIPPS-1[a43, 80]	55	53,6	16,7*	44,8	11,5*	62,1	19,2*
SCRIPPS-2[58]	100	68,8	53,5*	61,5	41,7*	63,5	41,7*
GAMMA-1[40]	252	55,3	32,4*	46,3	31,3*	43,8	28,2*
GAMMA-2[33]	125	–	33,7	–	23,2	–	29,6
WRIST[103]	130	60	22*	67,6	26,1*	67,6	29,2
LONG-WRIST[98]	120	78	46*	60,7	33,3*	61,7	38,3*
LONG-WRIST-HD[99]	60	–	41	–	23,3	–	21,7
WRIST-PLUS[95]	120	–	34	–	23,3	–	23,3
SVG[b] –WRIST [41]	120	45	21*	53,3	18,3*	55	20*
b) Betastrahlen							
START[54]	476	45,2	28,8*	24,1	16*	25,9	18*
START-40[78]	207	–	25,3	–	15,9	–	19,3
INHIBIT[100]	332	52	26*	31	20*	33	22*
BETA-WRIST[97]	50	–	34,1	–	34,1	–	34
IST-CB[c 74]	130	–	21	–	12	–	14
RENO-CB[c 18, 60, 87]	173	–	9,4	–	9,3	–	10,5
BRITE II[93]				43	25		

Studie	Patienten-anzahl		angiographische (Re)Stenose (im LAS)		klinisch relevante (Re)stenose (TVR)		MACE	
			Kontrolle	Brachyth.	Kontrolle	Brachyth.	Kontrolle	Brachyth.
2) de-novo-Stenosen:								
a) Gammastrahlen								
Keine Studien entsprechend den Auswahlkriterien								
b) Betastrahlen								
BERT 1.5[34]	78		–	24,4	–	14,1	–	–
PREVENT[d 56]	105		50	22*	32	21	32	26*
BETAMED[89]	181	alle	–	28,6/21,4 15,9/15,0	–	14,4	–	14,4
		nur Ballon	–	28,1/16,7 16,1/3,9	–	12,0	–	–
BRIE[71]	149		–	33,6	–	15,4	–	28,2
BETACATH[38, 85]	1455	Ballon:	36,0	31,0	17,0	12,3	20,4	14,2
		Stent:	34,1	44,3	14,7	22,6*	17,4	27,9*

Zusammenstellung der klinischen Studien zur intrakoronaren Brachytherapie, in die mindestens 50 Patienten aufgenommen wurden.
Bei den in den Spalten „Kontrolle “fehlenden Daten handelt es sich um offene Studien bzw. Register.
LAS: Längstes analysiertes Koronargefäßsegment,
TVR: Revaskularisation des Zielgefäßes (Target Vessel Revascularization),
MACE: Summe aller relevanter kardialer Ereignisse
(major adverse cardiac events) wie Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris und
TVR wie Koronarintervention oder Bypassoperation.
Ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanter Effekt ($p<0,05$) ist durch ein * gekennzeichnet.

[a] alle Pat. mit Restenose, aber ca. ein Drittel ohne Stent, 23%Bypassgefäße
[b] ausschließlich in-Stent-Restenosen in Bypassgefäßen
[c] CB = Cutting-Balloon
[d] überwiegend de-novo-Stenosen, jedoch auch 30% in-Stent-Restenosen.

Studien (längere Nachbeobachtung bei in Stent Restenosen)

