

Abhängigkeit der Restenoserate des Corotec C1 Koronarstents vom
Inflationsdruck

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Andreas Rolf
aus Bielefeld

Gießen 2005

Aus der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim
Kommissarischer Leiter Prof. Dr. W. Haberbosch

Gutachter: Prof. Dr. med. W. Haberbosch

Gutachter: PD Dr. med. T. Noll

Tag der Disputation: 12.12.2005

Einleitung.....	4
Historischer Überblick	4
Atherogenese und Restenose.....	7
Normale Koronaranatomie	7
Atherogenese	7
Mechanismen der Restenosierung.....	9
Elastic Recoil	12
Plättchenaggregation/Stent-Thrombose	12
Intima Proliferation als inflammatorischer Prozess	14
Remodelling	17
Prädiktoren der Restenosierung.....	18
Biologische Prädiktoren	18
Prozedurale Prädiktoren	20
Ziel der vorliegenden Arbeit	22
- Abhängigkeit der Restenoserate vom Inflationsdruck.....	22
Material und Methodik	24
Patienten.....	24
Baseline Charakteristika	25
Studiengruppen	26
Stent	27
Geometrisches Modell der Restenosierung	27
Primäre Endpunkte der Studie	27
Sekundäre, klinische Endpunkte.....	28
Durchführung der Koronarintervention.....	28
Quantitative angiografische Koronaranalyse.....	29
Statistische Auswertung.....	29
Ergebnisse.....	31
Patienten Charakteristika	31
Prozedur Outcome.....	42
Angiografische Baseline Parameter.....	42
Primärer Endpunkt – Binäre Restenose.....	48
Primäre Endpunkte – angiografische Follow up Parameter	49
Sekundäre klinische Endpunkte.....	52
Multivariate Analyse.....	54
Diskussion	55
Zusammenfassung	59
Summary	61
Danksagung	63
Abkürzungsverzeichnis.....	66
Literaturverzeichnis	67

Einleitung

Historischer Überblick

Die Geschichte der perkutanen Koronarinterventionen beginnt am 16. September 1977 in Zürich mit der ersten perkutanen, transluminalen Koronarangioplastie (im Folgenden PTCA) durch Professor Andreas Grüntzig (1).

Bereits bei den ersten mit der Methode behandelten Patienten konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden. In einer 1993 veröffentlichten Arbeit berichteten King und Schlumpf über die 10-Jahres-Ergebnisse der ersten Züricher Patienten Grüntzigs (2). Dabei wurden alle 169 Patienten, die Grüntzig während seiner Zeit am Universitätsspital in Zürich behandelt hatte, in Telefoninterviews bezüglich kardialer Ereignisse befragt und ausgewertet. Unter den 137 Patienten, die primär erfolgreich dilatiert werden konnten, zeigte sich eine Überlebensrate von 89,5 %, bei den Patienten mit Eingefäßerkrankung sogar 91%. Die nach 6 Monaten kontrollierte angiografische Restenoserate lag schon bei den ersten Patienten bei nur 31% und nur 8 weitere Patienten entwickelten im folgenden Verlauf des 10-jährigen Beobachtungszeitraumes eine späte Restenose.

Dem Erfolg Grüntzigs folgend schlossen sich viele internationale Zentren der Methode an. 1979 wurde am National Heart, Blood and Lung Institute in den Vereinigten Staaten die PTCA Registry eingerichtet, um Erfolg, Risiken und Limitationen der PTCA dokumentieren zu können. Aus den dort aggregierten Daten veröffentlichten Holmes et al. 1984 eine Zwischenbilanz, deren Ergebnis in etwa mit den Züricher Zahlen Grüntzigs übereinstimmt (3). Von den 665 dort erfassten Patienten mit primär erfolgreicher PTCA standen von 557 Patienten Kontrollangiografien zur Auswertung zur Verfügung. Nach der Definition der Restenose als eine Lumeneinengung von größer/gleich 50% gegenüber dem Referenzsegment wurden bei insgesamt 33,6% der beobachteten Patienten Restenosen registriert.

Diese Ergebnisse etablierten die PTCA zwar als sicheres und weit akzeptiertes Interventionsverfahren, führten aber gleichzeitig dazu, dass nach Alternativen gesucht wurde, um die Restenoseraten weiter zu vermindern.

Insbesondere die Einführung der Koronarstents sollte die Erfolgsrate der Koronarinterventionen verbessern. Etwa zur gleichen Zeit implantierten Sigwart 1986 in der Schweiz und Puel 1986 in Frankreich die ersten Koronarstents (4). Nur wenig später folgten 1987 Schatz und Roubin in den USA (5) (6). Zunächst war die Indikation zur

Stentimplantation noch auf die Behandlung der Restenose nach stattgehabter PTCA beschränkt. Später wurde diese Indikation um den drohenden Gefäßverschluss nach Dissektion während der PTCA, suboptimale Ergebnisse der primären PTCA und Bypassdilataationen erweitert (7).

Etwa 5 Jahre nach den ersten Stentimplantationen veröffentlichten Serruys et al. (7) die Ergebnisse eines Registers der europäischen Wallstentimplantationen und damit die ersten großen Multicenterergebnisse der neuen Interventionstechnik.

Anfang der 90er Jahre gelang es dann mit Veröffentlichung der Ergebnisse der STRESS (Stent Restenosis Study) und BENESTENT Studien, die Stentimplantation als sichere und erfolgreiche Methode zur Reduktion der Restenoseraten zu etablieren (8) (9).

In die STRESS-Studie wurden insgesamt 410 Patienten eingeschlossen und randomisiert entweder einer elektiven PTCA oder elektiven Stentimplantation zugeführt. Dabei zeigte sich, dass die Intervention in der Stentgruppe signifikant häufiger primär erfolgreich durchgeführt werden konnte als in der PTCA-Gruppe (96,1 vs. 89,6%, $p = 0,0119$), die Restenoserate in der Stentgruppe signifikant niedriger war als in der PTCA-Gruppe (31,6 vs. 42,1%, $p = 0,046$) und die Patienten der Stentgruppe insgesamt auch weniger klinische Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Bypassoperation, Gefäßverschluss/Sentthrombose und Wiederholen der Intervention) hatten als die mit PTCA Behandelten (80,5% vs. 76,2 %, p hier mit 0,16 allerdings nicht signifikant).

Die in Europa von Serruys et al. durchgeführte BENESTENT Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurden insgesamt 520 Patienten mit stabiler Angina Pectoris in die Studie eingeschlossen und ebenfalls randomisiert, prospektiv einer der beiden Gruppen, Stent oder PTCA, zugeordnet. Auch hier war die Restenoserate in der Stentgruppe signifikant niedriger als in der PTCA-Gruppe (22% vs. 32%, $p = 0,02$). Darüber hinaus konnte in der BENESTENT Studie auch ein signifikantes Ergebnis bezüglich klinischer Events (s.o.) dokumentiert werden, die in der Stentgruppe mit 20% gegenüber 30% in der PTCA-Gruppe deutlich seltener eintraten.

In einer Übersichtsarbeit berichten Eeckhout et al. 1996 über die Entwicklung der Stenttechnologie von Mitte der 1980er Jahre bis in die Mitte der 1990er Jahre und weisen neben den Erfolgen dieser Technologie auch auf die anfänglichen Schwierigkeiten hin. So hatten die Pioniere der Stent-Ära insbesondere mit Blutungskomplikationen und Stentverlusten bzw. – embolisationen zu kämpfen (10).

Vor allem durch die Umstellung der postinterventionellen Marcumartherapie auf eine erweiterte plättchenaggregationshemmende Therapie mit ASS und Ticlopidin konnten

gleichzeitig die Zahl der Blutungskomplikationen als auch der Stentthrombosen signifikant reduziert und das Ergebnis damit verbessert werden (11).

Große Bedeutung haben in diesem Zusammenhang auch die Arbeiten von Colombo und seinen Mitarbeitern, die zeigen konnten, dass sich die Häufigkeit subakuter Stentthrombosen dann signifikant senken lässt, wenn man durch entsprechend hohe Inflationsdrucke der Ballons die komplette Entfaltung der Stents im Gefäß und damit deren lückenlosen Kontakt zur Gefäßwand sicherstellt (12). Wegen der besonderen Bedeutung dieses Sachverhalts für die vorliegende Arbeit, ist diesem Aspekt ein eigenes Unterkapitel gewidmet.

So konnten im Laufe der Entwicklungszeit der Stenttechnologie die Komplikationen reduziert und die Wirksamkeit der Methode in großen Multicenter-Studien bewiesen werden.

Heute ist die Stentimplantation als sichere und effektive Methode anerkannt, um Koronargefäßen zu dilatieren und nachhaltig gegen Restenosierung zu schützen. Dennoch bleibt das Bestreben die Restenoserraten nach Stentimplantation zu minimieren eine große Herausforderung.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Identifikation von Prädiktoren und Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Restenosierung voraussagen können. Dazu zählen biologische und prozedurale Faktoren. Die biologischen Faktoren, die zur erhöhten Restenosierungsrate beitragen, sind nur bedingt beeinflussbar, wie z.B. der Diabetes mellitus, der zwar therapeutisch kontrolliert nicht aber gänzlich ausgeschlossen werden kann. Umso wichtiger ist es daher, technische und prozedurale Einflussfaktoren zu optimieren, um ein gutes Langzeitergebnis nach Stentimplantation zu erreichen.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss des Inflationsdrucks auf die Restenoserrate von Corotec Stents zu untersuchen.

Für ein besseres Verständnis der Wechselwirkung von Inflationsdruck und biologischen Prozessen, die nach der Stentimplantation in der Gefäßwand ablaufen, soll daher im folgenden Kapitel genauer auf die einzelnen Pathomechanismen und Risikofaktoren der Restenosierung im Allgemeinen und In-Stent-Restenosen im Besonderen eingegangen werden.

Atherogenese und Restenose

Dieses Kapitel beschreibt die morphologischen Veränderungen, die bei stenosierenden und restenosierenden Prozessen an Koronargefäßen auftreten. Da die verschiedenen Zelltypen und Wandschichten der Gefäße bei der Atherogenese und der Entwicklung der Restenosen unterschiedliche Rollen spielen, folgt zunächst ein Überblick über die mikroskopische Anatomie der Koronargefäße.

Normale Koronaranatomie

Die Koronararterien gehören zu den Arterien vom muskulären Typ und haben einen klassischen, dreischichtigen Aufbau. Die Intima besteht aus Endothelzellen umgeben von extrazellulär Matrix mit elastischen und kollagenen Fasern. Die Intima ist gegen die Media durch eine elastische Membrana elastica interna abgegrenzt. Die Media setzt sich aus spindelförmigen, Aktin positiven Glatten Muskelzellen zusammen, die von feinretikulären Bindegewebsfasern umgeben sind, und wird durch die Lamina elastica externa gegen die Adventitia abgegrenzt. Letztere enthält Bindegewebszellen, Fibroblasten und die Vasa Vasorum (13). Die Endothelschicht der Intima ist einlagig, das unmittelbar subendothelial gelegene Bindegewebe ist relativ zellarm und reich an Extrazellulärmatrix.

Atherogenese

Die aktuell allgemein akzeptierte Theorie zur Entstehung atherosklerotischer Prozesse ist die der „response-to-injury-hypothese“ (14), die auf Ross et al. zurückgeht (15). Demnach kommt es durch eine Schädigung des Endothels beispielsweise durch oxidativen Stress (Nikotin, oxidiertes LDL) oder mechanische Scherkräfte bei starker körperlicher Arbeit zu einem Verlust der natürlichen Barriere des Endothels zwischen Blut und Intima.

In der Folge lagern sich weitere Massen von Fetten und Cholesterin in der Intima ab, denen Makrophagen und Monozyten nachfolgen.

Die Makrophagen phagozytieren das LDL und werden so zu sog. Schaumzellen. Schaumzellen und extrazelluläres Cholesterin bilden schließlich das Atherom. Durch Migration von Fibroblasten und glatten Muskelzellen in das Atherom entsteht die Plaque mit einer fibrösen Kappe („fibrous cap“) (16). Stary et al. berichten im Namen des „committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis“ der American Heart

Association über eine aktuell akzeptierte Einteilung der typischen morphologischen Veränderungen der Atherosklerose (17).

Danach beginnt die atherosklerotische Veränderung mit dem Nachweis der Schaumzellen (Stary I), es folgt der Nachweis von Fettablagerungen auch in den glatten Muskelzellen. Diese sog. „fatty streaks“ können bereits lichtmikroskopisch nachgewiesen werden. (Stary II). Im Stadium Stary III sind dann auch extrazelluläre Lipide nachweisbar, sobald diese konfluieren, spricht man vom Stadium Stary IV.

Die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen führen schließlich zu den Proliferationsstadien der Atherosklerose. Das erste (Stary V) ist gekennzeichnet durch eine Proliferation von glatten Muskelzellen und einer konsekutiven Zunahme der Extrazellulärmatrix. So entsteht die fibröse Kappe als Schicht von Extrazellulärmatrix umgebenen glatten Muskelzellen mit einem Kern aus Lipidinseln.

Das Stadium VI nach Stary schließlich bezeichnet das Komplikationsstadium im akuten Koronarsyndrom mit Plaqueruptur (VIa) oder parietalem Thrombus (VIb).

Aus dem Gesagten geht hervor, dass Inflammation, Proliferation und Verletzungen bei der Entstehung der Atherosklerose eine große Bedeutung zu kommt.

Mechanismen der Restenosierung

Ebenso wie bei der primären Atherogenese spielen Entzündungszellen auch bei der Entstehung restenotischer Plaques die entscheidende Rolle.

Zwar gelingt es mittels der PTCA oder der Stentimplantation eine Reduktion der Koronarstenosen zu erreichen, dies wird aber um den Preis einer Gefäßverletzung erkaufte, die dann über Reparaturvorgänge zu einer Restenose führen kann.

Die Erkenntnisse über die Pathomechanismen bei der Entstehung von Restenosen nach Koronarinterventionen stammen entweder aus Tierexperimenten, aus Atherektomiematerial oder aus postmortalen Biopsiefunden.

Geary et al. konnten anhand tierexperimenteller Ergebnisse nicht nur die pathomorphologischen Veränderungen der atherosklerotischen Gefäßwand nach Verletzung durch einen Ballonkatheter aufzeigen, sondern auch deren zeitlichen Verlauf dokumentieren (18).

Zunächst wurden Makakenaffen über 3 Jahre mit einer stark atherogenen Diät gezüchtet. Zur Durchführung des Versuches wurde dann die SFA rechts punktiert und ein Ballon in die Aorta vorgeschoben, dort insuffliert und im vollständig entfalteten Zustand in die SFA zurückgezogen, um eine experimentelle Verletzung der rechten A. Iliaca zu erreichen.

Ein Teil der Tiere wurde jeweils an Tag 4,7,14 oder 28 getötet, um die morphologischen Veränderungen zu den einzelnen Zeitpunkten zu dokumentieren.

Dabei kommt es unmittelbar postinterventionell zu einer ausgedehnten Zerstörung des Endothels mit Denudation der Gefäßwand, die bis in die Media, z.T. sogar bis in die Adventitia reichen kann.

Infolge der Abscherung des Endothels aggregieren Thrombozyten entlang der jetzt offenen Gefäßwand. Dieser wandständige Thrombus ist am 4. und 7. postinterventionellen Tag nachweisbar und weicht dann einer Neointima bestehend aus proliferierenden Glattmuskelzellen, die vom kontraktilen zum synthetisierenden Typ dedifferenzieren (19).

Am 14. postinterventionellen Tag ist praktisch entlang der gesamten Fläche des ursprünglichen Endothelschadens ein neointimales Wachstum nachweisbar, das am 28. Tag etwa das 3,5 Fache der Intimastärke der gesunden Gefäßabschnitte ausmacht. Anhand der Färbemethoden lässt sich erkennen, dass nicht nur der Phänotyp der glatten Muskelzellen ein anderer ist als im vgl. zu Atheromen oder gesunden Gefäßwänden,

sondern dass auch die Extrazellulärmatrix eine andere Zusammensetzung hat und wesentlich proteoglykanreicher sowie kollagenärmer ist.

Neben den morphologischen Veränderungen ist zwischen dem 4. und 7. postinterventionellen Tag aber auch ein kurzfristiger Verlust des initial gewonnenen Gefäßlumens erkennbar, der nicht auf Zellhyperplasien zurückzuführen sondern Folge einer Kontraktion der Gefäßwand ist (Elastic Recoil).

Den weiteren Verlauf des Gefäßumbaus beschreiben Germing und Holt 2001 in einer Übersicht (20). Durch Wiederbedeckung der lumenseitigen Gefäßwand mit Endothel kommt es zu einer erneuten Produktion von in die Matrix sezerniertem Heparansulfat, das Wachstumsfaktoren bindet und damit antiproliferativ wirkt. Ebenfalls antiproliferativ wirkt das in Kontakt treten der neointimalen glatten Muskelzellen über Zellausläufer. Die glatten Muskelzellen beenden damit die proliferative Phase und redifferenzieren zum kontraktilen Typ. Die in die Extrazellulärmatrix sezernierten Kollagenfasern, die zunächst eine lose Struktur bilden, ordnen sich in einer scherengitterähnlichen Struktur an. So führt die Neuordnung der kollagenen extrazellulär Substanz zusammen mit der Rückkehr zum kontraktilen Typ der glatten Muskelzellen zu einer Kontraktion des Gewebes, was als Remodelling bezeichnet wird.

Dass die experimentell beschriebenen Gefäßveränderungen so tatsächlich auch am Menschen zu finden sind, konnten Komatsu et al. 1998 anhand von Nekropsiematerial zeigen (21). Sie untersuchten Koronargefäße verstorbener Patienten, die 2 Tage bis 21 Monate nach der Stentimplantation verstorben und obduziert worden waren. Dabei wurden ähnliche morphologische Veränderung in ähnlichem Zeitablauf dokumentiert. Über die Thrombozytenaggregation kommt es zur Einwanderung von Entzündungszellen und glatten Muskelzellen, die dedifferenzieren und proliferieren, es entsteht die Neointima. Moreno et al. konnten schließlich zeigen, dass sich oben Gesagtes auch am lebenden Menschen nachweisen lässt, indem sie Atherektomieproben bezüglich ihrer Morphologie analysiert haben. Dabei gingen die Autoren über den einfachen Nachweis der Zellproliferation hinaus und haben außerdem die morphologischen Unterschiede zwischen Post-PTCA und Post-Stent Stenosen aufgezeigt (22). Hierbei zeigt sich auch beim lebenden Patienten, dass die In-Stent-Restenose im Wesentlichen eine Funktion der neointimalen Proliferation ist, es zeigt sich aber auch, dass sich die Restenosen der beiden interventionellen Verfahren signifikant unterscheiden. So ist die in den histologischen Schnitten gemessene Fläche, die von proliferierenden glatten Muskelzellen ausgefüllt wird bei der In-Stent Restenose größer als bei der Post-PTCA Restenose. Der

Proliferationsindex war in der Stentgruppe insgesamt höher, der Flächenanteil kollagener Fasern insgesamt niedriger.

Es zeigt sich also, dass bei der Entwicklung restenotischer Läsionen verschiedene, morphologisch unterschiedliche Prozesse in folgender Reihenfolge ablaufen,

- Elastic Recoil
- Plättchenaggregation/Thrombusformation
- Neointimale Proliferation
- Remodelling

Die Bedeutung der einzelnen Prozesse für die In-Stent-Restenose soll im Einzelnen noch näher beleuchtet werden.

Elastic Recoil

Der von Geary et al. beschriebene initiale Gefäßdurchmesserverlust, der zwischen Tag 4 und 7 der Gefäßschädigung zu beobachten ist und von den Autoren auf ein Elastic Recoil zurückgeführt wird, spielt zwar eine Rolle bei der Restenose nach PTCA, hat aber keinen Einfluss auf mit Stent versorgte Gefäßsegmente. Hoffmann et al. und Mudra et al. konnten anhand von IVUS Untersuchungen an 115 respektive 72 Stents zeigen, dass der zu beobachtende Verlust des postinterventionellen Lumens nicht auf eine Verjüngung des Stents selbst zurückzuführen ist (23) (24).

Da die Stentmaschen im Ultraschall sehr gut erkennbar sind, konnte valide nachgewiesen werden, dass postprozedurales und follow up Lumen des Stents im Wesentlichen identisch waren.

Da dennoch in vielen Fällen ein Verlust des akut im Rahmen der Intervention gewonnen Lumens nachweisbar war, ist dies ein weiterer Beweis dafür, dass auf der lumenwärtigen Seite des Stents ein erhebliches neointimales Wachstum stattfinden muss.

Plättchenaggregation/Stent-Thrombose

Wie oben beschrieben, beginnt die Kaskade der Restenosierung mit der Thrombozytenaggregation entlang des Stents. Dabei liegt die Gefahr der Thrombozytenaggregation aber nicht nur in dem Triggern einer inflammatorischen Reaktion mit konsekutivem neointimalen Wachstum sondern auch in einer akuten oder subakuten kompletten Occlusion des Stents durch Stentthrombose.

