

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Rolle des IVUS in der interventionellen
Therapieentscheidung am Beispiel der IVBT**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Katrin Weber
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. Matthias Pauschinger

2. Prof. Dr. Peter Schwimmbeck

3. Prof. Dr. Hüseyin Ince

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathologie und Pathophysiologie der kardiovaskulären Plaquebildung	1
1.3	Symptome und Diagnostik der kardiovaskulären Plaquebildung	3
1.4	Ansätze einer Therapie der koronaren Herzkrankheit	4
1.5	Entwicklung der Restenose und In-Stent-Restenose (ISR) nach PCI und Stenting	5
1.6	Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS)	7
1.7	Intravaskuläre Brachytherapie (IVBT)	15
2	Fragestellung	19
3	Methodik	20
3.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	20
3.2	Untersuchungsablauf mit Durchführung der IVUS-Untersuchung	21
3.3	Durchführung der intravaskulären Brachytherapie	28
3.4	Material, Geräte und Software	29
3.5	Statistik	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Basisdaten der Patienten	32
4.2	Charakterisierung und IVUS-Messwerte der IVBT-Gruppe	36
4.3	Charakterisierung der konventionell therapierten Gruppe	42
4.4	Follow-up der IVBT-Gruppe	44
4.5	Follow-up der konventionell therapierten Gruppe	52
4.6	Prädiktoren für das Auftreten einer In-Stent-Restenose aus dem IVUS	53
4.7	IVUS als Methode zur Differenzierung zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie	54
4.8	Auswahl der Patienten für die Millimeter-Auswertung / Offline-Gefäßbeurteilung durch IVUS-Messung	55
4.9	Korrelation von Millimeterauswertung / Offline-Auswertung und Online-Auswertung des Akut-IVUS	56
4.10	Korrelation von Millimeterauswertung / Offline-Auswertung und Online-Auswertung des Follow-up-IVUS	59

5	Diskussion	61
5.1	Resultate	61
5.2	IVUS- kontrollierte Intervention am Beispiel der IVBT	62
5.3	Online- und Offline-Analyse des IVUS am Beispiel der IVBT	66
5.4	IVUS kontrollierte Interventionen am Beispiel von Stentimplantationen (BMS/DES)	67
5.5	Einbettung von IVBT-Resultaten in IVBT-Studien	69
5.6	Intravaskuläre Brachytherapie (IVBT) versus medikamentenbeschichtete Stents (DES) in der Therapie von In-Stent-Restenosen (ISR)	72
5.7	Ausblick: Der medikamentenbeschichtete Ballon am Beispiel des paclitaxelbeschichtete Ballons in der Therapie von ISR	77
6	Zusammenfassung	78
7	Abkürzungsverzeichnis	80
8	Abbildungsverzeichnis	83
9	Tabellenverzeichnis	85
10	Danksagung	86
11	Literaturverzeichnis	87
12	Erklärung	103
13	Curriculum vitae	104

1 Grundlagen

1.1 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK), der akute Myokardinfarkt eingeschlossen, zählt zu den häufigsten Todesursachen bei Männern und ebenso bei Frauen sowohl in Deutschland als auch in den übrigen westlichen Industrienationen [1]. Bei der Genese der Atherosklerose wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Die Risikofaktoren lassen sich wie nachstehend einteilen: 1. unbeeinflussbare Risikofaktoren (familiäre Disposition, Lebensalter, männliches Geschlecht) 2. beeinflussbare Risikofaktoren (Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Nikotinabusus, metabolisches Syndrom: Stammfettsucht, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie in Zusammenhang mit arteriellem Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus) [2, 3]. Die Prävalenz für die KHK in Deutschland beträgt für 65- bis 74-jährige Männer 31,3 %, für Frauen der gleichen Altersklasse 17,5 %. Bei Männern über 75 Jahre liegt sie bei 41,3 %, bei Frauen bei 27,0 % [4]. Im Jahr 2006 war die chronische ischämische Herzkrankheit mit 9,5 % im Bereich der Todesursachen führend, darauf folgte der akute Myokardinfarkt mit 7,3 %. Zur dritthäufigsten Todesursache zählte mit 5,7 % die Herzinsuffizienz. Insgesamt starben 2006 148000 Menschen in Deutschland an ischämisch bedingten Herzkrankheiten. Diese Erkrankung erhält somit eindruckliche wirtschaftliche und gesundheitspolitische Bedeutung .

1.2 Pathologie und Pathophysiologie der kardiovaskulären Plaquebildung

Die KHK stellt eine Funktionsbeeinträchtigung des Herzens infolge einer Atherosklerose der Herzkranzgefäße dar, wobei die epikardialen und intramyokardialen Gefäße, die Koronarvenen und das aortale System betroffen sind. Sie ist gekennzeichnet durch Koronarinsuffizienz aufgrund einer Koronarstenose [5-7]. Die Atherosklerose ist eine chronische fortschreitende herdförmige Veränderung (Plaque) der Innenschicht (Intima) und der inneren Schichten der Media der Arterienwand. Zu den zugrunde liegenden Gefäßveränderungen, beginnend bereits im Kindes- und Jugendalter, zählen sogenannte „fatty streaks“. Dies sind Lipidablagerungen in Monozyten und Makrophagen (Schaumzellen) unter dem Endothel, welche sich im zeitlichen Verlauf zu einer fortschreitenden Atherosklerose bis zu einer instabilen Plaque, bestehend aus einem Lipidsee, der durch eine

fibröse Kappe vom Lumen getrennt wird, entwickeln kann [8]. Nach Stary et al. erfolgt eine Einteilung der Atherosklerose für die Koronargefäße in sechs Haupttypen:

Typ-1-Läsion (exzentrische Plaque): kleine Makrophagen von Lipiden und Schaumzellen an Prädiktionsstellen

Typ-2-Läsion (fatty streaks): Cholesterinplaques, bereits in der Pubertät bei 65 % der 12-14jährigen entstehend

Typ-3-Läsion (Präatherome): extrazelluläre Zunahme an Lipiden, bedeckt von Makrophagen, Schaumzellen, Cholesterin, Lysolecithine, Sphingomyeline

Typ-4-Läsion (Atherome): Vergrößerung der Intimaplaques mit Lipidansammlungen, Cholesterinkristallen und Zellnekrosen

Typ-5-Läsion: (a = fibro-lipöse, b = verkalkte, c = fibröse Plaque): Zunahme der Lipidablagerung, dadurch wird die kollagene Deckplatte dünner, diese Fibroatherome sind rupturgefährdet

Typ-6-Läsion (a = Erosionen, b = Hämatome, c = thrombotische Auflagerung): Plaques bei akutem Koronarsyndrom

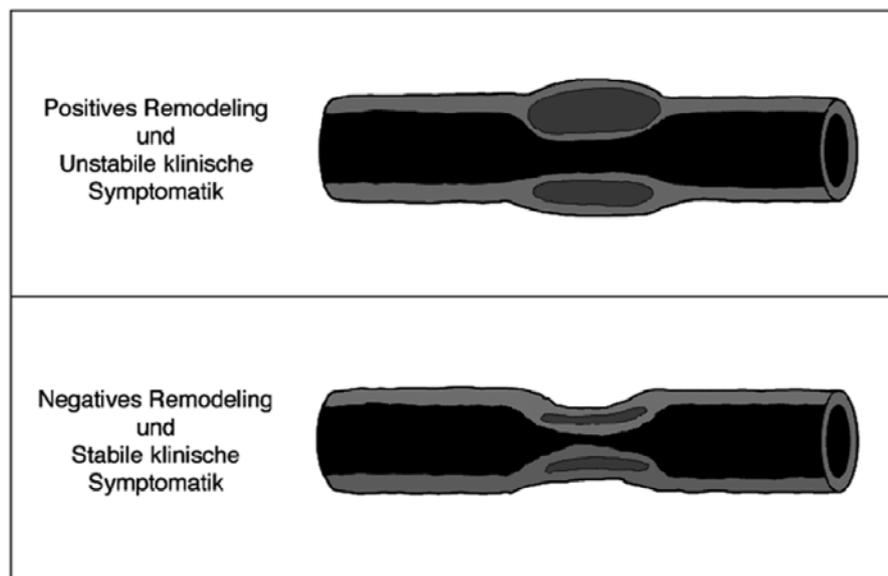


Abbildung 1.1: Darstellung des positiven und negativen Remodelings (Gefäßumbau), aus [9]. Frühes Plaque-Wachstum ist mit einer nach außen gerichteten Expansion der Arterienwand verbunden. Dieses so genannte positive „Remodeling“ (Gefäßwandumbau oder Glagov-Phänomen) hält den Innendurchmesser des erkrankten Gefäßes trotz eines Plaque-Wachstums offen.

Die Koronargefäße sind in den Anfängen der Atherosklerose einem Remodelingprozess (Abbildung 1.1) unterworfen. Dieser Prozess stellt die Kompensationsreaktion des Gefäßes auf eine atherosklerotische Plaquebildung in Form einer Ausdehnung der Gefäßfläche dar. Da dieses Phänomen erstmals von dem Pathologen Glagov beschrieben wurde, ist es seitdem als „Glagov-Effekt“ bekannt [10]. Unterscheidbar sind ein positives und ein

negatives Remodeling. Ein positives arterielles Remodeling wurde unter anderem von Hoffmann et al. untersucht [11]. In diesem Prozess besteht das Risiko der Entwicklung einer Überkompensation der Lumenfläche durch Entstehung von weichem und lipidhaltigem Material. In diesem Rahmen wird sowohl die Entstehung der instabilen Plaque als auch das akute Koronarsyndrom diskutiert. Ein negatives Remodeling zeichnet sich durch nicht ausreichendes Wachstum bzw. durch die Reduktion der Gefäßfläche aus, um die Zunahme der Plaque zu kompensieren. Diese Form des Remodelings wird in Zusammenhang mit stabiler Plaque und stabiler Angina pectoris gebracht. Aufgrund dieser Kompensationsmechanismen tritt keine Lumenstenosierung bis zu einer Plaquefläche von 40-50 Prozent der gesamten Gefäßfläche auf [12, 13].

1.3 Symptome und Diagnostik der kardiovaskulären Plaquebildung

Das Leitsymptom einer koronaren Herzerkrankung bildet in der Verlaufsform eine Angina pectoris (stabil/instabil) aus [5]. Sie wird durch thorakale/retrosternale Schmerzen (Brennen), die in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch ausstrahlen können, charakterisiert. Diese Merkmale werden zum Teil auch von einem Druck- bzw. Engegefühl in Zusammenhang mit Atemnot und einem Panikempfinden begleitet. Zudem berichten Patienten über Anzeichen von Kaltschweißigkeit und eventuell über Übelkeit und Erbrechen. Die Schmerzen können in Ruhe, aber nach einigen Angaben auch bei (physischer, psychischer) Belastung und Wetterschwankungen auftreten [14]. Bei der stabilen Angina pectoris ist der Beschwerdekomples oftmais für einige Minuten anhaltend. Von einer instabilen Angina pectoris wird gesprochen, wenn ein zunehmender Bedarf an antianginösen Medikamenten erforderlich wird; dann besteht ein akutes Infarktisiko.

Die Grundlage zur Diagnose einer Koronarinsuffizienz liegt in der Anamnese. Für die weiteren differentialdiagnostischen Entscheidungen zur Bestimmung einer KHK stehen nichtinvasive und invasive Untersuchungsverfahren bereit. Zu den nichtinvasiven Koronarscreeningmethoden zählen das Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG), ein Belastungs-EKG (Ergometrie) oder ein anderer nicht-invasiver Ischämienachweis (wie z. B. Stress-Echokardiographie, Szintigraphie oder Stress-MRT). Derzeitiger Goldstandard zum Nachweis bzw. Ausschluss von hämodynamischen relevanten Koronarstenosen stellt die Koronarangiographie als invasives Diagnostikum dar. Hierbei besteht die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention.

1.4 Ansätze einer Therapie der koronaren Herzkrankheit

Mit ihren Folgekrankheiten (Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Herzinfarkt mit Komplikationen und Tod) beeinträchtigt die manifeste koronare Herzkrankheit neben Lebensqualität auch die Lebenserwartung. Die Grundlage der Therapie der KHK besteht in der Aufhebung bzw. Einschränkung der bestehenden Risikofaktoren und Anpassung des Lebensstils. Die symptomatische Therapie kann medikamentös (mit Thrombozytenaggregationshemmern, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, β -Blockern sowie antianginöser Medikation), katheterinterventionell (PCI, Stenting) oder koronarchirurgisch (Bypass-Operationen) durchgeführt werden.

Zwischen PCI- und Stententwicklungen ist eine Überlappung festzustellen. Die „moderne“ Ballondilatation bzw. PCI (Perkutane koronare Intervention) an Koronararterien wurde u. a. von Grüntzig 1977 entwickelt. Die Erforschung von Gefäßstützen wurde von Dotter zu Beginn der 70er Jahre vorangetrieben [15]. Stentimplantationen der Koronararterien von Menschen wurden 1987 von Sigwart durchgeführt. Unter Koronarstents versteht man Gefäßstützen. Die aus Metall bestehenden Röhren oder netzartigen Geflechte werden mit Hilfe eines Herzkatheters in die Koronararterie zur Behandlung von Koronarokklusionen oder -stenosen eingeführt. Eine Unterscheidung der Stents kann nach Art der Positionierung in das Gefäßsystem (ballonexpandierend oder selbstexpandierend) getroffen werden. Eine weitere Einteilung der Koronarstents kann nach Bauart bzw. ausgewähltem Baumaterial sowie nach Röntgeneigenschaften, Stabilität, Flexibilität und der möglichen Überschichtung vorgenommen werden. In der Entwicklung bzw. bereits auf dem Markt erhältlich sind Stents, die mit speziellen Medikamenten beschichtet sind (z. B. Heparin, Sirolimus, antibiotischen bzw. zytostatischen Materialien). Dadurch sollen Folgekomplikationen wie Restenosen mit gefäßeinengender Hyperplasie der Muskelzellen verhindert werden [16]. Eine Stentimplantation erfolgt nicht nur in Notfallsituationen („Bailout-Stenting“), sondern auch bei nicht ausreichenden Resultaten nach PCI. Der Begriff „Routine-Stenting“ beschreibt eine Situation, in der die Stentimplantation bei Patienten ohne schwere Komplikationen routinemäßig bzw. systematisch nach der PCI vorgenommen wird. Daneben findet sich der Begriff „direktes Stenting“ (Stenting ohne vorherige Ballondilatation). Zudem kann man zwischen elektiven (geplant) bzw. notfallmäßigen (akutes myokardiales Ereignis) Verfahren differenzieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich heutzutage fast alle koronarvaskulären Interventionen mit Stentimplantationen durchführen lassen. Der Vorteil der

Stents gegenüber vielen anderen interventionellen Maßnahmen liegt in einem weiten Lumen unmittelbar nach dem Eingriff; daneben können sie Dissektionen und ein akutes Recoil der Gefäßwand verhindern bzw. reduzieren. Als Komplikationsrisiken gelten Wandperforationen, Stentthrombosierung mit folgendem Stentverschluss bzw. die späte In-Stent-Restenose.

1.5 Entwicklung der Restenose und In-Stent-Restenose (ISR) nach PCI und Stenting

Unmittelbar nach der Einführung der PCI wurde bemerkt, dass bei einer gewissen Anzahl von Patienten bald nach dieser interventionellen Methode sich das dilatierte Gefäß wieder verengte. Bis zu 40 % der Patienten entwickelten Restenosen, meist (95 % der Fälle) schon innerhalb von 6 Monaten [17]. Um einer Restenose vorzubeugen bzw. sie zu verhindern, konnten Verfahren wie mechanische Strategien, antithrombotische Medikation und insbesondere die Stentimplantation angewendet werden. Der Nutzen zeigte sich in der Aufhebung von Akutverschlüssen nach PCI und einer Optimierung der Gefäßdurchgängigkeit nach unzureichenden PCI-Ergebnissen. In folgenden Studien wurde das Thema der Restenose untersucht. In der BENESTENT-Studie von Serruys et al. und in der STRESS-Studie von Fischmann et al. wurden jeweils eine PCI-Gruppe und eine Stent-Gruppe gebildet. In der Stent-Gruppe ließ sich jeweils ein besseres Interventionsergebnis, eine geringere Anzahl an angiographisch darstellbaren Restenosierungen und ein besseres Ergebnis nach 6 Monaten als in der Dilatations-Gruppe liefern [18]. Obwohl die Restenose-Rate nach Stenting gegenüber der Ballon-Dilatation niedriger ist, bleibt die In-Stent-Restenose ein bedeutendes Problem in der interventionellen Kardiologie.

Der Entstehung der In-Stent-Restenose wird verschiedenen Mechanismen zugeschrieben. Eine Entstehungsform bezieht sich auf das negative Remodeling, wobei es hier zu Verminderung des Gefäßlumens kommt. Einige Studien wiesen nach, dass sich das verletzte Gewebe nach PCI oder Stenting zusammenzieht („elastic recoil“), weil die Hyaluronsäure durch kollagenes Bindegewebe in der extrazellulären Matrix ausgetauscht wird [19].

Andere Nachforschungen haben zu der Ansicht geführt, dass auch eine Verdickung der Adventitia mit einer Translokation der Fibroblasten zur Neointima zu einer Restenosierung beiträgt [20]. Diese Möglichkeit der Restenosierung wird vor allem in Gefäßen, die dilatiert wurden, ohne zusätzliche Implantation eines Stents vorgefunden. Dabei wird die

Dimension des „elastic recoils“ und des negativen Remodelings reduziert, aber die Intimahyperplasie tritt gehäuft auf [21].

Eine Einteilung der Restenosemerkmale wurden auf Grundlage von angiographischen Gliederungen vom National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) wie folgt formuliert:

- Verlust von mehr als 50 % des initialen Lumengewinns;
- ein Durchmesser von mehr als 50 % des Lumendiameters bei der Kontrollangiographie;
- Lumenabnahme bis auf Werte vor der PCI + 10 %;
- Veränderung von mehr als 0,72 mm im Zeitraum zwischen PCI und Follow-up.

Eine weitere Gliederungsform der ISR, welche mit Hilfe des IVUS verifiziert wurde, richtet sich nach der Lokalisation der Läsion in Beziehung zum Stent (Klassifikation nach Pattern): Pattern I: Läsionen < 10mm, IA: Lücke, IB: Rand, IC: fokal, ID: multifokal; Pattern II: Läsionen > 10mm; Pattern III: proliferativ; PatternIV: kompletter Verschluss [22].

Zur deskriptiven Beurteilung wird die Restenose im längsten analysierten Segment herangezogen, somit ist nicht die TLR (target lesion revascularisation = Revaskularisierung der ursprünglichen Zielstenose) sondern TVR (target vessel revascularisation = Revaskularisierung des Zielgefäßes) wichtig. Zum klinischen Verlauf wird die MACCE (major adverse cerebrovascular cardiac events: Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, TVR und Apoplex) zur Beurteilung herangezogen [23].

Nicht nur die PCI und die Stentimplantation beinhalten ein erhöhtes Risiko zur Bildung einer Restenose sondern auch die bekannten klassischen Risikofaktoren. Daneben erwähnenswert ist die Schwere der Läsion des Gefäßes, die Art der interventionellen Prozedur und der Verlauf nach dem Eingriff.

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von ISR gelten der Diabetes mellitus (gesteigerte Thrombozytenadhäsion und –aggregation sowie eine verstärkte Intimahyperplasie [24]) und langstreckige Stenosen. Bei erhöhter Stentlänge besteht eine größere Kontaktfläche der Arterie zum Metall, welche nachteilige Interaktionen wie die Intimahyperplasie mit sich bringen kann [25]; multiple überlappende Stents bewirken aufgrund der höheren Metaldichte eine ausgeprägtere Intimahyperplasie und induzieren ausgeprägte Dissektionen [26]. Auch kleine Gefäße (< 3,0 mm) stellen ein Risikomerkmal zur Bildung der ISR dar. Hier konnten intravaskuläre Ultraschall-Untersuchungen zeigen, dass die

Dicke der sich bildenden Neointima relativ konstant ist und dadurch in einem kleinen Gefäß das Lumen mehr einengt als in größeren Gefäßen [27, 28]. Ein wichtiger Risikofaktor der ISR ist der Lumendiameter nach der Intervention. Je größer der Lumendiameter, desto geringer ist das Risiko einer Restenose [26, 29-36].

Thromben, die bereits angiographisch sichtbar sind, weisen die Gefahr eines akuten Verschlusses durch weitere Thrombenbildung nach PCI auf [37]. Ferner sind aorto-coronare Bypässe (ACVB) nach Stenting gefährdet durch Thrombenbildung und höheres Restenose-Risiko, da die Atherosklerose an anderen Stellen des Gefäßes weiter fortschreitet.

1.6 Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS)

1.6.1 Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) - geschichtlicher Abriss

Die Entwicklung des ersten intravaskulären Ultraschallkatheters nahm in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts ihren Lauf. Aufgrund kaliberstarker IVUS-Katheter-Systeme war vorerst nur die Darstellung und Untersuchung der großen peripheren Gefäße möglich [38, 39]. In weiterführenden Entwicklungen der Ultraschall-Sonographie erfolgte die Miniaturisierung der Katheter, sodass sie zu Beginn der 90er Jahre in die experimentelle Kardiologie eingeführt wurden.

1.6.2 Physikalische Grundlagen des IVUS

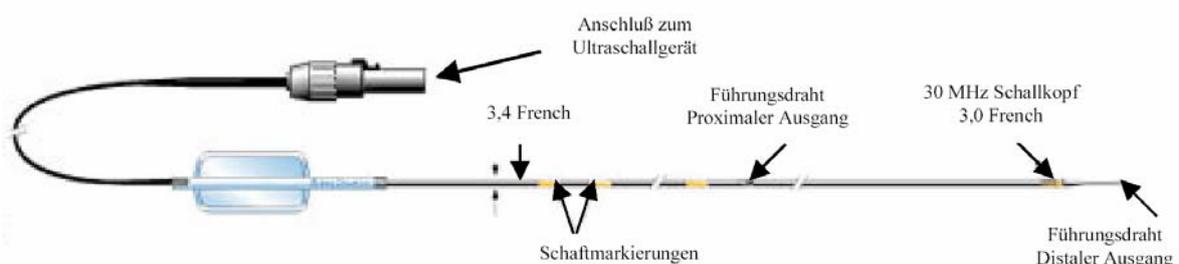


Abbildung 1.2: Schematischer Aufbau eines multi-element, phased-array IVUS-Kathetertyps (Visions-Five-64TM, 30 MHz, Endosonics, U.S.A.), aus [40].

Die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung ist in die Verfahrensgruppe der tomographischen bildgebenden Diagnostikmethoden einzuordnen. Hochfrequente Ultraschallwellen bis zu 20 MHz ermöglichen in vivo eine transmurale Abbildung der Gefäßwand. Über einen zentral liegenden Führungsdraht wird der Ultraschallkatheter, an dessen Spitze nebeneinander angeordnet piezoelektrische Kristalle liegen, die elektronisch nacheinander angesteuert werden, um Ultraschallwellen auszusenden und zu empfangen, in das

Koronargefäß eingeführt [41]. Die Kristalle werden rotierend elektronisch aktiviert und liefern somit das typische intravaskuläre Querschnittsbild. Für die Ultraschallkristalle, die zum intrakoronaren Ultraschall verwendet werden, kann eine mittlere Ultraschallgeschwindigkeit von 1500 m/s angenommen werden, siehe auch Abbildung 1.2. Die von den Ultraschallwellen erzeugte Bildqualität lässt sich durch 2 Faktoren beschreiben: zum einen durch die räumliche Bildauflösung in 2 Richtungen (axial, lateral) und zum anderen durch die Kontrastauflösung (Verteilung der Grauskala der reflektierten Signale) [42]. Zu den IVUS-Artefakten zählen ungleichmäßige Rotationsverzerrung resultierend aus einer natürlich gegebenen Arterienkrümmung, der Katheterform sowie Bewegungsartefakte. Erwähnenswert sind daneben Ringdown-Artefakte, welche helle Halos darstellen, die wiederum Reflexionen von niedrigerenergetischen Ultraschallwellen bilden. Ebenfalls wirkt der Blutfluß im Lumen des Gefäßes erschwerend auf die Unterscheidung zwischen Gewebe und Lumen. Dieser Effekt nimmt bei hohen Frequenzen (30 MHz) zu. Für die räumliche Orientierung sind für den Untersucher in der IVUS-Diagnostik als Interpretationshilfe Kennpunkte, wie z. B. Seitenäste, Kalkablagerungen bzw. Stentartefakte nutzbar. Man teilt die Kathetersysteme in mechanische und elektronische Systeme ein. Der Nachteil der elektronischen Systeme liegt derzeit an den größeren Katheterdiametern an der Spitze des Gerätes und unter Umständen an einem daraus folgenden ungleichmäßigeren Rückzug. Die Entscheidung zum Einsatz eines elektronischen Monorailsystems in der Klinik für Innere Medizin I am Campus Benjamin Franklin der Charité ergab sich aus der einfacheren Bedienbarkeit, den leichteren Vorschubmöglichkeiten in torquierten Gefäßen und vor allen Dingen wegen der Möglichkeit der digitalen online Datenverarbeitung. Die genutzten Ultraschallfrequenzen zur intravaskulären Bildgebung liegen im höheren Frequenzbereich (~20 MHz), da für die Qualität der Ultraschallaufzeichnung die Nahauflösung in den Gefäßen entscheidend ist und nicht die Eindringtiefe des Ultraschalls, wie z. B. bei der Abdomen-Sonographie oder der Echokardiographie. Die laterale Auflösung des bei uns verwendeten Kathetersystems liegt bei 250 µm. Der Schaftdurchmesser, kurz vor der Spitze des Katheters, besitzt einen Durchmesser von 3,5 F (1,2 mm). Es besteht eine Bildrate von 30 Bildern/Sekunde, die digital gespeichert werden.