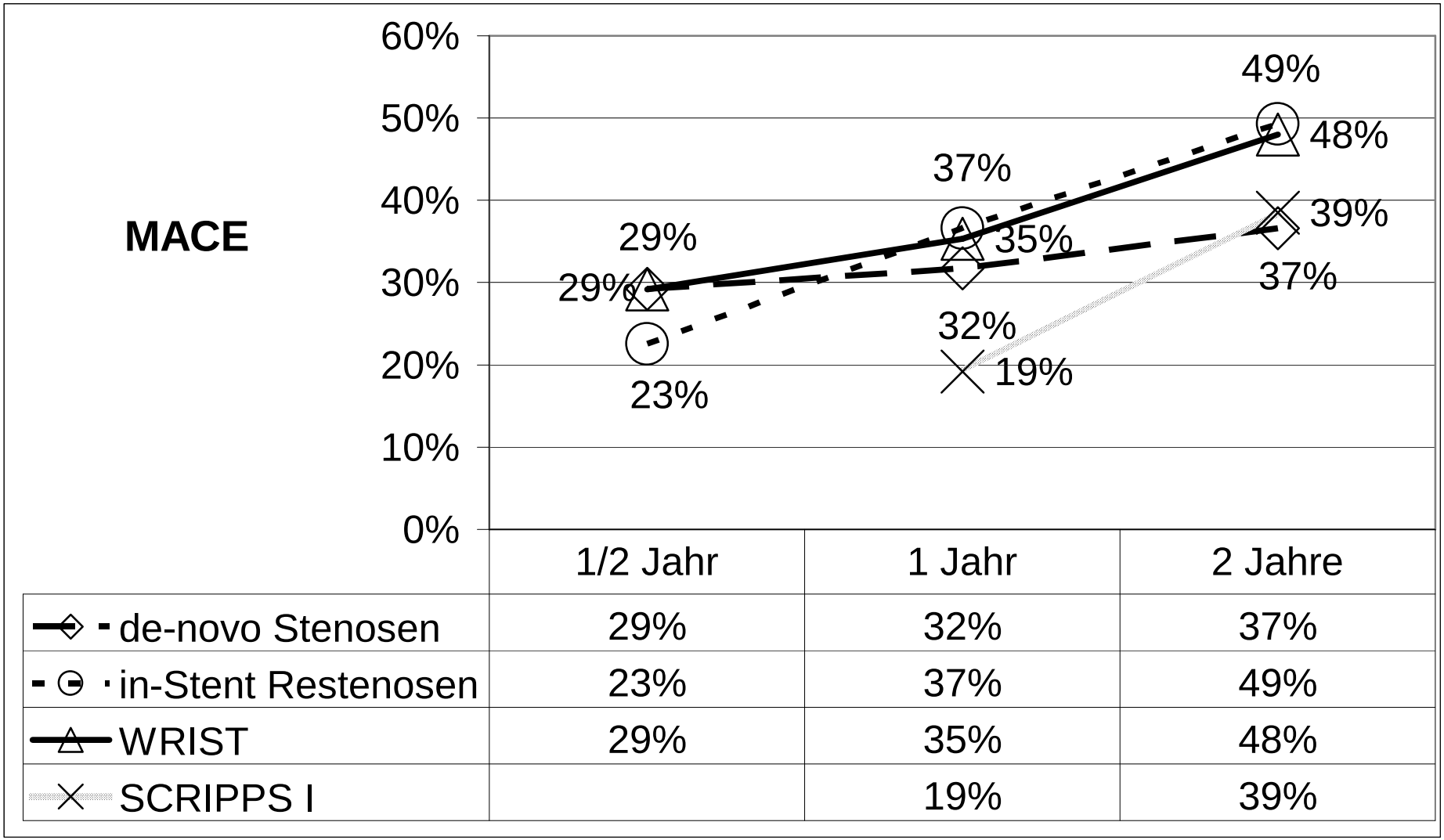
Klinische Ergebnisse längerer Nachbeobachtungszeiträume bei intrakoronarer Brachytherapie von in-Stent-Restenosen: Die kurzfristig nachweisbaren Erfolge bleiben auch noch nach Jahren signifikant ($p < 0,05$) bestehen.

Studie	**Literatur**	**Nachbe-obachtung**	**TVR (%) Kontrolle**	**TVR (%) Brachy**	**MACE (%) Kontrolle**	**MACE (%) Brachy**
SCRIPPS-I	[80]	1 Jahr	44,8	11,5*	62,1	19,2*
	[82]	2 Jahre	44,8	15,4*	72,4	38,5*
	[81]	3 Jahre	58,7	30,8*	79,3	50.0*
GAMMA-1	[40]	9 Monate	46,3	31,3*	43,8	28,2*
	[79]	2 Jahre	k/A	k/A	52	41*
WRIST	[103]	6 Monate	67,6	26,1*	67,6	29,2*
	[103]	12 Monate	67,6	33,8*	67,6	35,3*
	[96]	2 Jahre	72	44*	72	48*