Wie schon in der Übersicht von Eeckhout dargestellt (s.o.), ist die akute/subakute Stentthrombose eines der Hauptprobleme der frühen Stentimplantationen gewesen. Nath et al. berichten 1993 über eine Studie an 145 Patienten, von denen 17 eine akute Stentthrombose erlitten haben, obwohl sie mit ASS und Heparin behandelt worden sind, nur zwei der 17 Patienten hatten in den Kontrollen eine PTT kleiner dem anderthalbfachen des Ausgangswertes. (25)

Colombo et al. konnten 1994 zeigen, dass die Ursache von akuten/subakuten Stentthrombosen häufig in der nicht vollständigen Expansion der Stents zu finden ist. In einer Untersuchung mit 359 Patienten konnte das Ziel einer Ultraschall gesteuerten, optimalen Stentexpansion in 321 Fällen erreicht werden, dazu war ein Inflationsdruck von im Mittel 14.9 ± 3.0 atü erforderlich. Von diesen 321 trat lediglich bei zwei Patienten eine akute, bei einem Patienten eine subakute Stentthrombose auf (0,6 respektive 0,3%). Und

dies, obwohl auf die damals übliche Antikoagulation mit Heparin oder Marcumar verzichtet worden war (12).

Damit konnten Colombo und seine Mitarbeiter eindrucksvoll die Bedeutung des Inflationsdruckes für die Entstehung von Stentthrombosen nachweisen, je höher der Druck umso niedriger die Gefahr der Stentthrombose.

Intima Proliferation als inflammatorischer Prozess

Sowohl morphologische als auch klinische – mithilfe des intravaskulären Ultraschalls durchgeführte – Studien konnten belegen, dass die in Stents zu beobachtende Restenose Folge eines ausgeprägten neointimalen Wachstums innerhalb des Stents ist. In einigen Arbeiten wird dabei auf die Rolle inflammatorischer Zellen als Motor der Proliferation hingewiesen.

Welt und Rogers beschreiben in einer Übersichtsarbeit wie Thrombozyten und inflammatorische Zellen zusammenwirken, um die neointimale Proliferation von glatten Muskelzellen zu aktivieren (26).

An erster Stelle der Kaskade des neointimalen Wachstums steht die Gefäßverletzung, die zu einer Abschälung des Endothels und konsekutiv zur Thrombozytenaggregation entlang des verletzten Gefäßsegmentes führt.

Die aktivierten Thrombozyten exprimieren Adhäsionsmoleküle P-Selektin und β_2 -Integrin an ihrer Oberfläche. P-Selektin bewirkt ein zahnradartiges Gleiten von Monozyten und Neutrophilen über die Thrombozyten, β_2 -Integrin schließlich führt zu einer festen Bindung der Entzündungszellen an die Thrombozytenschicht und damit zu einer Aktivierung der inflammatorischen Zellen. Diese Interaktion zwischen Thrombozytenaggregation und Inflammation konnte z.B. durch experimentelle Arbeiten von Ostrovsky et al. (1998) und Diacovo et al. (1996) belegt werden (27) (28).

So konnten Ostrovsky et al. durch flowcytometrische Messungen nachweisen, dass unter Anwesenheit von P-Selektin eine Migration der Neutrophilen entlang einer Thrombozyten beschichteten Platte stattfand, die durch Gabe eines P-Selektin Antikörpers komplett unterbunden werden konnte.

Diacovo et al. haben schließlich gezeigt, dass unter Anwesenheit von P-Selektin zwar eine Migration der Neutrophilen nachweisbar ist, dass es aber nur bei gleichzeitiger Expression eines β_2 -Integrin Rezeptors der Neutrophilen zur festen Bindung der Zellen an die Thrombozyten kommt. So blieb die Bindung bei β_2 -Integrin-defizienten Neutrophilen ebenso aus wie nach Gabe eines gegen den Rezeptor gerichteten Antikörpers.

Demnach kommt es über die Thrombozytenaggregation zu einer Migration, Bindung und Aktivierung inflammatorisch wirksamer Zellen.

Welt führt in seiner Übersichtsarbeit weiter aus, dass die aktivierten Thrombozyten und Entzündungszellen Mediatoren freisetzen, die zu einer Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Neointima führen, die dort zur Proliferation angeregt werden.

Belegt wird dies am Beispiel einer Arbeit von Farb et al., die zeigen konnten, dass das Ausmaß der neointimalen Proliferation direkt von der Dichte inflammatorischer Zellen im Bereich des Stents abhängt (29).

Umgekehrt wird diese These dadurch bestätigt, dass eine Inhibition der neutrophilen Infiltration mithilfe eines gegen MAC-1 Adhäsionsmoleküle gerichteten monoklonalen Antikörpers zu einer deutlichen Reduktion der neointimalen Proliferation führt.

Der unmittelbare Zusammenhang zwischen Proliferation glatter Muskelzellen und inflammatorischer Zellen hier am Beispiel der Neutrophilen konnte unter anderem in zwei experimentellen Studien nachgewiesen werden.

Cole et al. konnten zeigen, dass glatte Muskelzellen in einer Kokultur mit Neutrophilen unter Einfluss bestimmter Wachstumsfaktoren wesentlich schneller proliferieren als unter dem Einfluss der Wachstumsfaktoren alleine (30).

Porreca et al. haben in einer 1996 veröffentlichten Arbeit den direkten wachstumsstimulierenden Effekt von Leukozyten isolierten Leukotrienen (LTD₄) auf glatte Muskelzellen nachgewiesen (31).

Im letzten Schritt der Kaskade kommt es also infolge der Leukozyten Aktivierung zu einem Proliferationsreiz für glatte Muskelzellen, die damit zur Ausbildung einer Neointima führen.

Schwartz et al. haben darüber hinaus am Schweinemodell zeigen können, dass eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gefäßverletzung und der neointimalen Proliferation besteht (32).

Kornowski et al. sind in einer experimentellen Arbeit noch einen Schritt weiter gegangen und haben nicht nur den qualitativen Nachweis der neointimalen Proliferation nach Stentimplantation geführt, sondern haben darüber hinaus nachweisen können, dass eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Endothelschädigung und der Inflammationsreaktion auf der einen Seite sowie eine positive Korrelation zwischen Inflammation und Proliferation auf der anderen Seite besteht (33). Dabei haben die Autoren Palmaz Schatz Stents in die LAD von 21 Schweineherzen implantiert und nach 4 Wochen sowohl eine Follow-up-Angiografie durchgeführt als auch mikroskopische Präparate der gestenteten Gefäßsegmente angefertigt. Die Aufbereitung der Schnittpräparate wurde so vorsichtig hergestellt, dass die einzelnen Stentmaschen nicht aus den histologischen Schnitten herausgelöst wurden.

Die histologischen Schnitte wurden dann nach Ausmaß der Inflammation und Gefäßverletzung jeweils mit einem Inflammations- bzw. Injuryscore von 0 bis 3 gekennzeichnet.

Dabei bedeutete ein Injuryscore von 0, dass die Intima intakt geblieben war, ein Score von 1, dass nur die interne elastische Membran verletzt worden war, ein Score von 2, dass auch die Media perforiert war sowie ein Score von 3, dass die Membrana elastica externa verletzt worden war.

Bezogen auf die Inflammationsreaktion wurde ein Score von 0 vergeben, wenn der Stentdraht von keinerlei inflammatorischen Zellen umgeben war, ein Score von 1, wenn ein geringes lymphozytäres Infiltrat nachweisbar war, das aber nicht die gesamte Zirkumferenz des Drahtes umgeben durfte, ein Score von 2, wenn ein dichtes Infiltrat in der Umgebung des Stentdrahtes nachweisbar war, das aber ebenfalls nicht die gesamte Zirkumferenz betreffen durfte, ein Score von 3, wenn die gesamte Zirkumferenz des Stentdrahtes mit einem dichten Zellinfiltrat umsäumt war.

Bei allen Präparaten wurde dann der Durchmesser der Neointima, die neointimale Fläche und die Flächenstenose in Prozent bestimmt, alle drei Parameter wurden schließlich mit den Inflammations und Injuryscores korreliert. Auf diese Weise war es möglich eine quantitative Beziehung zwischen Gefäßverletzung, Inflammation und neointimaler Hyperplasie nachzuweisen.

Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gefäßverletzung und der neointimalen Proliferation mit dem Durchmesser der Neointima ($r = 0,76$ $p < 0,01$), der Fläche der Neointima ($r = 0,61$ $p < 0,01$) und der Flächenstenose in Prozent ($r = 0,73$ $p < 0,01$).

Ein ebenso starker Zusammenhang konnte zwischen Inflammation und Neointima nachgewiesen werden, wo der Schweregrad der Entzündungsreaktion mit dem Neointimalen Durchmesser mit $r = 0,75$ $p < 0,01$, mit der neointimalen Fläche mit einem $r = 0,53$ $p < 0,01$ und mit der Flächenstenose in Prozent mit $r = 0,66$ $p < 0,01$ korrelierte.

Bleibt noch die Frage ob auch Gefäßverletzung und Inflammation in einen linearen Zusammenhang zu bringen sind. Tatsächlich zeigte sich auch hier ein starker Korrelationskoeffizient ($r = 0,8$ $p < 0,019$).

Diese Korrelationen legen folgenden kausalen Zusammenhang nahe, je stärker die Verletzung des Gefäßes, um so stärker die konsekutive Entzündungsreaktion im Bereich der Stentmaschen, je stärker die Entzündung, umso stärker das neointimale Wachstum.

Für die Praxis bedeutet das, dass die Aggressivität der Stentimplantation (Stentdurchmesser in Relation zum Gefäßdurchmesser und Inflationsdruck) einen Einfluss auf die Restenose haben könnte, da Inflationen mit hohen Drücken natürlich auch entsprechend größere Gefäßwandschäden verursachen.

Remodelling

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass es nach einer Gefäßwandverletzung infolge der PTCA neben der Intimahyperplasie auch zu einem Remodelling des Gefäßes mit Reduktion nicht nur des freien Lumens sondern des Gesamtgefäßquerschnittes kommt (34)(35)(36).

Ursächlich dieses Remodellings ist vermutlich die Redifferenzierung der Glattenmuskelzellen vom proliferativen zum kontraktilen Typ sowie eine Gefügekontraktion der kollagenen Fasern s.o. (20).

Ebenso wie das Elastic Recoil spielt dieser Prozess bei gestenteten Gefäßsegmenten aber keine Rolle wie z.B. Mudra et al. nachweisen konnten, da sie mithilfe des intravaskulären Ultraschalls gezeigt haben, dass der Gesamtgefäßdurchmesser in den Follow up Untersuchungen unverändert war. s.o. (23)(24).

Prädiktoren der Restenosierung

Dem bisher Gesagten zufolge sind die Stentthrombose und - vor allen Dingen - die Intimahyperplasie die entscheidenden Determinanten der Restenosierung. Bleibt die Frage, welche Faktoren diese beiden Gefäßprozesse beeinflussen und ob sich damit Prädiktoren der Restenosierung identifizieren lassen.

Zahlreiche Autoren und Zentren haben sich in großen Multicenterstudien mit der Frage nach Prädiktoren der InStent Restenose beschäftigt. Dabei finden sich einige Einflussfaktoren in allen großen Studien wieder, andere Faktoren werden nur von einzelnen Autoren genannt.

Da die Kenntnis der Risikofaktoren auch für den Methodenteil dieser Arbeit entscheidend ist, soll im Folgenden ein Überblick über die verschiedenen Faktoren gegeben werden.

Wenn es einzelne Faktoren gibt, die ein höheres Risiko des individuellen Patienten für die Entstehung einer Restenose bedeuten, dann sollten diese in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, um den Einfluss von Störvariablen möglichst zu neutralisieren.

In dem folgenden Abschnitt werden die entscheidenden Risikofaktoren daher mit einem Verweis auf die Quelle aufgezählt, um im Methodenteil bei der Erhebung der Base-line Charakteristika der beiden Studiengruppen Berücksichtigung zu finden.

Biologische Prädiktoren

Arterielle Hypertonie - Nur eine mir bekannte Studie, von Cutlip et al., nennt die arterielle Hypertonie als unabhängigen Risikofaktor einer Restenosierung des Stents. Die übrigen Studien, inclusive einer großen Studie von Bauters et al. an über 500 Patienten schließen Hypertonie als Prädiktor aus. Dennoch soll auch die arterielle Hypertonie in dieser Studie miterfasst und ausgewertet werden. (37).

Diabetes mellitus - Diabetes mellitus ist übereinstimmend in vielen klinischen Studien als unabhängiger Risikofaktor identifiziert worden, beispielhaft sei hier eine Übersichtsarbeit von Kastrati et al. zitiert (38). Aber auch Van Belle et al. und Carozza et al. kommen in zwei kleineren, allerdings retrospektiven Studien zu dem Schluss, dass Diabetiker eine deutlich höhere Rezidivstenoserate haben (39)(40).

Interessanterweise kommen Carozza et al. darüber hinaus zu dem Schluss, dass die höhere Restenoserate in der Gruppe der Diabetiker auf ein verstärktes neointimales Wachstum zurückzuführen ist. Begründet wird dies auf der Basis des von Kuntz et al. entwickelten geometrischen Modells der Restenose (s.u. unter Methodik).

Geschlecht – Kishi et al. sowie Antonucci et al. haben jeweils in Single Center Studien mit 197 resp. 258 Patienten das weibliche Geschlecht als unabhängigen Prädiktor einer erhöhten Restenoserate dokumentieren können (41)(42).

Körpergewicht/BMI – Mercado et al. haben in einer Metastudie untersucht, wie die Einführung der Koronarstents das Risiko vgl. mit der PTCA eine Rezidivstenose zu erleiden verändert hat. Dabei haben sie sowohl Faktoren definiert, die nur für jeweils eine der beiden Interventionsverfahren ein erhöhtes Restenoserisiko bedeuten, als auch Faktoren benannt, die in beiden Gruppen häufiger mit Restenosen einhergehen. Dabei konnte auch das Körpergewicht als Risikofaktor identifiziert werden (43).

Cholesterin - Der Cholesterinspiegel, der in vielen großen Studien (z.B. WOSCOP) als Risikofaktor der Atherogenese identifiziert wurde, ist erstaunlicherweise dennoch kein Prädiktor der InStent Restenose. So konnte die Hypercholesterinämie weder in einer der bereits oben zitierten Übersichtsarbeiten von Bauters, Kastrati oder Antonucci als positiver Prädiktor der Restenose bestimmt werden noch in einer Arbeit von Violaris et al., die sich ausschließlich mit dem Thema der Restenosierung bei Patienten mit Hypercholesterinämie beschäftigt (44).

Prozedurale Prädiktoren

Bei den prozeduralen Prädiktoren sind zunächst Faktoren zu unterscheiden, die von der Gefäßmorphologie bzw. des Gefäßstatus des Patienten abhängen sowie Faktoren, die rein technisch bedingt sind.

Zur ersten Gruppe gehört z.B. die Gefäßgröße, also der Durchmesser des Referenzsegmentes. So haben Elezi et al. eine retrospektive Studie an 2602 Patienten durchgeführt, die in Abhängigkeit des Referenzdurchmessers des zu stentenden Gefäßes in drei Gruppen eingeteilt wurden (<2.8 mm Durchmesser, 2.8 – 3.2 mm Durchmesser und > 3.2 mm Durchmesser). Dabei zeigte sich, dass die Restenoserate umso größer war, je kleiner der Gefäßdurchmesser des Referenzsegmentes gewesen ist (45).

Für die Restenoserate ist aber nicht allein der absolute Durchmesser des Gefäßes, sondern die Stenosemorphologie insgesamt entscheidend. Sowohl Antoniucci et al. als auch Kastrati et al. haben außerdem zeigen können, dass komplexe Läsionen nach der AHA/ACC Stenoseklassifikation häufiger restenosieren als A/B1 Stenosen (42)(46).

Kastrati et al. haben außerdem nachgewiesen, dass das Risiko einer Restenose bei Mehrgefäßerkrankungen zunimmt. Ist bei einer Mehrgefäßerkrankung bereits ein mit Stent versorgtes Gefäßsegment restenosierte, steigt das Risiko, dass in einem weiteren Segment eine Restenose auftritt um das Zweieinhalbfache (47).

Zu der zweiten Gruppe prozeduraler Faktoren gehören technische Details wie z.B. die Anzahl der implantierten Stents, die Länge des Stents oder der gestenteten Läsion.

Dabei herrscht unter den verschiedenen Autoren und Studien große Übereinstimmung, dass alle drei Faktoren als positive Prädiktoren einer höheren Restenoserate anzusehen sind (38)(42)(48).

Die meisten Studien kommen außerdem zu dem Schluss, dass der initiale Lumengewinn bzw. der minimale Lumendiameter unmittelbar nach der Intervention starke negative Prädiktoren einer späteren Restenosierung sind (38)(42)(48).

Stentdesign - Sick et al. haben in einer vergleichenden Untersuchung mit AVE Micro Stents und den klassischen Palmaz Schatz Stents nachweisen können, dass auch das Stentdesign einen Einfluss auf die Restenoserate hat. Vergleicht man nur die dichotome Variable Restenose definiert als > 50% Lumeneinengung bei der Kontrollangiografie, zeigt sich zunächst kein Unterschied beider Gruppen. Bezieht man allerdings in einer multivariaten Analyse den Faktor Implantationsdruck mit ein, wird die Überlegenheit der Microstents deutlich, die in der Gruppe mit mehr als 10 atü dilatierter Stents mit 17 vs.

34% ($p < 0,02$) eine geringere Restenoserate aufweisen. Ergebnisse, die für einen Stent gelten, sind also nicht ohne weiteres auf einen Zweiten übertragbar (49).

Ziel der vorliegenden Arbeit

- Abhängigkeit der Restenoserate vom Inflationsdruck

Einige der prozeduralen Faktoren einer möglichen Restenosierung können nicht beeinflusst werden, so kann z.B. ein Dissekat oder das Vorliegen einer Tandemstenose zur Implantation mehrerer Stents zwingen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöhen.

Ein Faktor, der hingegen gut zu kontrollieren ist, ist der Inflationsdruck. Ziel dieser Arbeit ist es daher den Einfluss des Inflationsdruckes auf die Restenoserate zu untersuchen.

Einige der bisher herausgearbeiteten Aspekte deuten auf einen positiven Effekt hoher Inflationsdrucke. So konnte Colombo mit seiner Arbeitsgruppe beispielsweise nachweisen, dass die Anwendung hoher Drucke eine bessere Entfaltung des Stents an der Gefäßwand bedingt und so die Anzahl subakuter bzw. akuter Stentthrombosen reduziert (12).

Kastrati et al. haben in einer Übersichtsarbeit bewiesen, dass der initiale Lumengewinn ein negativer Prädiktor einer späteren Restenosierung ist, was auch auf die Überlegenheit hoher Inflationsdrucke deutet (38).

Andererseits ist detailliert auf den Einfluss von Gefäßverletzung und Inflammation eingegangen worden, es wurde anhand der Arbeiten von Farb et al. sowie Kornowski et al. (29)(33) dargestellt, dass eine direkte Korrelation zwischen Gefäßschädigung und Inflammation auf der einen sowie Restenose und Inflammation auf der anderen Seite besteht. Da bei höheren Drucken auch eine stärkere Endothelschädigung eintritt, sprechen die morphologischen Arbeiten also eher für einen Nachteil hoher Inflationsdrucke.

Zu diesem Schluss kommen auch Savage et al. in einer Subgruppen Analyse der SAVED Study (The Saphenous VEin De novo stenosis trial), die 1997 in einer Sitzung zum Thema Inflationsdruck auf der Jahrestagung der ACC vorgestellt worden ist. Es zeigt sich dort, dass bei Inflationsdrucken > 16 atü signifikant kleinere minimale Lumen Diameter in der follow up Untersuchung nachzuweisen sind, obwohl der acute gain in der Hochdruckgruppe initial höher war, dieser Umstand und die geometrische Analyse werden auf ein verstärktes neointimales Wachstum zurückgeführt, was aufgrund der dargestellten pathophysiologischen Überlegungen nachvollziehbar ist (50).

Eine Einschränkung dieser Analyse ist natürlich die Tatsache, dass sie sich auf Bypassdilataationen beschränkt.

In der gleichen Sitzung haben außerdem Akiyama et al. sowie Goldberg et al. die Ergebnisse ihrer Arbeitsgruppen vorgestellt und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Akiyama keinen Unterschied zwischen Hochdruck- und Niederdruckinflation berichtet, ist die Restenoserate laut Goldberg in der Hochdruckgruppe signifikant niedriger (51) (52).

Allerdings sind alle Studien, die direkt die Abhängigkeit der Rezidivstenoserate vom Inflationsdruck untersucht haben, retrospektiv durchgeführt worden.

Mir ist nur eine prospektiv randomisierte Studie von Dirschinger et al. bekannt, die den Zusammenhang zwischen Inflationsdruck und Restenoserate untersucht. In diese Studie sind insgesamt 934 Patienten eingeschlossen worden, von denen 468 in die Hochdruckgruppe (15 bis 20 atü) und 466 in die Niederdruckgruppe (8 bis 13 atü) randomisiert wurden. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied der Restenoserate beider Gruppen nachgewiesen werden (53).