1.6.3 IVUS in der Diagnostik der kardiovaskulären Plaquebildung

Der intrakoronare Ultraschall erlangt neben einer wissenschaftlichen eine klinische Bedeutung im Hinblick auf die direkte Betrachtung der Gefäßwand und damit für Untersuchungen von Plaqueentwicklung, bzw. um koronare Gefäßveränderungen optimaler zu

verstehen [42, 43]. Mit Hilfe der tomographischen Gefäßdarstellung des intravaskulären Ultraschalls besteht die Chance auf die Darstellung der koronaren Atherosklerose bei blandem Untersuchungsbefund der Koronarangiographie [44]. Angiographisch sind Plaqueablagerungen erst ab einer Lumeneinengung von 40 % zu erkennen [10, 19]. Die bessere Darstellung von Gefäßpathologien durch den IVUS ist aufgrund einer intravaskulären transmuralen Abbildung der Gefäßwände und eine damit verbundene Quantifizierung des Plaquegehaltes (Plaquemorphologie, Plaqueentstehung, Plaquevolumen) möglich [12, 45-48]. Nachfolgend werden Plaquetypen aufgelistet, sie durch den IVUS differenziert werden [49]:

- Weiche Plaque besteht hauptsächlich aus Gewebe mit geringer Echogenität. Sie beinhalten wenig Calcium, Kollagen oder Elastin. Eine solche Plaque korreliert mit einem hohen Lipidgehalt und kann außerdem Hämorrhagien und Thromben aufweisen.
- Fibröse Plaque stellt eine Zwischenstufe von Echogenität dar, sie repräsentiert die hauptarteriosklerotischen Veränderungen.
- Kalzifizierende Plaque wird als hochechogen gesehen, begleitet von einem akustischen Schatten. Sie beinhaltet den größten Calciumanteil.
- Mischplaque stellen ein Subtyp der genannten Plaqueunterscheidungen dar.

Wie bereits oben erwähnt besteht die Idee des IVUS zur Dokumentation des atherosklerotischen Wachstums unter anderem in den Messungen des Plaquevolumens in einem Segment einer atherosklerotisch veränderten Koronararterie. Daraus lässt sich hypothetisch ein klinisches kardiovaskuläres Risiko erschließen [50, 51]. Eine Studie, von Erbel et al. durchgeführt, konnte bestätigen, dass Patienten mit KHK oftmals angiographisch unauffällige Kranzarterien aufwiesen [52]. Erbel et al. kombinierte in dieser Studie die IVUS-Untersuchung mit intravasalem Doppler zur Bestimmung der koronaren Flussreserve. Hierbei wiesen nur 36 % der Patienten mit einem unauffälligen Koronarogramm einen wirklichen Normalbefund auf. Die übrigen Patienten besaßen eine eingeschränkte Flussreserve bzw. eine koronare Plaque oder beides. Das Aufzeigen beginnender Plaquebildungen bzw. nicht-stenotischer koronarer Plaqueansammlungen ist durchaus von klinischem Interesse und stellt ein Maß für die Genese zukünftiger kardialer Ereignisse, bzw. angiographisch nachweisbarer Koronarstenosen dar. In einer weiteren Studie von Ge et al. erfolgte ein Screening auf rupturierte Plaque [53]. Von insgesamt 144 Patienten, die als Probanden teilnahmen, konnte im IVUS bei 31 (22 %) der Patienten eine rupturierte Plaque aufgedeckt werden. Angiographisch wurde als Zeichen einer

rupturierten Plaque ein Intimaflap oder eine kontrastmittelgefüllte Exkavation nur bei 11 (35 %) der Patienten gesehen. Als Zusammenfassung scheinen nach dieser Studie Plaques instabil, wenn die echoarme Zone im Plaque größer als $4,2 \text{ mm}^2$ und die echoarme Zone-Plaque-Ratio größer als 38,5 sowie die fibröse Plaque kleiner als 0,7 mm ist. IVUS-Studien wiesen nach, dass recht große Plaqueansammlungen oft nicht zu einer signifikanten Lumenstenose führen und daher mit der Koronarangiographie oftmals als geringe Lumen-Irregularität zu erkennen sind [54]. Histologische und IVUS-Untersuchungen fanden eine enge Beziehung zwischen dem positiven Remodeling und der Entstehung eines akuten instabilen koronaren Syndroms [55-59].

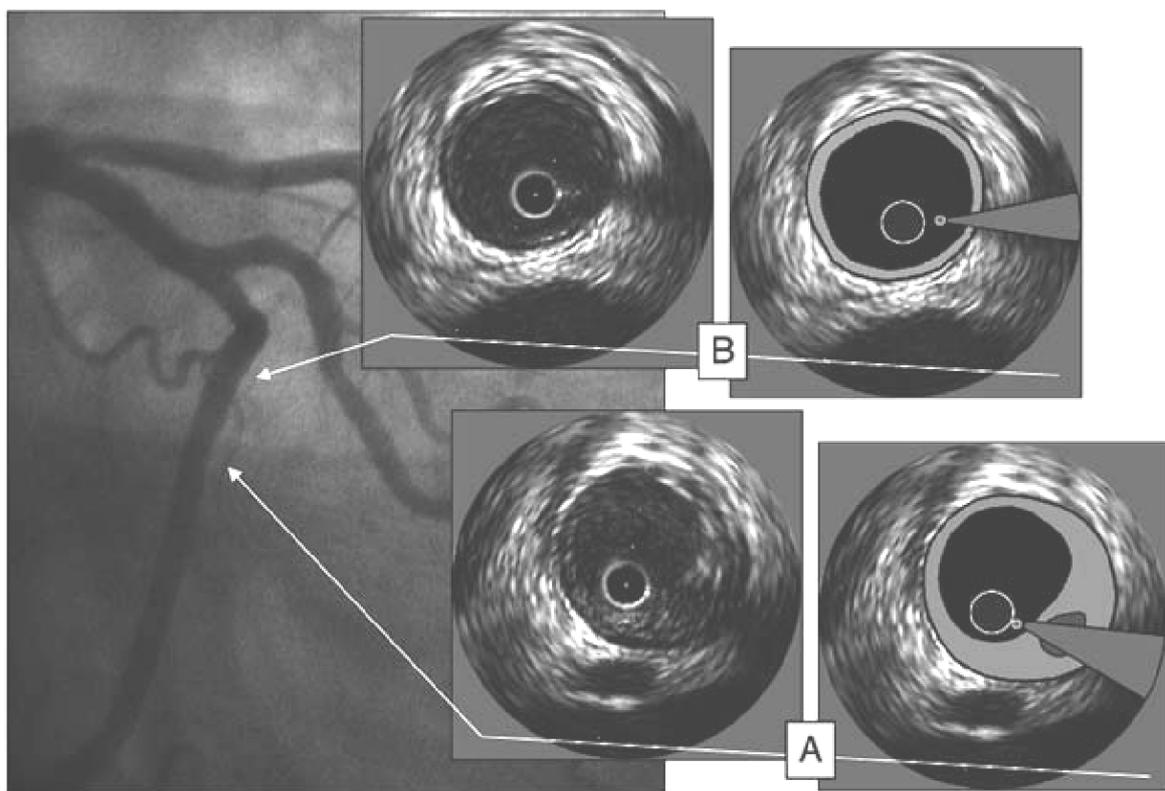


Abbildung 1.3 Vergleich zwischen Angiographie und IVUS, IVUS zeigt die Information der tomographischen Verfahren. Die Abbildung zeigt einen Hauptast einer LCX-Arterie mit minimaler Irregularität des Gefäßlumens. A: IVUS-Schnittbilder des Plaques, B: normales Gefäßsegment. Die jeweiligen Illustrationen zeigen den IVUS-Katheter im Zentrum, umgeben von Gefäßlumen und Gefäßwand, aus [9]

Bei der klinischen Diagnosenfindung wird der IVUS z. B. für die Erkennung der Hauptstammstenose angewandt. Der Hauptstamm ist angiographisch oft schwierig zu beurteilen, da z. B. Aortenklappenschatten, Kontrastmittelwolke, kurzer Hauptstamm, Bifurkationsartefakte oder Katheterartefakte die Güte der angiographischen Darstellung einschränken [60]. In einer Vielzahl von Studien stellen sich sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des IVUS im Vergleich zur angiographischen Darstellung der

atherosklerotischen Veränderung des Hauptstammes als höher dar [60-62]. Die IVUS-Untersuchung ist eine der Koronarangiographie komplementäre Methode, die in Fällen, in denen die angiographischen Befunde nicht mit der klinischen Symptomatik korrelieren sowie bei angiographisch nicht eindeutigen Ergebnissen zur Abklärung der zugrundeliegenden Pathologie der Herzkranzgefäße beitragen kann. Besonders bei stenotischen Veränderungen in der Region des linken Hauptstammes, Bifurkationen oder Gefäßabgängen ermöglicht der IVUS oftmals eine genauere Einschätzung der Gefäß- und Lumenverhältnisse als die Koronarangiographie, da diese aufgrund von Überlagerungen durch Gefäßäste oder durch den Führungskatheter oft problematisch ist [63-67]. Allerdings muss ebenso erwähnt werden, dass bisher keine randomisierten Studien existieren, die belegen, dass eine IVUS-gesteuerte Intervention ein besseres Outcome hätte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Querschnittsbilderdarstellung durch Verfahren wie den intravaskulären Ultraschall eine vorteilhafte Unterstützung bzw. eine ergänzende Methode zur koronaren Gefäßangiographie gegeben ist ([68], siehe Abbildung 1.3) Da diese als Silhouettenmethode nur die Konturdarstellung der Gefäße erzielt, wird durch sie eine Abbildung des Gefäßlumens und nicht der Gefäßwand dargestellt [10, 12, 45]. Durch die Möglichkeit der Querschnittsbilderdarstellung wurde vor allem das Verständnis für Plaqueentwicklung optimiert.

Gegenüber alleiniger Angiographie ergeben sich bei der IVUS-Untersuchung folgende Möglichkeiten und Vorteile:

- 360° Gefäßquerschnittsdarstellung,
- Beurteilung bzw. Darstellung von Lumen- und Gefäßwandmorphologie,
- quantitative und qualitative Beurteilung der Plaque,
- keine Überlagerungsartefakte (Gefäßabgänge, Hauptstamm, Bifurkationen),
- keine Verkürzungsartefakte,
- genaue Entfernungsangaben durch motorisierten Rückzug
- direkte Messungen von Flächen und Durchmessern [69].

Die Vorteile des IVUS liegen einerseits in der hohen Genauigkeit sowie der guten Reproduzierbarkeit der Messungen, andererseits bietet er sich durch die Möglichkeit, milde und angiographisch nicht darstellbare Makroangiopathie zu erkennen, als Methode zur Aufdeckung späterer koronarer Ereignisse an. Er ist somit einsetzbar für serielle (akut und Follow-up) bildgebende Untersuchungen und Analysen [42, 70].

1.6.4 Bedeutung des IVUS für Diagnostik und Therapie der In-Stent-Restenose (ISR)

Das Hauptproblem der vielgenutzten Gefäßstützen zur Therapie von Dissektionen oder Recoil nach Ballonangioplastie bzw. der Behandlung von Gefäßstenosen liegt in der sogenannten In-Stent-Restenose (ISR). Die gebräuchlichste Definition für die ISR bei IVUS-Untersuchungen lautet: Gefäßdiameterstenose oder Lumenverlust an der engsten Stelle von $> 50\%$ der Lumenfläche ([71], siehe Abbildung 1.4). Diese Gefäßregion muss nicht unbedingt zwingend an der initialen Stenosestelle liegen. In der Behandlung der chronischen Restenosierung sind der Katheterintervention Grenzen gesetzt. Bis auf die koronare Stentimplantation nach PCI konnte weder ein medikamentöses noch ein interventionelles Verfahren die Restenosierungsrate signifikant reduzieren [18].

IVUS-Studien konnten bestätigen, dass der Remodeling-Prozess ein heterogener Ablauf ist, welcher Arterien mit wenig Plaque nach außen und solche mit viel Plaque in das Lumen remodeln lässt [50, 72, 73]. Außerdem gelang es durch den zunehmenden Einsatz des intravaskulären Ultraschalls aufzuzeigen, dass 70 % des Lumenverlustes nach PCI durch ein Negativ-Remodeling entstehen kann, während die Lumenreduktion nach Stenteinsatz hauptsächlich ihre Genese in der Intimahyperproliferation findet [74]. Die Anwendung des intravaskulären Ultraschalls ermöglichte in mehreren Studien (CRUISE, OPTICUS, RESIST, AVID) die Beurteilung der Restenoserate [75-77] im Vergleich mit den Ergebnissen der Koronarangiographie.

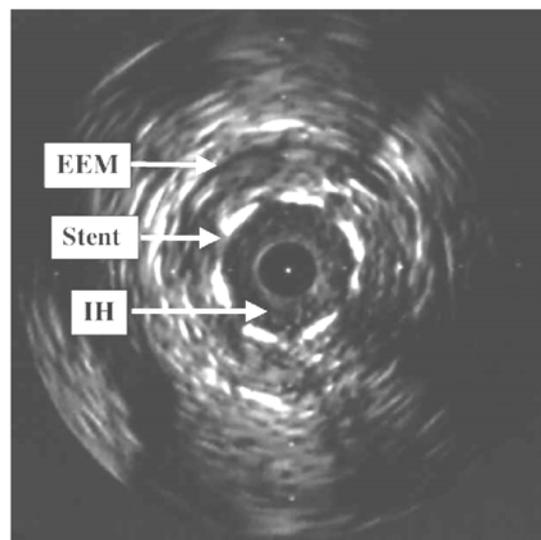


Abbildung 1.4: IVUS-Bild eines In-Stent-Restenose-Segments 6 Monate nach Stentimplantation. Daneben zeigen sich eine Stentunterentfaltung und Gewebeproliferation, welche eine Lumeneinengung erzeugt. EEM-externe elastische Membran, IH-Intimahyperplasie; aus [78].

Zu den Restenosemechanismen in Stentgebieten zählen die Intimahyperplasie, Plaqueprotrusion, unzureichende und angiographisch nicht sichtbare Stententfaltungen. Außerdem zeigte sich, dass zwischen angiographischen und IVUS-Untersuchungen Diskrepanzen in der Größenbestimmung von kleineren Koronargefäßen auftreten. Eine Begründung liegt darin, dass sich in der Angiographie die Gefäßgröße auf den Lumen-diameter als Referenzdiameter bezieht, wogegen sich im IVUS die Gefäßgröße über die Media/Plauegrenze definiert. Daher besteht angiographisch die Gefahr, dass Gefäße mit größerer Plauelast als kleinere Gefäße missinterpretiert werden können [78]. Außerdem ist es mit Hilfe von IVUS -Untersuchungen möglich, Gefäßschädigungen in Form von Kanten-Restenosen (*candy wrapper effect*) zu beschreiben, welche sich nach radioaktiver Bestrahlung oder Implantation von radioaktiven Stents und PCI bilden können [79, 80]. So entdeckten Alberti et al. als erste den ungewöhnlichen Effekt der Kanten - Restenose nach der Implantation von ^{32}P -radioaktiven Stents [79]. Subsumierend lässt sich feststellen, dass der perinterventionelle IVUS-Einsatz bei komplexen Stenosemorphologien mit erhöhtem Restenosierungsrisiko sinnvoll ist [81]. Somit erhält der IVUS seine Berechtigung, z. B. in der Auswahl von Ballon- und Stentgrößen, Normung von therapeutischen Verfahren sowie in der Beurteilung von unklaren Läsionen eingesetzt zu werden.

1.6.5 IVUS in der Diagnostik der Stentunterentfaltung als eine Spezialform der ISR

IVUS- Kriterien für eine optimale Stententfaltung
MUSIC-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - komplette Stentausbreitung über die gesamte Gefäßlänge - symmetrische Stentexpansion definiert durch $\min \text{LD}/\max \text{LD} \geq 0,7$ - In-Stent minimaler Lumendurchmesser $\geq 90\%$ zur Referenz, oder 100% vom Lumendurchmesser zum Referenzsegment mit dem geringstem Durchmesser, Lumendurchmesser vom proximalen Stentbeginn $\geq 90\%$ zum proximalen Referenzdurchmesser
RESIST-Studie: <ul style="list-style-type: none"> - In-Stent minimaler Lumendurchmesser $\geq 80\%$ zur Referenz

Tabelle 1.1: IVUS-Kriterien für eine optimale Stententfaltung, nach [78]

Aus der Literatur sind Stentimplantationen bekannt, die in der Beurteilung durch die Koronarangiographie als gelungen angesehen wurden, obwohl die entsprechenden Gefäßstützen nach IVUS-Untersuchungen nicht ausreichend expandiert waren. Als Folge solcher Fehurteile können Komplikationen wie Frühverschlüsse auftreten [82]. Eine Voraussetzung für eine Einschränkung der Restenosebildung besteht in der technisch optimalen

Stentimplantation. Einheitliche Kriterien für den Erfolg einer Stentimplantation gibt es nicht. Zu den Richtlinien einer möglichen Stentbeurteilung zählen z. B. die MUSIC-Kriterien (*Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries*), welche die meiste Zustimmung in der Anwendung fanden.

1.6.6 Bedeutung des IVUS im Rahmen von Koronarinterventionen

In der klinischen Routine findet die Diagnostik mittels IVUS einen festen Platz als Planungsinstrument von Eingriffen im Zusammenhang mit invasiven Koronarinterventionen. Das heißt, durch dieses Verfahren kann ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen beeinflusst werden (PCI-, DCA-Strategien, Brachytherapie). Zum anderen ist seine Verwendung zur Beurteilung und Verbildlichung von therapeutischen Maßnahmen oder zu Forschungszwecken (Evaluierung von Stents, Studien zur Plaqueprogression) indiziert [69]. Als ergänzendes bildgebenes Verfahren ist der intravaskuläre Ultraschall für die Bewertung von schwierigen Stenose Lokalisationen mit nachfolgender Flussbeeinträchtigung, arteriellen Remodelingprozessen in vivo, Plaquerupturen, Fissuren und Gefäßdehnungen nach PCI sowie für die Beurteilung der Restenosierung sowohl nach PCI als auch nach Stenting in der Kombination mit der Koronarangiographie geeignet. Denn hierbei ergeben sich Schwierigkeiten in der Bewertung für die Koronarangiographie, welche Herzkranzgefäße nur luminal durch Injektion von Kontrastmittel darstellen kann. Daneben gewinnt die intrakoronare Ultraschalluntersuchung zunehmende Bedeutung für die Beurteilung implantierter Koronarstents hinsichtlich des Nachweises einer Stentunterentfaltung bzw. In-Stent-Restenose durch Intimahyperplasie. Außerdem kann der intravaskuläre Ultraschall bei einem unauffälligen Angiogramm trotz eines bestehenden akuten Koronarsyndroms (Dissektionen, erhebliche Plaquelast, instabile bzw. rupturierte Plaque) und bei unklaren Angiographiebefunden (Gefäßbifurkationen, Ostien, Überlagerungen, exzentrischen Lumina, physischen anatomischen Veränderungen) Anwendung finden [83].

1.6.7 Komplikationen bei der Anwendung des IVUS

Die Gefäßtomographie muß in ihrer Anwendung zum einen ein geringes Untersuchungsrisiko und zum anderen eine hohe Messgenauigkeit aufweisen. Die IVUS-Untersuchung ist eine relative sichere Intervention. Als Komplikationsrisiken sind Gefäßspasmus (2,9 %), Intimaeinrisse, Dissektionen, Mikroembolien (je 0,3 %) und Myokardinfarkt (0,1 %) zu finden [62, 84]. Jedoch kristallisieren sich in Vergleichen des IVUS mit histologischen Untersuchungen morphologische Gesichtspunkte heraus. Diese

beziehen sich auf die Plaquezusammensetzung und korrekte Plaquecharakterisierung und sind mit methodischen Problemen verbunden, die sich beispielsweise aus der Position des Ultraschalls zum Objekt, der Krümmung des Katheters, und der Verstärkereinstellung am IVUS-Gerät ergeben.

1.6.8 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich der IVUS in interventionellen Verfahren bei komplexen Stenosequalitäten, für die Bewertung von In-Stent-Restenosen und die Beurteilung der Situation nach Stentimplantation als sehr nützlich erwiesen hat. Daraus ergibt sich, dass IVUS-Untersuchungen als weiterführende Beurteilungen von kardiovaskulären und antiatherosklerotischen Therapien etabliert wurden [85, 86].

1.7 Intravaskuläre Brachytherapie (IVBT)

1.7.1 Behandlung/Vorbeugung der ISR durch intrakoronare Brachytherapie

Die große Anzahl von Möglichkeiten einer Behandlung der ISR mit konventionellen Techniken in Form von katheterinterventionellen Therapien wie Ballondilatation (die ISR wird nach außen durch den Stent gedrückt und entlang des Stents oder Gefäßes verteilt), Hochfrequenzrotablation (die replifizierte Intima wird durch Rotablation direkt entfernt), direktionale koronare Atherektomie und Laserangioplastie konnte eine Restenosierung im Stent nicht ausreichend reduzieren. Nach perkutanen Interventionen reicht die Anzahl der Revaskularisierungen von 34 % bis zu über 80 % [22]. So zeigten materialabtragende Verfahren, wie die direktionale koronare Atherektomie (DCA) [87], Rotablation [88] oder die Laserablation [89] bei De-novo-Stenosen oder Restenosen, zwar bessere Langzeit-Ergebnisse als die PCI allein, jedoch bleiben die Restenoserraten noch relativ hoch, und es ergeben sich klinisch keine wesentlichen Vorteile [90]. Auch blieben verschiedene medikamentöse Strategien, wie die Anwendung von ACE-Hemmern, Phosphodiesterasehemmern, Calcium-Antagonisten, Gerinnungshemmern, Kortikosteroiden und Statinen ohne Einfluss auf die Restenoserrate [91-93]. Der Einsatz von Stents brachte wesentlich bessere Langzeit-Ergebnisse als alle anderen Verfahren. Leider bleibt die In-Stent-Restenose, meist verursacht durch eine Intimahyperplasie, welche sich zum einen durch ein frühzeitiges Wiedereindringen des Gewebes durch den Stent in das Lumen und zum anderen durch spätere reine Replikation entwickelt, eine der größten Aufgaben in der interventionellen Kardiologie, da sie in hohem Maße zu repetitiven Restenosen neigt

[94]. Die Brachytherapie konnte initial in tierexperimentellen Studien positive Effekte zur Unterdrückung der ISR zeigen [95]. Im Anschluss ergaben sich in klinischen placebo-kontrollierten Studien (Scripps-II, Gamma-1, WRIST, Long-WRIST, START, INHIBIT [96-99] gute Ergebnisse sowohl bei De-novo Stenose [100] als auch bei Restenosen durch Bestrahlung [101]. Neben Gamma-Strahlern (Yttrium 90-BETAMED oder indirekt über Strontium 90-START) finden Beta-Strahler (laut PREVENT und INHIBIT-Studie als Betaquelle Phosphor-32) eine Anwendung in der endovaskulären Brachytherapie und sind in ihrer klinischen Effektivität vergleichbar. Jedoch gelten Beta-Strahler wegen ihrer Korpuskularstrahlung hinsichtlich der Anforderungen des Strahlenschutzes als weniger problematisch und bedürfen lediglich einer Abschirmung der Weichstrahlung. In Dosisfindungsstudien (Studie von Waksman, BERT-Studie, EVEREST-Studie) wurde erkannt, dass die Intimaproliferation mit Dosiszunahme zwischen 14 und 16 Gy abnimmt [102].

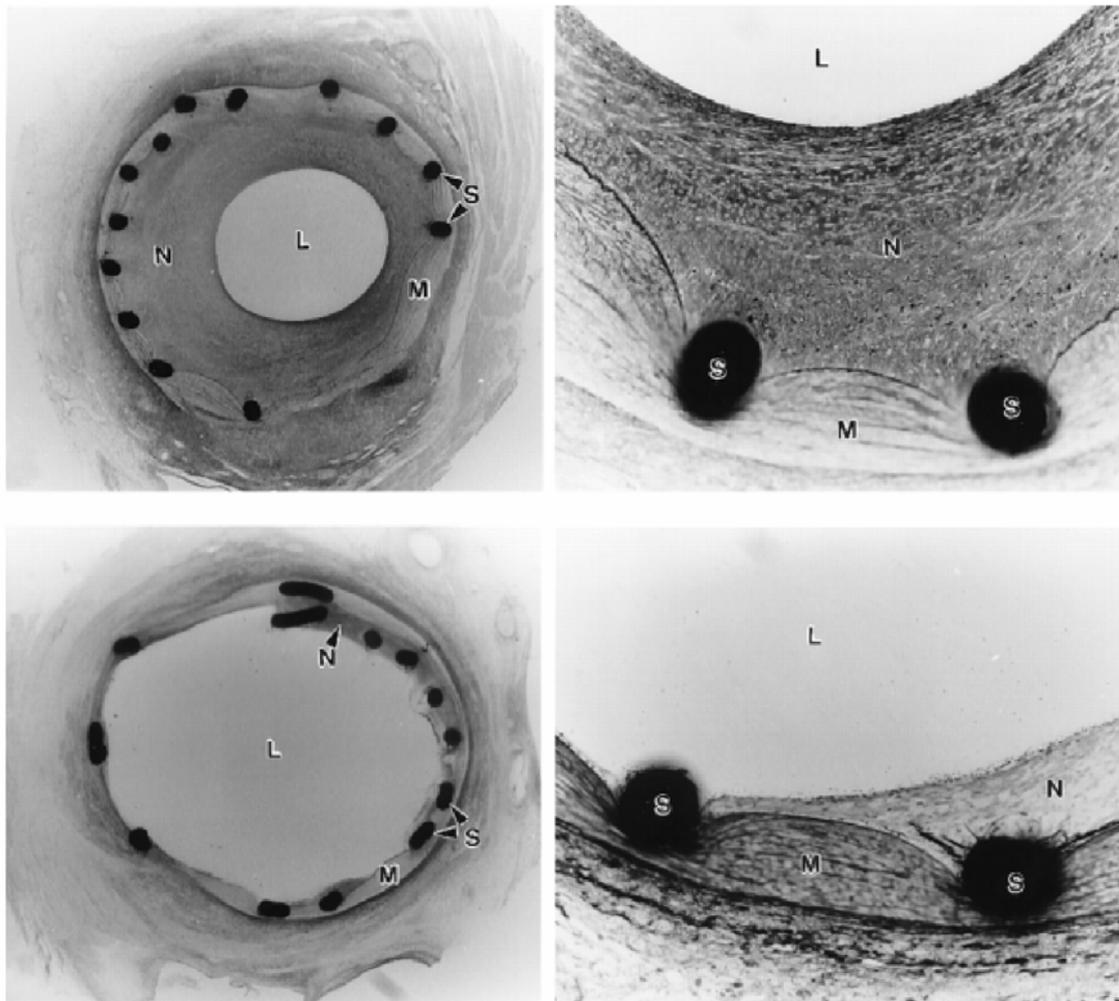


Abbildung 1.5: Querschnitt durch ein Koronargefäß. Intimaproliferation nach Stentimplantation (oben). Praktisch vollständig fehlende Proliferation nach endovaskulärer Brachytherapie (unten), L = Lumen, M = Media, N = Neointima, S = Stent; WMW 9/10/2002, aus [103].