4.8 Vergleich mit eigenen Ergebnissen

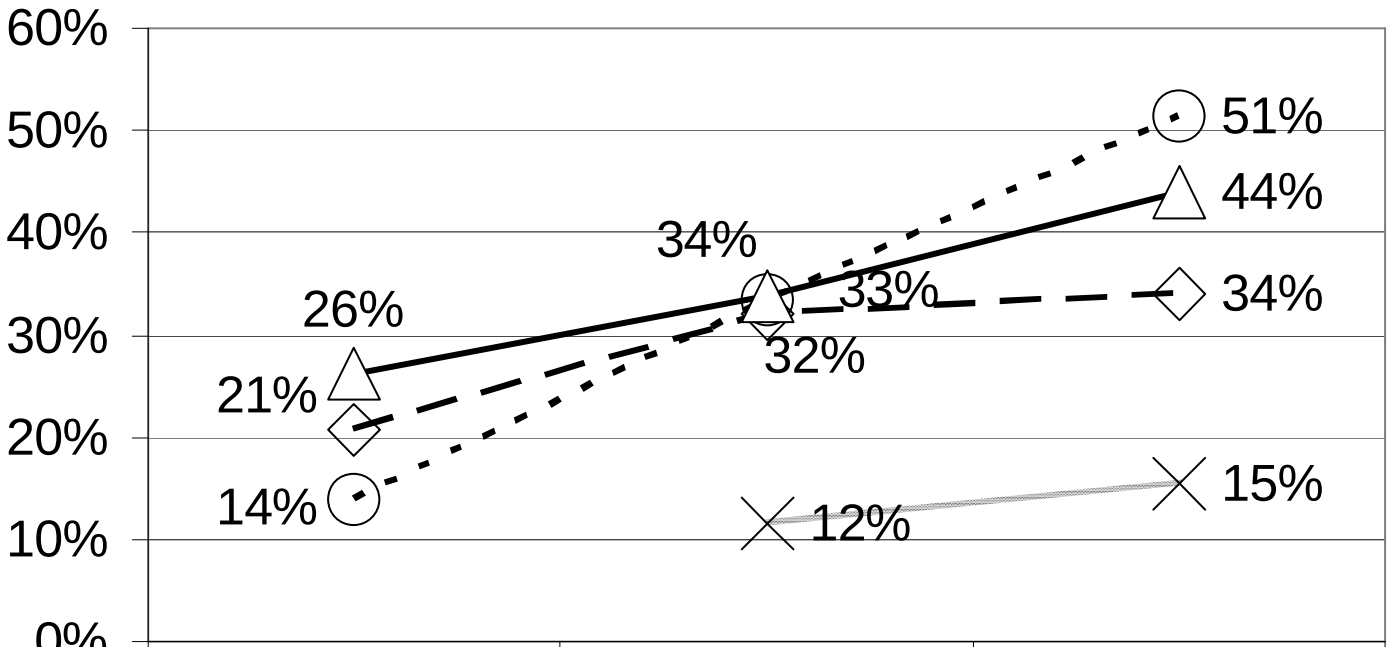
Für die SCRIPPS-I-Studie[80,81,82] liegen 3-Jahres-Daten vor, für GAMMA-1 [40 79] und WRIST[96,103] jeweils die 2-Jahres-Daten. Erste Anzeichen für eine zeitliche Verschiebung des Rezidivstenoseprozesses ergeben sich aus den 3-Jahres-Daten der SCRIPPS-1-Studie, da bei den bestrahlten Patienten eine leichte Zunahme des „late loss “, (d.h. der späten Intimahyperplasie) zwischen 6 Monaten und 3 Jahren beobachtet wurde[81]. Die 3-Jahres-Nachbeobachtung in SCRIPPS-I zeigte jedoch immer noch signifikante Unterschiede. Die angiographische Restenoserate (im MLD-Bereich) betrug für Plazebo 54% und für die Bestrahlung 17%, die im LAS 64% vs. 33% ($p < 0,05$). Auch in GAMMA-1 und WRIST blieb der signifikante Unterschied zwischen Brachytherapie und Plazebo nach 2 Jahren noch bestehen.

Der Vergleich unserer Daten zu diesen Ergebnissen stellt sich in den folgenden Grafiken dar.