Diese Studie hat meines Erachtens allerdings den Nachteil, dass mit verschiedenen Stenttypen gearbeitet wurde. Darunter waren sowohl Stents der ersten Generation wie der Palmaz Schatz Stent als auch neuere Stents wie z.B. der ACS Multilink Stent. Der Anteil des Palmaz Schatz Stents war dabei etwa 20%. Gerade für diesen Stenttyp konnten aber Sick et al. zeigen, dass die Restenoserate nicht vom Inflationsdruck abhängt, während bei anderen Stenttypen sehr wohl eine Abhängigkeit der Restenosierung vom Inflationsdruck nachgewiesen werden konnte (z.B. AVE Microstent) (49).

Aufgrund der verschiedenen Stentdesigns sind Ergebnisse eines Stents also nicht ohne weiteres auf andere Stentdesigns übertragbar.

Ziel dieser Arbeit ist daher die prospektive Untersuchung der Restenoserate in Abhängigkeit vom Inflationsdruck am Corotec Stent durchzuführen.

Material und Methodik

Patienten

Die Untersuchung wurde von September 1997 bis Februar 1999 an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim (Prof. Dr. W.Haberbosch/Prof. Dr. Chr. Hamm) durchgeführt. Eingeschlossen wurden während dieser Zeit 95 Patienten, die zu einer elektiven Koronarangiografie stationär aufgenommen worden sind und deren Koronarstatus aufgrund einer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung eine Koronarintervention erforderlich gemacht hat.

Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die primär elektiv einen Stent erhalten mussten, als auch Patienten, die den Stent wegen eines nicht zufrieden stellenden Resultats nach PTCA oder wegen Dissektion des Koronargefäßes erhalten haben. Eingeschlossen wurden ebenfalls Patienten mit akutem Koronarsyndrom und transmuralem Myokardinfarkt.

Die Patienten wurden über den Zweck der Studie informiert und darauf hingewiesen, dass nach 6 Monaten eine Kontrollangiografie durchzuführen ist. Das mündliche Einverständnis der Patienten wurde eingeholt.

Beim Einschluss der Patienten wurde keine Preselektion bezüglich irgendeines Risikofaktors oder anderer biologischer Variablen wie z.B. Alter oder Geschlecht durchgeführt.

Die Patienten wurden randomisiert per Losverfahren mittels eines verschlossenen Umschlages einer der beiden Studiengruppen zugeteilt, die Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Studiengruppe war dabei nur dem Untersucher bekannt.

Bereits zum Entlassungstermin wurde den Patienten ein Termin zur Follow up Untersuchung mitgeteilt, es wurde angestrebt ein Intervall von ca. 6 Monaten einzuhalten, wobei auf Patientenwünsche zur Terminplanung Rücksicht genommen wurde.

80 der ursprünglich rekrutierten Patienten erschienen planmäßig zur Kontrolluntersuchung oder wurden bereits vor dem geplanten Termin aufgrund rezidivierender Beschwerden stationär aufgenommen. Drei weitere haben noch vor der planmäßigen Follow up Untersuchung einen sekundären klinischen Endpunkt erreicht.

Von den übrigen 12 Patienten war einer offensichtlich verzogen, sodass es nicht möglich war, telefonischen Kontakt herzustellen. Die Patienten, die erreicht werden konnten, waren

nicht bereit sich der Kontrolluntersuchung zu unterziehen oder zwischenzeitlich in anderen Kliniken reangiografiert worden. Sie wurden daher aus der Studie ausgeschlossen.

Baseline Charakteristika

Zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten sind zahlreiche anamnestische Informationen erhoben worden, die neben der eigentlichen Kontrollvariablen - dem Druck - möglicherweise Einfluss auf das Ergebnis haben könnten.

Es sind dies die im Einleitungsteil erörterten Parameter und Risikofaktoren einer Restenosierung wie: Alter, Geschlecht, Diabetes, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Cholesterin, Angina Classification der CCS, das Vorliegen eines Myokardinfarktes in der Anamnese, das Vorliegen einer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung sowie die Morphologie und Segmentkriterien der AHA/ACC (A, B1, B2, C bzw. 1-14).

Die Einteilung der Patienten in eine der oben aufgeführten Kategorien erfolgte dabei nach folgenden Gesichtspunkten.

Ein Patient wurde als Diabetiker eingestuft, wenn er entweder einen nüchternen Blutglucosespiegel von ≥ 120 mg/dl hatte oder unter einer antidiabetischen Therapie stand. Ein Patient wurde zur Gruppe der Raucher gezählt allein aufgrund seiner eigenen anamnestischen Angaben, es wurden nur solche Patienten zur Gruppe der Raucher gezählt, die bis zum Tag der Randomisierung geraucht hatten.

Alle Patienten, die nach eigenen Angaben unter arterieller Hypertonie litten oder unter einer antihypertensiven Medikation standen wurden als Hypertoniker eingestuft. Bei Patienten die bis dato weder eine antihypertensive Medikation eingenommen hatten noch selbst von einer Hypertonie wussten, wurden die im stationären Aufenthalt erhobenen Werte eingesehen, bei Vorliegen mehrerer Werte > 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch gemäß Definition der WHO 1999 wurden die Patienten ebenfalls als Hypertoniker definiert.(54)

Patienten wurden nach augenscheinlichen Kriterien des Untersuchers als adipös oder nicht adipös eingestuft.

Patienten wurden in der Gruppe der Behandelten mit Hypercholesterinämie eingeordnet, wenn entweder ein Serum LDL Cholesterin von > 120 mg/dl bestimmt werden konnte oder sie ein Serum LDL Cholesterin von < 120 mg/dl hatten, aber unter einer Therapie mit CSE Hemmer standen und anamnestisch über eine Fettstoffwechselstörung berichtet haben.

Die Einstufung in eine Kategorie CCS I bis CCS IV erfolgte nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society. Danach gehören zur CCS I Patienten, die bei ihren alltäglichen Beschäftigungen beschwerdefrei sind. Angina tritt nur unter starker, andauernder Belastung auf. Zur CCS II werden Patienten gezählt, die beim Treppensteigen oder üppigen Mahlzeiten, großer Kälte oder starker emotionaler Belastung unter Angina leiden. Patienten der CCS Klasse III klagen über erhebliche Einschränkung ihrer alltäglichen Aufgaben, Angina tritt bereits beim Gehen in der Ebene von ca. 200 bis 300 Metern auf. Die CCS Klasse IV schließlich beschreibt Patienten, die auch in Ruhe nicht beschwerdefrei sind oder keinerlei körperliche Aktivität ohne Beschwerden ausführen können. (55)

Die Zuteilung zu einer der Läsionstypen A, B1, B2 oder C erfolgt nach der optischen Einschätzung des Untersuchers aufgrund der von der American Heart Association/ dem American College of Cardiology beschriebenen Kriterien. (56)

Der dilatierte Gefäßabschnitt wurde nach dem Segmentmodell der AHA/ACC erfasst und kodiert. (57)

Eine tabellarische Auswertung aller betroffenen Segmente folgt im Ergebnisteil. Nach den Erläuterungen im Einführungsteil dieser Arbeit scheinen aber nicht alle Gefäßsegmente relevant zu sein, sodass die erhobenen Daten der betroffenen Gefäßsegmente aggregiert werden zu LAD, nicht LAD und Bypass, da gezeigt werden konnte, dass Stenosen der LAD häufiger rezidivieren als andere (s.o.) und Bypässe aufgrund der anderen Gefäßmorphologie unter Umständen ebenfalls ein anderes Restenoseverhalten aufweisen könnten.

Studiengruppen

Wie oben ausgeführt ist das Ziel der Arbeit, die Abhängigkeit der Restenoserate vom Inflationsdruck der Stents zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden zwei Studiengruppen gebildet.

In der *Niedrigdruckgruppe* wurde der Stent mit einem Inflationsdruck von 8 bis 10 atü entfaltet, in der *Hochdruckgruppe* wurde der Stent mit einem Inflationsdruck von 14 bis 16 atü entfaltet.

Sollte das akute Dilatationsergebnis in der Niedrigdruckgruppe suboptimal sein und die Anwendung höherer Drucke erfordern, wurden selbstverständlich auch höhere Drucke angewendet. Nach dem Intention to treat Prinzip sollten solche Patienten dennoch in der

ursprünglich randomisierten Gruppe ausgewertet werden. Tatsächlich ist dies aber in keinem Fall erforderlich gewesen.

Stent

Implantiert wurde in beiden Gruppen der C1 Stent der Fa. Corotec.

Geometrisches Modell der Restenosierung

In Ihrer 1990 veröffentlichten Arbeit weisen Beatt et al. auf das Problem der verschiedenen Restenosemodelle hin (58). Aufgrund fehlender Einheitlichkeit in der Restenosedefinition seien einzelne Studien nur schwer vergleichbar. Als dichotome Variable der Restenosierung hat sich mittlerweile in allen dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien eine Lumeneinengung von $\geq 50\%$ durchgesetzt, sodass diese Definition auch für die vorliegende Arbeit übernommen wird.

Zur Erfassung der Restenosierung als geometrischen Prozess der Intimahyperplasie haben Kuntz et al. 1992 die Arbeit von Beatt et al. aufgegriffen und darauf aufbauend das geometrische Modell der Restenosierung entwickelt (59). Demnach wird Restenose nicht nur als dichotome Variable sondern als stetiger Prozess von *acute gain*, *late lumen loss* und *net gain* verstanden. *acute gain* ist die Differenz aus minimalem Gefäßdurchmesser unmittelbar nach der Stentimplantation und minimalem Gefäßdurchmesser vor der Intervention. *late lumen loss* bezeichnet die Differenz von minimalem Gefäßdurchmesser unmittelbar postinterventionell und dem minimalen Gefäßdurchmesser zum Zeitpunkt der Follow up Angiografie, *net gain* ist schließlich die Differenz aus *acute gain* und *late lumen loss*.

Diese Parameter ermöglichen das Ausmaß der Intimahyperplasie am Prozess der Restenosierung zu erfassen und werden daher auch im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Primäre Endpunkte der Studie

Primäre Endpunkte der Studie waren das Vorliegen einer Restenose von mindestens 50% bei der Follow up Angiografie sowie der primäre Erfolg der Prozedur definiert als Residualstenose von weniger als 30% bei gleichzeitigem Fehlen klinischer Komplikationen. Weitere primäre Endpunktvariablen sind die zum Zeitpunkt der Follow up Angiografie erhobenen Parameter *acute gain*, *late lumen loss* und *net gain*.

Sekundäre, klinische Endpunkte

Als klinischer Endpunkt ist das Eintreten eines oder mehrerer Ereignisse der Kategorien Reintervention der Zielläsion, Reintervention in einem anderen Gefäßsegment, MI, Tod sowie die Angina Classification der CCS (1-4).

Durchführung der Koronarintervention

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten haben während des Eingriffs Aspirin und Heparin in der üblichen Dosis von 10.000 I.E. erhalten. Im Falle einer Dissektion im Stentbereich und über die Stentränder hinaus wurde eine Infusion mit Tirofiban (Aggrastat©) körpergewichtsadaptiert über 24h verabreicht.

Nach erfolgreicher Intervention haben alle Patienten über 4 Wochen Clopidogrel (Plavix©, Iscover©) in einer täglichen Dosierung von 75 mg in Kombination mit ASS 100 mg erhalten, nach 4 Wochen wurde die Thrombozytenaggregationshemmung mit einer ASS-Monotherapie fortgeführt.

Der Stenosegrad zum Zeitpunkt der Rekrutierung des Patienten wurde vom Untersucher zunächst optisch eingeschätzt und so die Indikation zur Stentimplantation gestellt. Vor der Intervention haben alle Patienten 0,2 mg Nitro intrakoronar erhalten. Die exakten Stenoseparameter sind dann im Anschluss an die Untersuchung mittels quantitativer angiografischer Koronaranalyse auf dem ACOM-System der Fa. Siemens durchgeführt worden. Ausgewertet wurden nur Szenen nach Nitrogabe.

Nach Randomisierung in eine der beiden Gruppen – Niedrigdruckgruppe mit 8-10 atü, Hochdruckgruppe mit 14-16 atü – wurden die Stenosen zunächst mit einem Ballon vordilatiert. Es wurde dann der auf einem Ballon vormontierte Stent der Fa. Corotec über Führungskatheter und -draht in das zu stentende Gefäßsegment eingeführt und entsprechend des Randomisierungsergebnisses mit 8-10 oder 14-16 atü dilatiert. Die Größe der zur Vordilatation verwendeten Ballons und die Größe der verwendeten Corotec Stents wurden entsprechend der geschätzten Gefäßdurchmesser der Referenzsegmente optisch eingeschätzt.

Mehrere Inflationen des Ballons zur kompletten Stententfaltung waren zulässig. Wenn das unmittelbare Dilatationsergebnis es erforderlich machte, waren in der Niedrigdruckgruppe auch höhere Drucke zulässig, nach dem Intention to treat Prinzip wären die Patienten dennoch in der randomisierten Gruppe ausgewertet worden. Tatsächlich trat dieser Fall aber bei keinem der Patienten der Niedrigdruckgruppe auf.

Das primäre Interventionsergebnis galt als erfolgreich, wenn nach Abschluss der Intervention bei der Darstellung der Läsion in zwei orthogonalen Ebenen eine Residualstenose von weniger als 30% erreicht werden konnte, angiografisch ein TIMI 3 Fluss nachweisbar war sowie keiner der oben aufgezählten klinischen Endpunkte eingetreten ist.

Zur statistischen Auswertung wurde die Stenose außerdem einem der 15 Segmente des Segmentschemas der AHA/ACC zugeordnet sowie einer der morphologischen Kategorien der AHA/ACC s.o. zugeteilt.

Quantitative angiografische Koronaranalyse

Die quantitative angiografische Koronaranalyse wurde im Anschluss an die Untersuchung mit einem dem ACOM-System der Fa. Siemens integrierten edge detection system durchgeführt. Zum Vergleich der Diameter während der Intervention und in der Follow up Angiografie wurden jeweils die gleichen Referenzsegmente gewählt.

Statistische Auswertung

Diskrete, in dieser Studie überwiegend dichotome Variablen, so z.B. die binäre Restenose Rate definiert als $\geq 50\%$ Lumeneinengung, wurden mit dem χ^2 -Test verglichen, sofern die Bedingung erfüllt war, dass mindestens 80% der Zellen der J x K Feldertafel mit mindestens 5 erwarteten Beobachtungswerten besetzt waren. Im Falle der Verletzung der letztgenannten Bedingung wurde Fishers exakter Test durchgeführt.

Mittelwertsvergleiche zwischen den beiden Treatmentgruppen wurden in Abhängigkeit der Stichprobenverteilung und der Varianzhomogenität der Treatmentgruppen entweder mit Students T-Test, dem Welch-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zunächst wurde dabei mithilfe des Kolmogorow -Tests die annähernde Normalverteilung geprüft. Unter der Voraussetzung der Normalverteilung wurde im Falle varianzhomogener Stichproben der T-Test nach Student und im Falle varianzheterogener Stichproben der Welch-Test durchgeführt.

Konnte nach der Prüfung im Kolmogorow-Test keine Normalverteilung vorausgesetzt werden, wurde auf das verteilungsfreie Verfahren nach Mann-Whitney zurückgegriffen (60)(61).

Multivariate Analysen wurden entweder mit dem Verfahren der multiplen Regressionsanalyse durchgeführt - sofern die abhängige Variable metrisch skaliert war -

oder -im Falle binärer Kriteriumsvariablen - mithilfe der multiplen, logistischen Regressionsanalyse gerechnet (62).

Ergebnisse

Von den insgesamt 95 eingeschlossenen Patienten standen 80 Patienten zur Follow up Untersuchung zur Verfügung. Bei zwei Patienten (beide aus der Niedrigdruckgruppe) war die Stentimplantation primär nicht erfolgreich - bei beiden zwang ein Dissekat zur akuten Bypassoperation. Ein Patient, ebenfalls aus der Niedrigdruckgruppe, verstarb etwa drei Monate nach der Stentimplantation. Ein Patient war verzogen und auch telefonisch nicht erreichbar. Zu den übrigen 11 Patienten konnte telefonisch Kontakt aufgenommen werden. Alle Patienten waren beschwerdefrei, sodass sie sich keiner zweiten Angiografie aussetzen wollten, wozu ihnen z.T. auch niedergelassene Kollegen geraten hatten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der 80 Patienten dargestellt, deren Datensätze komplett zu erheben waren.

Patienten Charakteristika

Von den 80 Patienten, die für den gesamten Umfang der Untersuchung zur Verfügung standen, gehörten 38 zur Niedrigdruckgruppe und 42 zur Hochdruckgruppe.

Bei allen 80 Patienten konnte der Eingriff primär erfolgreich durchgeführt werden. Nach Einschluss der Patienten in die Studie wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht (als dichotome Variable), Diabetes (als dichotome Variable), Raucher (als dichotome Variable), Hypertonus (als dichotome variable), Adipositas (als dichotome Variable), Hypercholesterinämie (als dichotome Variable), Angina (als kategoriale Variable, CCS I-IV), Myokardinfarkt in der Anamnese (nicht akuter Infarkt) (als kategoriale Variable kein, Vorderwand oder Hinterwand), die Anzahl der betroffenen Gefäße (als kategoriale Variable), die EF (als metrische Variable), das Gefäßsegment (AHA/ACC Systematik als kategoriale Variable) und den Typ der Läsion (AHA/ACC Klassifikation als kategoriale Variable). Die Streuung der metrischen Variablen ist jeweils in Standardabweichungen angegeben.

Unter den 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe waren 32 Männer und 6 Frauen, in der Hochdruckgruppe 28 Männer und 14 Frauen, der augenscheinlich zunächst deutliche Unterschied in der Geschlechterverteilung erweist sich aber im χ^2 -Test als nicht signifikant.

Geschlechterverteilung

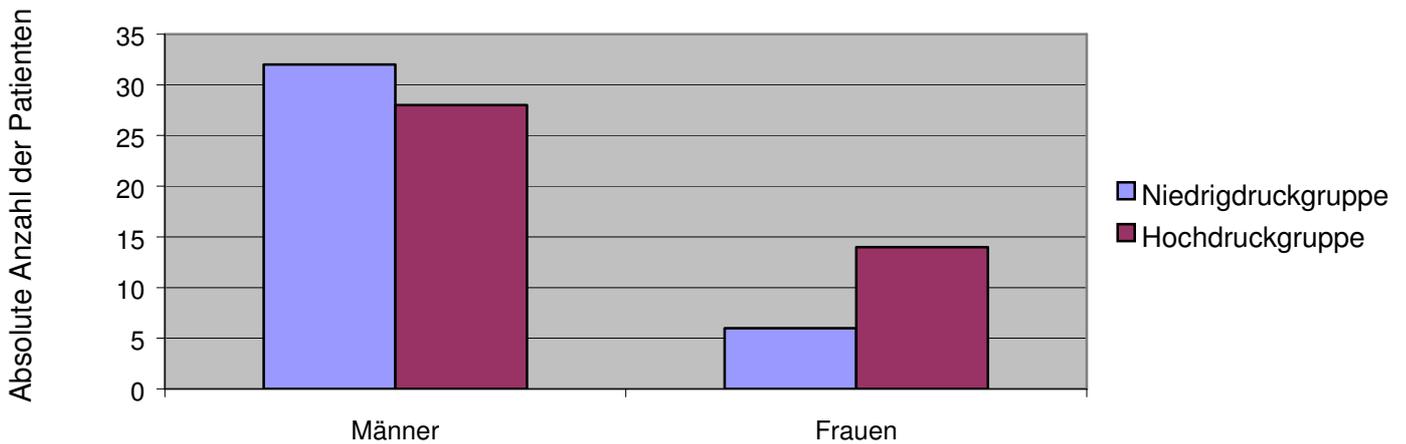


Abbildung 1 – Geschlechterverteilung in der Hoch- und Niedrigdruckgruppe, kein signifikanter Unterschied.

Das mittlere Alter aller Patienten betrug $60,14 \pm 8,72$ Jahre. Das mittlere Alter der Niedrigdruckgruppen-Patienten lag bei $60,58 \pm 9,49$ Jahren, das der Hochdruckgruppen-Patienten bei $59,74 \pm 8,06$ Jahren, der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p < 0,67$).

Ein signifikanter – wenn auch nach klinischen Gesichtspunkten nicht entscheidender – Unterschied konnte hinsichtlich der EF der Patienten festgestellt werden. Im Gesamtmittel betrug die EF $48,2 \pm 7,17\%$, bei $46,05 \pm 7,37\%$ respektive $50,12 \pm 6,49\%$ in der Niedrig- bzw. Hochdruckgruppe. Da nach dem Kolmogorow-Test nicht von einer Normalverteilung der EF% ausgegangen werden kann, wird der Unterschied in der zentralen Tendenz der Ejektionsfraktion mittels des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Der Unterschied ist mit $p < 0,018$ signifikant.