Mit der intrakoronaren Brachytherapie wurde das Ziel verfolgt, die mit PCI erreichte Lumenvergrößerung durch Hinderung der Intimaproliferation nach koronarer Intervention zu erhalten und daneben Plaque-Formationen zu inhibieren, ohne den Gefäßaufbau zu zerstören [104, 105]. Daraus resultiert der Wirkmechanismus der intravaskulären Brachytherapie, welcher auf der proliferationshemmenden Eigenschaft ionisierender Strahlung bei Zellen beruht, die sich aktiv teilen [95]. Es folgt eine Suppression der Neointimabildung und eine Proliferationshemmung im Bereich der Adventitia mit konsekutiver Gefäßerweiterung im Sinne eines positiven Remodelings [106, 107], siehe auch Abbildung 1.5. Diese Effekte bieten dem sich eventuell noch teilweise proliferierenden Gewebe mehr Platz, so dass die Lumeneinengung aufgehalten und die Restenoserate niedriger wird [106, 108].

Der antiproliferative Erfolg der IVBT in der Therapie von In-Stent-Restenose kann demnach unter dem Begriff des *plaquemelting* zusammengefasst werden. Die Applikation der Strahlung erfolgt mit dem Herzkatheter durch vorübergehendes Implizieren einer gekapselten Strahlenquelle an der zu behandelnden Stelle der Koronararterien mittels „Afterloading“-Verfahrens. Nach der Radiatio werden zunächst die strahlenemittierenden Partikel und im Anschluss der Applikationskatheter aus dem Gefäß entfernt. Eine andere Applikationsmöglichkeit besteht in der Anwendung von radioaktiven Stents bzw. von Ballons, die mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllt sind [109]. Die Ergebnisse der Kurzzeit-Follow-ups waren signifikant besser als die jeder anderen Therapieform zuvor. Randomisierte placebo-kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestrahlung mit β - und γ -Strahlen die Inzidenz von Restenosen senkt [110-114].

1.7.2 Risiken und Komplikationen der Brachytherapie

Nach erfolgter IVBT tritt als eine unerwünschte Wirkung die koronararterielle Thrombose bzw. Stentthrombose in einem Zeitintervall von ca. 30-90 Tagen bei ca. 4-5 % der Patienten auf. Die multifaktoriellen Ursachen für die Genese von Thrombosen umfassen zum einen die verzögerte Einheilung und Endothelialisierung von Gefäßstützen sowie die fehlende Abheilung von Dissektionen an den Stentenden; zum anderen sind Plättchenrekrutierung, Fibrinablagerung, gestörte Vasomotion und Stentmalapposition als Ursachen zu erwähnen. Durch die Anwendung einer dualen aggregationshemmenden Therapie von mindestens einem Jahr kann Thrombogenität jedoch vermindert werden [115]. Als weitere Langzeitkomplikation der IVBT kann der Kanteneffekt (*candy wrapper-phenomen, edge effect*) angegeben werden, welcher primär in der BERT-Studie vermutet

wurde. Diese Stenosen, die an den bestrahlten Gefäßsegmenten angrenzender Gefäßabschnitte auftreten, werden verursacht durch ineffektive unterdosierte Bestrahlung und nicht vollständige Überlappung des Strahlenfeldes mit der zu behandelnden Läsion (*geographic miss*) mit eventuell erhöhter Intimaproliferation [103, 116]. Als weitere Folge werden Dissektionen erwähnt. Diese Einrisse der Intima können zu Einblutungen führen und Gefäßverschlüsse nach sich ziehen.

1.7.3 Aktuelle Methoden zur Vorbeugung der ISR

Die IVBT stellt eine recht aufwendige Therapieoption bei Stentrestenosierung dar. Sie erfordert eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern und Medizinphysikern. Dabei muss auf die Strahlenschutzverordnung, die Leitlinien der DGMP und die Empfehlung der Strahlenschutzkommission geachtet werden [117-119]. Aufgrund des hohen Aufwandes hinsichtlich des Materials und der erforderlichen Spezialisten sowie wegen der bestehenden Komplikationen und Risiken konnte sich die Brachytherapie in den Herzkatheterlaboren seit der Durchführung des hier vorgestellten Registers nicht durchsetzen. Sie spielt heutzutage in der Praxis keine Rolle und findet demzufolge keine Anwendung mehr. Insbesondere erfolgte in den letzten Jahren die Einführung und Weiterentwicklung medikamentenbeschichteter Stents (DES: drug eluting stents), mit denen das Problem der postinterventionellen Intimaproliferation deutlich risikoärmer und zugleich kosteneffizienter gelöst werden konnte. Medikamentenbeschichtete Koronarstents setzen lokal antiproliferative Substanzen frei, dadurch ist die Inzidenzrate von ISR um 50-75 % niedriger als bei unbeschichteten Stents. Diese massive Verringerung der ISR führt zu einer markanten Reduktion der Dringlichkeit einer erneuten Revaskularisierung.

Als Nachteil der DES findet sich die verzögerte Freigabe wachstumshemmender Medikamente an die Gefäßwand über mehrere Wochen mit Nachteil einer inhomogenen Medikamentenverteilung und damit verzögerten Endothelialisierung der Stentstreben. Eine neue Entwicklung ist das DEB-Verfahren (*drug eluting balloon*). Der DEB wirkt auf Basis der PACCOATH-Entwicklung und führt trotz kurzzeitiger Medikamentenapplikation zu einer längerfristigen Hemmung der Restenose unabhängig von der Stentgrundlage.

2 Fragestellung

Zusammenfassend ergibt sich aus den in Kapitel 1 dargestellten Ausführungen, dass in der Diagnostik von Stentstenosen Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen der Unterentfaltung von Stents und einer realen In-Stent-Restenose (Intimahyperplasie) bestehen. Diese beiden Befunde führen zu unterschiedlichen therapeutischen Lösungen, so dass es erstrebenswert ist, ein optimiertes Verfahren zur besseren Differenzierung zu entwickeln.

Das hier beschriebene Register über „Die Rolle des IVUS in der interventionellen Therapieentscheidung am Beispiel der IVBT“ wurde konzipiert, um einerseits zu prüfen, ob der IVUS bezüglich einer koronaren Intervention über die Koronarangiographie hinausgehende Informationen hinsichtlich der Differenzierung zwischen Intimahyperplasie und Stentunterentfaltung liefert. Damit soll diese Untersuchung einen Beitrag bei Patienten mit geplanter Brachytherapie dahingehend leisten, im Vorfeld zu klären, ob nicht doch nur eine Stentunterentfaltung besteht und mit welcher Häufigkeit dies der Fall ist. So kann ermöglicht werden, einen adäquaten Behandlungspfad einzuschlagen; andererseits sollte der therapeutische Effekt einer IVBT-Intervention in Bezug auf eine Restenosierung überprüft werden. Der Beobachtungszeitraum betrug sechs Monate.

Aus diesen Überlegungen heraus ergaben sich folgende Fragen, zu deren Beantwortung die Arbeit beitragen soll:

1. Verbessert der IVUS im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie die Therapieentscheidung bezüglich der IVBT-Intervention, differenziert der IVUS insbesondere besser zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie?
2. Lässt sich bereits durch einen direkt im Anschluß an die IVBT durchgeführten IVUS ein therapeutischer Erfolg dokumentieren?
3. Ist der Online-Einsatz des IVUS bei der Akut-Intervention sicher und hilfreich für die Therapie?
4. Sind die online erhobenen Daten valide im Vergleich zur aufwendigen Offline-Auswertung?

3 Methodik

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das hier vorgestellte prospektive Register wurde am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin durchgeführt.

Die Möglichkeit zur Aufnahme in diese Untersuchung war bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine In-Stent-Restenose gegeben. Nach einem Aufklärungsgespräch sowie bei Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Untersuchungsprozedur, Verwendung der erhobenen Daten zur standardisierten Datenerfassung und entsprechenden statistischen Auswertung wurden die Patienten der geplanten Intervention zugeführt. Berücksichtigt wurden Patienten, die nachstehende Einschlusskriterien erfüllten:

- Eignung zu einer Revaskularisierung in Form von PCI mit anschließender IVBT,
- Koronarangiographienachweis einer relevanten In-Stent-Restenose ($> 70\%$ Durchmesserstenose nach visueller Einschätzung des Untersuchers) einer Koronararterie,
- Eignung des Zielgefäßes für eine Reintervention.

Allgemeine Ausschlusskriterien für die intravaskuläre Brachytherapie waren folgende:

- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 8 Wochen,
- Bestehen einer Schwangerschaft,
- Alter < 18 Jahre,
- Gründe, die eine Nachkontrolle in Form von IVUS, Koronarangiographie schwierig oder unwahrscheinlich gestalten,
- akuter Myokardinfarkt < 14 Tage vor Aufnahme in dieses Register,
- Allergien gegen Heparin und/oder Ticlopidin, Azetylsalizylsäure,
- Bestehen einer Gerinnungsstörung,
- fehlende Einverständniserklärung des Patienten,
- schwere koronare Dreifäßerkrankung mit Notwendigkeit zur Bypass-Operation,
- immunsuppressive Medikation oder Zustand nach Organtransplantation,
- HIV-Infektion.

Zu den spezielle Ausschlusskriterien für die IVBT zählten:

- durch den IVUS diagnostizierte Stentunterentfaltung,

- ein zu kleines Gefäß ($< 1,5$ mm) für die geplante IVBT-Intervention (Gefäß zu klein für IVBT-Katheter),
- durch den IVUS neu entdeckte koronare Herzerkrankung, z. B. koronare Dreigefäß-erkrankung, massive Plaqueausdehnung, daher Durchführung anderer Intervention, z. B. ACVB,
- technische Schwierigkeiten (Abgänge zu steil, Gefäß zu klein, unpassierbare Gefäß-anteile),
- Lumendiameter des Gefäßes kleiner als 2,5 mm,
- stark kurviger Koronargefäßverlauf (> 120 %),
- Hauptstammstenose,

Letztendlich erfolgte der endgültige Einschluß der Patienten im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung, nachdem das Gefäß per IVUS untersucht wurde und das Vorliegen der erforderlichen Kriterien bestätigt wurde.

3.2 Untersuchungsablauf mit Durchführung der IVUS-Untersuchung

Nach Vervollständigung der diagnostischen Koronarangiographie und Vorbereitung der Untersuchungsmaterialien injizierte der Untersucher dem Patienten 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar, um eine Weitstellung der Koronararterien zu erreichen. Damit sollte einer Vasospastik als Folge der Einführung des IVUS-Katheters vorgebeugt werden. Unter Durchleuchtungskontrolle sowie nach Abgleich des IVUS-Katheter-Nahfeldes, in der ascendierenden Aorta oder im Koronarostium, um Artefakte zu minimieren, wurde der Five-64-Ivus-Katheter über die In-Stent-Restenose hinweg in die Peripherie, d. h. in das distale Referenzsegment platziert. Im Anschluss erfolgte die Einspannung des Katheters in ein batteriebetriebenes Rückzuggerät. Mit einer Geschwindigkeit von 1,0 mm/Sekunde wurde der Katheter ebenfalls unter Durchleuchtungs- und EKG-Kontrolle (stumme Ischämiegefahr) kontinuierlich proximal bis in den Führungskatheter zurückgezogen. Der IVUS-Katheter erzeugt während des Rückzuges 10 Querschnittsbilder/Sekunde, zeitgleich zum Rückzug wurde eine longitudinale Gefäßrekonstruktion aus den akquirierten Ultraschallquerschnittsbildern vorgenommen und am Monitor dargestellt. In einem Rückzug konnten 600 Bilder digital gespeichert werden. Vereinzelt waren bei längeren Läsionen entsprechend zwei Rückzüge nötig. Die Bildspeicherung während der gesamten intrakoronaren IVUS-Bildgebung wurde in doppelter Form festgehalten: sowohl digital auf der Festplatte der IVUS-Maschine als auch in einer S-VHS-Videodokumentation.

Für die ausgeschlossene Patientengruppe war die Intervention nach dem ersten IVUS und der therapeutischen PCI beendet. Daran schloss sich die übliche Behandlung an. Die Patienten, die der Intervention mit der intravaskulären Brachytherapie zugeordnet wurden, erhielten eine oder mehreren PCIs, gegebenenfalls auch mit einer zusätzlichen Stent-implantation. Daran schloss sich nachfolgend eine IVUS-Untersuchung zur Kontrolle an. Sofern der IVUS ein optimales Resultat zeigte, wurde die intravaskuläre Bestrahlung vorgenommen, andernfalls wurden weitere IVUS-kontrollierte Dilatationen durchgeführt.

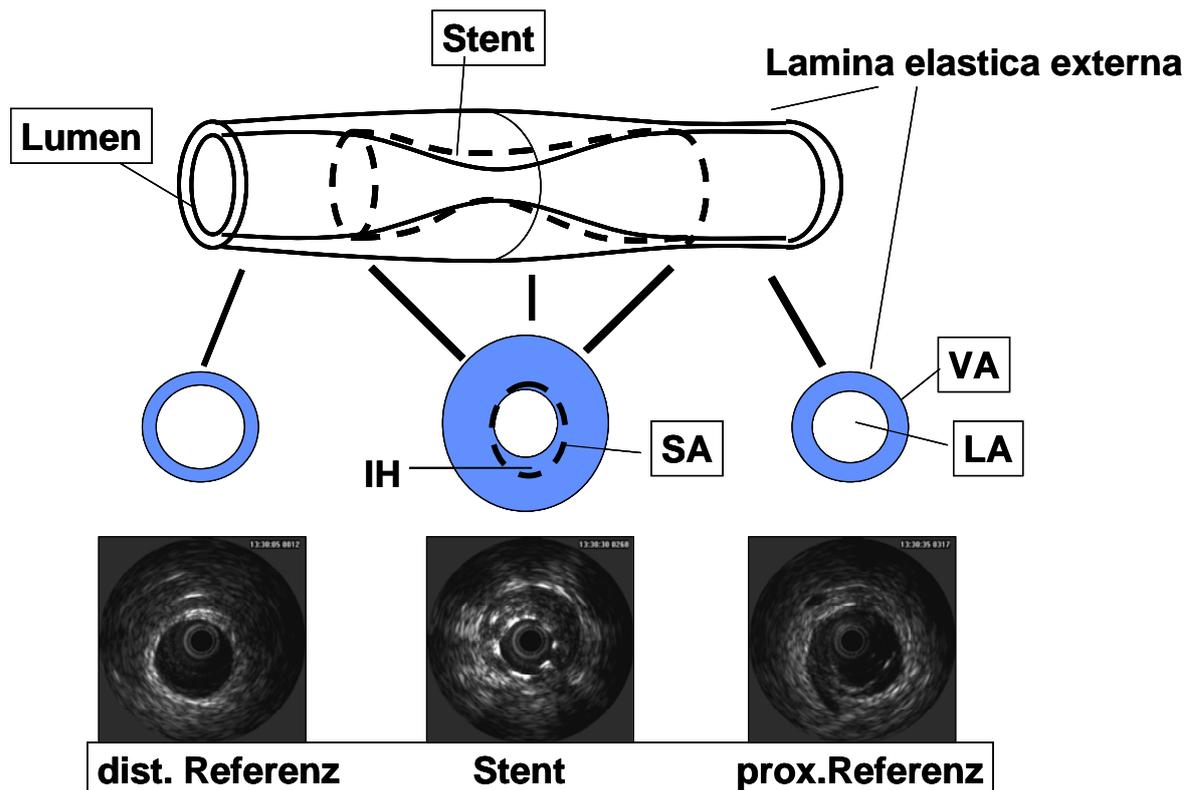


Abbildung 3.1: Die Parameter Lumendiameter / Lumenfläche, Gefäßdiameter / Gefäßfläche sind jeweils im In-Stent-Stenosebereich, am Stenteingang/Stentausgang, im proximalen und distalen Referenzsegment gemessen worden. SA-Stentfläche, VA-Gesamtgefäßfläche, LA-Lumenfläche, IH-Intimahyperplasie [69]

Dem Untersucher war es überlassen, bei beiden Gruppen die Gefäßläsion mit Ballons seiner Wahl beliebig oft zu dilatieren, bis ein angiographisch gutes Ergebnis erreicht wurde. In der IVBT- Gruppe wurde das Ergebnis mit dem IVUS kontrolliert. Neben der Ausmessung der engsten Stelle sowie der distalen und proximalen Referenz, wurden die Diameter der distalen und proximalen Stentabschnitte vermessen, um die Übergänge des Stents in die Referenzsegmente und die Kongruenz der Stentausdehnung zu bestimmen (siehe Abbildung 3.1).

Im Rahmen des hier angelegten Registers war es vorgesehen, dass die Patienten nach einem Zeitraum von 6 Monaten zur invasiven Kontrolle einbestellt wurden. Bei der

Gruppe der ausgeschlossenen Patienten wurde lediglich eine Angiographie und bei Bedarf eine PCI durchgeführt. Die interventionelle Gruppe erhielt daneben zusätzlich eine IVUS-Kontrolluntersuchung. Die IVUS-Untersuchung führten wir nach dem unten beschriebenen Protokoll durch. Die Abbildung 3.2 stellt den Untersuchungsablauf zur besseren Übersicht graphisch dar.

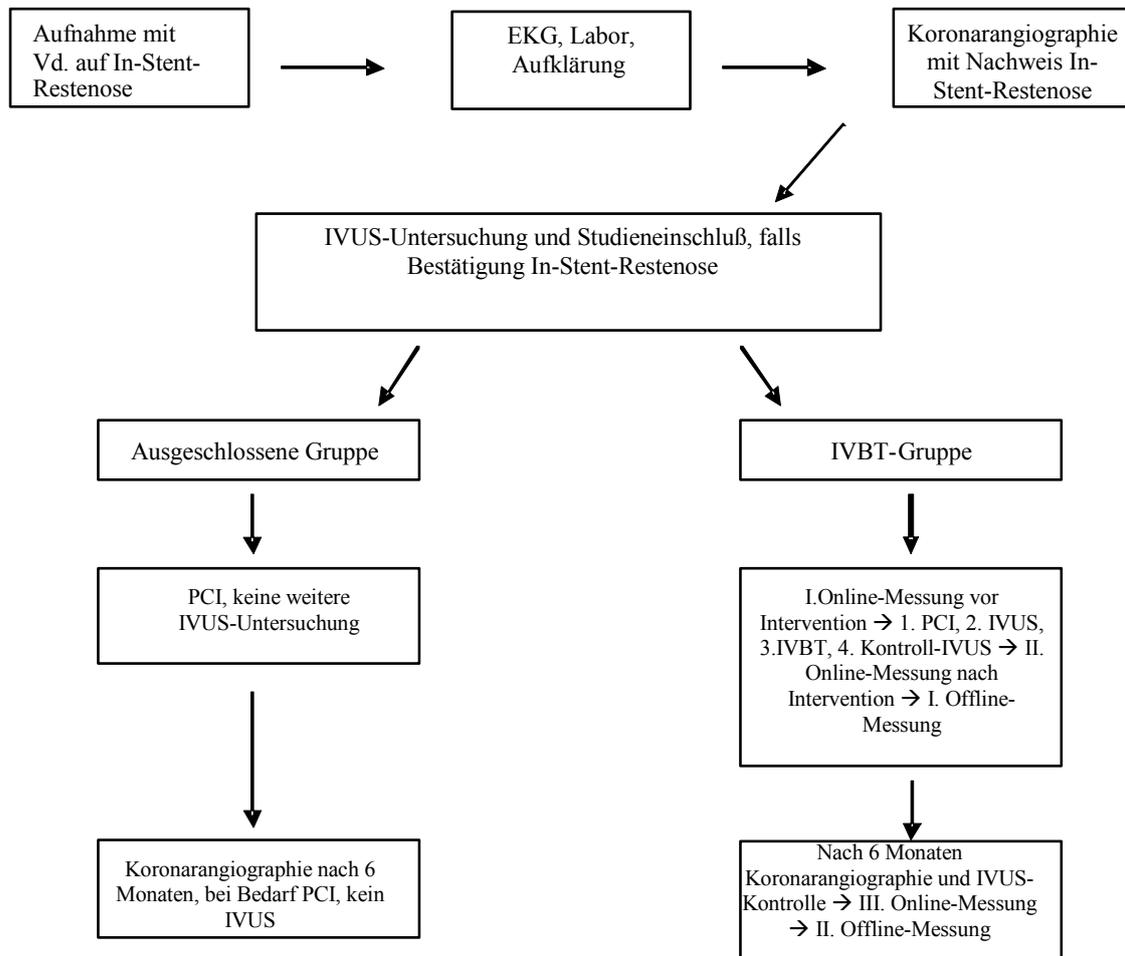


Abbildung 3.2: Untersuchungsablauf

Von dem Gesamtkollektiv der Patienten wurden sowohl nach der Akut-Intervention als auch nach dem Kontroll-IVUS die auf SVHS-Video gespeicherten IVUS-Filme offline ausgewertet. Die Offline-Auswertung des IVUS wird im dem Kapitel 3.2.2. und die Durchführung der IVBT wird im Kapitel 3.3 besprochen.

3.2.1 Durchführung der Online-Messung des IVUS

Die Online-Auswertung erfolgte am Gerät aus den Bildern, die im Zwischenspeicher der Festplatte gesichert waren. Für die Auswertung wurden enddiastolische Bilder verwandt. Vorerst wurde der engste Durchmesser in der Stenoseläsion visuell bestimmt.

Danach wurde die distale Referenz festgelegt. Dieser Gefäßabschnitt weist die größte Lumenfläche in einer Region bis zu 10mm distal der In-Stent-Restenose auf. Als proximale Referenz definieren wir die Region mit der größten Lumenfläche bis zu 10mm proximal der Stenoselesion.

Nachdem die Online-Ausmessung des proximalen Referenzsegmentes abgeschlossen war, wurde die PCI durchgeführt. Dem schloss sich ein IVUS-Katheterrückzug an. Danach erfolgte die IVBT mit erneutem IVUS-Katheterrückzug und Vermessung der Lumen- und Gesamtdiameter im untersuchten Stentbereich.

Für die Online-Auswertung des IVUS wurde zunächst die Fläche vom Lumen, von der Intimahyperplasie, vom Stent sowie vom Gesamtgefäß bestimmt. Aus diesen Parametern errechnete der PC die Plaquelast, die relative Plaquelast und den Neointimagehalt. Im Anschluss maßen wir den minimalen und den maximalen Durchmesser von Lumen und Gesamtgefäß aus.

3.2.2 Durchführung der Offline-Messung des IVUS

Mit der im Kapitel 3.2.1 aufgezeigten Online-Auswertung mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls besteht die Möglichkeit zur schnellen Diagnostik sowie zur Interventionssteuerung und -planung, um einen raschen Überblick über die Morphologie des Gefäßes (Lumen- und Gefäßgrößenverhältnisse, atherosklerotische Plaque des Gefäßes, Dissektionen, Thrombenbildung) zu erhalten.

Die exakte Offline-Auswertung ist dagegen angezeigt zur genauen Beurteilung des Gefäßes, für Evaluationen der Plaqueprogression oder -regression sowie für die Analyse von Restenosen. Bei diesen Bestimmungen werden die Ultraschallbilder des Koronar-gefäßsegmentes Millimeter für Millimeter vermessen. Wegen des hohen Zeitaufwandes und der Erfordernis eines eingearbeiteten Untersuchers erfolgt die Offline-Auswertung vom aufgezeichneten Video am PC.

In dieser Arbeit wurde versucht, bei allen Patienten einen IVUS nach Akut-PCI, nach IVBT und zur Kontroll-Untersuchung nach 6 Monaten durchzuführen. Alle geeigneten Videos für eine Offline-Auswertung wurden ausgewertet. Als Voraussetzung für die Analysen galt Folgendes:

- Vorhandensein von qualitativ geeignetem Bildmaterial,
- keine weiteren nicht IVUS-kontrollierten Dilatationen nach Akut-PCI und/oder IVBT,

- keine weiteren Maßnahmen zur Behandlung der In-Stent-Restenose-Läsion zwischen Akut-PCI und IVBT sowie der Kontrolluntersuchung.

Waren die genannten Grundvoraussetzungen nicht erfüllt, so musste auf eine Offline-Auswertung der entsprechenden Videos verzichtet werden.