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	29%	32%	37%
in-Stent Restenosen	23%	37%	49%
WRIST	29%	35%	48%
SCRIPPS I		19%	39%

TVR



	1/2 Jahr	1 Jahr	2 Jahre
de-novo Stenosen	21%	32%	34%
in-Stent Restenosen	14%	33%	51%
WRIST	26%	34%	44%
SCRIPPS		12%	15%

Die Ergebnisse der bestrahlten in-Stent Restenosen unserer Patienten sind schlechter als die Daten der SCRIPPS-I Studie, verlaufen jedoch weitgehend parallel zur WRIST-Studie. Sie zeigen jedoch auch nach 2 Jahren immer noch einen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe in der WRIST-Studie. Konform zu den oben genannten Studien ist TVR gegenüber den Kontrollgruppen zeitlich verzögert, nähert sich nach 2 Jahren jedoch an.

Die Gründe für das schlechtere Abschneiden als in der SCRIPPS-I Studie könnten durch die in der Anfangszeit niedrigeren Bestrahlungsdosen und kurzen Quellenzüge begründet sein. Der geographic miss dürfte nach Einführung der 60 mm Quelle reduziert worden sein. Auffällig ist der deutlich flachere TVR-Kurvenverlauf bei den de-novo Stenosen. Hier ist zwar die TVR-Rate inital zwar höher als bei den in-Stent Restenosen. Neue TVR-Ereignisse treten nach 1 Jahr aber nur noch selten auf. Die Ergebnisse nach 2 Jahren sind deutlich besser als bei den in-Stent Restenosen.

Gezielte Untersuchungen an humanen glatten Gefäßmuskelzellen[11] weisen darauf hin, dass die Zellen durch Bestrahlung langfristig in ihrer Fähigkeit zur Teilung gehemmt werden. Die folgende Repopulation der überlebenden Zellen und damit die Zeit bis zum Auftreten der Rezidivstenose um den Faktor 6-8 verlängert. Diese Untersuchungen lassen eine Dosisabhängigkeit des Effektes erkennen und damit eine zeitliche Verschiebung der Rezidivstenosierung (bei 13 Gy: 36 Monate, bei 15 Gy: 43 Monate). Man könnte daher annehmen, dass mit der Brachytherapie die in-Stent-Rezidivstenose zwar zeitlich verschoben werden kann, ohne letztlich den Prozess komplett zu unterbinden. Allerdings werden dadurch die Zeitintervalle notwendiger Interventionen deutlich länger.

5 Zusammenfassung

Zwischen Dezember 1998 und September 2000 wurden bei insgesamt 111 Patienten eine intrakoronare Bestrahlung durchgeführt. Indikationen waren in-Stent Restenosen und de-novo Stenosen. In dieser Arbeit wurde ein Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach der Intervention analysiert. Bei den in-Stent Restenosen liegt MACE in unserer Arbeit nach 2 Jahren bei 49% und damit identisch zum Ergebnis in der WRIST[96,103] Studie (48%). TVR ist mit 33% nach einem Jahr ebenfalls identisch mit dem Ergebnis der WRIST Studie (33,8%). Nach 2 Jahren weicht unser TVR mit 51% etwas nach oben ab (WRIST: 44%), liegt aber immer noch deutlich besser als die Kontrollgruppe der WRIST Studie (72%)

Für die de-novo Stenosen sind aus der Literatur keine 2-Jahresverläufe zum Vergleich verfügbar. Die Ergebnisse bei MACE (29%) und TVR (21%) nach 6 Monaten sind jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen der PREVENT[56] Studie (26/21%).

Heute gilt die intrakoronare Brachytherapie von de-novo Stenosen als obsolet, während sie für die Behandlung der in-Stent Restenose die einzige evidenz-basierte Therapieform darstellt. Ob in Zukunft die Medikamente freisetzenden Stents die Brachytherapie der in-Stent Restenose ablösen werden, muss erst in prospektiven, randomisierten Studien geklärt werden.

6 Literatur

1. Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr., Salam AM, Lennon R, Berger PB, Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. Am Heart J, 147: 815-822, 2004

2. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasheri A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A, Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). J Am Coll Cardiol, 43: 943-949, 2004

3. Ambrose JA, Almeida OD, Sharma SK, Torre SR, Marmur JD, Israel DH, Ratner DE, Weiss MB, Hjemdahl-Monsen CE, Myler RK, et al., Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA Trial. TAUSA Investigators. Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina trial. Circulation, 90: 69-77, 1994

4. Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, Serruys PW, Margolis JR, Koelemay MJ, Montauban van Swijndregt EW, Koolen JJ, Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. Lancet, 347: 79-84, 1996

5. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, Feldman RL, Shani J, Senerchia C, Zhang Y, Lansky AJ, Popma JJ, Kuntz RE, Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). Circulation, 97: 322-331, 1998

6. Baumgart D, Bonan R, Naber C, Serruys P, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Urban P, Successful reduction of in-stent restenosis in long lesions using beta-radiation--subanalysis from the RENO registry. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 58: 817-827, 2004

7. Berger PB, Holmes DR, Jr., Ohman EM, O'Hanesian MA, Murphy JG, Schwartz RS, Serruys PW, Faxon DP, Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR). J Am Coll Cardiol, 27: 1-7, 1996

8. Bermejo J, Botas J, Garcia E, Elizaga J, Osende J, Soriano J, Abeytua M, Delcan JL, Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. Circulation, 98: 112-118, 1998

9. Bittl JA, Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med, 335: 1290-1302, 1996

10. Block PC, Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--anatomic and pathophysiological mechanisms. Strategies for prevention. Circulation, 81: IV2-4, 1990

11. Brenner DJ, Miller RC, Long-term efficacy of intracoronary irradiation in inhibiting in-stent restenosis. Circulation, 103: 1330-1332, 2001

12. Casscells W, Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. Circulation, 86: 723-729, 1992

13. Chesebro JH, Lam JY, Badimon L, Fuster V, Restenosis after arterial angioplasty: a hemorrheologic response to injury. Am J Cardiol, 60: 10B-16B, 1987

14. Corcos T, David PR, Val PG, Renkin J, Dangoisse V, Rapold HG, Bourassa MG, Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J, 109: 926-931, 1985

15. De Leon H, Ollerenshaw JD, Griendling KK, Wilcox JN, Adventitial cells do not contribute to neointimal mass after balloon angioplasty of the rat common carotid artery. Circulation, 104: 1591-1593, 2001

16. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U, [Position paper on intracoronary brachytherapy]. Z Kardiol, 90: 875-880, 2001

17. Dotter CT, Judkins MP, Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. 1964. Radiology, 172: 904-920, 1989

18. Eeckhout E, Roguelov C, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Colombo A, Heuer H, Kuck KH, Schofer J, Bonan R, Treatment of in-stent restenosis by combining cutting balloon angioplasty and vascular brachytherapy: a report from the RENO registry. Eur Heart J, 22 (abstr): 390, 2001

19. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS, Jr., King SB, 3rd, Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. Am Heart J, 117: 777-782, 1989

20. 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, 339: 1672-1678, 1998

21. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al., A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med, 331: 496-501, 1994

22. Ghaffari S, Kereiakes DJ, Lincoff AM, Kelly TA, Timmis GC, Kleiman NS, Ferguson JJ, Miller DP, Califf RA, Topol EJ, Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab reduces ischemic complications in patients undergoing directional coronary atherectomy. EPILOG Investigators. Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa Receptor Blockade. Am J Cardiol, 82: 7-12, 1998

23. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ, Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med, 316: 1371-1375, 1987

24. Grüntzig A, Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet, 1: 263, 1978

25. Grüntzig A, Myler RK, Hanna ES, Turina MI, Coronary transluminal angioplasty (Abstr.). Circulation, 56: III-84, 1977

26. Hehrlein C, Chuang CH, Tuntelder JR, Tatsis GP, Littmann L, Svenson RH, Effects of vascular runoff on myointimal hyperplasia after mechanical balloon or thermal laser arterial injury in dogs. Circulation, 84: 884-890, 1991

27. Hehrlein C, Zimmermann M, Pill J, Metz J, Kubler W, von Hodenberg E, The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation. Eur Heart J, 15: 277-280, 1994

28. Holmes DR, Jr., Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB, Whitlow PL, Safian RD, Adelman AG, Kellett MA, Jr., et al., A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-II Investigators. Circulation, 91: 1966-1974, 1995

29. Ikeno F, Carter AJ, Will there always be an edge to radiation for the prevention of restenosis? Catheter Cardiovasc Interv, 54: 49-50, 2001

30. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH, Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. J Am Coll Cardiol, 15: 1667-1687, 1990

31. Kaluza GL, Mazur W, Raizner AE, Basic science review: radiotherapy for prevention of restenosis. Catheter Cardiovasc Interv, 52: 518-529, 2001

32. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ, Kaltenbach M, Meisner C, Selbmann HK, Serruys PW, Shiu MF, Sujatta M, Bonan R, Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation. J Am Coll Cardiol, 28: 1437-1443, 1996

33. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ, Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol, 30: 1428-1436, 1997

34. King SB, 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR, Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). Circulation, 97: 2025-2030, 1998

35. Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, Hansen JL, Duff HJ, Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 15: 691-697, 1990

36. Kollum M, Kaiser S, Kinscherf R, Metz J, Kubler W, Hehrlein C, Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 17: 2383-2388, 1997

37. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S, Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. Arteriosclerosis, 5: 293-302, 1985

38. Kuntz RE, The Beta Cath Trial. Hot Line, 73rd Annual Scientific Session, American Heart Association, New Orleans, 2000

39. Lablanche JM, Grollier G, Lusson JR, Bassand JP, Drobinski G, Bertrand B, Battaglia S, Desveaux B, Juilliere Y, Juliard JM, Metzger JP, Coste P, Quiret JC, Dubois-Rande JL, Crochet PD, Letac B, Boschat J, Virot P, Finet G, Le Breton H, Livarek B, Leclercq F, Beard T, Giraud T, Bertrand ME, et al., Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. Angioplastic Coronaire Corvasal Diltiazem. Circulation, 95: 83-89, 1997

40. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE, Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. N Engl J Med, 344: 250-256, 2001

41. Lyford J, Selected highlights from the 50th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, USA, 18-21 March 2001. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2: 85-89, 2001

42. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC, Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg, 89: 248-258, 1985

43. Malhotra S, Teirstein PS, The SCRIPPS trial--catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. J Invasive Cardiol, 12: 330-332, 2000

44. Manderson JA, Mosse PR, Safstrom JA, Young SB, Campbell GR, Balloon catheter injury to rabbit carotid artery. I. Changes in smooth muscle phenotype. Arteriosclerosis, 9: 289-298, 1989

45. Mannebach H, Horskotte D, 19. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Z Kardiol: (im Druck), 2004

46. Martin JF, Booth RF, Moncada S, Arterial wall hypoxia following thrombosis of the vasa vasorum is an initial lesion in atherosclerosis. Eur J Clin Invest, 21: 355-359, 1991

47. Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ, Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. Circulation, 104: 1320-1325, 2001

48. Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ, Moussa I, Tripuraneni P, Jani S, Kobayashi Y, Giorgianni JA, Pappas C, Kuntz RA, Moses J, Leon MB, Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study. Circulation, 102: 2915-2918, 2000

49. Mudra H, Bode C, Grube E, Levenson B, Schuler G, Silber S, Positionspapier zum Einsatz von Medikamente freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Z Kardiol, 93: 416-422, 2004

50. Naber CK, Baumgart D, Bonan R, Wegscheider K, Serruys PW, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Eggebrecht H, Erbel R, Urban P, Intracoronary brachytherapy, a promising treatment option for diabetic patients: Results from a European multicenter registry (RENO). Catheter Cardiovasc Interv, 61: 173-178, 2004

51. Nissen SE, Yock P, Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation, 103: 604-616, 2001

52. O'Keefe JH, Jr., McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO, Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 19: 1597-1600, 1992

53. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al., A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-HEART Group. Circulation, 81: 1753-1761, 1990

54. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Bonan R, Ho KK, Osattin A, Kuntz RE, Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. Circulation, 106: 1090-1096, 2002

55. Post MJ, Borst C, Kuntz RE, The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. Circulation, 89: 2816-2821, 1994

56. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, Yeung AC, van der Giessen WJ, Vandertie L, Chiu JK, White LR, Fitzgerald PJ, Kaluza GL, Ali NM, Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). Circulation, 102: 951-958, 2000

57. Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, Gohring S, Preusler W, Schwarz F, Storger H, Hofmann M, Klopper J, Muller S, Haase J, Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. Circulation, 96: 91-98, 1997

58. Reilly JP, Grise MA, Mehran R, Lansky AJ, Jani S, Casterella PJ, Popma JJ, Negoita M, Massullo V, Tripuraneni P, Teirstein PS, SCRIPPS II: A Pilot Trial of Localized Radiation Therapy (Brachytherapy) to Inhibit Restenosis after Stenting. Circulation, 104: II-546, 2001

59. Reis GJ, Boucher TM, Sipperly ME, Silverman DI, McCabe CH, Baim DS, Sacks FM, Grossman W, Pasternak RC, Randomised trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. Lancet, 2: 177-181, 1989