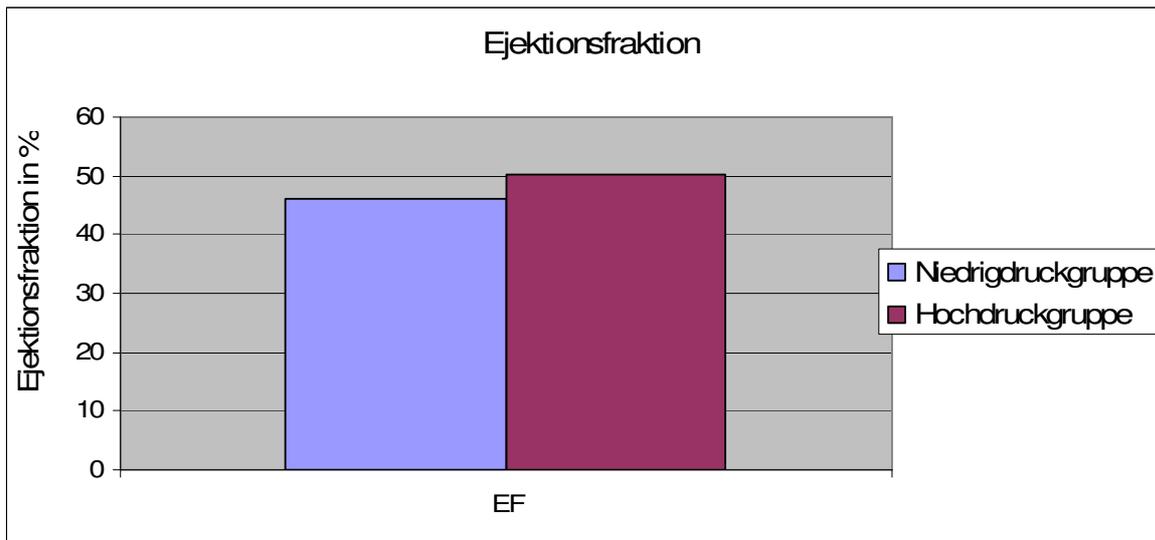


Abbildung 2 – Ejektionsfraktion in den Treatmentgruppen – $p < 0,018$

Bezüglich der klassischen Risikofaktoren der Atherogenese ergeben sich folgende Verteilungen.

Von den 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe haben 6 an Diabetes gelitten, 32 hatten einen unauffälligen Insulinstoffwechsel. In der Hochdruckgruppe verteilen sich die Patienten entsprechend mit 6 zu 36 auf eine diabetische bzw. nicht diabetische Stoffwechsellaage. Der Unterschied beider Gruppen ist im χ^2 -Test mit $p < 0,548$ nicht signifikant.

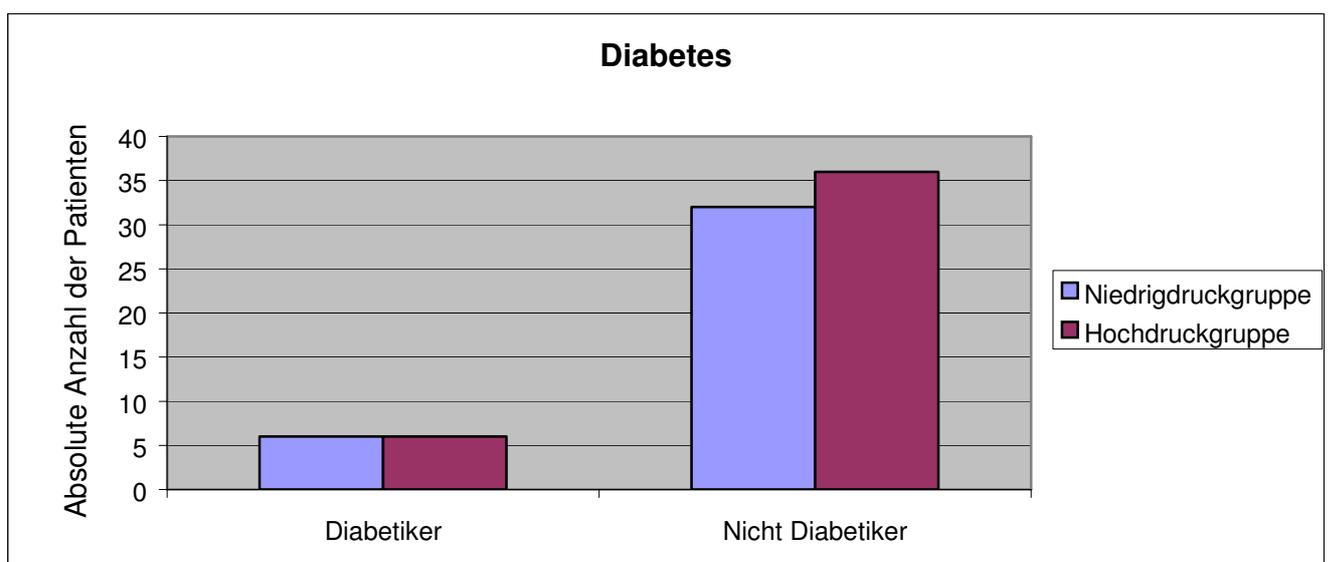


Abbildung 3 – Diabetes mellitus in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

Von den 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe haben 14 regelmäßig Zigaretten geraucht, 24 nicht. Unter den Patienten der Hochdruckgruppe waren 15 Raucher und 27 Nichtraucher. Bei der Bestimmung der dichotomen Variable Rauchen/Nichtrauchen ist allerdings bei der Zuordnung kein Unterschied gemacht worden, wie viel jemand raucht. Der Unterschied ist im χ^2 -Test nicht signifikant, $p < 0,917$.

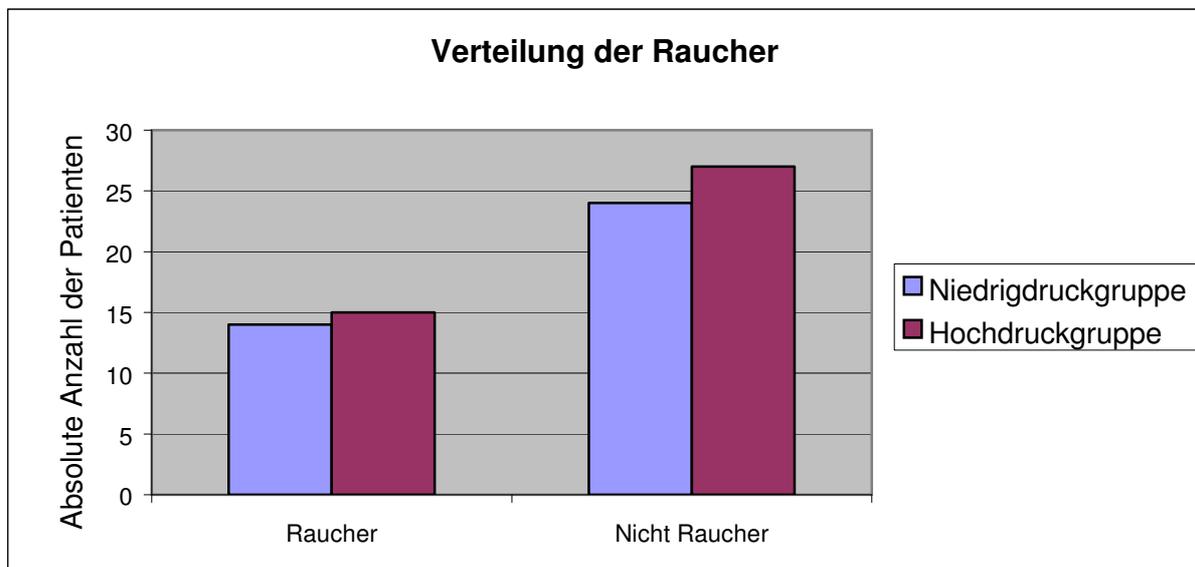


Abbildung 4 – Rauchverhalten der Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

26 der 23 Patienten der Niedrigdruckgruppe litten unter arterieller Hypertonie, 12 hatten normotensive Blutdruckwerte. In der Hochdruckgruppe verhielten sich die Zahlen im Verhältnis 34 zu 8. Auch im Parameter arterielle Hypertonie konnte dabei im χ^2 -Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

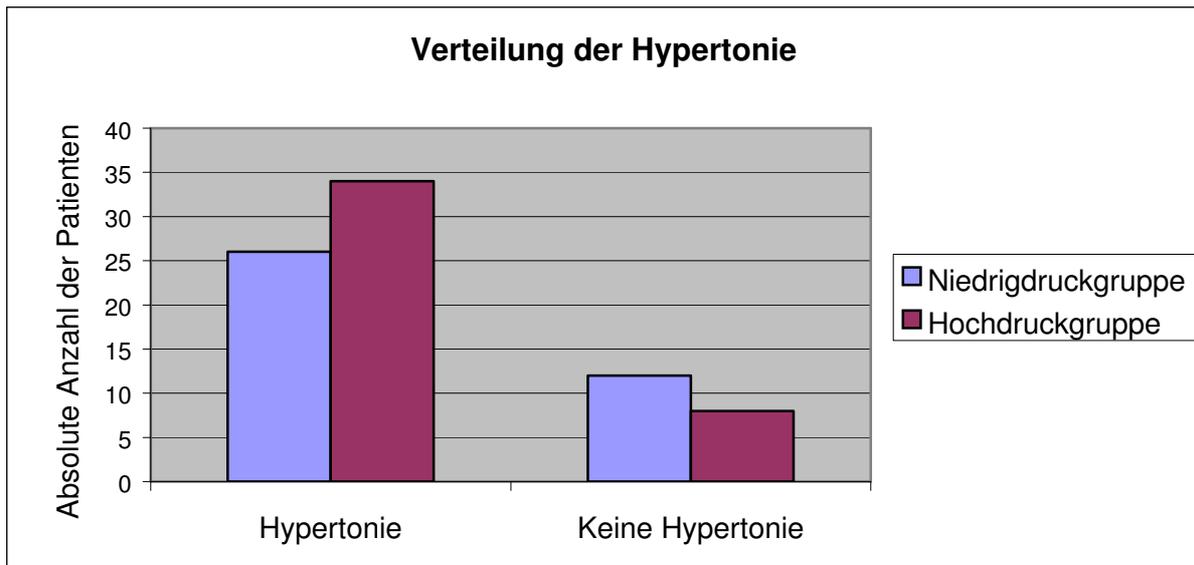


Abbildung 5 – Verteilung der Hypertonie in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

In der Niedrigdruckgruppe wurden 14 Übergewichtige und 24 normalgewichtige Patienten behandelt. In der Hochdruckgruppe waren 18 Übergewichtige und 24 Normalgewichtige, der Unterschied beider Gruppen ist im χ^2 -Test mit $p < 0,583$ nicht signifikant.

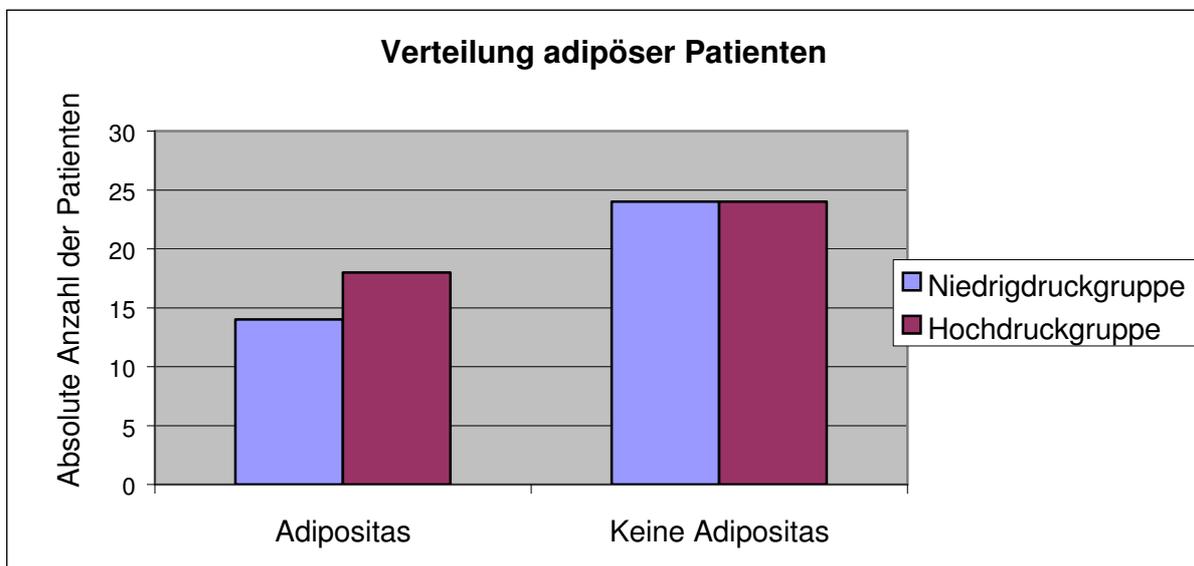


Abbildung 6 – Verteilung der Adipositas in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

28 Patienten der Niedrigdruckgruppe litten an einer Fettstoffwechselstörung mit Hypercholesterinämie, 10 der 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe hatten unauffällige Cholesterinwerte, bei den Patienten der Hochdruckgruppe konnte bei 34 Patienten ein

erhöhter Cholesterinspiegel nachgewiesen werden, 8 Patienten hatten normale Cholesterinwerte. Die Unterschiede zwischen den Treatmentgruppen waren im χ^2 -Test mit $p < 0,437$ nicht signifikant.

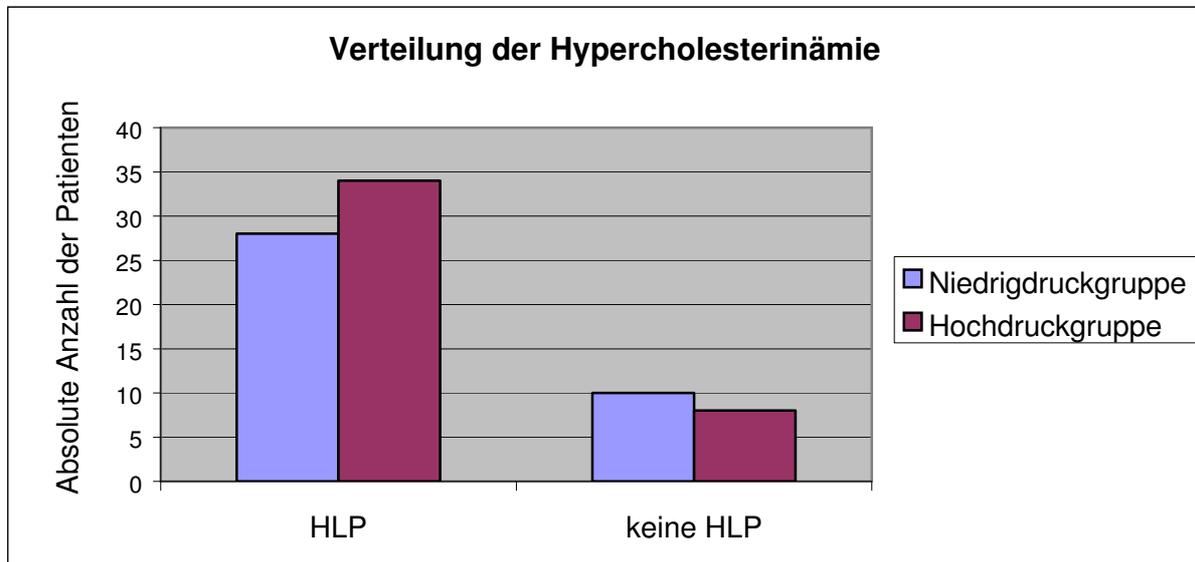


Abbildung 7 – Verteilung der Hypercholesterinämie in den Treatmentgruppen Unterschied nicht signifikant

Die Patienten wurden außerdem nach ihren pectanginösen Beschwerden befragt und entsprechend der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society in die vier Kategorien CCS I-IV eingruppiert. Von den 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe entfielen 11 auf die Kategorie CCS I, 14 auf die Kategorie CCS II, 7 auf die Kategorie CCS III und 6 auf die Kategorie CCS IV.

Bei den Patienten der Hochdruckgruppe entfielen 14 auf die Kategorie CCS I, 12 auf die Kategorie CCS II, 9 auf die Kategorie CCS III und 7 auf die Kategorie CCS IV. Die Verteilung zeigt im χ^2 -Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit $p < 0,887$.

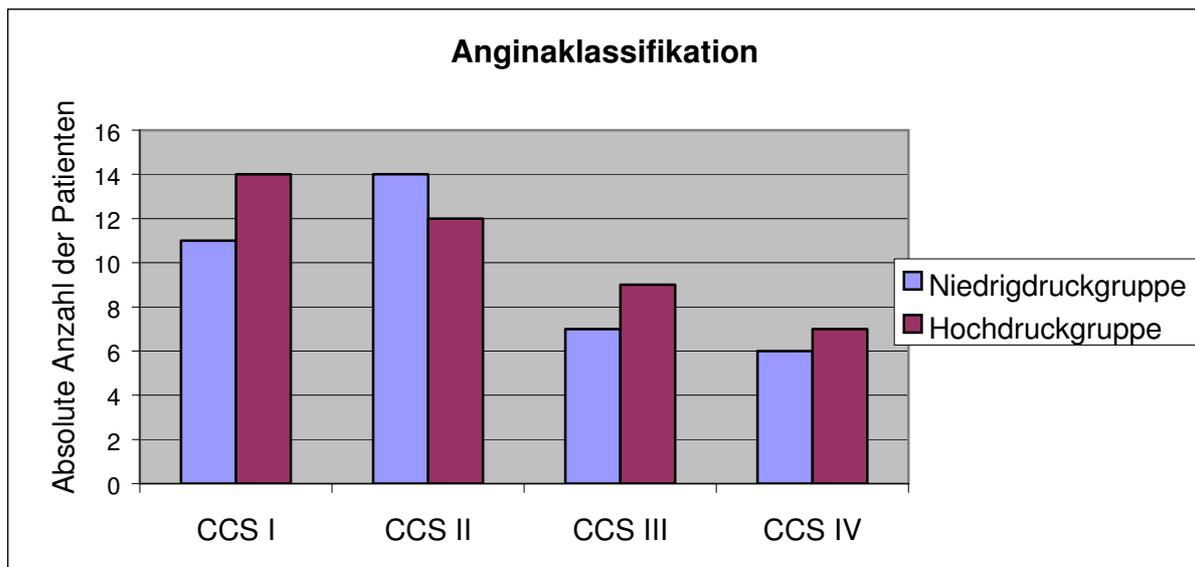


Abbildung 8 – Verteilung der Anginaklassifikation in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

Die Patienten wurden befragt, ob sich in der Vorgeschichte bereits ein Myokardinfarkt ereignet hatte, dabei sind ausdrücklich nur alte Myokardinfarkte erfasst worden, wenn der Grund der Dilatation selbst ein frischer Myokardinfarkt war, taucht er nicht in dieser, sondern in einer weiteren Statistik auf.

Dabei verteilen sich die Zahlen wie folgt. In der Niedrigdruckgruppe waren 11 Patienten mit einem Vorderwandmyokardinfarkt in der Vorgeschichte, 13 mit Hinterwandinfarkt und 14 Patienten hatten bis dato noch keinen Myokardinfarkt erlitten.

In der Hochdruckgruppe hatten bereits 11 Patienten einen Vorderwandinfarkt, 10 Patienten einen Hinterwandinfarkt und 21 Patienten noch keinen Myokardinfarkt erlitten. Die Verteilung dieses Merkmals zeigt im χ^2 -Test keinen signifikanten Unterschied der Treatmentgruppen, $p < 0,45$.

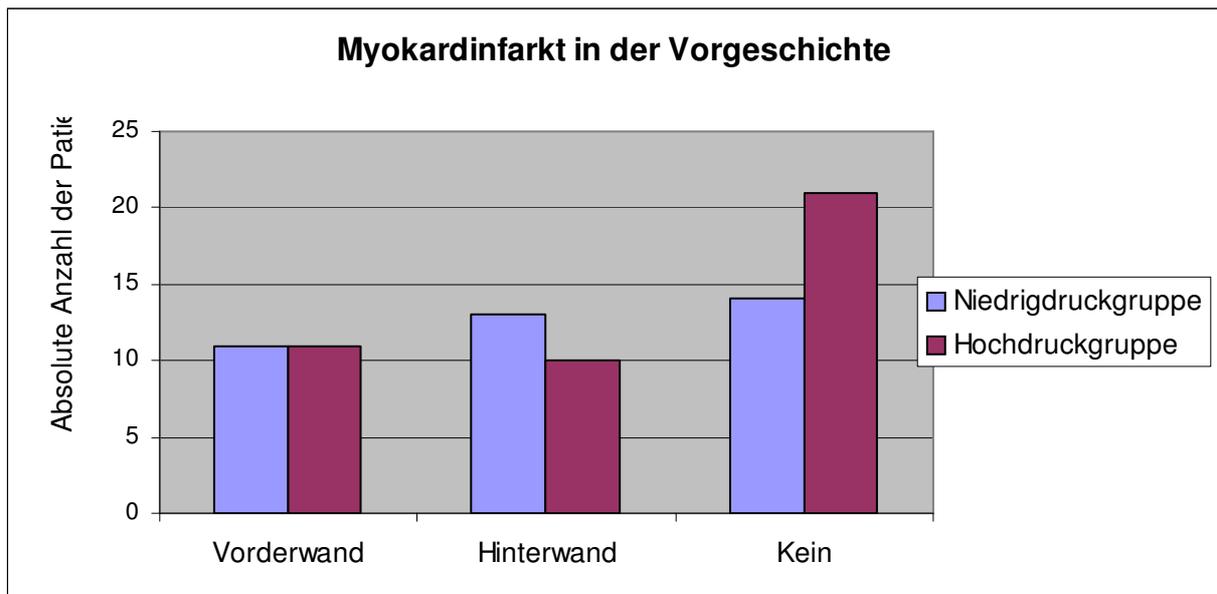


Abbildung 9 –Verteilung der Myokardinfarkte in der Vorgeschichte beider Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

Im Rahmen der Studie wurden sowohl Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung als auch Patienten mit koronaren Mehrgefäßerkrankungen behandelt. In der Niedrigdruckgruppe waren 11 Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung, 17 Patienten mit Zweigefäßerkrankung und 10 Patienten mit Dreigefäßerkrankung. In der Hochdruckgruppe waren 21 Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung, 14 Patienten mit koronarer Zweigefäßerkrankung und 7 Patienten mit koronarer Dreigefäßerkrankung. Obwohl der Unterschied auf den ersten Blick deutlich erscheint, ergibt der χ^2 -Test hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied mit $p < 0,153$.