Im Folgenden wird der Untersuchungsgang der Offline-Auswertung des IVUS geschildert: Die auf S-VHS-Video gespeicherten Aufnahmen der IVUS-Rückzüge wurden in einem handelsüblichen S-VHS-Videorecorder Millimeter für Millimeter gemustert. Bei den ersten Untersuchungen nach PCI wurde die In-Stent-Restenose-Läsion lokalisiert und jeweils distal und proximal ein Referenzsegment von zehn Millimeter Länge festgelegt. Als Referenzsegment wurde jenes Gefäßsegment gewählt, das an die Restenose anschließt, die größte Lumenweite und möglichst geringe atherosklerotische Veränderungen aufweist. Für die Untersuchungen nach IVBT wurden als Referenzsegment entsprechend zehn Millimeter distal und proximal des Stents gewählt, so dass dasselbe Gefäßsegment einmal nach PCI und einmal nach anschließender IVBT vermessen werden konnte. Nachdem das zu untersuchende Segment festgelegt war, wurde jedem Millimeter des Gefäßes ein repräsentatives systolisches Querschnittsbild zugeordnet. Da der IVUS-Katheter mit exakt 1 mm/Sek. Geschwindigkeit gezogen wurde und bei der Aufzeichnung eine Stoppuhr in der IVUS-Maschine lief, entspricht eine Sekunde Rückzug genau einem Millimeter Strecke.

Nachdem für den ersten Rückzug nach PCI die Bilder für die Untersuchung festgelegt waren, wurden die korrespondierenden „Scheibchen“ des Rückzuges nach IVBT geplant. Damit standen dieselben Gefäßabschnitte für jedes Millimetersegment der im Vorfeld bestimmten Abschnitte der Vermessung bereit. Für die Untersuchung zulässig waren Bilder in der End-Systole des Herzzyklus, da hier das epikardial gelegene Gefäß durch die Pulswelle maximal weit gestellt war. Nach der Normierung der zu messenden Bilder kam es zur Digitalisierung mit einem „frame grabber“. Gespeichert wurde die Messung auf einem handelsüblichen PC. Als nächstes wurden die im Raw-Format gespeicherten Daten von dem IVUS-Auswertungsprogramm geöffnet. Mit diesem Programm wurden im Einzelbildverfahren die Lumen- und Gefäßquerschnittsflächen (LA, VA) planimetriert. Daraus wurde die Plaquefläche ($PA = VA - LA$), die relative Plaquelast ($rel.PL = (VA - LA) / VA \times 100$) sowie die minimalen, maximalen und mittleren Diameter der Lumen-, Gefäß- und Plaquefläche (LD, VD und PD; jeweils min., max. und *mean*) errechnet. Eine Berechnung der Exzentrizität des Lumens und der Plaque war gleichfalls

möglich. Ebenso wurde die Analyse einer eventuellen Kalzifikation durchgeführt. Sowohl das analysierte Bild als auch die berechneten und gemessenen Daten von jedem Querschnittsbild wurden in eine Word-Datei eingefügt. Visuell wurden in jedem Bild das Bestehen eines Thrombus, einer Dissektion und die Charakterisierung der Plaque geprüft und dokumentiert.

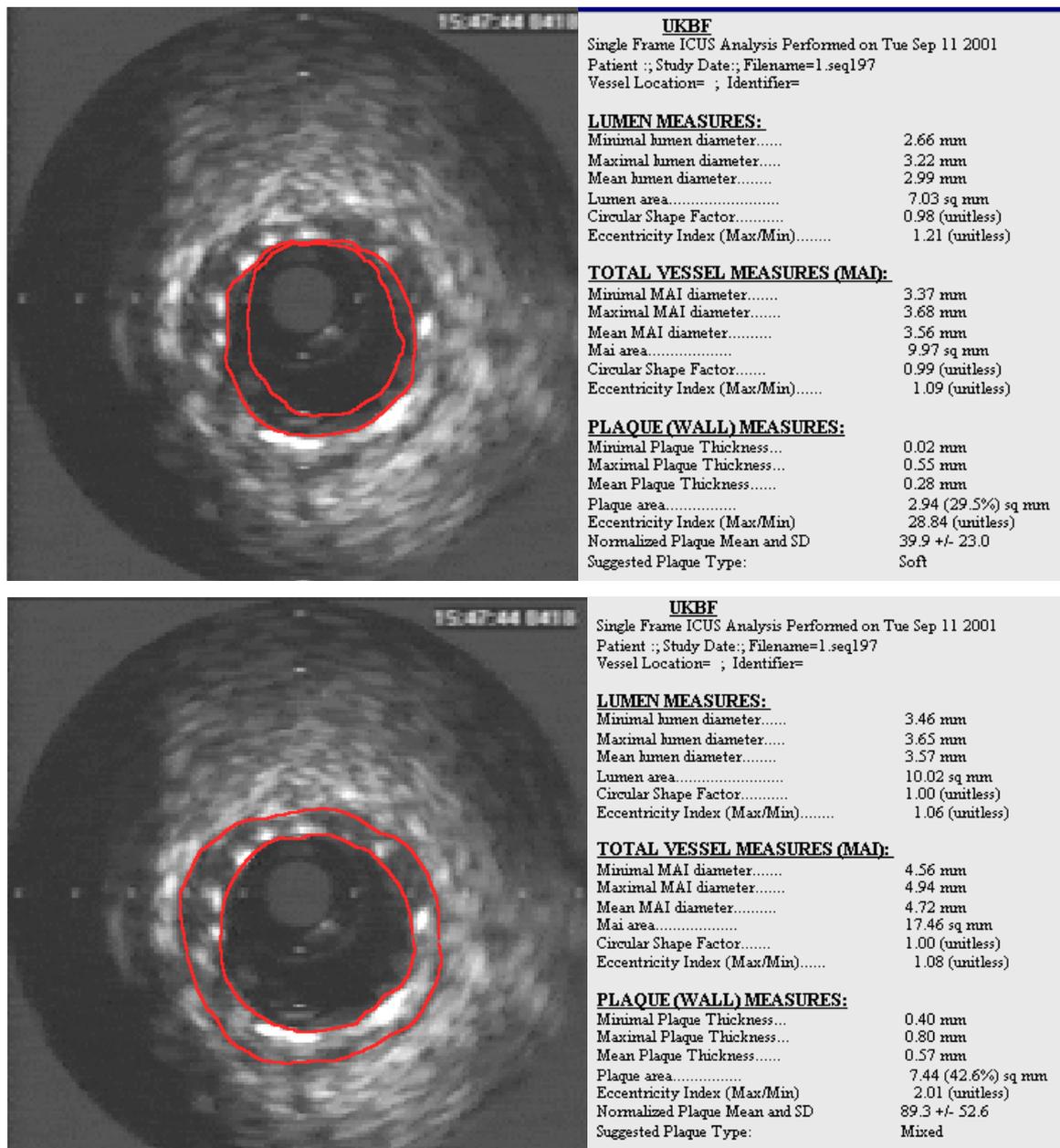


Abbildung 3.3: Beispiele für die Offline-Auswertung des IVUS

Die Abbildung 3.3 zeigt linksseitig das vermessene Bild und rechtsseitig die aufgliederten Messdaten sowie die berechneten Werte im Report. Um eine vollständige Charakterisierung des Gefäßsegmentes mit der In-Stent-Restenose zu ermöglichen, musste die Darstellung in zwei Bildetappen durchgeführt werden. Im ersten Bild der Abbildung

entspricht die innere Linie der planimetrierten Lumenfläche ohne Intimahyperplasie, die äußere Linie der gesamten Lumenfläche inklusive der Neointima (die Gefäßmaße werden vom Programm mit MAI = Media-Adventitia-Interface, nicht, wie oben angegeben, mit VA bzw. VD abgekürzt). Zwischen der Linie liegt die Intimahyperplasie, deren Fläche vom PC berechnet wird. In der unteren Darstellung stellt die innere Linie die gesamte Lumenfläche und die äußere Linie die Gefäßaußengrenze mit Einbeziehung des Stents dar. Alle gesammelten Parameter wurden in eine Datenbank überführt und standen der statistischen Auswertung zur Verfügung.

3.2.3 Qualitative Beschreibung durch den IVUS

Qualitativ ist mit dem IVUS eine Beschreibung der folgenden Gegebenheiten ermöglicht: Struktur, Plaque, Kalzifikation, Thrombus, Dissektion, Intimahyperplasie bzw. Stentunterentfaltung.

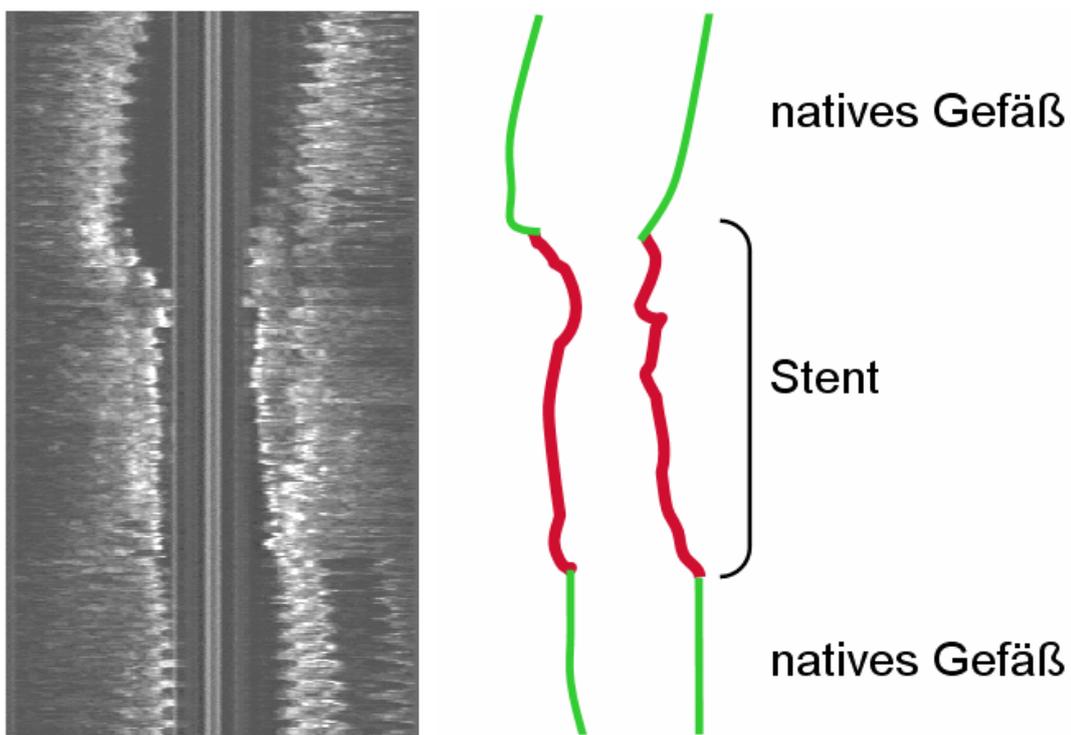


Abbildung 3.4: L-Mode: Suboptimale Stententfaltung – IVUS-Längskonstruktion

Sowohl die Neointimabildung als auch die Stentunterentfaltung stellen in dieser Arbeit die Hauptuntersuchungspunkte dar. Die Intimahyperplasie wird in verschiedenen IVUS-geführten Studien als hauptsächlicher Mechanismus der In-Stent-Restenose nach erfolgter Stentimplantation angesehen [120, 121]. Neointimales Wachstum wird, wenn vorhanden im gesamten Stent vorgefunden. Beide Phänomene (Intimahyperplasie und Stentunterentfaltung) können sowohl im L-Mode als auch im B-Mode des IVUS ab-

gebildet werden. In der Abbildung 3.4 findet sich eine durch IVUS dargestellte Stentunterentfaltung im L-Mode.

3.2.4 Quantitative Beschreibung durch den IVUS

In der quantitativen Beschreibung der IVUS-Analyse finden die relative Plaquefläche, Gefäßdiameter und Gefäßexzentrizität als ausschlaggebende Werte Anwendung. In der folgenden Auflistung werden einige Parameter genauer definiert:

- Plaquefläche (PA): $PA = \text{Gefäßfläche (VA)} - \text{Lumenfläche (LA)}$
- Relative Plaquefläche: $PA * 100 / VA$
- Lumendiameter (LD): $LD = LD_{\min} + LD_{\max}$
- Gefäßdiameter (VD): $VD = \text{Abstand zwischen gegenüberliegenden Media-Adventitia-Grenzen (mm)}$
- Gesamtgefäßdiameter (VD): $VD = VD_{\min} + VD_{\max}$
- Lumenfläche (LA): $LA = \text{Lumen} - CSA$
- Gesamtgefäßfläche (VA): $VA = EEM - CSA = MAI$
- Stentfläche (SA): $SA = \text{Stent} - CSA$
- Stentdiameter (SD): $SD_{\min} + SD_{\max}$
- Stententfaltung: Verhältnis von SA_{\min} zur Referenz - LA
- Referenzen: größtes Lumen (distal und proximal) innerhalb von ca. 10 mm einer Stenose
- Stenose: engste Stelle in einem Segment mit mind. 50 % Lumenflächenreduktion gegenüber der Referenz

3.3 Durchführung der intravaskulären Brachytherapie

Bei der temporären Kurzzeit-Brachytherapie der Koronararterien wurde das Verfahren des automatisierten Afterloadings mit umschlossenen Betastrahlern angewandt. Mit Hilfe eines katheterbasierten β -Strahlungs-Afterloadinggerätes (Novoste-System®, Guidant-System) wird der Strahler mechanisch mittels eines Strahlerführungsdrahtes zur Interventionsstelle hydraulisch ein- und ausgefahren bzw. positioniert. Zuerst wurde das distale Segment bestrahlt. Auf die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes von mindestens 5mm zu beiden Seiten des Bestrahlunggebietes wurde geachtet. Bei der temporären intravaskulären Brachytherapie verbleiben die Strahler nur kurzzeitig (2 bis 15 Min.) im Gefäß. Vor der Intervention mit der intravaskulären Brachytherapie wurden die Art und der Zweck der Behandlung, das Zielvolumen, der Bestrahlungsplan, der

Dosierungsplan und die Applikationstechnik festgelegt. Nach dem Eingriff erfolgte ein Kontrollangiogramm.

3.4 Material, Geräte und Software

In der beschriebenen Arbeit kam ein 3,0/3,4 French, Monorail, 30 MHz Ultraschallkatheter zur Anwendung. An dem distalen Ende des elektronischen Kathetersystems sind 64 piezoelektrische Kristalle installiert, die mit einer Frequenz von 20 MHz Ultraschallimpulse aussenden und empfangen. Die Bildauflösung ist mit ca. 250 µm zu verzeichnen. Die Bildwiederholungsrate beträgt 30 /sek.

Der Vorteil des genutzten elektronischen Systems liegt neben seiner Stabilität sowie einfachen Bedienung in der digitalen Online-Datenverarbeitung, die eine Bildgebung in jedem Segment ohne Beeinträchtigung durch Kathetermanipulationen ermöglicht [42].

3.4.1 Physikalische Beschreibung des elektronischen IVUS-Katheters/Avanar F/X-Katheter

Länge	150 cm
Länge der Monorail-Schiene	25 cm
Schaftdiameter	2,9 F
Transducerdiameter	Max. 3,5 F
Frequenz, 64 Kristalle	20 MHz
Auflösung	250 µm
Bildrate	30 Bilder/sec.
Anzahl der Ultraschallkristalle	64
Führungsdraht	0.014 inches
Auflösung	250 µm

Tabelle 3.1: Physikalische Beschreibung des elektronischen IVUS-Katheters/Avanar F/X-Katheters

3.4.2 IVUS-Ausrüstung

- Ultraschallkatheter InVision-Five-64 F/X (Modell 82700 der Firma EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Oracle InVision Ultrasonic Imaging System (Firma EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Pullbackdevice C5400700 (Firma EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Sterile Plastikhülle für das Pullbackdevice (Firma EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- S-VHS Kassetten (FUJI Super-VHS PRO),

- Beschreibbare CDs (CD Medical; Firma Philips).

3.4.3 Material zur PCI

- 8F Schleuse für den Zugang in der Arteria femoralis,
- 8F Führungskatheter (Judkins, selten Amplatz oder Hockey-Stick der Firma Medtronic),
- 0,014 inch Führungsdraht (Wizdom ST der Firma Cordis),
- Ballons zur Koronarangioplastie (verschiedene Hersteller),
- Stents (verschiedene Hersteller).

3.4.4 Software und Hardware zur Auswertung des IVUS

- Frame grabber: MV-1000 SEQ Application Version 1.3 (Firma MuTech, Mayfield/USA),
- Analyseprogramm: QuantifyIVUS der Firma Technology Solutions Group (Mayfield/USA),
- Datenbank: Access 97 (Microsoft Corp.; USA),
- Statistik: Excel 97 (Microsoft Corp.; USA), SPSS 10.0 (SPSS Institute, Chicago, Illinois),
- S-VHS Videorekorder (Panasonic AG-7355),
- handelsüblicher IBM-PC (Pentium-S CPU, 200 MHz, 64 RAM, Grafikkarte: Winner 1000/T 2D, ELSA GmbH)
- 5L-Laserjet-Drucker der Firma Hewlett Packard.

3.4.5 Material zur IVBT

Apparative Ausrüstung:

- automatische IVBT- Afterloadinganlage (Beta-Cath-System Sr-90/Y-90, Novoste, Norcross, GA, USA, Guidant 32P-Catheter),
- „umhüllte“ Strahlungsquelle: β -Strahler,
- Strahlenschutzeinrichtung: Ortsdosimetrie und Personendosimetrie,
- Transportvorrichtung und Aufbewahrungsvorrichtung für Strahler,
- Bestrahlungsplanungssystem: tomographisches Lokalisationsverfahren mit Hilfe des IVUS,
- Raumbedarf: Kontrollbereich

Personelle Ausstattung:

- fachkundige Ärzte (Kardiologe und Strahlentherapeut bzw. Nuklearmediziner) sowie Herzkatheterassistenzpersonal und ein Medizinphysiker mit Fachkunde im Strahlenschutz

3.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Software-Programm SPSS für Windows (Microsoft Corp., USA; SPSS Institute, Chicago, Illinois, USA) sowie Microsoft Excel 97 angewandt. Primär wurde für alle Variablen eine deskriptive statistische Analyse mit dem oben genannten Programmen vorgenommen. Für metrische Variablenpaare wurde eine lineare Regressions-Analyse zur Korrelationsbestimmung durchgeführt. Prädiktive Faktoren wurden mit Hilfe von Regressionsanalysen errechnet. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Statistische Kenngrößen werden im Text und in Tabellen als Mittelwert ± 1 als einfache Standardabweichung aufgezeigt. Zudem wurden die Daten mit dem T-Test bei gepaarten Stichproben für normalverteilte Daten bzw. dem Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte Daten und dem Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte unverbundene Daten analysiert. Qualitative Werte wurden als Häufigkeiten dargestellt und mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher-Exakt-Test statistisch ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten der Patienten

	IVBT-Gruppe (N = 70)	konventionell therapierte Gruppe (N = 51)	Signifikanzen
Alter d. Patienten in Jahren	62,9 ± 9,5 (min 43, max 81)	62,0 ± 1,8 (min 39, max 86)	p = 0.623 (n.s.)
Geschlecht (%)	F = 7 (10) M = 63 (90)	F = 9 (18,8) M = 39 (81,3)	p = 0.280 (n.s.)
Anzahl der Kardio-vaskulären Risikofaktoren	3 ± 1,1	3 ± 1,0	p = 0.877 (n.s.)
Infarkt im IVBT-Gefäß (%)	31 (44,3)	Keine Angaben vorhanden	
Infarkt in anderem Gefäß (%)	13 (18,6)		
Stentanzahl	2,24 ± 1,13 (Median 2)	3,26 ± 2,92 (Median 2)	p = 0.039 *
Stentlänge in mm	34,69 ± 20,63 (Median 27,5)	Keine Angaben vorhanden	
Anzahl der vorherigen Inter- ventionen	1,38 ± 0,57 (Median 1)	1,32 ± 0,57 (Median 1)	p = 0.602 (n.s.)
Zeit seit Erstimplantation in Monaten	10,42 ± 8,52 (Median 8)	Keine Angaben vorhanden	
Ejektionsfraktion (%)	63,6 ± 13		
Anzahl erkrankter Gefäße (%)			
- 1-Gefäß-KHK	20 (28, 6)		
- 2-Gefäß-KHK	27 (38, 6)		
- 3-Gefäß-KHK	23 (32,9)		

Tabelle 4.1: Patientenbasisdaten

Von Februar 2000 bis Juli 2003 wurden insgesamt 121 Patienten mit angiographisch nachgewiesener In-Stent-Restenose (ISR) fortlaufend in das Register eingeschlossen. Nach Aufnahme in das Register wurde initial eine Koronarangiographie sowie eine anschließende IVUS-Untersuchung durchgeführt. Als Ergebnis dieser Untersuchung wurden insgesamt 70 Patienten zur intravaskulären Brachytherapie zugelassen (IVBT-

Gruppe). Bei den übrigen 51 Patienten wurden mit dem bildgebenden Verfahren des intravaskulären Ultraschalls morphologische Gegebenheiten festgestellt, die nicht durch die IVBT therapiert werden konnten bzw. beim Versuch der IVBT technische Hindernisse nachgewiesen, die zum Ausschluss dieser Patienten führten (konventionell therapierte Gruppe). Folgende IVUS-gestützte Befunde begründeten den Verzicht zur Strahlentherapie und führten zur Beschränkung allein auf die PCI: Stentunterentfaltung ohne relevante Intimahyperplasie, Nachweis einer koronaren Dreigefäßerkrankung oder einer Restenosierung, die länger war als angiographisch vermutet, so dass eine komplexe Intervention mit Implantation mehrerer Stents nötig war. Technische Probleme bei der IVBT traten dahingehend auf, dass es bei einigen Patienten nicht gelang, den Brachykatheter vorzuschieben, beispielsweise, weil bei einigen Patienten ein zu kleiner Gefäßquerschnitt bestand (Für Details siehe auch Kapitel 4.3).

Bei beiden genannten Gruppen erfolgte eine elektive PCI der Restenose. Danach schloss sich bei der IVBT-Gruppe die intravaskuläre Brachytherapie und bei der Nicht-IVBT-Gruppe eine konventionelle Therapie ohne abschließende IVBT an. Die Basisdaten werden in der Tabelle 4.1 aufgeführt.

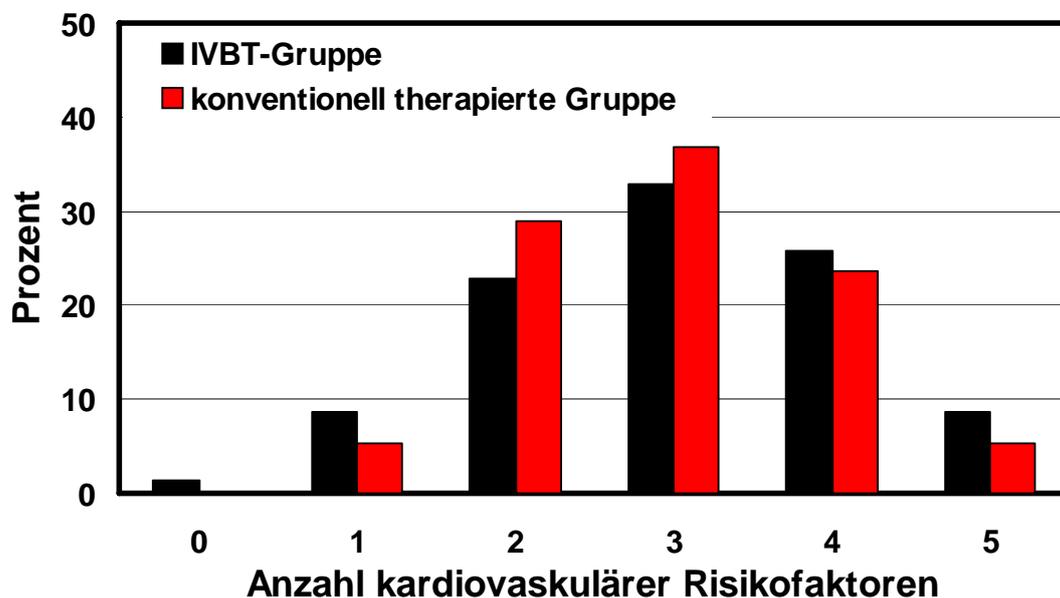


Abbildung 4.1: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren der IVBT-Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe

Von den Patienten der IVBT-Gruppe waren 52 (74,3 %) an einem arteriellen Hypertonus erkrankt, 67 (95,7 %) litten an einer Hyperlipoproteinämie, 14 (20 %) der Patienten waren an einem Diabetes mellitus erkrankt, 37 (52,9 %) waren Raucher, 26 (38,2 %) gaben eine positive Familienanamnese an und 10 (15 %) waren adipös. Im Bereich der konven-

tionell therapierten Gruppe ergaben sich folgende Aufgliederungen: arterielle Hypertonie: 31 (60,8 %), Hyperlipoproteinämie: 34 (66,7 %), Diabetes mellitus: 10 (19,6 %), Adipositas: 4 (7,8 %), Nikotinabusus: 22 (43,1 %). Die Abbildung 4.1 sowie die Abbildung 4.2 zeigen neben der Anzahl der Risikofaktoren, die bei den Patienten vorlagen, die Häufigkeitsverteilung sowie die Art der kardiovaskulären Risikofaktoren. Hinsichtlich der Verteilung der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant von einander ($p = 0.764$) (Tabelle 4.1). In Bezug auf die Art der Risikofaktoren findet sich ein signifikanter Unterschied einzig im Bereich der Hyperlipoproteinämie ($p < 0.005$).