60. Roguelov C, Eeckhout E, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Baumgart D, Albiero R, Bonan R, Wegscheider K, Urban P, Clinical outcome following combination of cutting balloon angioplasty and coronary beta-radiation for in-stent restenosis: a report from the RENO registry. J Invasive Cardiol, 15: 706-709, 2003

61. Rubin P, Soni A, Williams JP, The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. Semin Radiat Oncol, 9: 203-214, 1999

62. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Wiel CJ, Verin V, Wijns W, Serruys PW, Methodological and clinical implications of the relocation of the minimal luminal diameter after intracoronary radiation therapy. Dose Finding Study Group. J Am Coll Cardiol, 36: 1536-1541, 2000

63. Schiele TM, Regar E, Silber S, Eeckhout E, Baumgart D, Wijns W, Colombo A, Rutsch W, Meerkin D, Gershlick A, Bonan R, Urban P, Clinical and angiographic acute and follow up results of intracoronary beta brachytherapy in saphenous vein bypass grafts: a subgroup analysis of the multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy (RENO). Heart, 89: 640-644, 2003

64. Schofer J, Bode C, Silber S, Drug-eluting stents for in-stent restenosis and acute myocardial infarction: present data from nonrandomized studies. Herz, 29: 195-200, 2004

65. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K, A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med, 334: 1084-1089, 1996

66. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, Henderson M, Bonan R, David PR, Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med, 318: 1714-1719, 1988

67. 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, 19: 267-274, 1992

68. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al., A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med, 331: 489-495, 1994

69. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, van Dijk R, van den Bos AA, Umans VA, Fox KA, et al., A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. N Engl J Med, 333: 757-763, 1995

70. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG, Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. Circulation, 77: 361-371, 1988

71. Serruys PW, Sianos G, van der Giessen W, Bonnier HJ, Urban P, Wijns W, Benit E, Vandormael M, Dorr R, Disco C, Debbas N, Silber S, Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting; the Beta Radiation In Europe (BRIE) study. Eur Heart J, 23: 1351-1359, 2002

72. Shiran A, Mintz GS, Waksman R, Mehran R, Abizaid A, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB, Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. Circulation, 98: 200-203, 1998

73. Silber S, Intracoronary radiation therapy in controlled and open clinical trials with afterloading systems and "hot" balloon catheters. Analysis of 6,692 patients. Herz, 27: 30-55, 2002

74. Silber S, Krischke I, Tourlakidou S, v. Rottkay P, Schneider A, Bauer A, Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezivierender In-Stent Restenosen. Z Kardiol, 90: 313, 2001

75. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, Popma J, Sharma S, Cannon LA, Gordon P, Nukta D, Braden G, Collins M, Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. Am J Cardiol, 93: 953-958, 2004

76. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, Holmes DR, Jr., Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V, Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. Circ Res, 57: 105-112, 1985

77. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Ligon RW, Hartzler GO, A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn, 18: 227-231, 1989

78. Suntharalingam M, Laskey W, Lansky AJ, Waksman R, White L, Teirstien P, Massullo V, Rutherford B, Elman A, Kuntz RE, Popma JJ, Bonan R, Clinical and angiographic outcomes after use of 90Strontium/90Yttrium beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) registry. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52: 1075-1082, 2002

79. Teirstein PS, Kuntz RE, New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. Circulation, 104: 2620-2626, 2001

80. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P, Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med, 336: 1697-1703, 1997

81. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial. Circulation, 101: 360-365, 2000

82. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P, Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. Circulation, 99: 243-247, 1999

83. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB, 3rd, Douglas JS, Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. Circulation, 69: 721-727, 1984

84. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, et al., A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. N Engl J Med, 329: 221-227, 1993

85. Tripuraneni P, Coronary artery radiation therapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary angioplasty, II: Outcomes of clinical trials. Semin Radiat Oncol, 12: 17-30, 2002

86. Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A, Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. Br Heart J, 60: 485-488, 1988

87. Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Gershlick A, Wegscheider K, Verhees L, Bonan R, A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. Eur Heart J, 24: 604-612, 2003

88. Verin V, Popowski Y, Bochaton-Piallat ML, Belenger J, Urban P, Neuville P, Redard M, Costa M, Celetta G, Gabbiani G, Intraarterial beta irradiation induces smooth muscle cell apoptosis and reduces medial cellularity in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46: 661-670, 2000

89. Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W, Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. N Engl J Med, 344: 243-249, 2001

90. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W, Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. Circulation, 95: 1138-1144, 1997

91. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM, Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. Semin Interv Cardiol, 3: 163-172, 1998

92. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, Garcia E, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG, Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). Circulation, 105: 583-588, 2002

93. Waksman R, The BRITE II trial. Hot Line, 52nd Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Chicago, 2003

94. Waksman R, Response to radiation therapy in animal restenosis models. Semin Interv Cardiol, 2: 95-101, 1997

95. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J, Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). Circulation, 103: 2332-2335, 2001

96. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Mehran R, Bui AB, Deible R, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J, Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. Am J Cardiol, 88: 425-428, 2001

97. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK, Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. Circulation, 101: 1895-1898, 2000

98. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Teirstein PS, Lindsay J, Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. Circulation, 107: 1744-1749, 2003

99. Waksman R, Elsayyad S, Mehran R, White L, Chan RC, Rosales O, Bhargava B, Deible R, Purser A, Okubagzi P, Lansky AJ, High Dose Intracoronary Gamma Radiation for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. Circulation, 102: II-667, 2000

100. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L, Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. Lancet, 359: 551-557, 2002

101. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, Seung KB, King SB, 3rd, Intracoronary radiation decreases the second phase of intimal hyperplasia in a repeat balloon angioplasty model of restenosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39: 475-480, 1997

102. Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, King SB, 3rd, Wilcox JN, Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. Circulation, 96: 1944-1952, 1997

103. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB, Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. Circulation, 101: 2165-2171, 2000

104. Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C, Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 36: 767-775, 1996

105. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB, 3rd, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, DeMaio SJ, et al., Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. N Engl J Med, 331: 1331-1337, 1994

106. Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J, Meier B, Leimgruber PP, Douglas JS, Jr., King SB, 3rd, Gruentzig AR, Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 8: 1271-1276, 1986

107. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J, Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. J Am Coll Cardiol, 23: 1491-1498, 1994

108. Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA, The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 36: 789-796, 1996

109. Wohlfrom M, Kotzerke J, Kamenz J, Eble M, Hess B, Wohrle J, Reske SN, Hombach V, Hanke H, Hoher M, Endovascular irradiation with the liquid beta-emitter Rhenium-188 to reduce restenosis after experimental wall injury. Cardiovasc Res, 49: 169-176, 2001

110. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S, Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. Circ Res, 53: 502-514, 1983

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. S. Silber danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung bei der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit sowie für die Bereitstellung von Patientendaten aus Untersuchungen des Herzkatheterlabors der Kardiologischen Gemeinschaftspraxis.

Dem Team des Herzkatheterlabors danke ich für die tatkräftige Unterstützung.

Meiner Frau danke ich für ihre Geduld.

8 Lebenslauf

Name:	Peter Rexrodt	
Wohnort:	Jasminweg 7 84036 Kumhausen	
Geburtsdatum:	13.04.1959 in Eschwege	
Staatsangehörigkeit:	Deutsch	
Familienstand:	verheiratet	
Schulbildung:	1966	Einschulung in die Grundschule von Hess. Lichtenau
	1970-1979	Eichendorff-Gymnasium in Koblenz
	1979	Abitur
Wehrdienst:	1979-1981	Soldat auf Zeit
Studium:	1981-1987	Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm Universität Bonn
	6/88	Erteilung der Approbation
Praktisches Jahr:	4/87 - 2/88	Bethesda Krankenhaus in Freudenberg
Berufstätigkeit:	7/88 - 8/91 4/94 - 6/95	und Assistenzarzt in dem Institut für Strahlentherapie Städt. Kliniken Kassel
	9/91 - 4/93	Assistenzarzt in der Radiologischen Abteilung der Krankenhäuser Ibbenbüren
	4/93 - 4/94 7/95 - 9/99	und Assistenzarzt in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis Dr. med. M. Aleksic/Dr. med. U. Bernhard; Kassel
	seit 10/99	Strahlentherapeut in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis Mühleninsel, Landshut
Qualifikationen	8/94	Facharzt für Radiologie
	5/95	Schwerpunktbezeichnung Strahlentherapie
	1/97	KV-Kolloquium Computertomographie
	2/97	Anerkennung der Facharztbereiche für Diagnostische Radiologie und für Strahlentherapie
	11/97	KV-Kolloquium Kernspintomographie