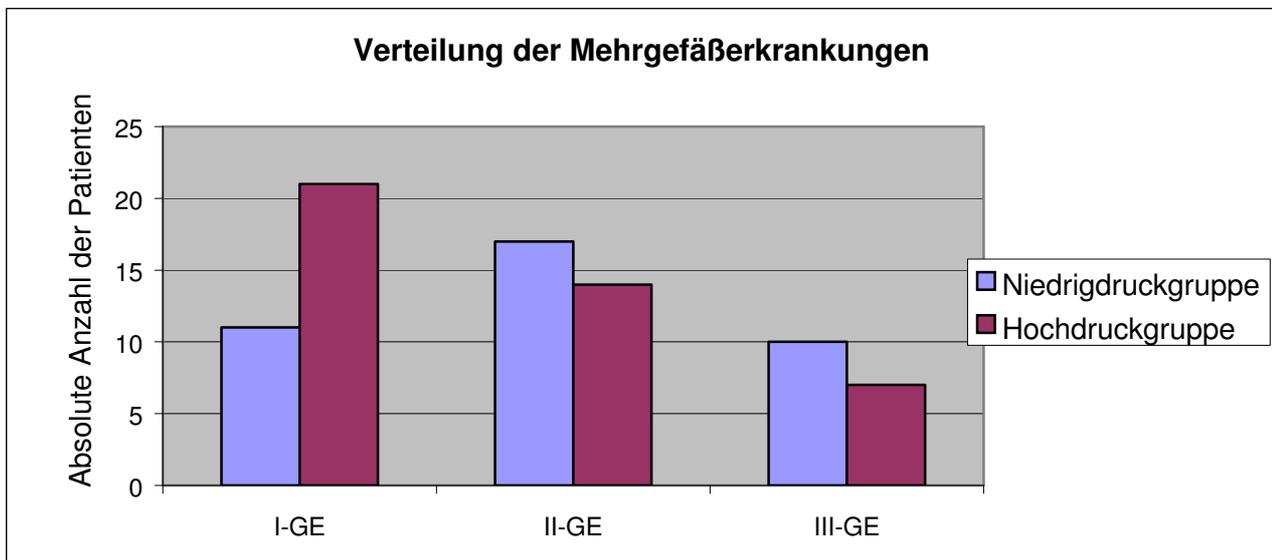


Abbildung 10 – Verteilung der Mehrgefäßerkrankungen in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

Die Verteilung der verschiedenen Gefäßsegmente auf die beiden Treatmentgruppen erfolgt wegen der besseren Übersichtlichkeit in tabellarischer Form und in der Grafik.

Segmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Bypass
Niedrigdruck	7	7	5	1	0	4	4	1	1	0	1	2	3
Hochdruck	8	9	2	0	1	3	15	0	0	0	0	1	0

Tabelle 1 – Verteilung der dilatierten Gefäßsegmente AHA/ACC

Die Segmente 13 bis 15 waren nicht besetzt. Aufgrund der Vielzahl der Zellen, die mit weniger als 5 Fällen besetzt sind, wurde hier auch Fishers exakter Test gerechnet, der mit $p < 0,17$ ein nicht signifikantes Ergebnis liefert. Unterteilt man die Verteilung auf die Gefäßsegmente nur nach LAD, Bypass und alle anderen Gefäßsegmente (s.o.) erhält man folgende Verteilung:

Segment	LAD	Bypass	Andere
Niedrigdruck	9	3	26
Hochdruck	18	0	24

Tabelle 2 – Aggregierte Verteilung der dilatierten Gefäßsegmente

Die so aggregierten Daten zeigen sehr wohl einen signifikanten Unterschied der Gruppen mit einer höheren Zahl von LAD Dilatationen in der Hochdruckgruppe und Bypassdilatationen ausschließlich in der Niedrigdruckgruppe. Auch hier kommt aufgrund der Zellenbesetzungen Fishers exakter Test zur Anwendung, der mit $p < 0,047$ ein signifikantes Ergebnis zeigt.

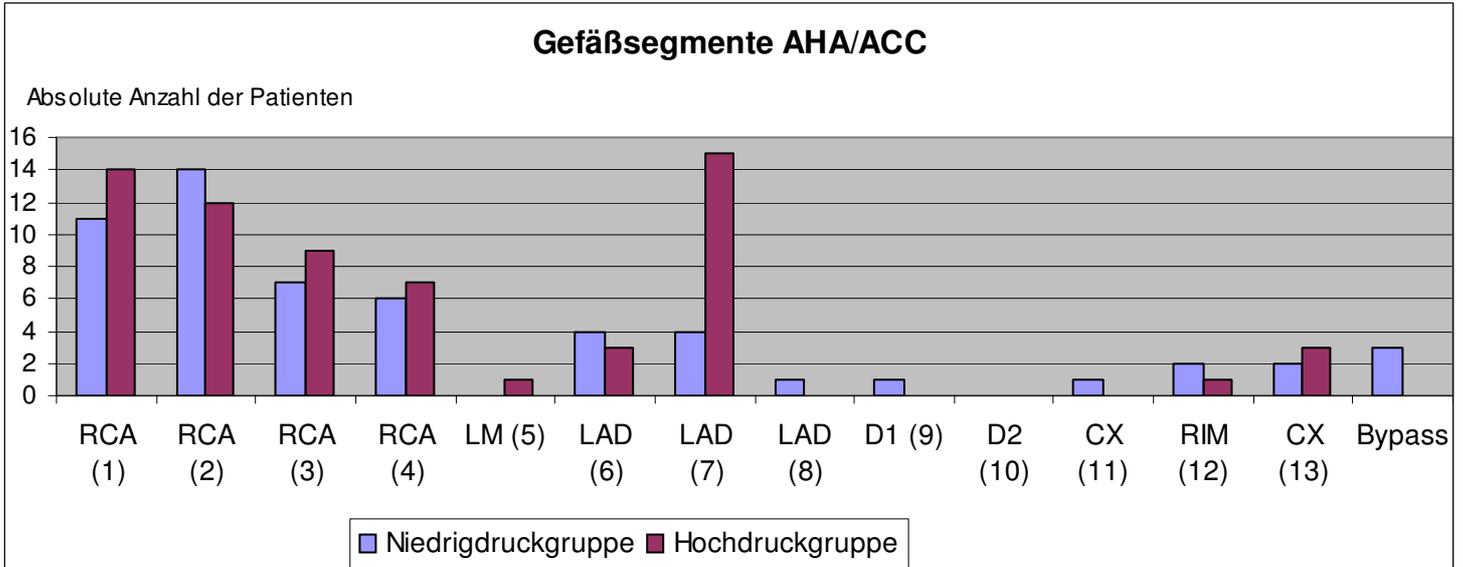


Abbildung 11 – Verteilung der Gefäßsegmente in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

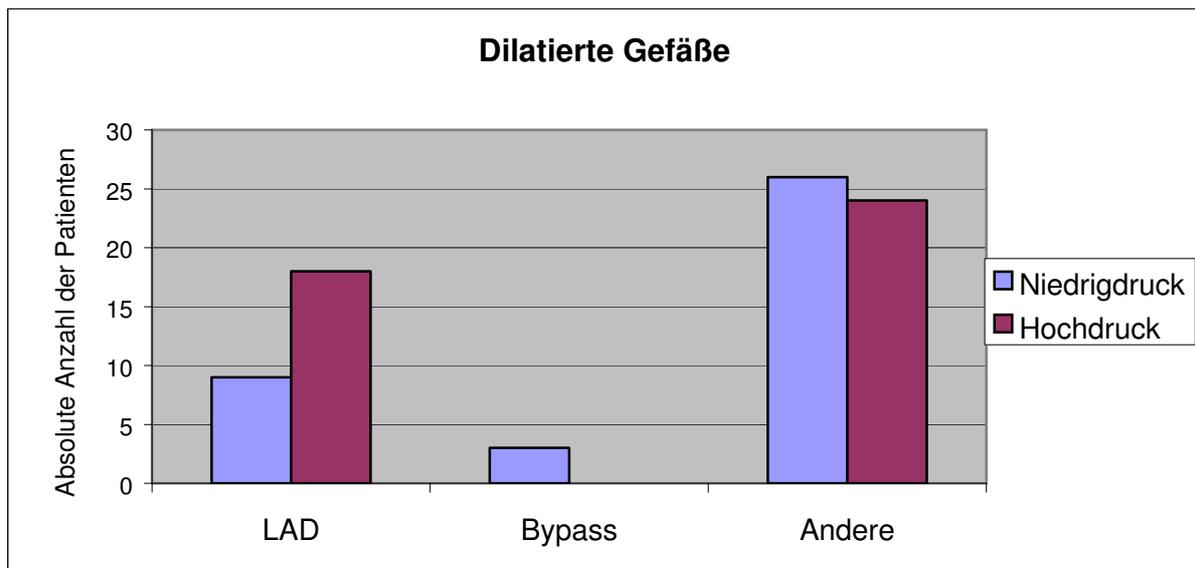


Abbildung 12 – Verteilung der dilatierten Gefäße, aggregierte Variablen – $p < 0,047$

Als letztes diskretes Merkmal wurde im Rahmen der Randomisierung der Läsionstyp nach den Kriterien der AHA/ACC ermittelt.

Unter den 38 Patienten der Niedriggruppe waren 9 Läsionen vom Typ A, 22 Läsionen vom Typ B, 4 Läsionen vom Typ B2 und drei Läsionen vom Typ C. Die 42 Patienten der Hochdruckgruppe verteilten sich zu 16 Patienten auf die Gruppe A, zu 19 Patienten auf die Gruppe B1, zu 5 Patienten auf die Gruppe B2 und zu 2 Patienten auf die Gruppe C.

Aufgrund der Zellenbesetzungen wurde der exakte Test nach Fisher gerechnet, der mit einem $p < 0,54$ ein nicht signifikantes Ergebnis geliefert hat.

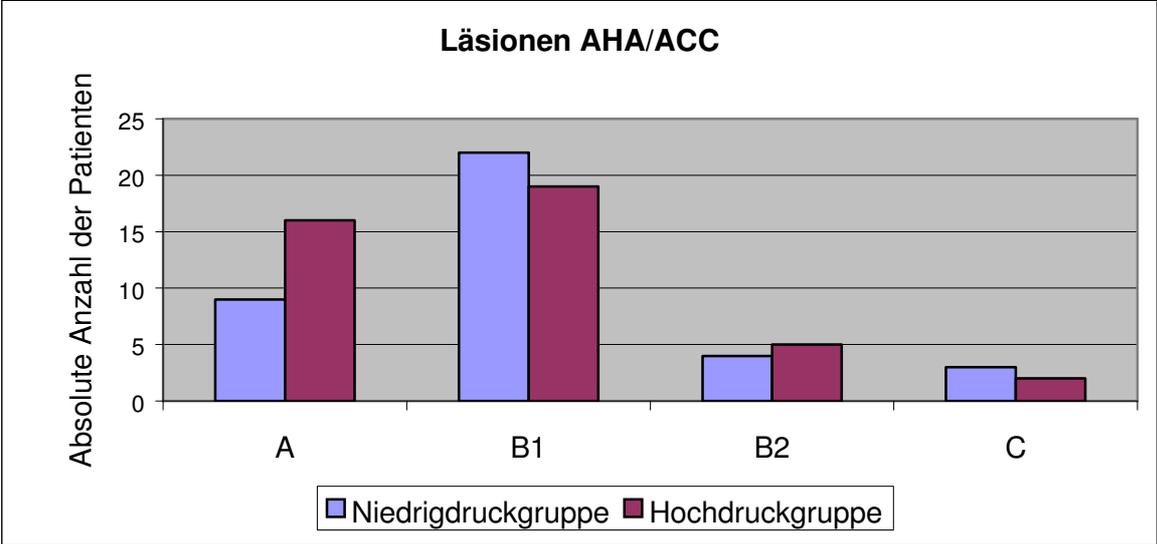


Abbildung 13- Verteilung der verschiedenen Läsionstypen nach AHA/ACC in den Treatmentgruppen – Unterschied nicht signifikant

Prozedur Charakteristika

Im Folgenden werden die prozeduralen Daten der Patienten bezogen auf die Gesamtgruppe sowie die beiden Treatmentgruppen dargestellt.

Prozedur Outcome

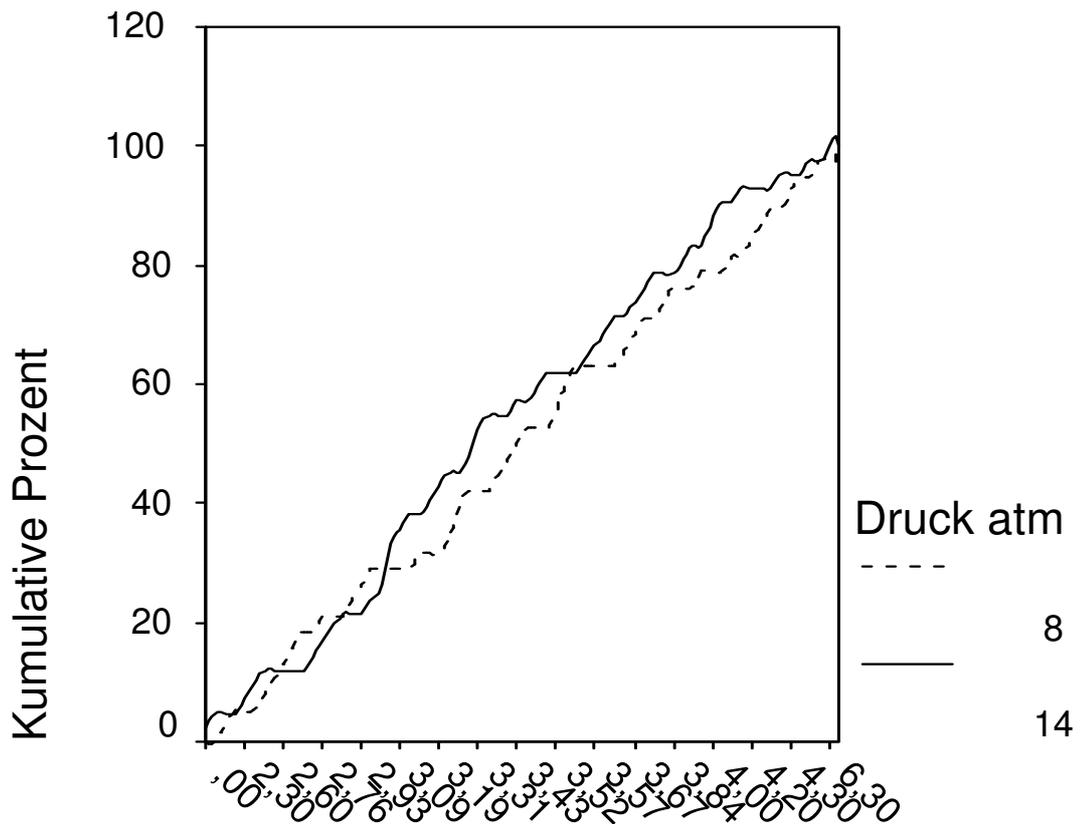
Bis auf zwei Fälle konnte der Eingriff bei allen Patienten erfolgreich, d.h. mit einer Reststenose $\leq 30\%$, durchgeführt werden. Bei zwei Patienten trat trotz Stentimplantation ein Dissekat auf, sodass eine Bypassoperation erforderlich wurde. Beide Patienten, bei denen der Eingriff nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, gehörten der Niedrigdruckgruppe an.

Bei zwei der 38 Patienten der Niedrigdruckgruppe und bei einem der 42 Patienten der Hochdruckgruppe musste ein weiteres Gefäß im Verlauf des stationären Aufenthaltes dilatiert werden.

Angiografische Baseline Parameter

Der mittlere Gefäßdurchmesser bezogen auf das Referenzsegment aller Patienten betrug $3,44 \pm 0,78$ mm (auch hier werden als Streuungsparameter immer die Standardabweichungen angegeben). Verteilt auf die Treatmentgruppen beträgt der mittlere Gefäßdurchmesser in der Niedrigdruckgruppe $3,49 \pm 0,13$ mm und in der Hochdruckgruppe $3,40 \pm 0,11$ mm, der Unterschied ist nach Students T-Test mit $p < 0,384$ nicht signifikant.

Kumulative Verteilungskurve der Gefäßgröße



Referenzdiameter

Abbildung 14 - Kumulative Verteilungskurve der Gefäßgröße in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Im Vergleich dazu betrug der minimale Gefäßdurchmesser im Bereich der zu behandelnden Stenose im Mittel aller Patienten $0,7 \pm 0,6$ mm bei einem mittleren Wert von $0,67 \pm 0,71$ mm in der Niedrigdruckgruppe und $0,73 \pm 0,54$ mm in der Hochdruckgruppe. Im T-Test nach Student ist der Unterschied mit einem $p < 0,43$ nicht signifikant.

Kumulative Verteilungskurve der minimalen Gefäßdurchmesser
in der Stenose vor der Dilatation

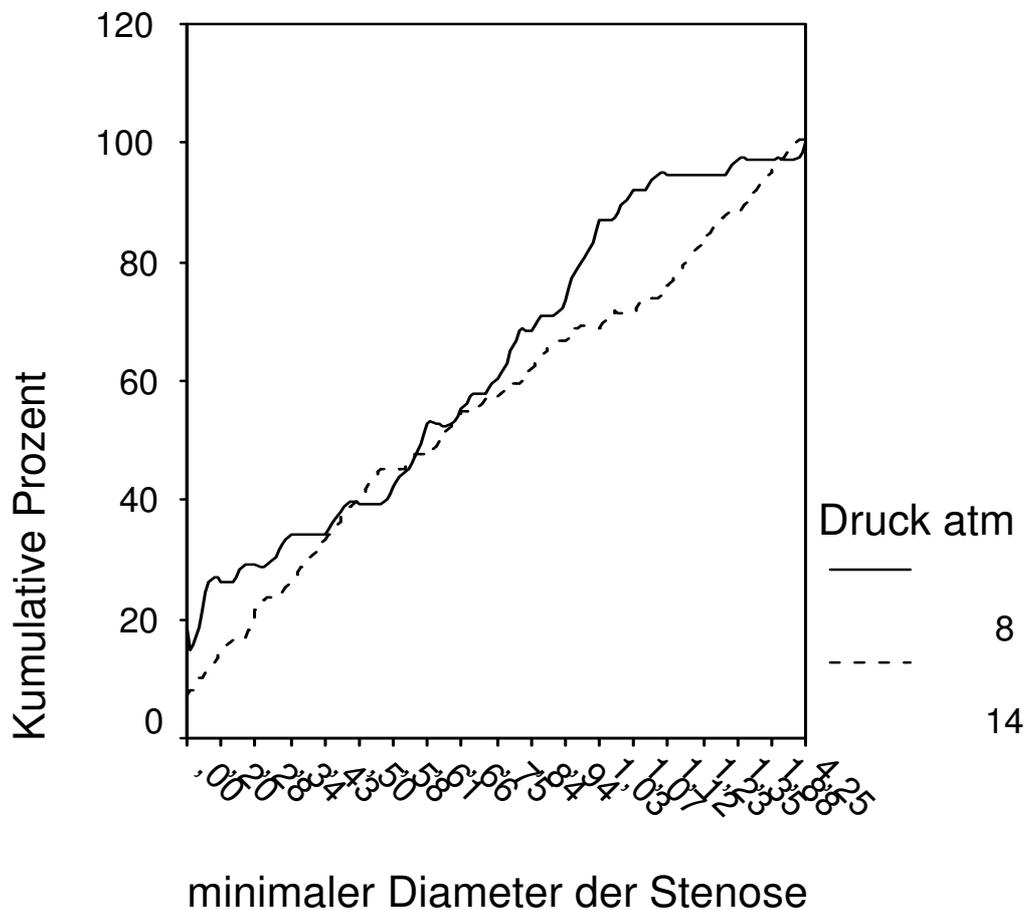


Abbildung 15 - Kumulative Verteilungskurve des minimalen Gefäßdurchmessers der Stenose in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Aus dem Referenzdiameter und dem minimalen Lumendiameter im Bereich der Stenose ergibt sich eine mittlere prozentuale Stenose von $79 \pm 15,3\%$ aller Patienten. Die mittlere Stenose der Patienten in der Niedrigdruckgruppe betrug $79 \pm 17,8\%$, die mittlere Stenose der Patienten in der Hochdruckgruppe betrug $78 \pm 15,8\%$. Der Unterschied ist nach dem T-Test für unabhängige Stichproben mit $p < 0,72$ nicht signifikant.