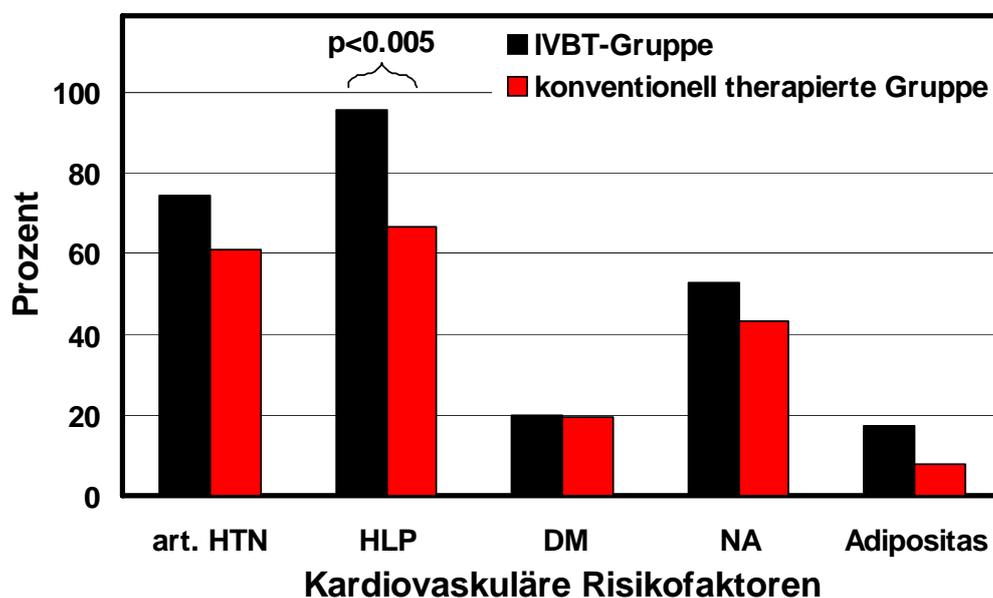


Abbildung 4.2: Häufigkeit und Art der kardiovaskulären Risikofaktoren der IVBT- Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe

Als Methode zum Ischämienachweis kam in der Regel eine Fahrradergometrie zur Anwendung. Bei 15 Patienten der IVBT-Gruppe war der Ischämienachweis negativ (21,4 %), bei 21 war nur eine submaximale Belastung möglich (30 %), und bei 20 war er im brachytherapierten Areal positiv (28,6 %). Bei 14 Patienten der IVBT-Gruppe konnte kein Ischämienachweis geführt werden (20 %). In der konventionell therapierten Gruppe fand sich ein negativer Ischämienachweis bei 10 Patienten (27 %), eine submaximale Belastung wurde bei 13 Patienten (35,1 %) festgestellt, und im In-Stent-Restenose-Gefäß wurde bei 14 (37,8 %) Patienten ein positiver Ischämienachweis geführt. Weder hinsichtlich der einzelnen Möglichkeiten des Ischämienachweises (negativ, submaximal, positiv) noch bezüglich seiner Verteilung unterscheiden sich die Gruppen signifikant ($p = 0.102$ für die Verteilung des Ischämienachweises) (siehe auch Abbildung 4.3).

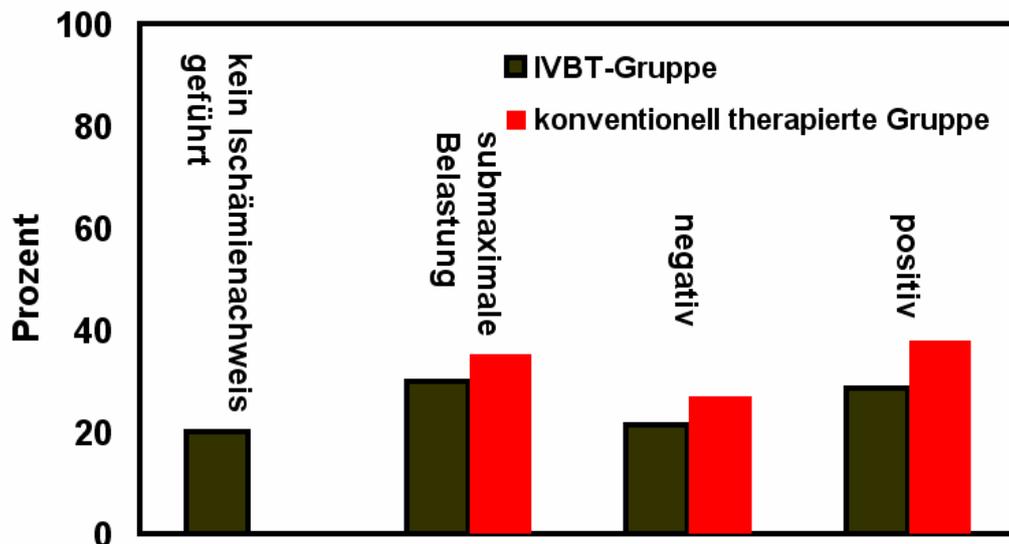


Abbildung 4.3: Ischämienachweis der IVBT- Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe vor Intervention

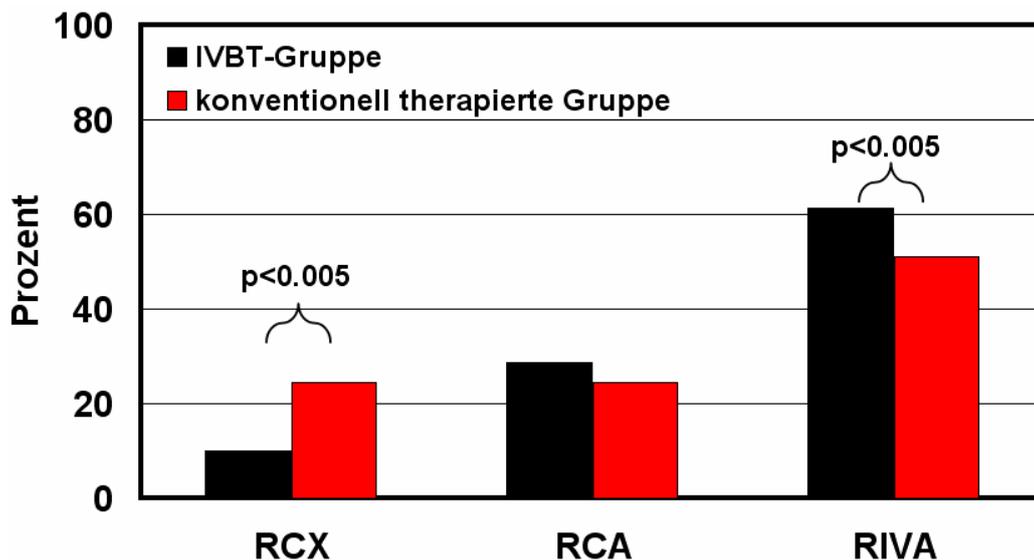


Abbildung 4.4: Lokalisation der In-Stent-Restenose in der IVBT-Gruppe und in der konventionell therapierten Gruppe

Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) erwies sich bei 43 (61,4%), die Arteria coronaria dextra (RCA) bei 20 (28,6%) und der Ramus circumflexus (RCX) bei 7 (10,0%) als das In-Stent-Restenosegefäß für die geplante Brachytherapie bei den Patienten der IVBT-Gruppe. In der konventionell therapierten Gruppe war als initial beurteiltes In-Stent-Restenosegefäß zu 51,1% (23 Patienten) der RIVA und zu je 24,4% (11 Patienten) der RCX und der RCA angegeben. Es findet sich eine hochsignifikante Abweichung in der Darstellung der Lokalisation der In-Stent-Restenose beider Gruppen (siehe Abbildung 4.4). Der RCX ist in der konventionell therapierten Gruppe am häufigsten und der RIVA in der IVBT-Gruppe am meisten betroffen ($p < 0,005$).

4.2 Charakterisierung und IVUS-Messwerte der IVBT-Gruppe

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
PCI				
Max. Dilatationsdruck in bar	13,2 ± 3,0	14	5	18
Ballongröße b. max. Druck in mm	3,8 ± 0,6	3,7	2,6	7,0
Anzahl der Nachdilatation/ Gesamtzahl der Dilatationen	6,4 ± 4,1	4,0	1,0	18,0
Intravaskuläre Brachytherapie				
Dauer der Bestrahlung in sek	242,3 ± 46,2	240,0	77	413
Dosis in GY	23,1 ± 2,6	23,0	16,0	25,5
Anzahl des IVUS vor Brachy- therapie	2,01 ± 0,6	2,0	1,00	3,0
Brachykatheterlänge	Häufigkeit	Prozent (%)		
40 mm	44	63,8		
60 mm	25	36,2		

Tabelle 4.2: Interventionsdaten

Die Interventionsdauer der untersuchten Patienten betrug im Durchschnitt 78,4 min ± 25,4 min. Der maximale Dilatationsdruck wurde mit 18 bar gemessen (Durchschnitt 13,2 bar ± 3,0 bar). Die maximale Ballongröße betrug 5,0 mm (Durchschnitt 3,8mm ± 0,6mm). Nachdilatationen einer In-Stent-Restenose nach entsprechendem IVUS-Befund bei jedoch gutem angiographischem Ergebnis wurde im Mittel 6,4 ± 4,1 Mal pro Patient durchgeführt. Es wurden zwischen einer und 18 Nachdilatationen unternommen, bis im IVUS ein optimales Interventionsergebnis bestand. Insgesamt erfolgte bei 69 Patienten eine Nachdilatation. In einer ersten Gruppe von 33 Patienten wurde bei 26 Patienten eine Koronarangiographie vorgenommen, um eine mögliche Rest-Stenose zu erfassen. Diese betrug zwischen 0 und 60 %. Bei 21 (80,8 %) Patienten wurde keine Stenose gesehen. Bei jeweils einem Patienten (3,8 %) wurde 10, 50 und 60 % gemessen. Bei 2 (7,7 %) Patienten wurden 30 % festgestellt. Bei allen anderen Patienten der Untersuchungsfolge wurde keine Angiographie zur Beurteilung einer Rest-Stenose geplant, da mit Hilfe des IVUS eine bessere Gefäßbeurteilung eingeholt werden konnte. Durch die IVUS-Nachuntersuchungen ließ sich somit aufzeigen, dass die Stents im Vorfeld nicht optimal implantiert wurden. Die durchschnittliche Anzahl der IVUS-Rückzüge vor

Brachytherapie betrug $2,0 \pm 0,6$. Bei 9 (12,9 %) Patienten wurde eine IVUS-Untersuchung, bei weiteren 48 (68,6 %) Patienten wurden 2 IVUS-Untersuchungen und bei weiteren 13 (18,6 %) Patienten insgesamt 3 IVUS-Untersuchungen vor der IVBT durchgeführt.

In der Tabelle 4.2 sind die relevanten technischen Daten zusammengefasst. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer der Brachytherapie betrug $242,3 \text{ sek} \pm 46,2 \text{ sek}$. Die Dosis betrug im Mittel $23,1 \pm 2,6 \text{ Gy}$. Die Patienten wurden mit Beta-Cath-System von Novoste bestrahlt. Davon wurde bei 44 Patienten (63,8 %) eine 40 mm lange Strahlenquelle benutzt, bei 25 Patienten wurde (36,2 %) eine 60 mm lange Strahlenquelle verwendet.

	Häufigkeiten	Prozente (%)
Dissektionen nach IVBT		
Keine	43	62,3
Proximal des Zielgefäßes	14	20,3
Distal des Zielgefäßes	11	15,9
Distal/Proximal	1	1,4
Vasospasmus nach IVBT		
Nicht aufgetreten	43	61,4
Aufgetreten	27	38,6

Tabelle 4.3: Dissektion und Vasospasmus nach IVBT

Insgesamt wurde bei den ersten 20 Patienten (28,6 %) konsequent nach der IVBT der intravaskuläre Ultraschall zur Abschlusskontrolle verwendet. Es zeigte sich aber bei jedem Patienten ein unverändertes Resultat zum Status vor IVBT. Trotz der Vorbehandlung mit 0,4 mg Nitroglycerin i. v. traten erhebliche Vasospasmen auf, so dass wegen der Sicherheit der Patienten und des bestehenden Risikopotentials auf den Abschluss-IVUS bei allen weiteren Patienten verzichtet wurde. Die Durchführung des IVUS nach erfolgreicher PCI und IVBT ließ Komplikationen, wie z. B. das Vorhandensein von Dissektionen und, wie schon angeführt, das Auftreten von Vasospasmen, erkennen. Die Tabelle 4.3 listet die genannten Komplikationen auf.

Im Mittel wurden im Brachytherapiegefäß der IVBT-Gruppe $0,4 \pm 0,8$ Stents nach IVBT eingesetzt. Bereits vor der IVBT-Intervention fanden sich durchschnittlich $2,2 \pm 1,2$ Stents im Interventionsgefäß. Die mittels IVUS erhobenen Resultate in der Beurteilung der Stentanlagen der IVBT-Gruppe sind tabellarisch angegeben (Tabelle 4.4).

	vor Intervention (%)	nach Intervention (%)
Symmetrische Entfaltung	45 (64,3)	62 (90)
Edge tears	Distal 5 (7,1) Proximal 5 (7,1)	Distal 10 (16,1) Proximal 7 (11,3) Beides 3 (4,8)
Anlage aller Coils	Keine 60 (85,7)	Keine 42 (67,7)
Erfüllung Music-Kriterien	61 (87,1)	63 (90)
	45 (64,3)	49 (70)

Tabelle 4.4: Stentcharakteristika vor und nach Intervention

4.2.1 Online Gefäßbeurteilung der IVBT-Gruppe nach IVBT und PCI in IVUS - Akut

In Tabelle 4.5 sind die Ergebnisse des Online- IVUS vor der IVBT den Ergebnissen der letzten IVUS-Untersuchung im Rahmen der IVBT gegenübergestellt. (In der Tabellen finden sich ebenfalls die Daten für die Folgeuntersuchung, diese werden allerdings erst im Kapitel 4.4.1 näher erläutert.) Die Kontrollen wurden bei allen Patienten ohne weitere Intervention zwischen IVUS und IVBT durchgeführt.

IVBT-Gruppe	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Follow-up IVUS
Maximaler Lumendiameter dist. Referenz (mm)	3.08 ± 0.77	3,47 ± 0,31	3,00 ± 0,07
	n.s.		p = 0,013
Lumenfläche dist. Referenz (mm ²)	7.04 ± 0.38	7,42 ± 0,40	6,68 ± 0,34
	n.s.		p = 0,010
Plauefläche dist. Referenz (mm ²)	5.26 ± 0.51	5,56 ± 0,53	6,10 ± 0,81
	n.s.		p = 0,029
Relative Plaquelast dist. Referenz	39.46 ± 1.99	38,84 ± 1,99	42,14 ± 1,96
	n.s.		p = 0,024
Minimaler Lumendiameter dist. Stent (mm)	2,37 ± 0,06	2,81 ± 0,06	2,62 ± 0,06
	p = 0,000		p = 0,008
Maximaler Lumendiameter dist. Stent (mm)	2,58 ± 0,06	3,04 ± 0,06	2,85 ± 0,06
	p = 0,000		p = 0,007
Minimaler Stentdiameter dist. Stent (mm)	2,95 ± 0,06	3,11 ± 0,06	3.26 ± 0.06
	p = 0,013		n.s.

IVBT-Gruppe	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Follow-Up IVUS
Maximaler Stentdiameter dist. Stent (mm)	3,15 ± 0,06	3,29 ± 0,06	3.42 ± 0.37
	p = 0,046		n.s.
Maximaler Gefäßdiameter dist. Stent (mm)	4,48 ± 0,12	4,76 ± 0,12	4.67 ± 0.12
	p = 0,020		n.s.
Gefäßfläche dist. Stent (mm ²)	15,23 ± 0,82	16,72 ± 0,85	16.05 ± 0.90
	p = 0,037		n.s.
Stentfläche dist. Stent (mm ²)	8,30 ± 0,31	8,51 ± 1,15	9.09 ± 1.12
	p = 0,023		n.s.
Intimahyperplasie dist. Stent (mm)	4,14 ± 1,26	1,25 ± 0,19	1,98 ± 0,19
	p = 0,001		p = 0,003
Intimahyperplasie dist. Stent (%)	29,82 ± 3,15	14,59 ± 2,05	23,51 ± 2,01
	p = 0,000		p = 0,001
Minimaler Lumendiameter engste Stelle (mm)	1,82 ± 0,04	2,63 ± 0,05	2,38 ± 0,05
	p = 0,000		p = 0,000
Maximaler Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,05 ± 0,05	2,93 ± 0,05	2,65 ± 0,05
	p = 0,000		p = 0,000
Minimaler Stentdiameter engste Stelle (mm)	3,14 ± 0,06	3,41 ± 0,44	3.13 ± 0.07
	p = 0,050		n.s.
Maximaler Stentdiameter engste Stelle (mm)	3,20 ± 0,07	4,02 ± 0,66	3.38 ± 0.06
	p = 0,035		n.s.
Lumenfläche engste Stelle (mm ²)	3,04 ± 0,12	6,20 ± 0,24	5,09 ± 0,21
	p = 0,000		p = 0,000
Stentfläche engste Stelle (mm ²)	7,73 ± 0,32	9,66 ± 1,34	8.51 ± 0.33
	p = 0,012		n.s.
Gefäßfläche engste Stelle (mm ²)	16,83 ± 0,90	17,00 ± 0,88	16.99 ± 0.77
	p = 0,047		n.s.
Plauefläche engste Stelle (mm ²)	9,57 ± 0,76	8,55 ± 0,78	8.54 ± 0.53
	p = 0,000		n.s.
Intimahyperplasie engste Stelle (mm)	5,32 ± 0,57	2,20 ± 0,23	3,33 ± 0,27
	p = 0,000		p = 0,002
Intimahyperplasie engste Stelle (%)	58,40 ± 2,03	23,84 ± 2,13	36,13 ± 2,33
	p = 0,000		p = 0,001

IVBT-Gruppe	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Follow-Up IVUS
Minimaler Lumendiameter prox. Stent (mm)	2,54 ± 0,07	3,02 ± 0,06	2,81 ± 0,06
	p = 0,000		p = 0,003
Maximaler Lumendiameter prox. Stent (mm)	2,78 ± 0,07	3,35 ± 0,07	3,53 ± 0,43
	p = 0,000		p = 0,004
Minimaler Stentdiameter prox. Stent (mm)	3,13 ± 0,06	3,33 ± 0,05	3,82 ± 0,40
	p = 0,000		p = 0,023
Maximaler Stentdiameter prox. Stent (mm)	3,80 ± 0,43	4,08 ± 0,48	4,55 ± 0,61
	p = 0,001		n.s.
Minimaler Gefäßdiameter prox. Stent (mm)	4,56 ± 0,08	4,79 ± 0,08	4,86 ± 0,08
	p = 0,005		n.s.
Maximaler Gefäßdiameter prox. Stent (mm)	5,90 ± 0,89	6,23 ± 1,00	5,24 ± 0,09
	p = 0,001		n.s.
Lumenfläche prox. Stent (mm ²)	5,86 ± 0,30	8,23 ± 0,34	7,12 ± 0,31
	p = 0,000		p = 0,001
Stentfläche prox. Stent (mm ²)	8,21 ± 0,29	9,51 ± 0,29	10,79 ± 0,93
	p = 0,000		n.s.
Gefäßfläche prox. Stent (mm ²)	18,01 ± 0,53	20,15 ± 0,60	19,65 ± 0,63
	p = 0,000		n.s.
Plauefläche prox. Stent (mm ²)	10,12 ± 0,41	12,09 ± 1,47	10,02 ± 0,54
	n.s.		p = 0,026
Intimahyperplasie prox. Stent (mm)	4,27 ± 1,15	1,59 ± 0,20	2,77 ± 0,24
	p = 0,006		p = 0,000
Intimahyperplasie prox. Stent (%)	29,64 ± 3,01	16,46 ± 2,00	27,92 ± 2,19
	p = 0,001		p = 0,000

Tabelle 4.5: IVUS vor und nach IVBT sowie im Follow-up nach 6 Monaten

Nach der Brachytherapie war bei 49 Patienten (70 %) der Stent komplett entfaltet, vor der Intervention war dies nur bei 45 Patienten (64 %) der Fall (siehe Abbildung 4.5). Die Kriterien für eine ausreichende Stententfaltung sind folgende (MUSIC-Kriterien):

- ausreichende Stententfaltung (für LA < 8mm²):
 - min. Stentfläche > 100 % der kleinsten Referenz
 - min. Stentfläche > 90 % der proximalen Referenz
 - min. Stentfläche > 90 % des Referenzwertes

- ausreichende Stententfaltung (für LA > 8mm²):
 - min. Stentfläche > 90 % der kleinsten Referenz
 - min. Stentfläche > 80 % der proximalen Referenz
 - min. Stentfläche > 80 % des Referenzwertes
- stufenloser Übergang vom Stent zu Referenzen
- komplette Stentapposition: symmetrische Stentexpansion ($D_{min}/D_{max} > 0,7$)
- komplette Abdeckung von Dissektionen.

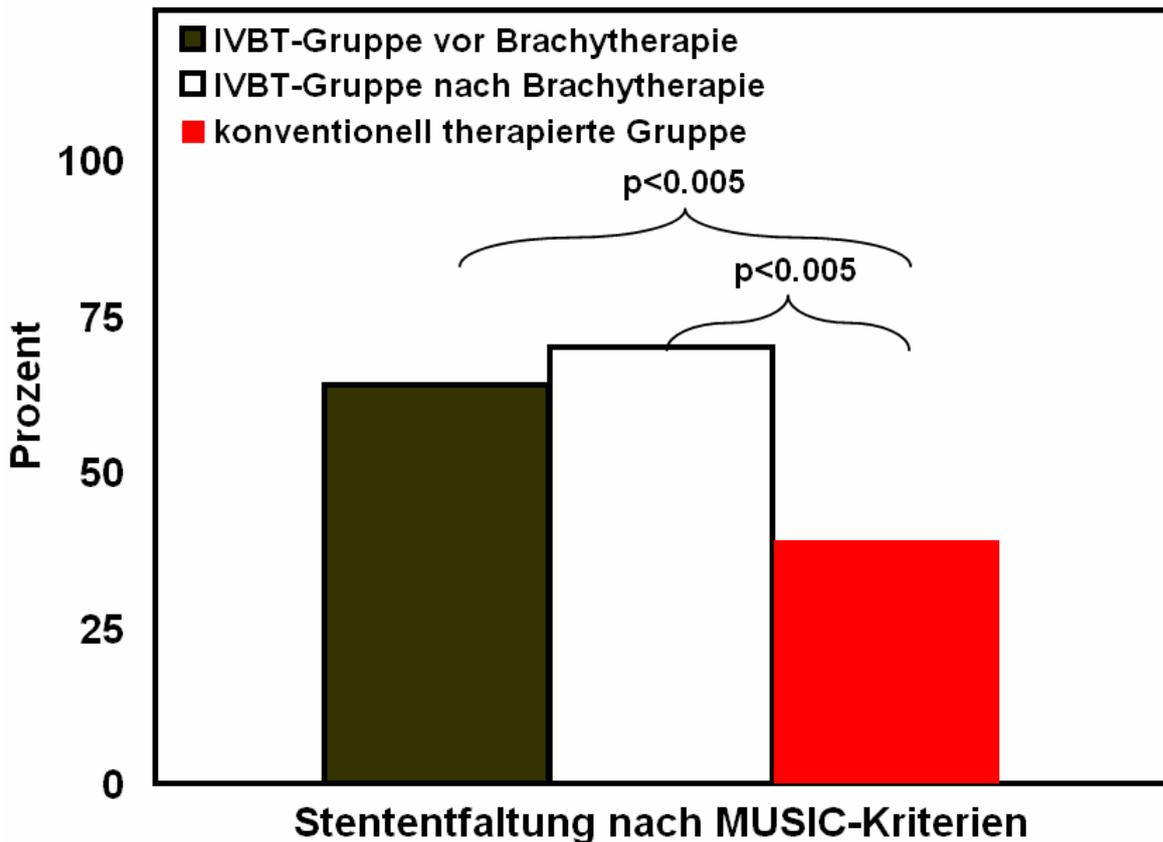


Abbildung 4.5: Stententfaltung nach MUSIC-Kriterien

Die Tabelle 4.5 zeigt auf, dass in den Stentarealen (Diameter: Lumen, Gefäß; Fläche: Lumen, Gefäß, Plaque) eine signifikante positive Veränderung durch PCI und IVBT erbracht wurde. Somit ergab sich im Gefäßabschnitt des distalen Stents für den Lumen-, Stent- und Gefäßdiameter im Mittel eine signifikante Zunahme der Parameter. Ebenso konnte eine Vergrößerung der Gefäß- und Stentfläche registriert werden. Ein vergleichbares Phänomen ergab sich ebenfalls sowohl im Bereich der engsten Stelle des Stents und im Bereich des proximalen Stents. Beispielhaft lässt sich dies an dem mittleren minimalen Lumendiameter darstellen. Vor der Intervention betrug dieser Parameter im Mittel distal der Stenose $2,37 \pm 0,06$ mm, lag im proximalen Bereich bei $2,54 \pm 0,07$ mm und im Stenoseareal bei $1,82 \pm 0,04$ mm. Nach der Intervention wurden entsprechend folgende

Parameter gemessen: mittlerer minimaler Lumendiameter distal $2,81 \pm 0,06$ mm, proximal $3,02 \pm 0,06$ mm, engste Stelle $2,63 \pm 0,05$ mm. Hauptsächlich erwähnenswert ist, dass sich die Lumenfläche des Stenosegebietes durch PCI von $3,04 \text{ mm}^2$ auf $6,20 \text{ mm}^2$ (Lumendiameter vor IVBT bemisst sich auf $1,82$ mm und nach IVBT auf $2,63$ mm) vergrößert. Die Plaquefläche in der Region der Stenose reduziert sich von $9,57 \text{ mm}^2$ auf $8,55 \text{ mm}^2$. Die Intimahyperplasie wird um $3,12 \text{ mm}^2$ verringert, so dass sie nach der IVBT nur noch $23,84 \%$ beträgt (Intimahyperplasie vor IVBT beträgt $58,40 \%$). Gleichermaßen wurde sowohl distal als auch proximal der Stenose nach der Intervention eine signifikante Reduktion der Intimahyperplasie gemessen (distaler Stent: vor Intervention $4,14$ mm, nach Intervention $1,25$ mm; proximaler Stent: vor Intervention $4,27$ mm, nach Intervention $1,59$ mm).

Für die Referenzen lässt sich festhalten, dass sich bei den Mittelwerten der distalen und proximalen Referenz (Diameter: Lumen, Gefäß: Fläche: Lumen, Gefäß, Plaque), die sowohl vor als auch nach der IVBT durch IVUS erhoben wurden, keine Signifikanzen ergeben. Sowohl im proximalen als auch im distalen Referenzsegment kommt es somit nach IVBT und PCI nicht zu einer Lumen oder- Gefäßwiderweiterung. Auch in der Beurteilung der Plaquefläche findet sich keine Veränderung im Vergleich mit den Ausgangswerten. Daraus ist erschießbar, dass die Intervention, wie ursprünglich geplant, nicht in den zugeordneten Abschnitten der Referenzen ihre Wirkung entwickelte, sondern einen ausschließlichen Wirkungsraum im Zielsegment (In-Stent-Restenose) aufweist.

4.3 Charakterisierung der konventionell therapierten Gruppe

Die primär durchgeführte Koronarangiographie zeigte bei allen Patienten das Bild einer ISR und schloss somit initial auch die Patienten der konventionell therapierten Gruppe für eine IVBT ein. Jedoch gelang es mit Hilfe des IVUS, in der Gesamtgruppe verschiedene Befunde zu ermitteln, die eine IVBT als ungeeignete therapeutische Maßnahme kennzeichneten. Hierbei war bei 20 Patienten (39%) der Stent komplett entfaltet (siehe Abbildung 4.5). Folgende Befunde begründeten den Verzicht zur Strahlentherapie und führten unter Beachtung der MUSIC-Kriterien zur Beschränkung auf die PCI: Von der konventionell therapierten Gruppe wurde bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 25$; $49,0 \%$) durch die IVUS-Untersuchung eine Stentunterentfaltung ohne relevante Intimahyperplasie nachgewiesen. Bei drei Patienten ($5,9 \%$) konnte eine koronare Dreifäßerkrankung aufgedeckt werden. Bei 9 ($17,6 \%$) Patienten fand sich im IVUS eine Restenosierung, die

länger war als angiographisch vermutet, so dass sie eine komplexe Intervention mit Implantation mehrerer Stents erforderte. In weiteren 11 Fällen der Probanden gelang es nicht, den Brachykatheter vorzuschieben. Diese lassen sich aufteilen in drei (5,9 %) der Betroffenen, bei denen ein zu kleiner Gefäßquerschnitt bestand, und 8 (15,7 %) Patienten, bei denen ursächlich technische Probleme auftraten. Die Abbildung 4.6 dokumentiert die beschriebenen Verzichtgründe.

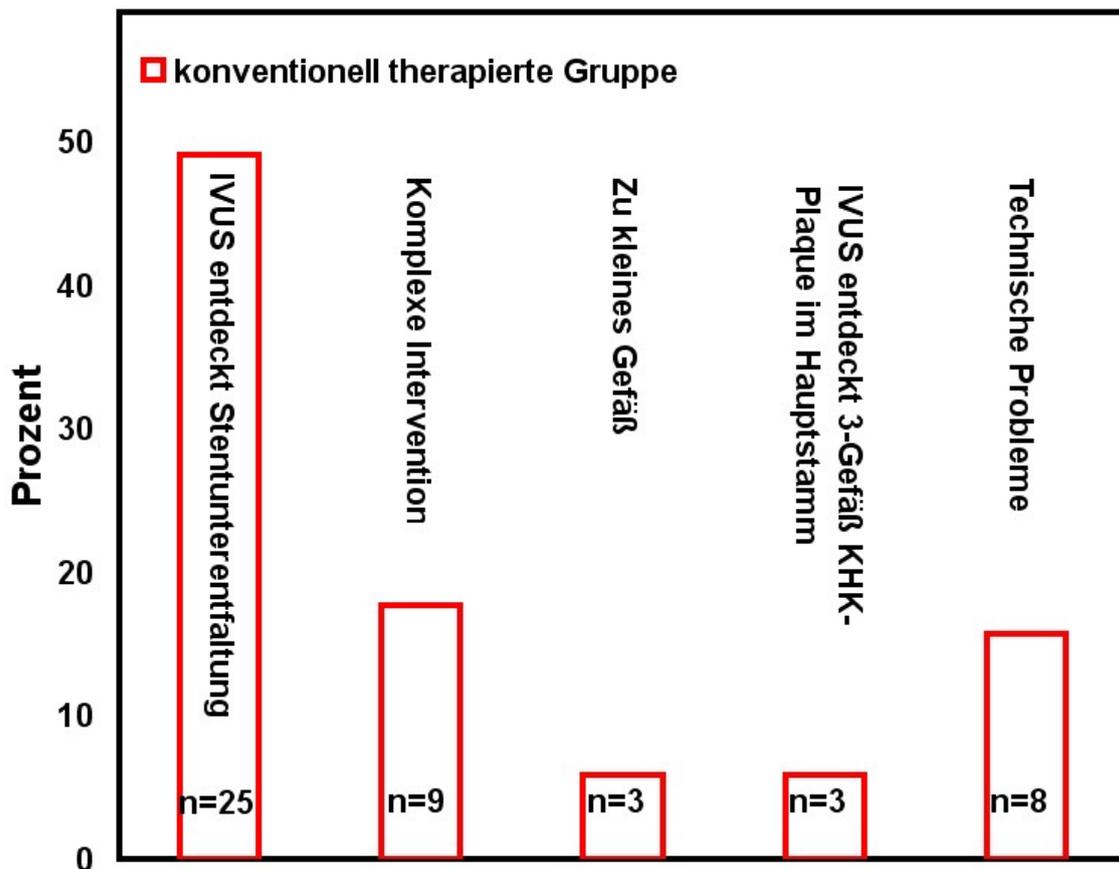


Abbildung 4.6: Verzichtgrund für die IVBT bei der konventionell therapierten-Gruppe

Für die konventionell therapierte Gruppe folgte nach der Koronarangiographie und dem IVUS eine therapeutischen Intervention ohne abschließende IVUS-Untersuchung und Bestrahlung. Hierzu zählten die Stentimplantation bei 5 (9,8 %) der Patienten, die PCI bei 18 (35,3 %) Patienten, die Kombination aus PCI und Stenteinlage bei 16 (31,4 %) Patienten bzw. die Kombination aus PCI/Stent/ACVB bei einem (2,0 %) Patienten sowie ACVB bei 4 (7,8 %) Patienten und die Rotablation bei einem Patienten (2,0 %). Ohne eine Intervention verblieben insgesamt 2 (3,9 %) Patienten. Diese Angaben wurden graphisch dargestellt (Abbildung 4.7). In der nachstehenden Tabelle (Tabelle 4.6) werden mittels IVUS erhobene Ergebnisse in der Stentbeurteilung der konventionell therapierten Gruppe tabellarisch dargestellt.

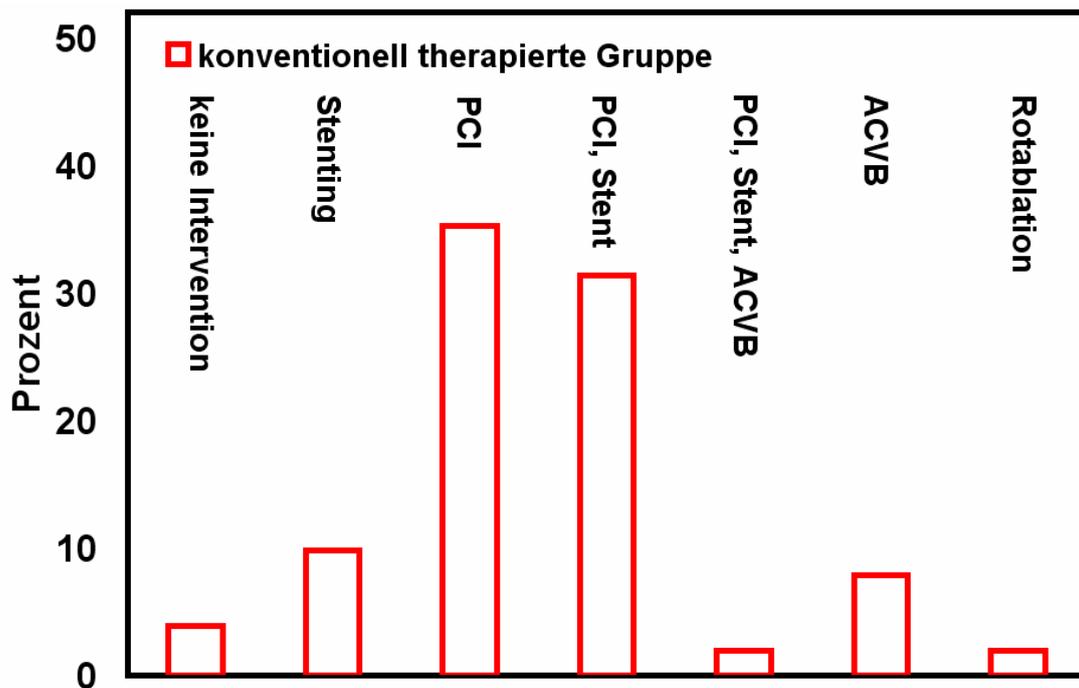


Abbildung 4.7: Weiteres Procedere bei der konventionell therapierten Gruppe

	Konventionell therapierte Gruppe (%), vor Intervention
Symmetrische Stententfaltung	40 (78,4)
Edge tears	4 (7,8)
Anlage aller Coils	39 (76,4)
Erfüllung Music-Kriterien	20 (39,2)

Tabelle 4.6: Stentcharakteristika der konventionell therapierten-Gruppe

4.4 Follow-up der IVBT-Gruppe

In der IVBT-Gruppe lag der mittlere Beobachtungszeitraum nach Durchführung der Brachytherapie im Mittel bei 6 ½ Monaten ($26,9 \pm 5$ Wochen). Danach betrug der Mindestzeitraum bis zur Nachuntersuchung 12 Wochen und der längste Zeitraum 44 Wochen. Nach diesem Zeitraum gaben 47 (67,1 %) Patienten keine Beschwerden an, 9 (12,9 %) litten unter einer Dyspnoe, 8 (11,4 %) Patienten klagten über eine stabile und 6 (8,6 %) über eine instabile Angina pectoris. Somit wurde bei 23 Patienten (32,9 %) eine Verschlechterung der klinischen Situation bzw. ein gleichbleibendes klinisches Bild mit Beschwerden festgestellt. Es konnte bei 5 (7,9 %) kein Ischämienachweis durchgeführt werden. Bei einem Patienten (1,6 %) war nur eine submaximale Belastung zu erreichen. Bei weiteren 48 Patienten

(76,2 %) wurde ein negatives Ischämieergebnis erzielt. Eine Ischämie im Gebiet, welches brachytherapiert wurde, war bei 9 Patienten (14,3 %) gegeben. (Abbildung 4.8).

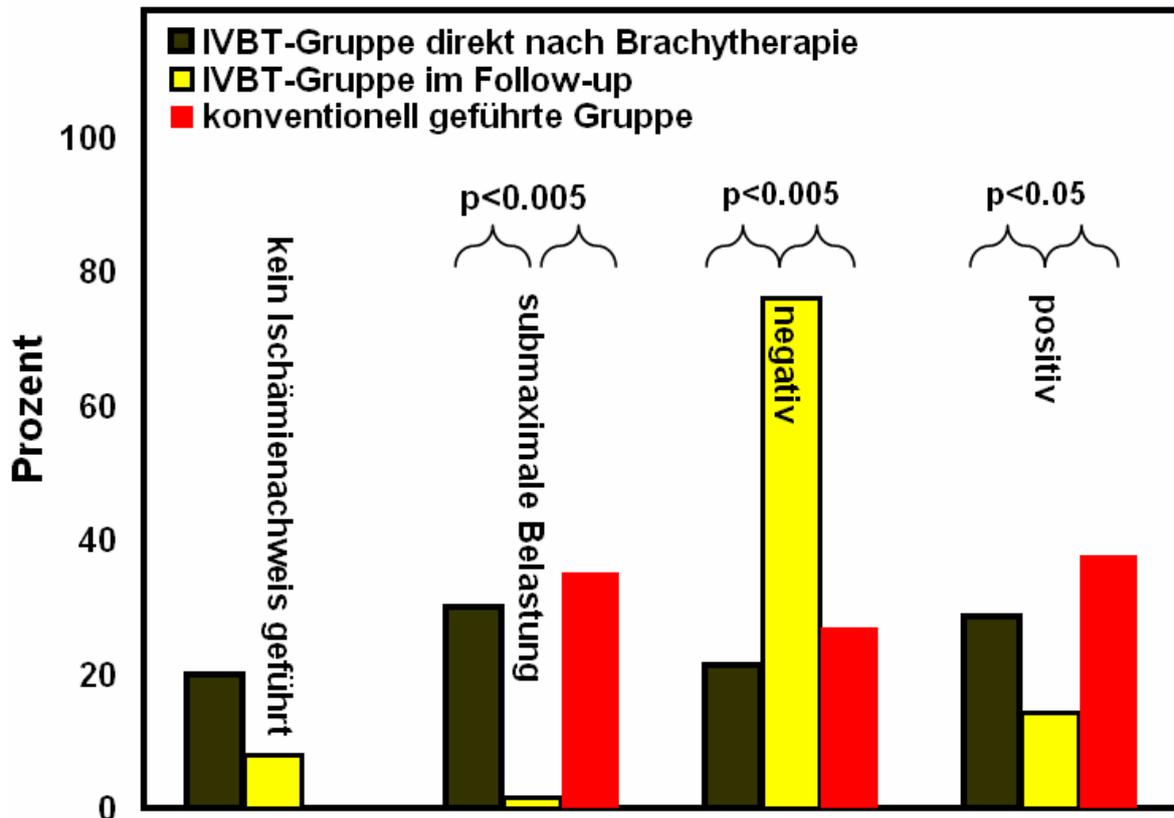


Abbildung 4.8: Ischämienachweis für die IVBT-Gruppe unmittelbar nach IVBT und im Follow-up im Vergleich zur konventionell therapierten Gruppe

Für die IVBT-Gruppe wurde zur Beurteilung der Herzinsuffizienzausprägung die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) und für die Stadieneinteilung der Angina pectoris die der Canadian Cardiovascular Society (CCS) vorgenommen. In den nachstehenden Tabellen (Tabelle 4.7 und Tabelle 4.8) wurde dieses im akuten Bereich und im Follow-up dokumentiert. (Für die konventionell therapierte Gruppe wurde keine klinische Einteilung für eine Herzinsuffizienzsymptomatik vorgenommen).

In der Nachuntersuchung unterzogen sich alle Patienten einer Koronarangiographie mit IVUS. In der Koronarangiographie wurde bei 53 (75,7 %) Patienten keine neue Stenosebildung vorgefunden. Bei 10 (14,3 %) Patienten wurde eine In-Stent-Restenose im Brachytherapiegebiet diagnostiziert. Zusätzlich wurden 6 (8,5 %) Stenosen durch Candy-Wrapper - Läsionen (kurzstreckige Stenosen im Gefäß, welche unmittelbar am distalen oder proximalen Stentende beginnen) nachgewiesen. Von diesen Patienten lag bei einem Patienten (1,4 %) die Candy-Stenose ausschließlich distal des Stents, bei 4 Patienten (5,7 %) nur proximal, und bei wiederum einem Patienten (1,4 %) lagen die Stenosen

sowohl distal als auch proximal. Eine De-novo Stenose fand sich distal der ursprünglichen ISR.

	Häufigkeit (%) - akut	Häufigkeit (%) - Follow-up
normale Belastung ohne Beschwerden - NYHA I	50 (71,4)	51 (72,4)
Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung- NYHA II	17 (24,3)	17 (20,5)
Beschwerden bei geringerer körperlicher Belastung- NYHA III	3 (4,3)	5 (7,1)
Beschwerden in Ruhe - NYHA IV	0 (0)	0 (0)

Tabelle 4.7: NYHA-Einteilung für die IVBT-Gruppe vor IVBT und im Follow-up

	Häufigkeit	Prozente (%)
A.p. bei schwerer körperlicher Belastung-CCS I	40	57,1
A.p. bei normaler körperlicher Belastung -CCS II	24	34,3
A.p. bei normaler körperlicher Belastung, schwere Beeinträchtigung -CCS III	5	7,1
A.p. bei geringer körperlicher Belastung- CCS IV	1	1,4

Tabelle 4.8: CCS-Einteilung für die IVBT-Gruppe vor IVBT

Eine Angabe über die Perfusion der Gefäße wurde mit Hilfe der TIMI-Klassifikation getroffen (siehe Abbildung 4.9). Bei nur einem Patienten (1,4 %) zeigte sich eine höhergradige Stenosierung, die eine partielle Perfusion nach der Stenose nach sich zog (TIMI 2). Bei 69 Patienten (98,6 %) war der Blutfluss nach dem bestrahltem Gebiet vollständig und zeitnah (TIMI 3). Eine Einstufung in TIMI 1 (vollständiger Verschluss des brachytherapierten Gefäßes im Bereich des Stents) fand nicht statt.

In der Kontrolluntersuchung wurde es bei 11 (15,7 %) Patienten für notwendig befunden, das brachytherapierte Gefäß zu revaskularisieren. Somit wurde bei 7 (10,0 %) eine alleinige Re-PCI ohne Stentimplantation im ISR-Gebiet durchgeführt. Bei weiteren 4 (5,7 %) Patienten wurde zusätzlich ein neuer Stent implantiert, davon erhielten 2 (2,9 %) Patienten einen Stent in das ISR-Gebiet implantiert, jeweils einem Patienten (1,4 %) wurde der Stent distal oder proximal aufgrund der Candy-Wrapper-Läsion eingesetzt. Insgesamt 6 (8,6 %) Patienten wurde ein Stent weiter distal oder proximal bei De-novo-Stenose im-

plantiert. Bei 3 (4,3 %) Patienten wurde ein arteriovenöser Bypass (ACVB) gelegt. Bei insgesamt 50 (71,4 %) Patienten bedurfte es keiner erneuten Intervention.

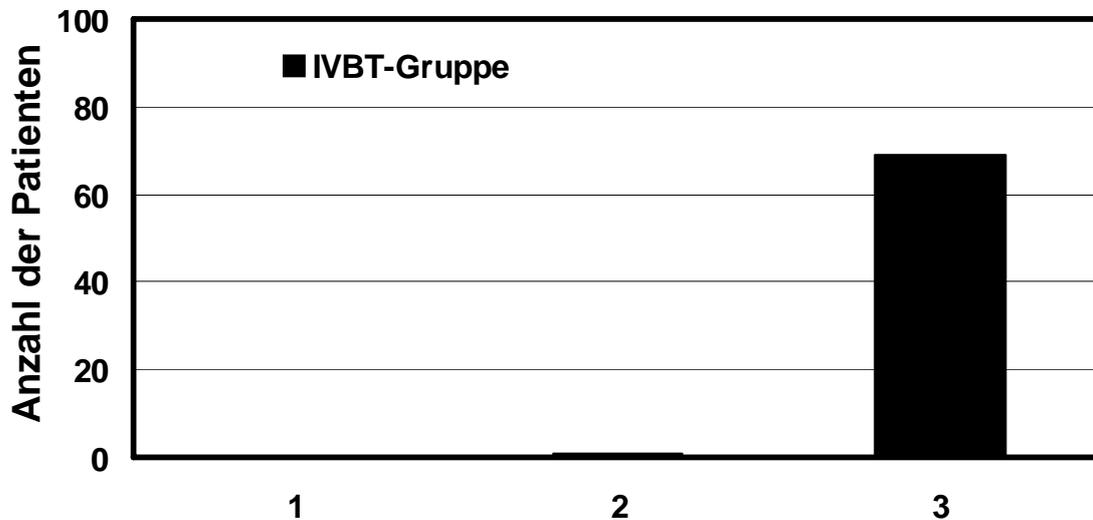


Abbildung 4.9: Beurteilung der Gefäßperfusion anhand der TIMI - Klassifikation, IVBT-Gruppe

4.4.1 Online Gefäßbeurteilung der IVBT-Gruppe nach IVBT und im sechsmonatigen Verlauf des Follow-ups

Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde im Rahmen der invasiven Kontrolluntersuchung bei allen brachytherapierten Patienten durchgeführt. Im Folgenden werden wesentliche Parameter (Lumendiameter, Intimahyperplasie, Lumenfläche) der Stentareale (distal, proximal und engste Stelle im Stent) in der Beschreibung hervorgehoben. Sämtliche erhobenen Meßwerte sind in Tabelle 4.5 in Zusammenschau mit den weiteren Interventionsergebnissen dargestellt. Im Follow-up nach sechs Monaten ließ sich in den Messwerten der IVUS-Untersuchung in den Gefäßteilstrecken der Stentareale im Mittel eine zahlenmäßig geringe, jedoch signifikante Reduktion der Parameter nachweisen. Im Bereich des distalen Stents nahm der durchschnittliche minimale Lumendiameter (LD) von $2,81 \pm 0,06$ mm auf $2,62 \pm 0,06$ mm ab. Ebenso reduzierte sich der Wert des minimalen Lumendiameters im Areal der engsten Stelle im Stent (IVUS nach IVBT: $2,63 \pm 0,05$ mm, Follow-up: $2,38 \pm 0,05$ mm). Die durchschnittliche Lumenfläche im Bereich der engsten Stelle verringerte sich um $1,11$ mm². Im Gebiet des proximalen Stents wurde ebenfalls eine Verminderung des minimalen Lumendiameters von $3,02 \pm 0,06$ mm auf $2,81 \pm 0,06$ mm gesehen. Erwähnenswert erscheint einzig eine signifikant Verringerung der Plaquefläche um $2,07$ mm². Die Intimahyperplasie nimmt in allen Bereichen der Stentregionen im Follow-up signifikant zu: Im distalen Stent von $1,25 \pm 0,19$ mm auf $1,98 \pm 0,19$ mm (von $14,59 \pm 2,05$ % auf $23,51 \pm 2,01$ %), im Bereich

der engsten Stelle von $2,20 \pm 0,23$ mm auf $3,33 \pm 0,27$ mm (von $23,84 \pm 2,13$ % auf $36,13 \pm 2,33$ %) und im proximalen Stent von $1,59 \pm 0,20$ mm auf $2,77 \pm 0,24$ mm (von $16,46 \pm 2,00$ % auf $27,92 \pm 2,19$ %).

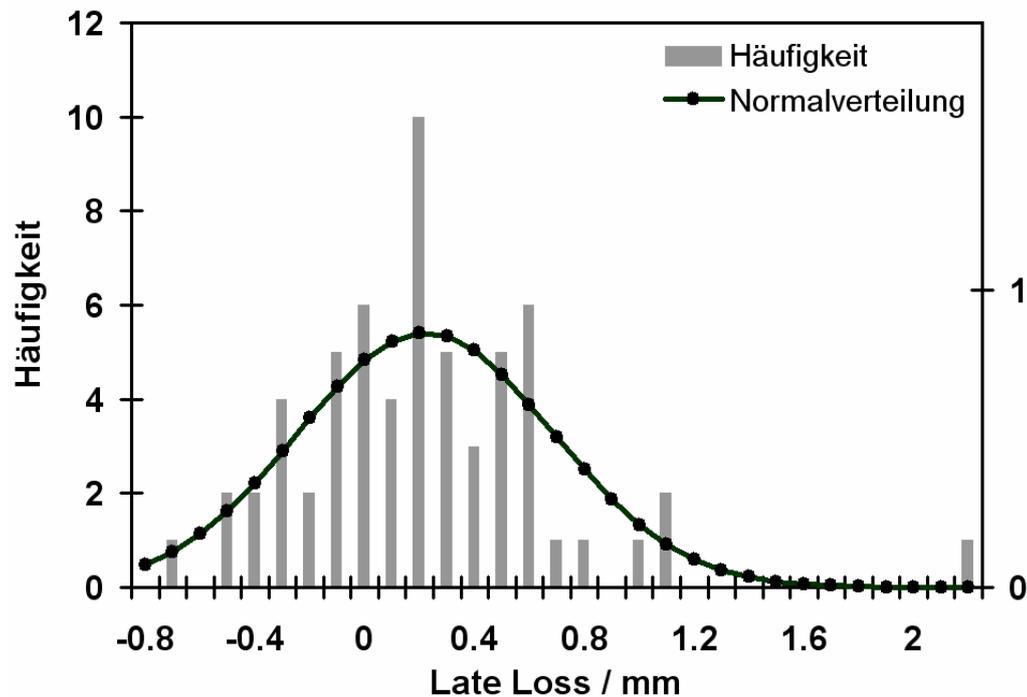


Abbildung 4.10: Darstellung des Late Loss bei der IVBT-Gruppe

In der Bestimmung des *Late Loss* ergab sich ein Mittelwert von $0,22 \pm 0,47$ mm. Hierbei definiert sich dieser Analysewert als Differenz zwischen dem minimalen Lumen-durchmesser im Stent zum Zeitpunkt direkt nach Intervention und dem minimalen Lumen-durchmesser im Stent zum Kontrollzeitpunkt (siehe Abbildung 4.10).

Ein weiterer Parameter ist der Remodeling-Index (RI). Hierfür wird die Gefäßfläche (inkl. Plaqueläche) der Stenose durch die Gefäßfläche der distalen Referenz geteilt. Werte < 1 signalisieren ein negatives Remodeling, Werte > 1 ein positives Remodeling. Die Patienten der IVBT-Gruppe haben einen RI von $1,2 \pm 0,4$. Somit sind die Gefäße positiv remodelt; d. h., sie sind zur Aufnahme der großen Plaquelast und gleichzeitigen Erhaltung eines ausreichenden Lumens kompensatorisch vergrößert. Im Vergleich zur distalen Referenz ist die Exzentrizität der Stenose mit nur $0,7 \pm 0,2$ deutlich kleiner, d. h. die Stenosen sind weniger konzentrisch.