Mittlere Stenose der Treatmentgruppen

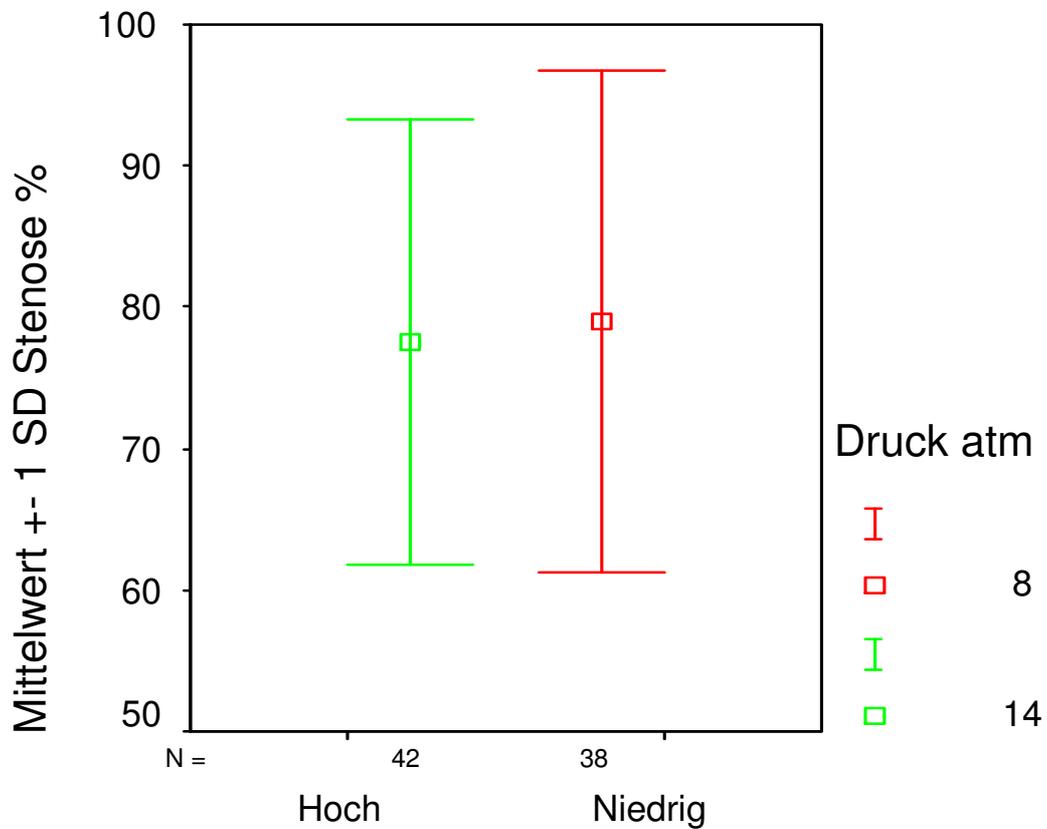
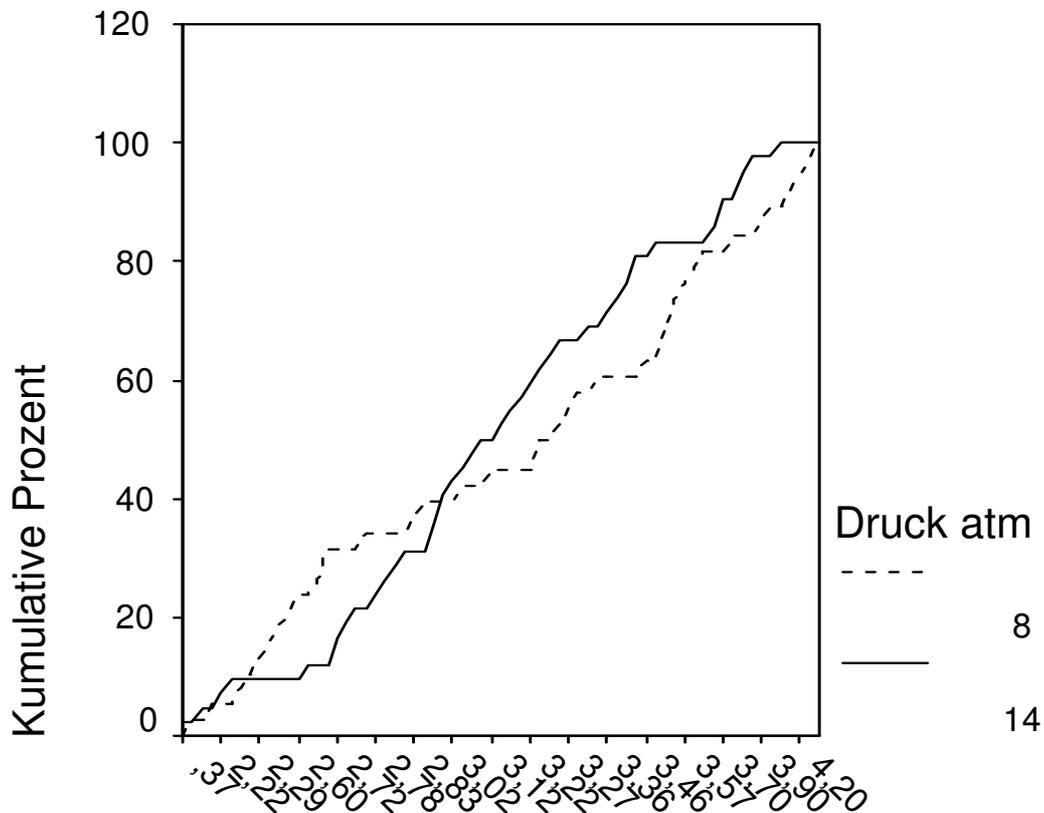


Abbildung 16 – Vergleich der mittleren Stenose zwischen Niedrig-und Hochdruckgruppe. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Nach der Dilatation betrug der mittlere Gefäßdurchmesser im Bereich der Stents $3,14 \pm 0,58$ mm bei einem mittleren Durchmesser von $3,17 \pm 0,7$ mm in der Niedrigdruckgruppe und $3,05 \pm 0,62$ mm in der Hochdruckgruppe. Der Unterschied ist mit einem $p < 0,43$ nicht signifikant.

Kumulative Verteilungskurve Gefäßdurchmesser Nach der Stentimplantation



Gefäßdurchmesser nach Stentimplantation

Abbildung 17 - Kumulative Verteilungskurve des minimalen Gefäßdurchmessers innerhalb der Stents nach Dilatation in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Aus dem minimalen Gefäßdurchmesser innerhalb der Stenose vor der Intervention und dem Gefäßdurchmesser im Stent nach der Intervention berechnet sich der acute gain. Im Mittel aller Patienten betrug der acute gain $2,44 \pm 0,7$ mm. In der Niedrigdruckgruppe konnte im Mittel ein Gefäßlumen – acute gain – von $2,5 \pm 0,77$ mm gewonnen werden, erstaunlicherweise in der Hochdruckgruppe von $2,39 \pm 0,63$ mm. Der Unterschied der Treatmentgruppe ist im T-Test nach Student mit $p < 0,45$ allerdings nicht signifikant.

Kumulative Verteilungskurve Acute Gain

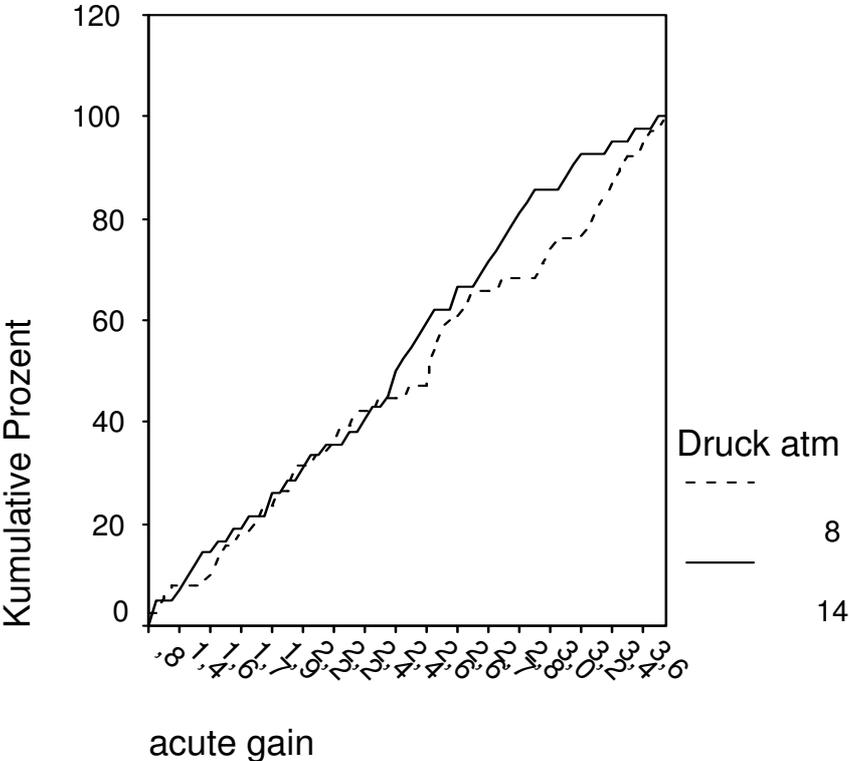


Abbildung 18 - Kumulative Verteilungskurve des acute gain innerhalb der Stents nach Dilatation in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Aus den oben genannten Daten errechnet sich außerdem eine Reststenose von im Mittel $10 \pm 9\%$ aller Patienten und jeweils $10 \pm 9\%$ in der Niedrigdruckgruppe bzw. $11 \pm 15\%$ in der Hochdruckgruppe. Der Unterschied der Treatmentgruppen ist im T-Test nach Student mit $p < 0,72$ nicht signifikant.

Mittelwert der Reststenose

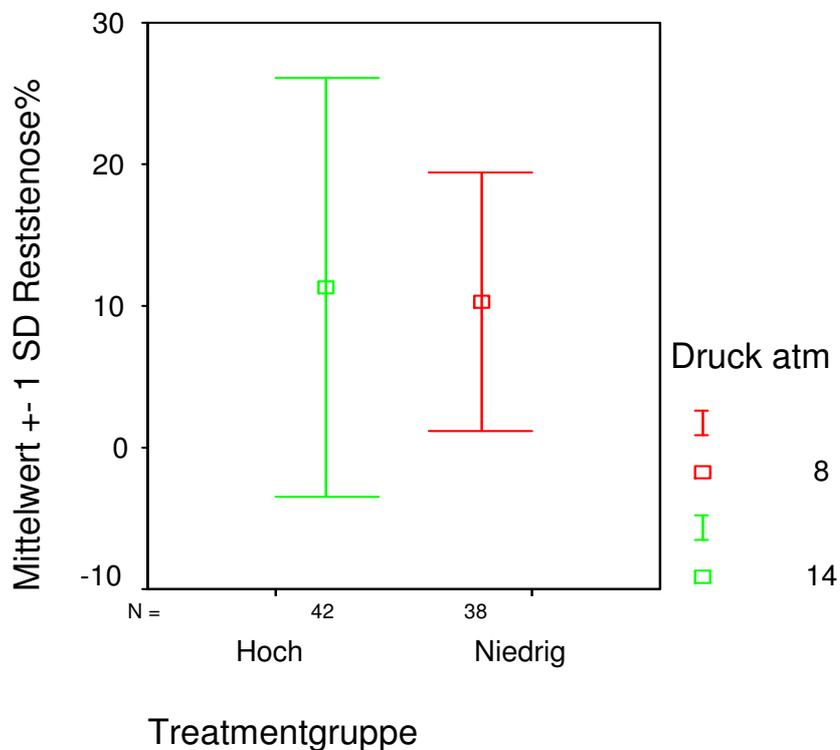


Abbildung 19 – Mittelwertsdifferenz der Reststenose mit Standardabweichung. Unterschied nicht signifikant.

Primärer Endpunkt – Binäre Restenose

Die binäre Restenose ist definiert als eine Restenose $\geq 50\%$ bei der Follow up Untersuchung. 14 von 38 Patienten in der Niedrigdruckgruppe hatten eine Restenose nach oben genannter Definition gegenüber nur 7 von 42 Patienten der Hochdruckgruppe. Damit konnte die Restenoserate in der Hochdruckgruppe signifikant mit $p < 0,041$ reduziert werden.

Von den 14 Patienten der Niedrigdruckgruppe, die eine Restenose erlitten haben, wurden 7 Patienten erneut interventionell behandelt, 6 Patienten einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt und ein Patient konservativ behandelt.

Von den 7 Patienten der Hochdruckgruppe, die eine Restenose erlitten haben, wurden 3 Patienten erneut interventionell behandelt und 4 einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt.

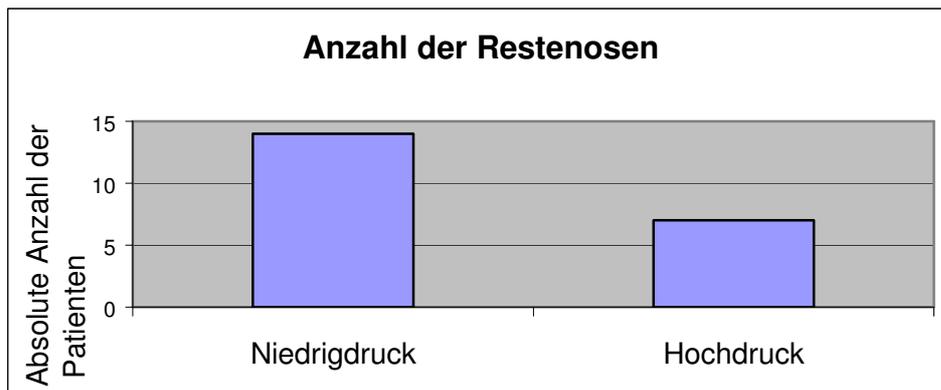


Abbildung 20 – Anzahl Restenosen in den Treatmentgruppen, $p < 0,041$

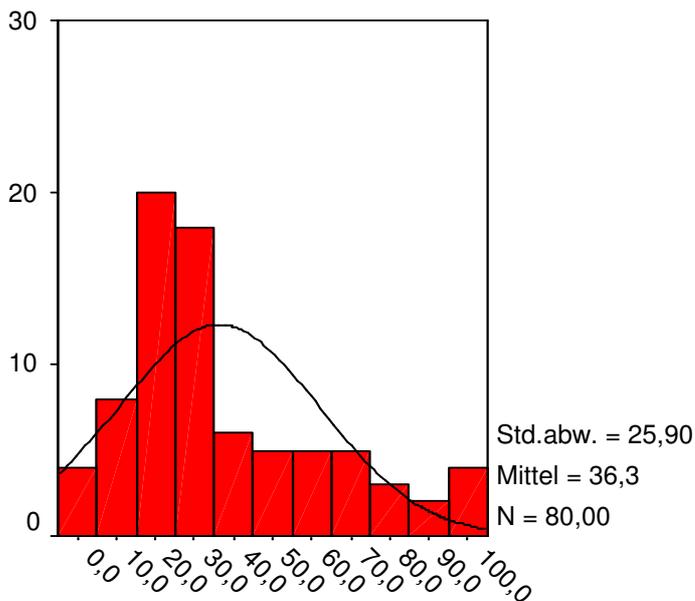
Primäre Endpunkte – angiografische Follow up Parameter

Der minimale Gefäßdurchmesser im Bereich der Stents (MLD) bei der Follow up Untersuchung betrug im Mittel aller Patienten $1,92 \pm 0,92$ mm. In der Niedrigdruckgruppe betrug der mittlere MLD $1,78 \pm 1,0$ mm, in der Hochdruckgruppe konnte ein mittlerer MLD von $2,04 \pm 0,84$ mm gemessen werden. Das Ergebnis ist allerdings mit einem $p < 0,21$ nicht signifikant.

Die mittlere prozentuale Restenose aller Patienten betrug $36 \pm 26\%$, bei einer mittleren Restenose der Niedrigdruckgruppe von $40 \pm 28\%$ und $33 \pm 23\%$ in der Hochdruckgruppe. Im Falle der Restenose liefert der Kolmogorow Test sowohl für die Gesamtgruppe, als auch für die Hochdruckgruppe eine Abweichung von der Normalverteilung, während die prozentuale Restenose in der Niedrigdruckgruppe annähernd normal verteilt ist.

Ein Blick auf die Verteilungskurven erklärt dieses Phänomen, das auch für die Interpretation der Ergebnisse interessant ist.

Absolute Anzahl der Patienten

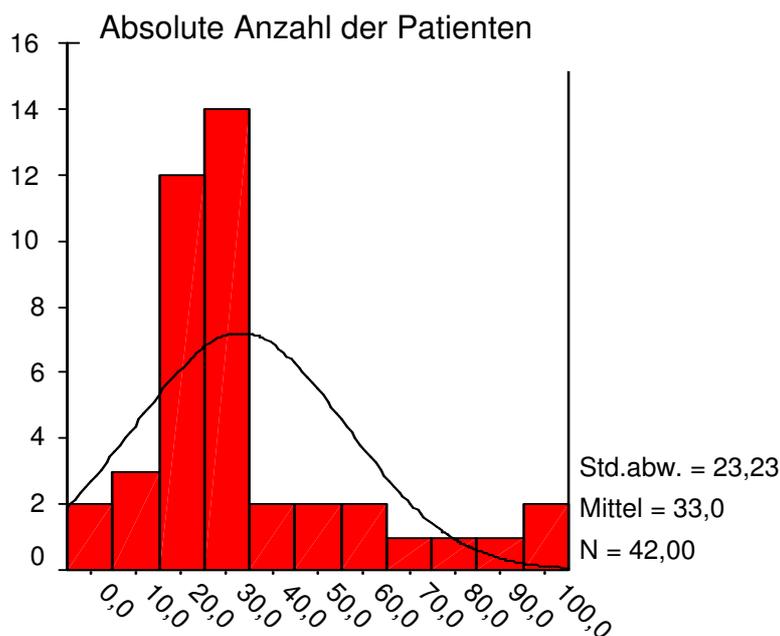


Restenose

Abbildung 21 – Histogramm der prozentualen Restenose aller Patienten

Die Verteilung zeigt eine Linksschiefe zu geringeren Stenosegraden. Da die Verteilung der Niedrigdruckgruppe hingegen nach dem Kolmogorow Test annähernd der Normalverteilung folgt, muss die Linksschiefe der Gesamtgruppe vor allen Dingen durch die Häufigkeitsverteilung der Hochdruckgruppe bedingt sein.

Die Verteilung der Hochdruckgruppe zeigt tatsächlich eine noch stärkere Linksschiefe und Leptokurtosis.



Restenose

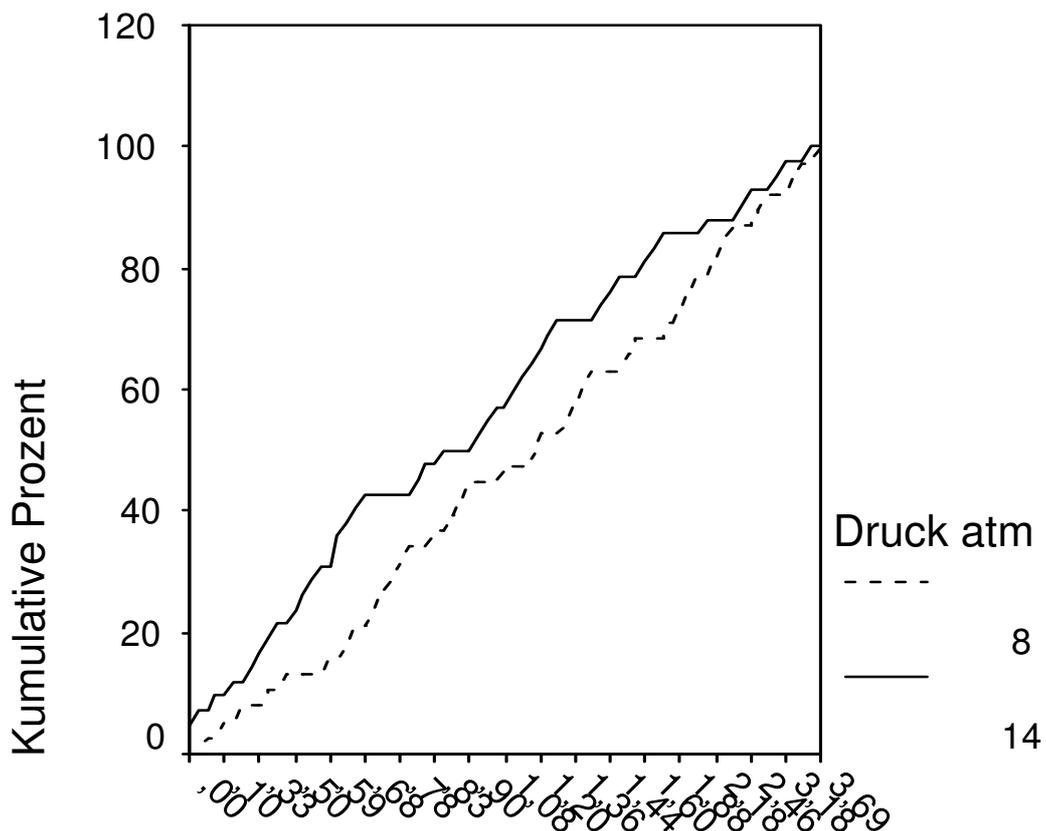
Abbildung 22 – Histogramm der prozentualen Restenose in der Hochdruckgruppe

Die meisten Patienten liegen im Bereich geringerer Stenosegrade bis 30% mit einem Median von 26%, d.h., die Hälfte der Stenosewerte ist kleiner 26%.

Da die Bedingung der Normalverteilung nicht erfüllt ist, muss an dieser Stelle ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test gerechnet werden, der für die Restenose dennoch kein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,4$ liefert.

Die folgenden Parameter lassen sich aus den bisher genannten Größen berechnen. Der late lumen loss betrug im Mittel $1,22 \pm 0,89$ mm für alle Patienten. In der Niedrigdruckgruppe betrug der late lumen loss im Mittel $1,37 \pm 0,91$ mm und in der Hochdruckgruppe $1,09 \pm 0,86$ mm. Der Unterschied ist nach dem T-Test für unabhängige Stichproben mit $p < 0,156$ nicht signifikant.

Kumulative Verteilungskurve late lumen loss



late lumen loss

Abbildung 23 - Kumulative Verteilungskurve des late lumen loss in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen - 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Aus acute gain und late lumen loss berechnet sich der net gain, der im Mittel aller Patienten $1,31 \pm 0,8$ mm betrug bei $1,2 \pm 0,8$ mm in der Niedrigdruckgruppe und $1,4 \pm 0,78$ in der Hochdruckgruppe. Der Unterschied ist im T-Test für unabhängige Stichproben nicht signifikant mit einem $p < 0,257$.

Kumulative Verteilungskurve net gain

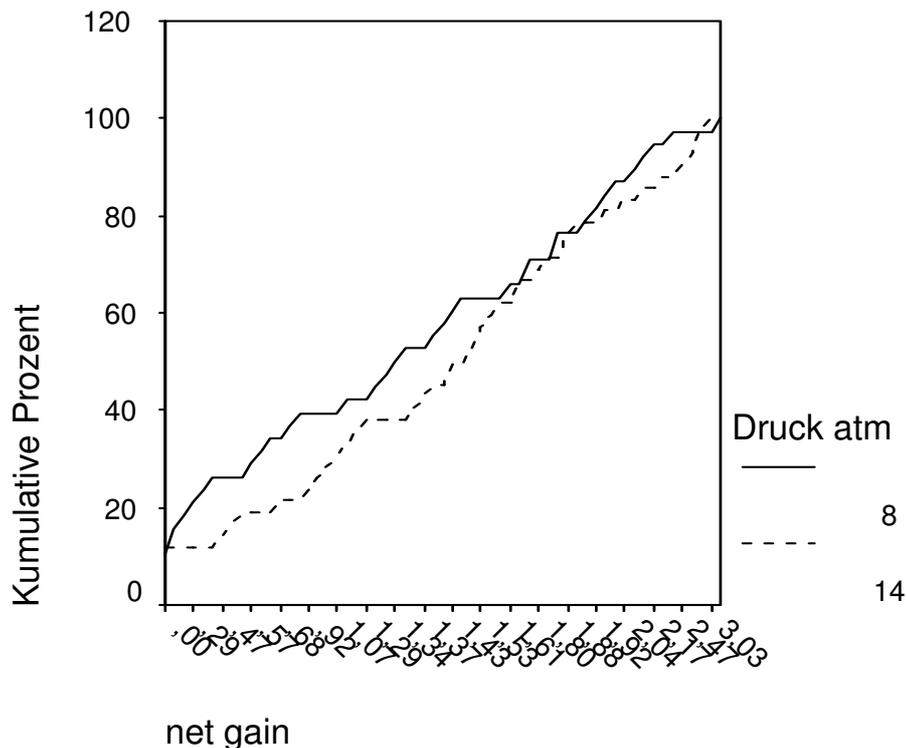


Abbildung 24 - Kumulative Verteilungskurve des late lumen loss in den Treatmentgruppen. Als Bezeichnung gilt hier jeweils der niedrigste mögliche Druck der Gruppen – 8 für die Niedrigdruckgruppe und 14 für die Hochdruckgruppe. Unterschied nicht signifikant.

Sekundäre klinische Endpunkte

Zur Beschreibung der klinischen Endpunkte werden drei weitere Patienten mitbetrachtet, die noch vor Durchführung der angiografischen Follow up Untersuchung einen klinischen Endpunkt erreicht haben. Von den jetzt 41 zu betrachtenden Patienten der Niedrigdruckgruppe ist ein Patient verstorben, 3 Patienten mussten sich einer Intervention eines anderen Gefäßsegmentes unterziehen 7 Patienten mussten wegen einer Rezidivstenose des Zielgefäßes erneut dilatiert werden, kein Patient musste unabhängig von der Zielläsion einer Bypassoperation zugeführt werden, 7 Patienten mussten einer

Bypassoperation zugeführt werden, weil das Zielgefäß restenosierte war. Ohne klinische Events blieben 22 Patienten.

Unter den 42 zu betrachtenden Patienten der Hochdruckgruppe ist kein Patient verstorben. 5 Patienten mussten wegen einer Stenose eines anderen Gefäßsegmentes erneut dilatiert werden, 3 Patienten mussten im Bereich des Zielgefäßes erneut dilatiert werden, ein Patient musste unabhängig von der Zielläsion zur aortokoronaren Bypassoperation vorgestellt werden, 4 Patienten mussten infolge einer Restenose des Zielgefäßes einer Bypassoperation zugeführt werden, 29 blieben während des Beobachtungszeitraumes frei von klinischen Events. Die Unterschiede der Gruppen sind nach Fishers exaktem Test nichts signifikant.

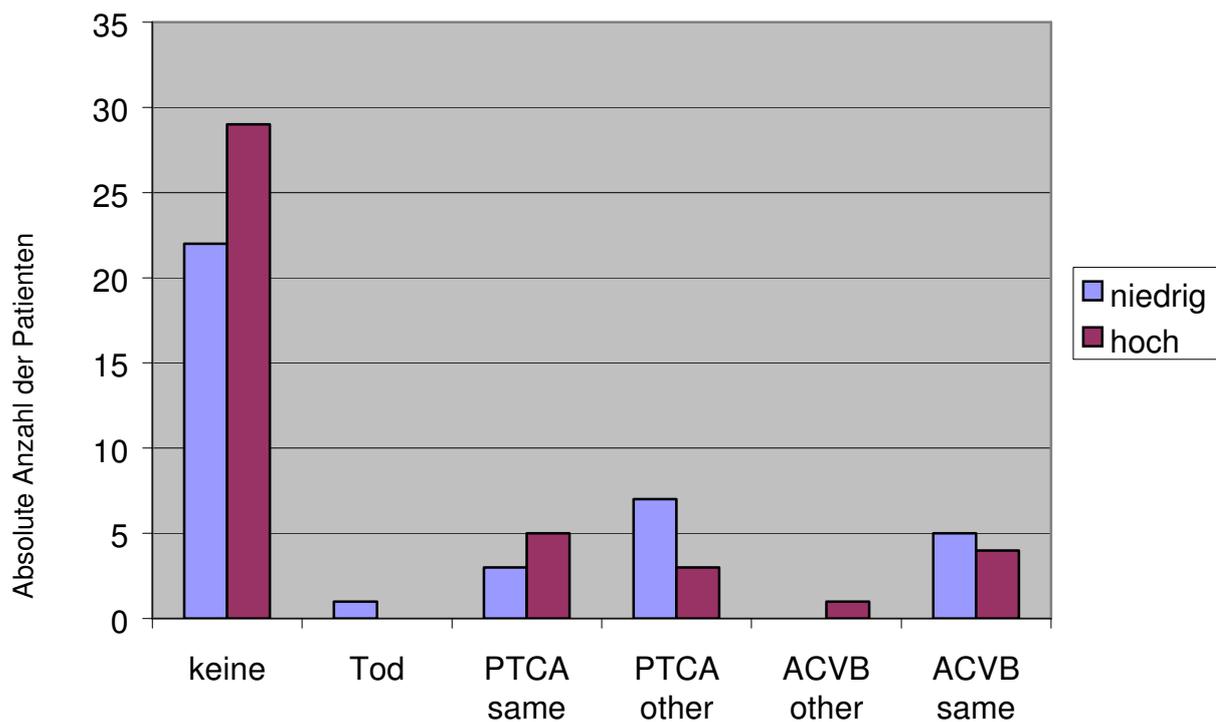


Abbildung 25 - klinische Endpunkte in den Treatmentgruppe und insgesamt. Unterschied nicht signifikant.

Die Patienten wurden bei der Follow up Untersuchung außerdem zu ihren pectanginösen Beschwerden befragt und nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society kategorisiert.

Dabei konnte nach Fishers exaktem Test kein Unterschied zwischen den Treatmentgruppen festgestellt werden mit $p < 0,77$.

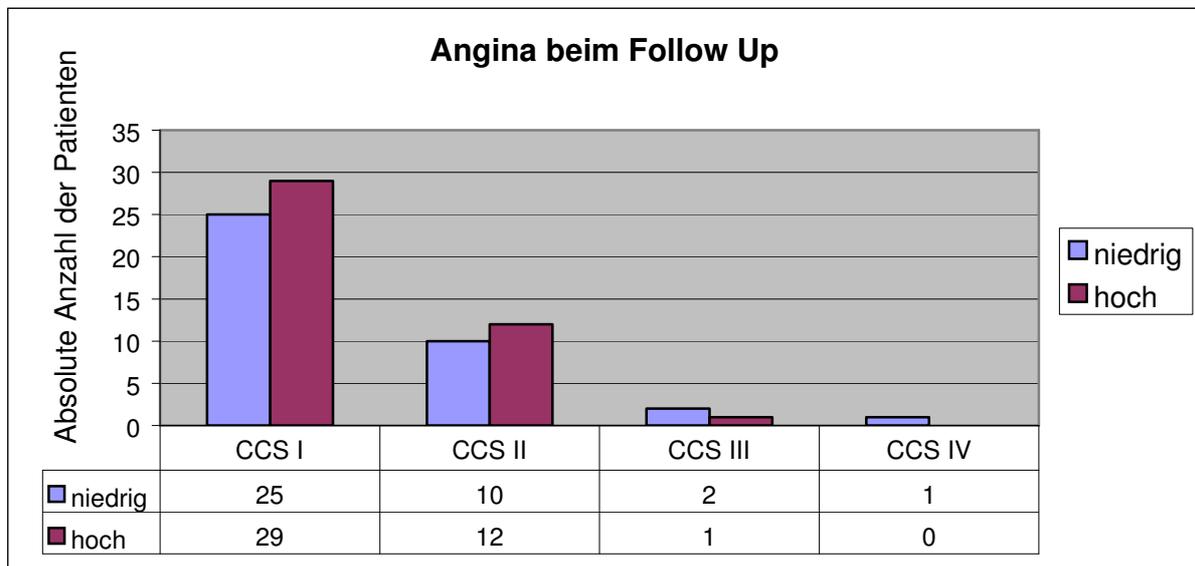


Abbildung 26 – Anginaklassifikation bei der Follow Up Untersuchung.

Multivariate Analyse

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse konnte lediglich der Inflationsdruck als unabhängiger Prädiktor der binären Restenoserate identifiziert werden ($p < 0,045$). Die in anderen Arbeiten berichteten Faktoren (s.o.) wie Diabetes, Größe des dilatierten Gefäßes, Gefäßsegment anders als LAD, Vorhandensein einer Rezidivstenose oder der Läsionstyp nach AHA/ACC konnten in unserem Modell nicht als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden.

Nach dem gleichen Verfahren wurden die Parameter des geometrischen Modells sowie die prozentuale Restenose in einer linearen Regressionsrechnung auf Prädiktoren untersucht. Auch hierbei konnte keine der in dem Modell eingeschlossenen Variablen einschließlich des Drucks als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden.

Diskussion

Das Paradoxon der Hochdruckinflation liegt in der Tatsache, dass auf der einen Seite ein hoher Lumengewinn mit kompletter Entfaltung der Stents erreicht werden kann, andererseits aber infolge der hohen Drucke größere Gefäßwandverletzungen verursacht werden, die wiederum ein verstärktes neointimales Wachstum bedingen.

Die Vorteile des ersten Aspekts liegen auf der Hand. So konnten Colombo et al. erstmals zeigen, dass Inflationen mit hohen Drucken (14.9 ± 3.0 atm) die Anzahl akuter Stentthrombosen signifikant reduzieren konnte (12).

Der Effekt der Prävention akuter Stentthrombosen mit hohen Inflationsdrucken konnte in unserer Arbeit allerdings nicht nachvollzogen werden, da sich in keiner der beiden Treatmentgruppen Stentthrombosen ereignet haben.

Der Vorteil der Stentthrombosenreduktion wird allgemein der kompletten Entfaltung der Stents mit vollständiger Apposition des Stents an der Gefäßwand zugeschrieben. D.h., die Inflation der Stents mit hohen Drucken führt auch zu einem größeren initialen Lumengewinn. So konnten Dirschinger et al. beispielsweise zeigen, dass der initiale Lumengewinn (acute gain) in der Hochdruckgruppe mit im Mittel 2,12 mm signifikant höher lag als in der Niedrigdruckgruppe mit 1,97 mm (53).

Dennoch belegen die experimentellen Arbeiten allen voran die von Kornowski et al. das vermehrte neointimale Wachstum in Abhängigkeit der Gefäßwandläsion, also auch in Abhängigkeit des Druckes (33).

So beschreiben Serruys et al. beispielsweise in ihrer Veröffentlichung der BENESTENT Studienergebnisse, dass in der Stentgruppe zwar ein höherer late lumen loss zu verzeichnen war, dass sich die Überlegenheit des Stents aber aufgrund des höheren initialen Lumengewinns zeigte(8).

Es stellt sich also die Frage nach dem Nettoeffekt, die wir mit den vorliegenden Daten beantworten wollen.

Bezogen auf die binäre Restenoserate, definiert als $\geq 50\%$ Lumenreduktion, zeigt sich in unseren Daten eine statistisch signifikante Überlegenheit der Anwendung hoher Inflationsdrucke ($p < 0,041$), entsprechend einer Restenoserate von 36,8 % in der Niedrigdruckgruppe und 16,7 % in der Hochdruckgruppe.

Die oben aufgeführten Zahlen beziehen sich allerdings nur auf die 80 Patienten, deren Daten komplett erhoben werden konnten. Bezieht man weitere drei Patienten ein, die noch

vor der Follow up Untersuchung einen sekundären klinischen Endpunkt erreicht haben, so zeigt sich der Vorteil der Hochdruckimplantation noch deutlicher, da in der Niedrigdruckgruppe ein Patient den klinischen Endpunkt Tod noch vor der Follow Up Untersuchung erreicht hat.

Hier erreichen 39% der Patienten der Niedrigdruckgruppe einen sekundären klinischen Endpunkt (Tod – 1 Patient, Reintervention Zielgefäß – 7 Patienten, Bypassoperation Zielgefäß – 7 Patienten, Reintervention anderes Gefäß – 3 Patienten, Bypassoperation anderes Gefäß – kein Patient, eventfrei – 22 Patienten) gegenüber nur 16,7 % der Patienten der Hochdruckgruppe (Tod – kein Patient, Reintervention Zielgefäß – 3 Patienten, Bypassoperation Zielgefäß – 4 Patienten, Reintervention anderes Gefäß – 5 Patienten, Bypassoperation anderes Gefäß – ein Patient, eventfrei – 22 Patienten) ($p < 0,029$).

Damit ist die von uns an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchgeführte Studie die erste prospektive Studie, die einen signifikanten Vorteil der Hochdruckinflation nachweisen kann.

Die hier dargestellten Ergebnisse weichen von denen der Arbeitsgruppe um Dirschinger et al. ab, die keinen Unterschied beider Interventionsstrategien feststellen konnten (53).

Diese Diskrepanz kann aber sehr gut damit erklärt werden, dass Dirschinger et al. einen großen Anteil an Palmaz Schatz Stents verwendet haben.

Gerade für diese konnte aber bereits von Sick et al. gezeigt werden, dass der Inflationsdruck keine signifikante Rolle spielt. Anders hingegen bei Microstents, hier konnten Sick et al. sehr wohl einen Effekt des Inflationsdruckes nachweisen (49).

Aufgrund unterschiedlicher Stentdesigns sind die Ergebnisse also nicht ohne weiteres auf andere Typen übertragbar.

Darüber hinaus werden mittlerweile weit überwiegend modernere Stents als der Palmaz Schatz Stent eingesetzt, der zum Zeitpunkt der Untersuchung nur noch selten zur Anwendung kam, sodass die hier dargestellten Ergebnisse für die Zukunft durchaus praktische Relevanz haben.

Die Gesamtestenoserate beider Gruppen liegt mit 26,5% in dem Bereich, der in anderen großen Studien beschrieben wurde. So lag die Restenoserate der Stentgruppe bei Dirschinger et al. bei etwa 30% (53) und in den beiden großen Stent Studien der BENESTENT und der STRESS Studie bei 22% respektive 31,6 % (8)(9).

Damit belegen die Ergebnisse unserer Studie nicht nur die Überlegenheit der Hochdruckdilatation sondern auch die Sicherheit des Corotec-Stents, der sich mit seiner Gesamtestenoserate mit anderen Stenttypen messen kann.

Die eingangs beschriebenen Faktoren, die in manchen Studien als Risikofaktoren einer erhöhten Restenoserate identifiziert werden konnten, waren in unserer Untersuchung in beiden Gruppen gleich verteilt. Ausnahme lediglich die Verteilung der gestenteten Gefäßsegmente, hier war die LAD in der Hochdruckgruppe überproportional häufig verteilt.

Allerdings konnte in der vorliegenden Studie in der logistischen Regressionsanalyse neben dem Inflationsdruck keiner der oben erwähnten biologischen oder prozeduralen Parameter als unabhängiger Prädiktor der binären Restenose gesichert werden.

Betrachtet man die Restenose nicht als binäres Ereignis, sondern als metrischen Parameter, so zeigt sich tendenziell auch die Überlegenheit hoher Inflationsdrucke. So beträgt die mittlere Restenose in der Hochdruckgruppe 33%, während in der Niedrigdruckgruppe eine Lumeneinengung von im Mittel 40% festgestellt wurde. Auch die Häufigkeitsverteilung der Restenose zeigt in der Hochdruckgruppe eine deutliche Linksschiefe zu geringen Stenosegraden, während die Verteilung in der Niedrigdruckgruppe annähernd einer Normalverteilung folgt. Dieser Unterschied erreicht allerdings nicht das Signifikanzniveau. Der angiografische Parameter, der die Nachhaltigkeit des ursprünglichen Dilatationserfolges anzeigt, ist der net gain, also die Differenz zwischen acute gain und late lumen loss. Auch in diesem Parameter zeigt sich tendenziell der Vorteil der Inflation hoher Drucke, da in der Hochdruckgruppe ein net gain von im Mittel 1,4 mm gegenüber im Mittel 1,2 mm in der Niedrigdruckgruppe nachgewiesen werden konnte. Allerdings muss auch hier einschränkend gesagt werden, dass das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte.

Bleibt noch zu diskutieren, in wie weit sich beide Treatmentgruppen bezüglich der neointimalen Hyperplasie unterscheiden.

Das angiografisch-geometrische Maß für die Intimahyperplasie, wie es auch in dem Modell von Kuntz et al. beschrieben wird, ist der late lumen loss (59). Das Maß der Stententfaltung, also der initiale Lumengewinn ist der acute gain.

Hier zeigen sich überraschende Ergebnisse.

Im acute gain zeigt sich zunächst kein signifikanter Unterschied beider Gruppen, was erstaunlich ist, da sich dies in praktisch allen anderen Studien die sich mit dem Inflationsdruck als unabhängige Variable der Restenosierung beschäftigt haben, so gezeigt hat. Die Ergebnisse von Dirschinger et al. sind bereits zitiert worden. Exemplarisch seien hier außerdem zum Vergleich noch die Ergebnisse von Goldberg et al. aufgeführt, die mit

3,2 mm in der Hochdruckgruppe und 2,9 mm MLD in der Niedrigdruckgruppe ebenfalls einen signifikanten Vorteil der Hochdruckinflation nachweisen konnten (63).