4.4.2 Online Gefäßbeurteilung der IVBT-Gruppe im IVUS - IVUS vor IVBT und im Follow-up

IVBT-Gruppe	IVUS vor IVBT	Follow-up IVUS	Signifikanz
Plauefläche dist. Referenz (mm ²)	5,26 ± 0,50	6,10 ± 0,81	0,033
Minimaler Lumendiameter dist. Stent (mm)	2,37 ± 0,06	2,62 ± 0,06	0,008
Maximaler Lumendiameter dist. Stent (mm)	2,58 ± 0,06	2,85 ± 0,06	0,002
Minimaler Stentdiameter dist. Stent (mm)	2,95 ± 0,06	3,42 ± 0,37	0,003
Maximaler Stentdiameter dist. Stent (mm)	3,15 ± 0,06	3,26 ± 0,06	0,015
Maximaler Gefäßdiameter dist. Stent (mm)	4,48 ± 0,12	4,67 ± 0,12	0,019
Lumenflächen dist. Stent (mm ²)	5,94 ± 0,91	6,83 ± 0,81	0,006
Gefäßfläche dist. Stent (mm ²)	15,23 ± 0,82	16,05 ± 0,90	0,042
Stentfläche dist. Stent (mm ²)	8,51 ± 1,15	9,09 ± 1,12	0,003
Minimaler Lumendiameter engste Stelle (mm)	1,82 ± 0,04	2,38 ± 0,05	0,000
Maximaler Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,05 ± 0,05	2,65 ± 0,05	0,000
Minimaler Stentdiameter engste Stelle (mm)	3,41 ± 0,44	3,13 ± 0,07	0,014
Maximaler Stentdiameter engste Stelle (mm)	3,20 ± 0,06	3,38 ± 0,07	0,002
Lumenfläche engste Stelle (mm ²)	3,04 ± 0,12	5,09 ± 0,21	0,000
Stentfläche engste Stelle (mm ²)	7,73 ± 0,32	8,51 ± 0,33	0,003
Plauefläche engste Stelle (mm ²)	9,57 ± 0,76	8,54 ± 0,53	0,049
Intimahyperplasie engste Stelle (mm)	5,32 ± 0,57	3,33 ± 0,27	0,000
Intimahyperplasie engste Stelle (%)	58,40 ± 2,03	36,13 ± 2,33	0,000
Engste Stelle ab dist. Stentbeginn (mm)	10,48 ± 1,26	24,83 ± 2,97	0,002
Minimaler Lumendiameter prox. Stent (mm)	2,54 ± 0,07	2,81 ± 0,06	0,005
Maximaler Lumendiameter prox. Stent (mm)	2,78 ± 0,07	3,53 ± 0,43	0,001
Minimaler Stentdiameter prox. Stent (mm)	3,13 ± 0,06	3,82 ± 0,40	0,000
Maximaler Stentdiameter prox. Stent (mm)	3,8 ± 0,43	4,55 ± 0,61	0,000
Minimaler Gefäßdiameter prox. Stent (mm)	4,56 ± 0,08	4,85 ± 0,08	0,011
Lumenfläche prox. Stent (mm ²)	5,86 ± 0,30	7,12 ± 0,31	0,005
Stentfläche prox. Stent (mm ²)	8,21 ± 0,29	10,79 ± 0,92	0,000
Gefäßfläche prox. Stent (mm ²)	18,0 ± 0,53	19,65 ± 0,63	0,015

Tabelle 4.9: IVUS vor IVBT und im Follow-up (Vergleich der Parameter, deren Messwerte sich zwischen den beiden Zeitpunkten signifikant unterscheiden)

In der Tabelle 4.9. werden Werte, die vom IVUS vor der invasiven Intervention mit PCI und IVBT bestimmt worden sind, verglichen mit Werten im Follow-up. Wie bereits in Tabelle 4.5 dargestellt, wurde durch die Intervention in den Stentarealen (distal, proximal und engste Stelle) eine signifikante Reduktion der Intimahyperplasie und damit eine Ver-

größerung des Lumens erreicht. Dieser durch die Therapie erreichte Effekt war innerhalb des sechsmonatigen Kontrollzeitraums partiell rückläufig. Die Tabelle 4.9 zeigt jedoch, dass der durch die Intervention erreichte initiale Verbesserung bei vielen Parametern auch im Zeitverlauf nach sechs Monaten signifikant bestehen bleibt. Beispielfür die Region der engsten Stelle dargestellt werden. Sowohl der minimale Lumendiameter als auch die Lumenfläche behalten eine signifikante Zunahme bei. (Minimaler Lumendiameter vor IVBT $1,82 \pm 0,04$ mm, im Follow-up $2,38 \pm 0,05$ mm, Lumenfläche vor IVBT $3,04 \pm 0,12$ mm², im Follow-up $5,09 \pm 0,21$ mm².) Ebenso bleibt die Intimahyperplasie um $1,99$ mm/ $22,27$ % verringert.

Hinweise auf eine Plaquebildung ergaben sich nach IVUS-Messung über die Beobachtungszeit wie folgt. Exemplarisch wird die mittlere Plaquelast an der engsten Stelle und der distalen Referenz geschildert. Die mittlere Plaquelast betrug an der engsten Stelle initial $9,57 \pm 0,76$ mm² und nach IVBT und PCI $8,55 \pm 0,78$ mm² sowie nach sechs Monaten im Follow-up $8,54 \pm 0,53$ mm². Daraus ist ersichtlich, dass in dieser Kategorie über den Beobachtungszeitraum eher gleichbleibende Stabilität in der Plaquefläche erreicht wird bzw. eine Stagnation in der Plaquebildung erzielt wird. Für die Plaquelast im Bereich der distalen Referenz lässt sich finden, dass sie sich im Mittel von $5,26$ mm² auf $6,10 \pm 0,81$ mm² vergrößert. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass durch die PCI Plaquematerial in die distale Referenz gedrückt wird und deshalb dort die Plaquefläche vergrößert wird.

4.4.3 Nachweis der Restenoserate durch IVUS nach IVBT und PCI im Follow-up

Im Folgenden werden IVUS-Parameter der Patienten, bei denen mit Hilfe des IVUS eine In-Stent-Restenose nachgewiesen wurde, den Parametern derjenigen Patienten gegenübergestellt, bei denen im Verlauf des Follow-ups keine In-Stent-Restenose festgestellt wurde. Als signifikante Restenose gilt bei Anwendung des IVUS eine Flächen-Stenose von > 50 %. Insgesamt wurde bei 14 (20 %) Patienten eine Restenose und bei 52 (74,3 %) keine Restenose gemessen. Bei den übrigen 4 Patienten fehlen Angaben über die Intimahyperplasie. Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4.10 und Tabelle 4.11) bilden nur die signifikanten Parameter ab. In der Analyse für beide Gruppen (nach IVBT und Follow-up) stellen sich die meisten Messwerte des IVUS nach der Brachytherapie fast identisch dar. Als Beispiel lassen sich hierbei der minimale (mit ISR $2,66$ mm, ohne ISR $2,62$ mm) und maximale Lumendiameter (mit ISR $2,88$ mm, ohne ISR $2,93$ mm) der engsten Stelle und die Lumenfläche (mit ISR $6,55$ mm², ohne ISR $6,18$ mm²) der engsten Stelle anführen.

Patienten ohne ISR	IVUS nach IVBT	Follow-up- IVUS	Signifikanz
Lumenfläche dist. Ref. (mm ²)	7,40 ± 3,11	6,79 ± 2,49	0,044
Min. Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,62 ± 0,39	2,47 ± 0,39	0,008
Max. Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,93 ± 0,41	2,75 ± 0,40	0,007
Lumenfläche engste Stelle (mm ²)	6,18 ± 1,73	5,45 ± 1,64	0,011
Max. Lumendiameter prox. Referenz (mm)	3,69 ± 0,74	6,38 ± 4,42	0,000

Tabelle 4.10: IVUS für Patienten ohne In-Stent-Restenose

Patienten mit ISR	IVUS nach IVBT	Follow-up- IVUS	Signifikanz
Min. Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,66 ± 0,59	2,09 ± 0,39	0,021
Max. Lumendiameter engste Stelle (mm)	2,88 ± 0,58	2,33 ± 0,46	0,005
Lumenfläche engste Stelle (mm ²)	6,55 ± 2,81	3,88 ± 1,44	0,007
Intimahyperplasie engste Stelle (mm)	2,23 ± 2,23	5,97 ± 2,14	0,000
Intimahyperplasie engste Stelle (%)	23,92 ± 18,33	60,20 ± 5,63	0,000
Max. Lumendiameter prox. Referenz (mm)	3,92 ± 0,63	3,26 ± 0,59	0,005
Lumenfläche prox. Ref. (mm ²)	11,56 ± 3,56	7,90 ± 2,89	0,004

Tabelle 4.11: IVUS für Patienten mit In-Stent-Restenose

In der Gegenüberstellung der IVUS-Analysewerte (nach IVBT und Follow-up) der Gruppe mit ISR und derjenigen ohne ISR ist ersichtlich, dass in beiden Gruppen bei der Kontrolle nach sechs Monaten eine signifikante Verringerung der Messwerte der Lumenfläche sowie des maximalen und minimalen Lumendiameters der engsten Stelle auftrat. Im Bereich der Gruppe mit den In-Stent-Restenosen lässt sich in der Verlaufsuntersuchung durch den IVUS aufzeigen, dass die Parameter signifikant reduziert sind, und zwar sowohl im Bereich der engsten Stelle (minimaler Lumendiameter von 2,66 mm auf 2,09 mm, maximaler Lumendiameter 2,88 mm auf 2,33 mm) als auch im Bereich der proximalen Referenz (maximaler Lumendiameter 3,92 mm auf 3,26 mm, Lumenfläche 11,56 mm² auf 7,09 mm²). Dabei haben sich der Stentdiameter (von 3,22 mm auf 3,36 mm) sowie die Stentfläche (von 8,69 mm² auf 9,86 mm²) und der Gefäßdiameter (von 4,28 mm auf 4,66 mm) sowie die Gefäßfläche (von 16,60 mm² auf 17,40 mm²) etwas vergrößert. Die Lumenfläche der Patienten mit ISR verengte sich um etwa 2,67 mm² (von anfänglich 6,55 mm² auf 3,88 mm²). Erkenntlich war ebenso, dass sich die Plaquefläche im Mittel um 0,95 mm² reduzierte. Die Intimahyperplasie nahm im Mittel um 36,28 % zu, das entspricht

3,74 mm. Bei den Patienten ohne ISR verengte sich die Lumenfläche der Stenose signifikant um 0,73 mm² (von durchschnittlich 6,18 mm² auf 5,45 mm²). Dies geschah jedoch nicht so anschaulich wie bei den Patienten mit einer ISR. Die Intimahyperplasie zeigte eine leichte Zunahme um 0,45 mm, diese beträgt im Mittel 6,6 %.

4.5 Follow-up der konventionell therapierten Gruppe

Der Follow-up Zeitraum der Ausschlussgruppe lag zwischen 5 und 22 Monaten, im Mittel bei 10 ± 5 Monaten (Median 8). Insgesamt unterzogen sich 33 (64,8 %) Patienten einer angiographischen Follow-up Untersuchung. Von diesen im Follow-up untersuchten Patienten erhielten insgesamt 11 (33,3 %) eine Re-PCI bei In-Stent-Restenose, 2 (6,1 %) einen Stent im Stent, 1 Patient (3,0 %) eine PCI im anderen Gefäß und 19 Patienten (57,6 %) keine Re-PCI.

In der nachstehenden Tabelle 4.12 werden Parameter der Reintervention insbesondere durch die PCI aufgrund einer diagnostizierten ISR nach dem Follow-up-Zeitraum der konventionell therapierten Gruppe dargestellt.

Interventionen nach Follow-up		Min.	Max.
Gesamter Beobachtungszeitraum in Monaten	MW:43,2 ± 11,5	14	63
Anzahl der Re-PCI im Zielgebiet	3 von 51 Pat.	0	1
Anzahl der Koronarangiographien	14 von 51 Pat.	0	3
Restenose	3 von 51 Pat.	0	1

Tabelle 4.12: konventionell therapierte Gruppe: Beobachtungszeitraum nach Follow-up

Die folgende Darstellung zeigt Verläufe in Form von therapeutischen Interventionen der konventionell therapierten Gruppe nach dem Follow-up Zeitraum.

Re-PCI nach Follow-up	Anzahl der Pat. (%)
Keine Reintervention (%)	21 (37,5)
Re-PCI bei ISR (%)	13 (23,2)
Stent in Stent bei ISR (%)	2 (3,6)
PCI anderes Gefäß (%)	1 (1,8)

Tabelle 4.13: konventionell therapierte Gruppe: Re-PCI nach dem Follow-up

Aus den obigen Tabellen ergibt sich die Aussage, dass eine In-Stent-Restenose sowohl im geplanten Follow-up-Zeitraum als auch nach der Follow-up-Zeitphase koronarangiographisch eher selten nachweisbar war. Somit bedurfte es kaum Reinterventionen,

wie z. B. einer PCI. Daraus lässt sich schließen, dass die im Vorfeld durch den IVUS ermittelten Ausschlussgründe (insbesondere Stentunterentfaltung) gerechtfertigt waren und es somit zweckmässig erscheint, auf die IVBT verzichtet zu haben.

4.6 Prädiktoren für das Auftreten einer In-Stent-Restenose aus dem IVUS

	Regressionskoeffizient (multivariat)	Sig.	Odds Ratio
Konstante	37,65 ± 7,16	0,00	
MUSIC-Kriterien erfüllt	-11,51 ± 5,00	0,02	3,00
Nikotin	4,65 ± 5,53	0,04	3,96
Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	1,31 ± 2,34	0,05	*
	univariat	Sig.	
Arterieller Hypertonus		0,38	0,833
Diabetes mellitus		0,20	1,68
Familienanamnese		0,06	0,54
Adipositas		0,09	1,5
Hyperlipoproteinämie		0,37	0,52
Lumenfläche engste Stelle < 6mm²		0,95	2,14
Dosis bei IVBT		0,08	*
Geschlecht		0,07	*
MUSIC-Kriterien erfüllt		0,034	3,00
Nikotinabusus		0,04	3,96
Anzahl CRF		0,05	*

Tabelle 4.14: Prädiktoren für das Auftreten einer Re-Stenose (nur IVBT-Gruppe). (* OR kann nicht angegeben werden, da der Wert 0 nicht auftrat)

Um das Vorkommen einer In-Stent-Restenose vorhersagen zu können, wurde in verschiedenen Studien bereits versucht, IVUS-Parameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Stentbeschaffenheit und Herzenzyme als Prädiktoren zu analysieren. In eine univariate Regressionsanalyse wurden alle Angaben (unter anderem kardiovaskuläre Risikofaktoren, wesentliche IVUS-Messwerte) von Patienten der IVBT-Gruppe eingeschlossen. Die Faktoren, die hierbei eine statistische Signifikanz erzielten, wurden in eine multivariate

Regressionsanalyse einbezogen. In der Tabelle 4.14 werden neben der Regressionsanalyse ebenso die errechneten Odds Ratios vorgestellt.

Eine Korrelation im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer In-Stent-Restenose findet sich bei Patienten mit Nikotinabusus (OR 3,96) und einer bestimmten Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, d. h. Patienten mit einer Vielzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren tendieren eher zu In-Stent-Restenose. Die oben genannten Faktoren gelten als prognostisch bedeutsam, haben jedoch im therapeutischen Bereich keinen Einfluss. Der Marker „MUSIC-Kriterien erfüllt“ (OR 3,00, $p > 0,02$) stellt hingegen wegen der bestehenden Korrelation sowohl einen hohen Wahrscheinlichkeitswert für die Entstehung einer In-Stent-Restenose als auch einen Vorhersagewert für ein gutes Langzeitergebnis dar. Wenn also alle MUSIC -Kriterien erfüllt werden können, damit der MUSIC-Parameter eine hohe Korrelation aufweist, wird das Auftreten einer In-Stent-Restenose bzw. das Wachstum der Intimahyperplasie nach sechs Monaten sehr unwahrscheinlich. Bei den IVUS- Werten ist eine Korrelation für die Lumenfläche in der engsten Stelle ersichtlich, d. h. Patienten mit kleiner Lumenfläche bilden eher eine ISR aus. Die Höhe der Strahlendosis im Rahmen der IVBT beinhaltet ebenfalls eine hohe Korrelation, d. h. je höher die Strahlendosis um so ausgeprägter die ISR.

4.7 IVUS als Methode zur Differenzierung zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie

Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die IVBT eine wirksame therapeutische Maßnahme zur Therapie der In-Stent-Restenose darstellt. Hinsichtlich der Risiken und Nachteile der Brachytherapie profitieren ausschließlich Patienten mit bestehender In-Stent-Restenose von diesem Verfahren. Aus diesem Grund ist es notwendig, ein zuverlässiges bildgebendes Verfahren anzuwenden, welches sicher zur Indikationsstellung für die ISR eingesetzt werden kann. Die Koronarangiographie ist eine Methode, welche nicht optimal zwischen Patienten mit einer durch Intimahyperplasie hervorgerufenen In-Stent-Restenose und Patienten mit Stentunterentfaltung unterscheiden kann. Bei einer Lumenreduktion im Stent bezogen auf die Lumenfläche der mittleren Referenz von $> 50\%$ wurde in der vorliegenden Arbeit die IVBT eingesetzt.

Die Abbildung 4.11 stellt die In-Stent-Restenose zum einen als Folge einer übermäßigen Intimahyperplasie dar, welche die reale Stenoseursache bildet und zum anderen als Stentunterexpansion, welche als relative Restenose aufgrund einer suboptimalen Stent-

entfaltung anzusehen ist. In Kapitel 1.6 wurden zu diesem Sachverhalt Bilder der Untersuchungsverfahren Koronarangiographie und intravaskulärer Ultraschall einander gegenübergestellt. Erkennbar ist, dass die Stentunterentfaltung sich angiographisch nicht deutlich nachweisen lässt. Als ursächlich für die angiographisch nicht sichtbare Stentunterentfaltung könnte unter anderem angegeben werden, dass das Kontrastmittel hinter nicht anliegende Stentstruts fließen kann. Daneben suggeriert ein erhöhter Gefäßtonus zum Zeitpunkt der Stentimplantation eine ausreichende Stententfaltung. Kurzfassend lässt sich feststellen, dass eine ausschließliche Koronarangiographie zur Unterscheidung zwischen Intimahyperplasie als Genese für eine In-Stent-Restenose und einer suboptimalen Stententfaltung als Ursache für eine ISR nicht ausreicht. Daraus ergibt sich, dass eine singuläre Indikationsstellung zur IVBT mit Hilfe der Angiographie wegen des hohen Prozentsatzes (20,66 %) an Langzeit-Folgen der IVBT bzw. einer unnötigen radioaktiven Bestrahlung, der die Patienten durch die IVBT ausgesetzt sind, ohne aus ihr bei nicht existierender Intimahyperplasie Gewinn zu ziehen, nicht ausreicht.

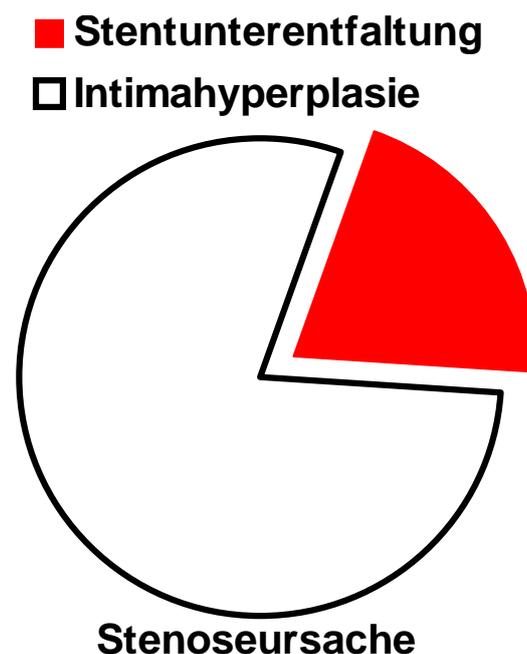


Abbildung 4.11: Differenzierung zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie durch IVUS

4.8 Auswahl der Patienten für die Millimeter-Auswertung / Offline-Gefäßbeurteilung durch IVUS-Messung

Sowohl zur sorgfältigen Gegenüberstellung der Befundänderungen im IVUS als auch zur Validierung der online erhobenen Analysen wurden insgesamt 140 Videoloops der brachytherapierten Patienten der unter Kapitel 3.2.2 beschriebenen, offline durchgeführten,

mm-Analyse unterzogen. Dabei entstammten je 70 Videoloops aus dem Akut- und dem Follow-up-Bereich. Um eine Millimeter-Auswertung des IVUS-Loops durchführen zu können, sollte der Katheter mit einem sog. „pull back device“ kontinuierlich und mit einer definierten Geschwindigkeit (1mm/Sekunde) zurückgezogen werden. Anhand der im Loop mitlaufenden Stoppuhr kann so für jeden Millimeter des Gefäßabschnittes ein repräsentatives IVUS-Bild gefunden werden. Bei der Kontroll-Untersuchung bzw. in der Follow-up -Untersuchung muß dann exakt dieselbe Handhabung durchgeführt werden wie in der Akut-Untersuchung, damit die korrespondierenden Bilder analysiert werden können. Daher ist die Bewerkstelligung eines maschinellen Rückzuges zur Millimeter-Analyse dringend notwendig. Bleibt der Katheter während des Rückzuges, z.B. an Kalkschollen oder Stent-Coils hängen, wird der Rückzug ungleichmäßig und die Millimeter-Analyse somit erschwert oder unmöglich. Alle im Kapitel 2.2 genannten Gründe für die Undurchführbarkeit der Millimeter-Analyse können sowohl in der Akut- als auch in Kontroll-Untersuchung auftreten. Dies kann erklären, warum die Anzahl der nicht auswertbaren IVUS-Loops größer ist als die Zahl der online ausgewerteten Rückzüge.

4.9 Korrelation von Millimeterauswertung / Offline-Auswertung und Online-Auswertung des Akut-IVUS

Vergleicht man die Lokalisationen, an denen online bzw. offline nach der Intervention (IVBT und PCI) gemessen wurde, so lässt sich erkennen, dass der Messpunkt der distalen Referenz im Mittel um 2,51 mm verschoben liegt. Der Messpunkt der Stenose differierte um 5,5 mm und für die proximale Referenz betrug der Unterschied 22,46 mm. Ansonsten lässt sich eine signifikante Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Online- und Offline-Auswertung nachweisen. Die folgenden Messwerte wurden zur Validierung der Online-Messung herangezogen: Diameter und Fläche der Lumina und des Gesamtgefäßes der distalen und proximalen Referenz, der engsten Stelle im Stent sowie des distalen und proximalen Stentareals. Daneben wurden die Plaquefläche und Intimahyperplasie analysiert. Berechnet wurde ein t-Test bzw. ein Wilcoxon-Test zum Vergleich der Werte und eine Regression zur Festlegung der Übereinstimmung der Parameter. Die Messwerte wurden in den meisten Fällen durch die Offline-Analyse etwas größer bestimmt. Die Offline-Messung stellt somit eine Bestätigung für die Online-Messung dar, da sich in der Korrelationsanalyse nach Pearson in den meisten der gemessenen Parametern mit einem $p < 0,01$ eine signifikante Übereinstimmung zeigt. Exemplarisch stellt die Abbildung 4.12 (Korrelation der Mittelwerte des minimalen Gefäßdurchmessers, gemessen mit IVUS. Offline-Messung vs.

Online-Messung nach PCI und IVBT, akut) eine Regressionsgerade für den minimalen Gefäßdurchmesser dar.

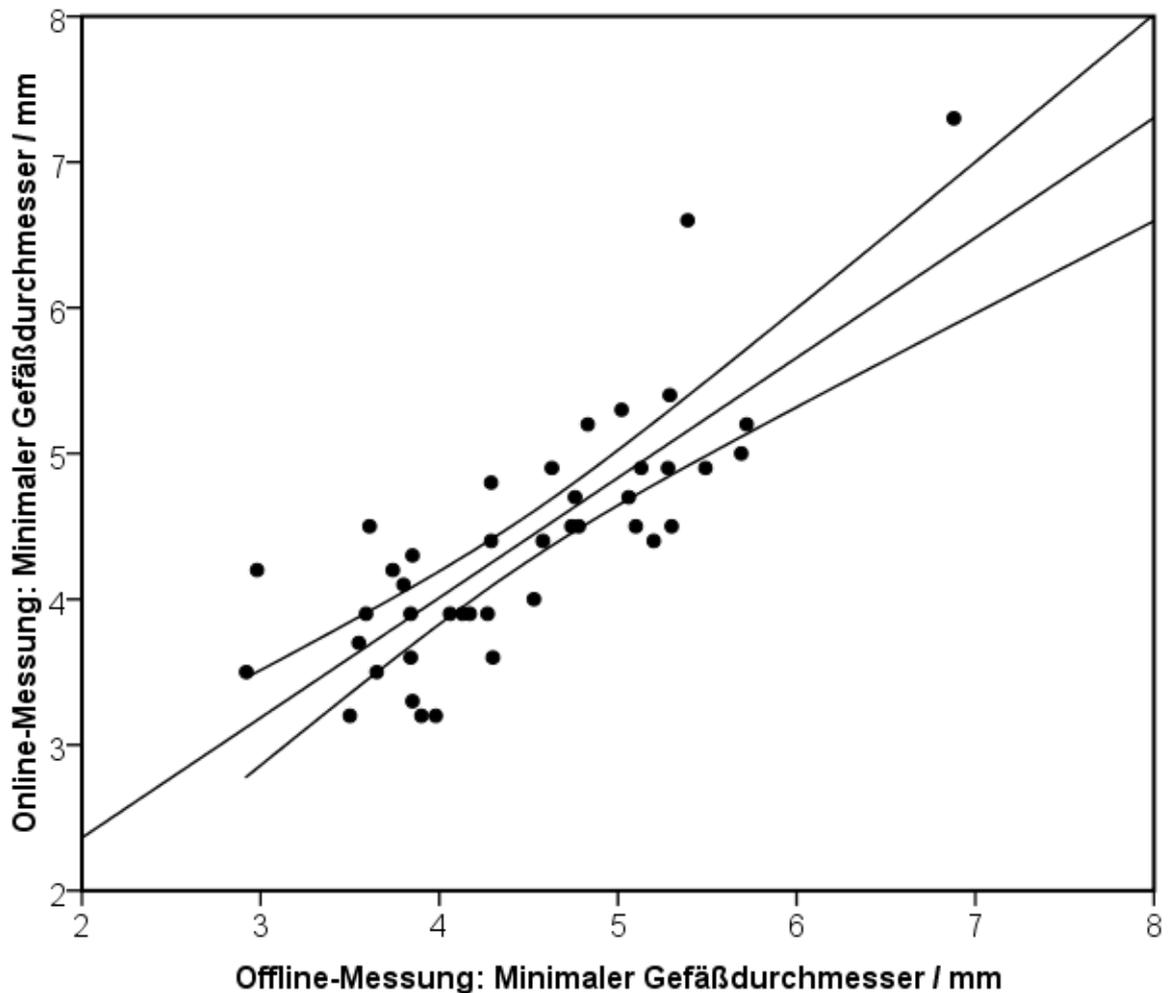


Abbildung 4.12: Korrelation der Online- und Offline-Auswertung für den Akut-IVUS

In der Tabelle 4.15 werden einige Datenpaare aus den Bereichen distale Referenz, distaler Stent, engste Stelle im Stent, proximaler Stent und proximale Referenz zum Aufzeigen der Korrelationen und Signifikanzen dargestellt. Hervorhebenswert erscheint, dass relevante Parameter (Lumenfläche, Plauefläche, Gefäßfläche, minimaler Gefäßdiameter) im Bereich der distalen Referenz und des distalen Stents stärker miteinander korrelieren als in den übrigen Bereichen (engste Stelle im Stent, proximaler Stent und proximale Referenz).