In unserer Studie hingegen betrug der MLD in der Hochdruckgruppe 3,1 mm und in der Niedrigdruckgruppe 3,2 mm, entsprechend einem acute gain von 2,4 mm in der Hochdruckgruppe und 2,5 mm in der Niedrigdruckgruppe, also ohne signifikanten Unterschied aber sogar tendenziell höheren Werten in der Niedrigdruckgruppe. Ein Befund, der möglicherweise damit erklärt werden kann, dass auch der Referenzdiameter in der Niedrigdruckgruppe tendenziell etwas größer (3,5 vs. 3,3 mm) war, dieser Unterschied war aber ebenfalls nicht signifikant.

Der höhere, wenn auch nicht signifikant höhere, net gain der Hochdruckgruppe erklärt sich damit, dass in der Niedrigdruckgruppe ein größerer, wenn auch hier nicht signifikant größerer, late lumen loss nachgewiesen werden konnte (1,4 mm in der Niedrigdruckgruppe vs. 1,1 mm in der Hochdruckgruppe) als in der Hochdruckgruppe.

Da der late lumen loss das angiografische Maß der Intimahyperplasie ist, kann man also folgern, dass die Hochdruckinflation zumindest in unserer Studienergebnissen nicht zu einer vermehrten Intimahyperplasie geführt hat, dass im Gegenteil sogar die mit 8-10 atü insufflierten Stents ein tendenziell stärkeres neointimales Wachstum gezeigt haben.

Abschließend kann also gefolgert werden, dass die Inflation mit höheren Drücken, d.h. 14 – 16 atü, gegenüber der Inflation mit niedrigen Drücken, 8 – 10 atü., einen klaren und signifikanten klinischen Vorteil ergeben hat, da sowohl die binäre Restenoserate, als auch die sekundären klinischen Endpunkte in der Hochdruckgruppe signifikant weniger häufig eingetreten sind. Die häufig geäußerten Bedenken, dass eine aggressivere Dilatationsstrategie zu einem vermehrten neointimalem Wachstum führt, konnte anhand unserer Daten nicht bestätigt werden.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Problem der Restenose beschäftigt die interventionelle Kardiologie seit ihrer ersten Stunde(3). Mit Einführung der Stents gelang es, die Restenoserate im Vergleich zur PTCA um etwa 10% zu senken, sie bleibt aber mit 25-30% unakzeptabel hoch (5)(6). Es gilt daher, Faktoren zu finden, die die Häufigkeit des Auftretens koronarer Restenosen beeinflussen. Ein solcher Faktor, der zudem gut kontrollierbar ist, ist der Inflationsdruck der Stents.

Die In Stent Restenose ist Folge einer Kaskade inflammatorischer und proliferativer Prozesse, die mit einer Endothelschädigung beginnt und über Thrombozytenaktivierung sowie Leukozytenadhäsion/Migration zur Proliferation von glatten Muskelzellen führt, die schließlich Extrazellulärmatrix sezernieren und so zur Neointimaprolieration beitragen (26). Darüberhinaus konnten Kornowski et al. zeigen, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen Endothelschaden und Neointimaformation besteht (33). Demnach wäre bei der Hochdruckimplantation ein großer Verlust des initial gewonnenen Lumens zu erwarten. Dem widersprechen Befunde von Colombo et al. die in intravaskulären Ultraschallstudien nachweisen konnten, dass die Thrombozytenaggregation umso geringer ausgeprägt ist, je höher der Inflationsdruck gewählt wurde (12). Da die Thrombozytenaggregation der erste Schritt der oben beschriebenen Kaskade ist, wäre demnach ein Vorteil der Hochdruckimplantation zu erwarten.

Die Befunde aus klinischen Studien hierzu sind uneinheitlich. So konnten Goldberg et al. einen Vorteil der Hochdruckimplantation nachweisen (52) während Akiyama et al. keinen Einfluß des Inflationsdruckes finden konnten (51). Beide Arbeiten waren retrospektive Analysen.

Eine prospektive Analyse, von Dirschinger et al., zeigt ebenfalls keinen Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigdruckinflation (53). Einschränkend muss man aber sagen, dass in dieser Studie auch Palmaz Schatz Stents verwendet worden sind, für die in einer Studie von Sick et al. bereits eine Abhängigkeit der Restenoserate vom Inflationsdruck ausgeschlossen werden konnte (49).

Ziel der vorliegenden Arbeit

Der Nettoeffekt der beiden oben beschriebenen morphologischen Effekte der Hochdruckimplantation auf die binäre Restenoserate sollte in dieser prospektiven,

randomisierten Studie untersucht werden. Als primäre Endpunkte wurden neben der binären Restenoserate die angiographischen Parameter Acute Gain, Late Lumen Loss und Net Gain definiert. Sekundäre klinische Endpunkte waren Reintervention der Zielläsion, Reintervention eines anderen Gefäßsegmentes, MI, Tod und die Anginaklassifikation der CCS.

Ergebnisse

95 Patienten mit koronarer Ein- und Mehrgefäßerkrankung sowie stabiler oder instabiler Angina wurde rekrutiert und randomisiert einer der beiden Treatmentgruppen niedriger Inflationsdruck (8-10 atm) oder hoher Inflationsdruck (14-16 atm) zugewiesen.

80 Patienten davon standen zur Follow Up Untersuchung zur Verfügung. Davon 38 der Niedrigdruckgruppe und 42 der Hochdruckgruppe. In der Niedrigdruckgruppe traten bei 14 Patienten Restenosen auf, in der Hochdruckgruppe dagegen nur bei 7 Patienten, damit zeigte sich eine signifikant niedrigere binäre Restenoserate der Hochdruckinflation ($p < 0,041$). Auch in der multiplen logistischen Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluß des Inflationsdruckes auf die Restenoserate nachgewiesen werden.

Bezüglich der angiographischen Parameter konnte kein signifikanter Unterschied beider Gruppen nachgewiesen werden. Acute Gain 8-10 atm $2,5 \pm 0,77$ mm vs. $2,39 \pm 0,63$ mm 14-16 atm ns; Late Lumen Loss 8-10 atm $1,37 \pm 0,91$ mm vs. $1,09 \pm 0,86$ mm 14-16 atm ns; Net Gain 8-10 atm $1,2 \pm 0,8$ mm vs. $1,4 \pm 0,78$ mm 14-16 atm ns.

Bezüglich der klinischen sekundären Endpunkte zeigte sich lediglich bei der Anginaklassifikation eine Tendenz zu weniger pectanginösen Beschwerden at follow up der Hochdruckgruppe, diese war aber ebenso wenig signifikant wie die Unterschiede der übrigen klinischen Parameter.

Schlußfolgerung

In unserer prospektiven, randomisierten Studie konnte ein signifikanter Vorteil der Hochdruckdilatation gezeigt werden. Der Late Lumen Loss als angiographischer Surrogat Parameter der Neointimaproliferation wies keinen signifikanten Unterschied auf

Das bestätigt die Überlegenheit hoher Inflationsdrücke trotz des damit verbundenen stärkeren Proliferationsreizes. Für den klinischen Alltag kann damit gefordert werden bei der Stentimplantation Inflationsdrücke von 14 atm und mehr einzusetzen.

Summary

Background

The problem of recurrent stenosis concerns interventional cardiologists since the early days of PTCA. With the introduction of coronary stents the restenosis rate could be reduced by about 10% but still remains unacceptably high at about 25 to 30%(5)(6). It is therefore important to define predictors of restenosis, which can be controlled by the examiner. One of such is the inflation pressure.

The in stent restenosis is the product of a cascade of different inflammatory and proliferative processes, which begins with the denudation of endothelial cells and continues with platelet activation/leucocyte migration that triggers smooth muscle cells to proliferate and produce extracellular matrix which then forms neointima and thus restenosis (26).

Kornowski et al. could demonstrate the proportional relation between endothelial damage and neointimal growth (33). High inflation pressure could therefore be expected to lead to more neointima formation.

In contrast to those findings Colombo et al. could prove within intravascular ultrasound studies, that platelet activation and thrombus formation is less predominant if the inflation pressure is high (12). Since platelet activation is the first step in the proliferative cascade as described above, Colombos findings suggest a benefit of high pressure inflation.

Clinical observations regarding the effect of inflation pressure are contradictory. Whereas Goldberg et al. report an advantage of high pressure inflation (52), Akiyama et al. found no significant difference between high and low pressure inflation (51). Both studies were retrospective analyses.

There is only one prospective study on the effect of high pressure inflation by Dirschinger et al., which couldn't establish an advantage of high pressures (53). A limitation of this study might be the fact that a significant part of the examined stents were Palmaz Schatz Stents, which - in contrast to stents of modern design - showed no dependency on inflation pressure, as earlier reported by Sick et al. (49)

Aim of this study

We sought to examine the net effect of the morphological changes caused by high pressure inflation on the binary restenosis rate in a randomized, prospective analysis. Primary endpoints were therefore defined as binary restenosis rate and the angiographic parameters like acute gain, late lumen loss and net gain. Secondary, clinical endpoints were target

lesion revascularisation, intervention of other segments, mi, death and the angina classification of the canadian cardiovascular society.

Results

95 Patients with coronary single or multivessel disease and stable or unstable angina were recruited and randomized to either low pressure (8-10 atm) or high pressure (14-16 atm) inflation.

80 Patients were eligible for follow up angiography, of which 38 belonged to low pressure group and 42 to high pressure inflation. Of the 38 Patients from low pressure group 14 had binary restenosis, whereas only 7 of the 42 Patients from the high pressure group showed restenosis, thus high pressure inflation demonstrated a significant benefit ($p < 0.041$). Multiple logistic regression analysis also significantly proved inflation pressure to be an independent predictor of restenosis ($p < 0,045$).

No significant difference between treatment groups was found regarding the angiographic parameters. Acute gain 8-10 atm $2,5 \pm 0,77$ mm vs. $2,39 \pm 0,63$ mm 14-16 atm ns; late lumen loss 8-10 atm $1,37 \pm 0,91$ mm vs. $1,09 \pm 0,86$ mm 14-16 atm ns; net gain 8-10 atm $1,2 \pm 0,8$ mm vs. $1,4 \pm 0,78$ mm 14-16 atm ns.

Among the secondary, clinical endpoints only angina classification according to ccs criteria demonstrated a tendency, if not a statistically significant one, of high pressure group patients towards less angina. No other clinical endpoint was significantly different between study groups.

Conclusion

We could prove a significant benefit of high pressure inflation in this prospective, randomized study. The late lumen loss as angiographic surrogate parameter of neointimal formation was not different between study groups.

These results confirm the advantage of high pressure inflation over low pressure inflation despite the theoretical influence on proliferation. As a consequence high pressure inflation should become standard in clinical practice.

Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. W. Haberbosch bedanke ich mich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung während der Arbeit.

Bei meinem Chef, Prof. Dr. med. P. Doenecke, bedanke ich mich, dass er mir nach einer beruflichen Fehlentscheidung geholfen hat, auf meinen alten Weg zurückzukehren.

Besonderen Dank möchte ich außerdem meinen Eltern, meiner Schwester Bettina und vor allen Dingen meiner Frau Birgit für die Unterstützung und Motivation auf meinem bisherigen Lebensweg widmen.

CURRICULUM VITAE

Andreas Rolf

Nieder Ramstädter Straße 211
64285 Darmstadt

Persönliche Daten

Geboren am: 08. August 1969
Geburtsort: Bielefeld
Familienstand: verheiratet
Konfession: evangelisch

Schulausbildung

1975-1979 Grundschule Vilsendorf
1979-1988 Helmholtz-Gymnasium Bielefeld
Abschluss Abitur (Note 2,2)

Studium

1988-1991 Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
1991-1995 Justus Liebig Universität Gießen (JLU)
1990 Physikum Hannover (MHH)
1991 I. Staatsexamen JLU Gießen
1994 II. Staatsexamen JLU Gießen
1995 III. Staatsexamen JLU Gießen
Gesamtnote 2,83

Ausbildung im praktischen Jahr

I. Tertial: Chirurgie
Prof. Dr. med. Hild - Kreiskrankenhaus Gießen in Lich
II. Tertial Anästhesie
Prof. Dr. med. Hempelmann – Uni-Klinik Gießen
III. Tertial Innere Medizin
Prof. Dr. med. Goubeaud – Kreiskrankenhaus Gießen in Lich

Beruflicher Werdegang

01.09.95-28.02.97
AIP Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen – Prof. Tillmanns I. Med. Klinik
Vollapprobation

01.03.97-31.08.97
Assistenzarzt Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen – Prof. Tillmanns

01.09.97-15.04.99
Assistenzarzt Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim – Prof. Dr. med. W. Haberbosch und
Prof. Dr. med. C.Hamm

16.04.99 bis 31.01.02

Assistenzarzt Klinikum Darmstadt – Prof. Dr. med. P. Doenecke
Prof. Dr. med. H. Wietholz
Prof. Dr. med. W. Riegel

01.02.02 bis 31.09.02

Projektmanager für Softwareentwicklung am Rechenzentrum des UKE Hamburg

01.10.02 bis auf weiteres

Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie Klinikum Darmstadt
Prof. Dr. med. P. Doenecke

23.04.03

Facharzt Prüfung zum Facharzt für Innere Medizin

23.03.2005

Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Kardiologie

Oktober 2001

Zusatzbezeichnung Medizinische Informatik

Abkürzungsverzeichnis

LAD – Left anterior descending Artery

PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

MLD – minimal lumen diameter

Vs. – versus

LDL – Low Density Lipoprotein

SFA – Superficial Femoral Artery

IVUS – Intravaskulärer Ultraschall

CCS – Canadian Cardiovascular Society

AHA – American Heart Association

ACC – American College of Cardiologists

CSE – Cholesterinsyntheseenzym

STRESS – Stent Restenosis Study

BENESTENT – Belgium and Netherlands Stent Restenosis Trial

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

EF – Ejektionsfraktion

Literaturverzeichnis

- 1 Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263
- 2 King SB, Schlumpf M. Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Aug;22(2):353-60.
- 3 Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC 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 Jun 15;53(12):77C-81C.
- 4 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al.. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316:70-6
- 5 Roubin GS, King SB, Douglas JS et al.. Intracoronary stenting during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1990; 81 Suppl IV:IV-92-100.
- 6 Schatz RA. Introduction to intravascular stents. *Cardiol Clin* 1988; 6: 357-72.
- 7 Serruys PW, Strauss BH, Beat KJ et al.. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med.* 1991; 214:13-7.
- 8 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al.. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489-95.
- 9 Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al.. A randomized comparison of coronary-stent-placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 496-501.
- 10 Eeckhout E, Kappenberger L, Goy JJ et al.. Stents for intracoronary placement: current status and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 757-65.

11 Morice MC, Zemor G, Benevise E et al.. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995; 35: 1-7

12 Colombo A, Hall P, Nakamura S et al.. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91: 1676-88.

13 Kühnel W. Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie. Thieme, Stuttgart.1999.

14 Grewe PH, Müller KM, Pathogenese der Atherosklerose, in Machraoui A, Grewe PH, Fischer A, Hrsg., Steinkopf, Darmstadt, 2001, p52-55

15 Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D et al.. The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circulation.* 1984 Nov;70:III77-82.

16 Spyridopoulos, I, Koronare Herzerkrankung, in Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I, Kardiologie compact. Thieme, Stuttgart, 2004, p132.

17 Stary H, Chair A, Chandler AB et al.. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1995;15:1512-1531.

18 Geary RL, Williams JK, Golden D et al.. Time course of cellular proliferation, intimal hyperplasia and remodeling following angioplasty in monkeys with established atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 34-43.

19 Yoshida Y, Mitsumata M, Ling G et al.. Migration of medial smooth muscle cells to the intima after ballon injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 811:459-70.

20 Germing H, Holt S, Restenose, in Machraoui A, Grewe PH, Fischer A, Hrsg., Steinkopf, Darmstadt, 2001, p270-289

21 Komatsu R, Ueda M, Naruko T et al.. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans. *Circulation*. 1998; 98: 224-233.

22 Moreno PR, Palacios IF, Leon MN et al.. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Coll Cardiol*. 1999; 84: 462-466.

23 Hoffmann r, Mintz GS, Dussailant GR et al.. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. *Circulation*. 1996; 94:1247-1254.

24 Mudra H, Regar E, Klauss V et al.. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. *Circulation*. 1997; 95: 363-70.

25 Nath FC, Muller DW, Ellis SG et al.. Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Mar 1;21(3):622-7.

26 Welt F, Rogers C. Inflammation and Restenosis in the Stent Era. *Arterioscler thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1769- 1776.

27 Ostrovsky L, King AJ, Bond S et al.. A juxtacrine mechanism for neutrophil adhesion on platelets involves platelet-activating factor and a selectin-dependent activation process. *Blood*. 1998;91:3028–3036.

28 Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, et al.. Neutrophil rolling, arrest and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of p-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood*. 1996; 88: 146-157.

29 Farb A, Weber DK, Kolodgie FD et al.. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002; 105: 2974-2980.

30 Cole CW, Makhoul RG, McCann RL, et al.. A neutrophil derived factor(s) stimulates [3H]thymidine incorporation by vascular smooth muscle cells in vitro. *Clin Invest Med*. 1988; 11: 62–67.

31 Porreca E, Di Febbo C, Di Sciullo A et al.. Cysteinyl leukotriene D4 induced vascular smooth muscle cell proliferation: a possible role in myointimal hyperplasia. *Thromb Haemost.* 1996; 76(1): 99-104.

32 Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG et al.. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 267-74.

33 Kornowski R, Hong MK, Tio FO et al.. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 224-30.

34 Lafont A, Guman LA, Whitlow PL, et al.. Restenosis after experimental angioplasty. intimal, medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res.* 1995; 76: 996-1002.

35 Guzman LA, Mick MJ, Arnold AM et al.. Role of intimal hyperplasia and arterial remodeling after balloon angioplasty. *Arterioscleer Thromb Vasc Biol.* 1996; 16:479-487.

36 Post, MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. *Circulation.* 1994; 89: 2816-2821.

37 Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS et al.. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2082-9.

38 Kastrati A, Schömig A, Elei S et al.. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1428-36.

39 Van Belle E, Bauters C, Hubert E et al.. Restenosis rates in diabetic patients. *Circulation.* 1997; 96: 1454-1460.

40 Carozza JP, Kuntz RE, Fishman RF et al.. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 118: 344-349.

41 Kishi K, Hiasa Y, Suzuki N et al.. Predictors of recurrent restenosis after coronary stenting: an analysis of 197 patients. *J Invasive Cardiol*. 2002 Apr;14(4):187-91.

42 Antoniucci D, Valenti R, Santoro G et al.. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J*. 1998; 135: 510-8.

43 Mercado N, Boersma E, Wijns W et al.. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):645-52.

44 Violaris AG, Melkert R, Serruys PW et al.. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 2267-2279.

45 Elezi S, Kastrati A, Neuman FJ et al.. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998; 98: 1875-1880.

46 Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al.. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1999; 100: 1285-1290.

47 Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al.. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation*. 1998; 97: 2396-2401.

48 Bauters C, Hubert E, Prat A et al.. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1291-8.

49 Sick P, Schumann E, Zindler G et al.. Vergleichende Untersuchungen zur Restenoserate nach Implantation von Palmaz-Schatz und AVE-Micro Stents. *Z Kardiol.* 1997; 86: 1000-1009.

50 Savage MP, Fischman DL, Douglas JS et al.. The dark side of high pressure stent deployment. *J Am Coll Cardiol.* 1997;386A: 782-3.

51 Akiyama T, Di Mario C, Reimers B et al.. Does high-pressure stent expansion induce more Restenosis? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 386A: 782-1.

52 Goldberg SL, Colombo C, DiMario P et al.. Does the use of aggressive stent dilatation lead to more late loss and restenosis? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 386A: 782-2

53 Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ et al.. Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late angiographic and clinical outcome. *Circulation.* 1999; 100:918-923.

54 Guidelines Subcommittee of the WHO. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension.* 1999; 17: 151-183.

55 Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al.. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class. *Circulation;* 64: 1227-1231.

56 Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al.. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 2203

57 American Heart Association Grading Committee. Coronary Artery Disease Reporting System. *Circulation* 1975;51:31-33.

58 Beatt KJ, Serruys PW, Hugenholtz PG et al.. Restenosis after coronary angioplasty: new standards for clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 491-8.

59 Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ et al.. Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. J Am Coll Cardiol. 1992; 19: 1493-9.

60 Bortz, J. Statistik für Sozialwissenschaftler, 4. vollständig überarbeitete Auflage. Springer Verlag, Berlin.1993: 1-218

61 Diehl J, Arbinger R. Einführung in die Inferenzstatistik. Verlag Dietmar Klotz, Frankfurt. 2001: 1-148.

62 Backhaus KB, Erichson B, Plinke W, Weiber R. Multivariate Analysemethoden – eine anwendungsorientierte Einführung. 10. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Springer Verlag Berlin. 2003: 45-117, 417-479.

63 Goldberg SL, Di Mario C, Hall P et al.. Comparison of aggressive versus nonaggressive balloon dilatation for stent deployment on late loss and restenosis in native coronary arteries. Am J Cardiol. 1998; 81: 708-712.