Diese Parameter (Lumenfläche, Plauefläche, Gefäßfläche, minimaler Gefäßdiameter) stellen gleichzeitig auch die Werte dar, die am höchsten miteinander korreliert sind. Hingegen ist die Intimahyperplasie in den drei Bereichen (distaler, proximaler Stent und engste Stelle im Stent) der Parameter mit der niedrigsten Korrelation. Auch der

minimale Lumendiameter im distalen Stent, proximalen Stent und an der engsten Stelle ist sehr niedrig korreliert.

IVBT-Gruppe: offline/online-Akut und Follow-up	Korrelation nach Pearson (Sig.) Akut	Korrelation nach Pearson (Sig.) Follow-up
Minimaler Lumendiameter dist. Referenz (mm)	0,72 (0,000)	0,73 (0,000)
Lumenfläche dist. Referenz (mm²)	0,88 (0,000)	0,87 (0,000)
Plauefläche dist. Referenz (mm²)	0,93 (0,000)	0,46 (0,000)
Gefäßfläche dist. Referenz(mm²)	0,90 (0,000)	0,42 (0,001)
Minimaler Gefäßdiameter dist. Referenz (mm)	0,89 (0,000)	0,88 (0,000)
Minimaler Lumendiameter dist. Stent (mm)	0,56 (0,000)	0,73 (0,000)
Plauefläche dist. Stent (mm²)	0,84 (0,000)	0,38 (0,007)
Minimaler Gefäßdiameter dist. Stent (mm)	0,87 (0,000)	0,78 (0,000)
Minimaler Lumendiameter engste Stelle (mm)	0,41 (0,001)	0,74 (0,000)
Minimaler Stentdiameter engste Stelle (mm)	0,75 (0,000)	0,76 (0,000)
Plauefläche engste Stelle (mm²)	0,72 (0,000)	0,68 (0,000)
Minimaler Gefäßdiameter engste Stelle (mm)	0,80 (0,000)	0,80 (0,000)
Lumenfläche engste Stelle (mm²)	0,60 (0,000)	0,79 (0,000)
Gefäßfläche engste Stelle (mm²)	0,81 (0,000)	0,73 (0,000)
Intimahyperplasie engste Stelle (%)	0,28 (0,029)	0,43 (0,000)
Minimaler Lumendiameter prox. Stent (mm)	0,50 (0,000)	0,40 (0,001)
Minimaler Gefäßdiameter prox. Stent (mm)	0,45 (0,001)	0,32 (0,022)
Gefäßfläche prox. Stent (mm²)	0,50 (0,001)	0,49 (0,000)
Intimahyperplasie prox. Stent (%)	0,32 (0,029)	0,29 (0,021)
Minimaler Gefäßdiameter prox. Ref. (mm)	0,87 (0,000)	0,45 (0,001)
Lumenfläche prox. Ref. (mm²)	0,68 (0,000)	0,29 (0,034)
Gefäßfläche prox. Ref. (mm²)	0,87 (0,000)	0,51 (0,000)

Tabelle 4.15: Korrelation nach Pearson, IVBT-Gruppe, offline / online nach der Intervention und im Follow-up

4.10 Korrelation von Millimeterauswertung / Offline-Auswertung und Online-Auswertung des Follow-up-IVUS

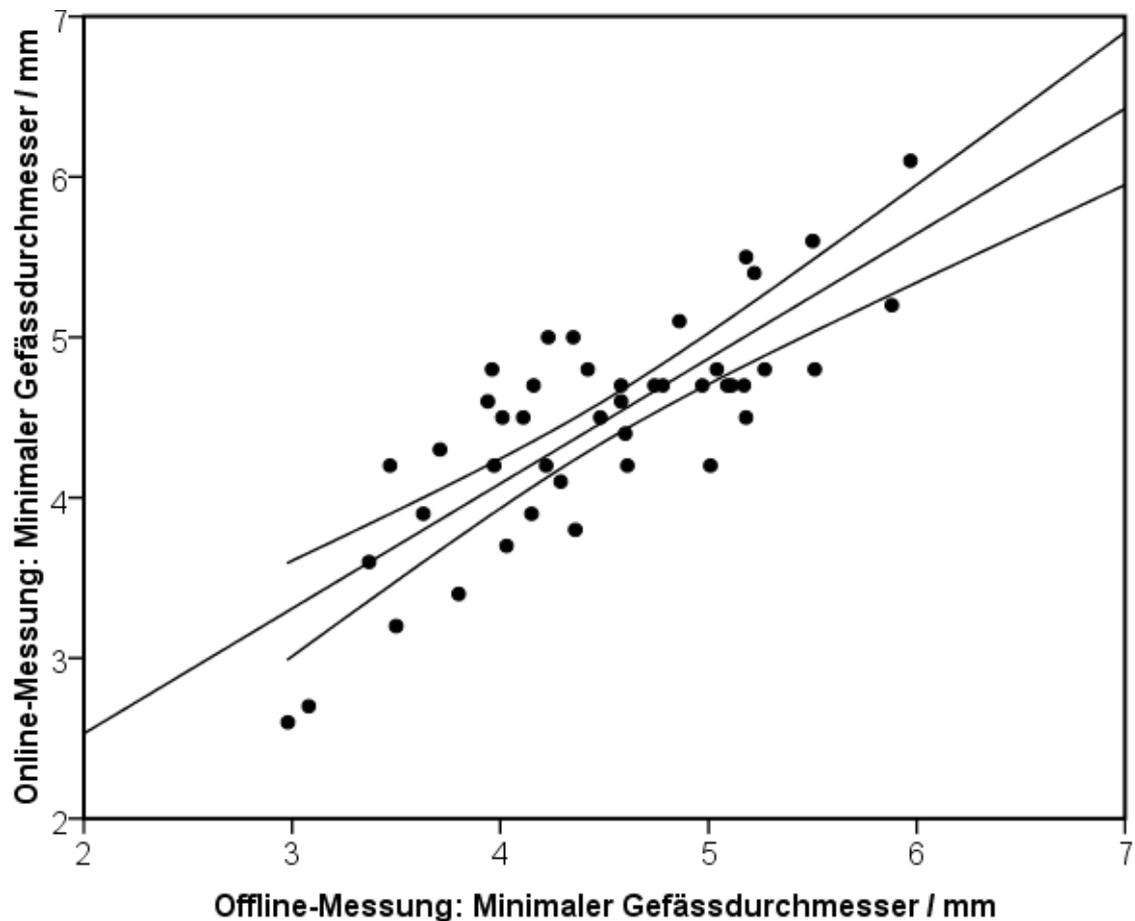


Abbildung 4.13: Korrelation der Online- und Offline-Auswertung für den Follow-up IVUS

Ebenso lässt sich in der Kontrolluntersuchung zwischen Online- und Offline-Analysen ein signifikanter Zusammenhang zeigen. Die statistische Berechnung wurde auf dieselbe Weise durchgeführt. Gleichfalls kann festgestellt werden, dass die Offline-Ausmessungen eine Bestätigung für die Online-Messung darstellen, da sich in der Korrelationsanalyse nach Pearson in den gemessenen Parametern mit einem $p < 0,01$ eine hohe signifikante Korrelation nachweisen lässt. Exemplarisch zeigt die Abbildung 4.13 (Korrelation der Mittelwerte des minimalen Gefäßdurchmessers, gemessen mit IVUS. Offline-Messung vs. Online-Messung nach PCI und IVBT, Follow-up) eine Regressionsgerade.

Weiterhin zeigt sich in der Tabelle 4.15, dass die Korrelationskoeffizienten von der distalen Referenz über den distalen Stent signifikant enger korrelieren als vergleichsweise in den Regionen der engsten Stelle im Stent sowie den proximalen Bereichen. Insgesamt

ist jedoch zum vorherigen Abschnitt ein schwächerer korrelativer Zusammenhang festzustellen.

5 Diskussion

5.1 Resultate

Die zunehmende Lebenserwartung der Menschen und ein die Atherosklerose fördernder Lebenswandel haben dazu geführt, dass die koronare Herzerkrankung zur häufigsten kardiovaskulären Erkrankung in den Industrieländern geworden ist. Es besteht weitgehend Übereinstimmung darüber, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wegen der ungünstigen Prognose eine Therapie eingeleitet werden sollte. Zuvor sollte die Frage geklärt werden, ob nur eine pectanginöse Symptomatik oder ob bereits eine therapie-relevante koronaren Ischämie besteht. Initial können medikamentöse Therapieverfahren eingeleitet werden. Als anschließende Therapiestrategie konnte sich die PCI mit Stent-implantation durchsetzen. Bei ausgeprägter koronarer Herzerkrankung, beispielsweise in Form einer koronaren 3-Gefäßerkrankung mit Hauptstammstenose kann eine ACVB-Operation eingeleitet werden. Als Problem im Rahmen der katheterinterventionellen Technik der PCI mit Einbringen von Koronarstents erwies sich die In-Stent-Restenose. In der Ära der *Bare Metal Stents (BMS)* wurde mit der antiproliferativen Wirkung der IVBT therapiert. Durch die Entwicklung der *Drug Eluting Stents (DES)* gelang es, die In-Stent-Restenose zu reduzieren.

Die vorliegende Arbeit hatte sich als Aufgabe gestellt, die diagnostische Methodik des intravaskulären Ultraschalls als Unterscheidungsverfahren zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie zu prüfen sowie die Wirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie in Bezug auf deren Wirkung hinsichtlich der Restenosierung einzuschätzen.

Die im Kapitel 4 dargestellten Ergebnisse bzw. Interventionsdaten werden durch einige noch zu nennende Studien bestätigt. Nach einer kurzen Darstellung der wichtigsten Resultate aus dem Ergebnissteil werden im Folgenden die Daten im Zusammenhang mit diesen ausgewählten Studien erörtert.

Im Hinblick auf die im Kapitel 2 dargelegte Fragestellung konnte deutlich gemacht werden, dass der IVUS besser als die Koronarangiographie zwischen Stentunterentfaltung und In-Stent-Restenose (Intimahyperplasie) differenzieren kann. Er gewinnt somit einen beachtlichen Einfluss auf die Wahl der potenziell möglichen Therapieoptionen im Rahmen der Behandlung einer koronaren Herzerkrankung. Hierdurch wird seine Stellung gerade bei

Akutinterventionen im Online-Einsatz unterstrichen. Zudem konnte herausgearbeitet werden, dass sich mit Hilfe des IVUS nicht nur direkt im Anschluss an die IVBT sondern darüber hinaus auch nach sechs Monaten ein therapeutischer Erfolg in Form einer signifikanten Reduktion der Intimahyperplasie nachweisen lässt. Daneben gelang es aufzuzeigen, dass die zeiteinsparend online erhobenen Daten im Vergleich mit den offline erhobenen Daten als valide gelten können. Daraus folgt, dass die Online-Analyse bei Akut-Interventionen als gut praktikable und effektive Methode zum Einsatz kommen kann.

In einer Gegenüberstellung der Basisdaten sowie der Art und Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren finden sich nur geringe Unterschiede zwischen der IVBT-Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe. Insbesondere bestand vor der Intervention auch kein signifikanter Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Frage, ob der Ischämienachweis positiv oder negativ blieb. Im Verlauf der Kontrolluntersuchungen hingegen bleibt der Ischämienachweis für die Patienten der IVBT-Gruppe signifikant öfter negativ.

Für die IVBT-Gruppe ergaben sich in der Auswertung der IVUS-Daten für die Lumenflächen und Lumendiameter jeweils signifikante Vergrößerungen nach der IVBT-Intervention im Vergleich zu den Werten vor Intervention. Nach dem Follow-up Zeitraum zeigte sich eine geringe Regredienz in Richtung der Werte vor Intervention. Dennoch blieben die Unterschiede für die Lumenflächen und -diameter im Interventionsgebiet zwischen dem Status vor IVBT-Intervention und im Follow-up weiterhin signifikant hinsichtlich einer postinterventionellen Verbesserung. Es konnte also nachgewiesen werden, dass es durch die Therapie in der IVBT-Gruppe dauerhaft zu einer Reduktion der In-Stent-Restenose kommt

Im Follow-up wurde angiographisch in der IVBT-Gruppe eine Revaskularisierungsrate (Re-PCI oder Stentimplantation) von 15,7 % im Brachytherapiegebiet ermittelt. In der konventionell therapierten Gruppe wurde angiographisch eine Restenoserate von 51,5 % nachgewiesen. Die durch den intravaskulären Ultraschall bestimmte Restenoserate im Follow-up lag in der IVBT-Gruppe bei 20 %. Somit zeigte sich für die IVBT-Gruppe eine deutlich günstigere Restenoserate.

5.2 IVUS- kontrollierte Intervention am Beispiel der IVBT

In der interventionellen Kardiologie ergab sich durch die Anwendung des intravaskulären Ultraschalls im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, wie z. B. der

Koronarangiographie, der Vorteil einer histologieähnlichen Darstellung der Koronarienwandung. Hierdurch bot sich einerseits eine Chance im Bereich der Auswahl und Planung von Interventionsverfahren, andererseits stellten sich bessere Möglichkeiten bei der Kontrolle von postinterventionellen Ergebnissen dar, beispielsweise die Evaluierung von angiographischen Vorbefunden sowie die genaue Analyse von Gefäßmorphologien. Damit hielt der IVUS Einzug in den Bereich der Anwendung der IVBT, sei es im Rahmen der Indikationsstellung oder in der Durchführung von Verlaufsuntersuchungen nach Anwendung der IVBT wie in der vorliegenden Arbeit.

Wenn mit dem intravaskulären Ultraschall gute angiographische Resultate überprüft werden, ergeben sich oftmals suboptimal implantierte, d. h. unterentfaltete Stents, was durch einige Studien bestätigt wird [122-124]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 121 Patienten per Koronarangiographie die Verdachtsdiagnose auf Intimahyperplasie gestellt und konsekutiv aus angiographischer Sicht die Indikation für eine IVBT gestellt. Diese Patienten wurden der IVUS-Untersuchung zugeführt, um eine Eignung für die Behandlung mittels IVBT zu überprüfen. In 25 (20,7 %) der Fälle wurde jedoch mit Hilfe des IVUS eine Stent-Unterentfaltung bei initial angenommener Intimahyperplasie nachgewiesen, weitere 26 Patienten wurden aus anderen Gründen, teilweise aus den IVUS-Untersuchungen folgend, teilweise aus technischen Gegebenheiten, von der Brachytherapie ausgeschlossen. Aufgrund der Unterscheidung durch den Einsatz des IVUS zwischen ausgebildeter ISR („echter“ In-Stent-Restenose) und dem Phänomen der Stentunterentfaltung gelingt es, entsprechend der ausgebildeten Morphologie zu behandeln. Aus diesem Wissen heraus ist es möglich, einerseits zu Gunsten des Patienten zu therapieren und andererseits kostenschonend zu intervenieren, d. h. eine wenig erfolgversprechende Therapie gegebenenfalls nicht durchzuführen, somit auf mögliche risikobehaftete Eingriffe zu verzichten und dafür eine erprobte konservative Therapie mittels Medikamenten bzw. anderweitiger intervenierender Maßnahmen zu planen.

Um Gütekriterien für die Stententfaltung und damit für die Stentimplantation festzulegen und zu verbessern, wurde zum Beispiel die MUSIC-Studie (Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries Study) entwickelt. Die Kriterien für eine optimale Stentimplantation bzw. Stententfaltung wurden in dieser Arbeit im Kapitel 3 beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurden wie oben bereits ausgeführt 121 Patienten mit angiographisch nachgewiesener In-Stent-Restenose berücksichtigt und eine elektive IVUS-kontrollierte IVBT und PCI durchgeführt. Für die vorliegende Untersuchung wurden nur Stenosen

berücksichtigt, die kürzer als 15 mm waren und die einen Stentdiameter von mehr als 3,0 mm hatten. Von den 70 Patienten der IVBT-Gruppe waren bei 45 (64 %) sämtliche MUSIC-Kriterien vor der Intervention erfüllt. Nach der Intervention erreichten 49 Patienten der IVBT-Gruppe (70 %) diese Kriterien. Die linksventrikuläre Funktion gemessen mit der Ejektionsfraktion war bei der Interventionsgruppe unauffällig. Bei den ausgeschlossenen Fällen zeigte sich, dass die MUSIC-Kriterien bei 31 Patienten (61 %) nicht erfüllt waren, dies lag zumeist an einer suboptimalen Entfaltung des Stentsegments (bei 25 Patienten, d. h. 49 %). Die MUSIC-Kriterien wurden ursprünglich erarbeitet, um die Qualität einer Stentimplantation bzw. Stententfaltung beurteilen zu können. Aufgrund ihrer Komplexität sowie der in der Praxis nachgewiesenen Unmöglichkeit, für alle Patienten das geforderte Resultat zu erzielen, und neuerer, allein lumenorientierter Gütekriterien konnten sich die MUSIC-Kriterien in der kardiologischen Routine letztendlich nicht durchsetzen. Im Rahmen von grundlagenorientierten Studien bilden sie allerdings weiterhin eine gute Möglichkeit der Verlaufsbeurteilung einer Stentimplantation bzw. Stententfaltung.

In der vorliegenden Arbeit gelang es, aus den Analysen der IVUS-Daten zusätzlich prädiktive Faktoren für die Entstehung einer In-Stent-Restenose nach Akut-Intervention zu bestimmen. Der wesentliche Prädiktor für ein gutes Langzeitergebnis war das vollständige Erzielen aller MUSIC-Kriterien. Einen positiven prädiktiven Wert bilden zudem eine geringe Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren, speziell ein fehlender Nikotinabusus. Andere Faktoren wie Geschlecht oder Strahlendosis im Rahmen der IVBT zeigten im Rahmen dieser Arbeit keinen eindeutigen Einfluss auf das Langzeitergebnis. Allerdings zeigte die Regressionsanalyse nur knapp nichtsignifikante Werte hinsichtlich des prädiktiven Wertes dieser Faktoren, so dass hier eine zu geringe Zahl an untersuchten Patienten als ursächlich für das Fehlen einer Signifikanz zumindest möglich erscheint. Hier ist sicherlich die Durchführung ähnlich aufgebauter Studien mit höheren Fallzahlen und eventuell langfristigerer Beobachtungsdauer notwendig, um eindeutige Aussagen hinsichtlich der Prädiktion der erläuterten Werte zu erhalten.

In anderen Studien konnten mit Unterstützung des IVUS Parameter herausgearbeitet werden, die das Auftreten einer Re-Stenose bei elektiven Stentimplantationen/-entfaltungen vorhersagen können. Als wesentlicher Parameter zeigte sich hierbei die minimale Lumenfläche im Stent [75, 125-127]. Weitere Restenose-Prädiktoren bilden die Stentlänge und die relative Plaquelast der distalen Referenz [125, 126, 128, 129].

In einigen Studien wurde der IVUS zur Dosis-Findung für die IVBT verwendet, u. a. in der SCRIPPS- WRIST- und Gamma-1-Studie [104, 130, 131]. Wie in der vorliegenden Arbeit wurde der IVUS vor der Anwendung der IVBT zur Ausmessung und Darstellung der Gefäßwand eingesetzt. Mit Hilfe der Analyseparameter des IVUS gelang es, eine optimale Bestrahlungsdosis und -zeit zu berechnen. Die Darstellung von Studien, in denen der IVUS zur Dosisfindung für die IVBT verwendet wurde. Das Gütekriterium bildete die Intimahyperplasie im Verlauf. Die Tabelle 5.1 zeigt die Veränderung der Intimahyperplasie in einigen Studien nach dem Follow-up Zeitraum.

Studie	GAMMA-1	SCRIPPS	WRIST
Follow-up (Monate)	8	6	6
Bestrahlungsdosis (Gray)	8-30	8-30	15
Zuwachs der Intimahyperplasie – IVBT-Gruppe (mm²)	0,8 ± 1,0	0,7 ± 0,9	0,7 ± 1,7
Zuwachs der Intimahyperplasie - Placebogruppe (mm²)	1,6 ± 1,2	2,2 ± 1,8	3,3 ± 2,2
Sig.	p = 0,007	p = 0,01	p < 0,001

Tabelle 5.1: Darstellung von Studien, in denen der IVUS zur Dosisfindung für die IVBT verwendet wurde. Das Gütekriterium bildete die Intimahyperplasie im Verlauf.

In allen Studien kam es zu einem geringeren Zuwachs der Intimahyperplasie im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. In der vorliegenden Arbeit wurde die maximale Dicke der Intimahyperplasie ebenfalls gemessen, d. h. die hier gemessenen Werte sind nicht direkt vergleichbar zu denen der oben aufgeführten Studien. Festzuhalten bleibt jedoch, dass es in der vorliegenden Arbeit zu einer auch im Follow-up signifikanten Abnahme der Dicke der Intimahyperplasie um fast 2 mm (37 %) kam.

Die in dieser Arbeit gezeigten Effekte der IVBT bei gleichzeitiger PCI bei In-Stent-Restenose bestehen sowohl in einer Weitung des Lumens als auch in einer Verminderung von Dissektionen im Bereich der Läsion der In-Stent-Restenose. Die sich nicht nur direkt nach Intervention, sondern auch im Follow-up zeigende Lumenzunahme kann durch die signifikante Verringerung der Plauefläche als Langzeitwirkung infolge der radioaktiven Bestrahlung, die im Rahmen der IVBT erfolgt, erklärt werden. Mit Hilfe der PCI wird dieser Effekt durch eine Plauekompression verstärkt.

Die vorliegende Arbeit sowie die Literatur lassen erkennen, daß eine elektive IVUS-gesteuerte Intervention - in dieser Arbeit die intravaskuläre Brachytherapie - zu besseren Langzeitresultaten führt als konventionelle, d. h. rein angiographisch gesteuerte,

Interventionen. Eine prospektive und randomisierte Studie von Gaster et al. zeigte 2003 erstmals, daß IVUS-gesteuerte Interventionen zu signifikant besseren Langzeitresultaten führen und somit durchaus kosteneffektiv durchgeführt werden können [132]. Eine Meta-Analyse der veröffentlichten IVUS-Studien kommt zu dem Resultat, daß die Anwendung des IVUS keinen positiven Effekt auf das Auftreten schwerer Komplikationen (Tod und Infarkte) hat, aber zu geringeren Restenosesraten führt und dadurch weniger Re-Interventionen erforderlich werden [133]. Prädiktive Faktoren für das Entstehen einer In-Stent-Restenose könnten den Anwendungsbereich des intravaskulären Ultraschalls in der Kardiologie (zumindest in größeren Zentren) um Interventionen bei Angina pectoris nach einer Stentimplantation erweitern. Die wesentlichen Grundvoraussetzungen hierfür wären aber eine deutliche Reduktion der Kosten des IVUS-Katheters sowie weiterführende Langzeitstudien zur Evaluierung des Nutzens für die Patienten.

5.3 Online- und Offline-Analyse des IVUS am Beispiel der IVBT

Obwohl der intravaskuläre Ultraschall in einigen Studien als „Goldstandard“ der bildgebenden Koronardiagnostik gilt [134], wird dennoch die Koronarangiographie als Analysemethode für Stenosen und Lumina angewendet. Arbeiten wie die vorliegende, die den IVUS als Methode für Messungen und Berechnungen einsetzen, gestalten sich wegen der am PC erforderlichen millimetergenauen Analyse der Koronarien zeit- und personalaufwendig. Dies trifft in höherem Maße für die Offline- als für die Online-Vermessungen zu. Aus diesem Grund ist der IVUS für den routinemäßigen und alltäglichen Gebrauch im Herzkatheter nur beschränkt anwendbar. Die Offline-Analyse wurde von anderen Mitgliedern des Untersuchungsteams durchgeführt als die Online-Messung. Die online gewonnenen IVUS-Ergebnisse waren denjenigen, die die Offline-Auswertung durchführten, zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt.

Die Validität der Online-Messung des intravaskulären Ultraschalls wurde mittels der Korrelation zwischen den hierbei erhobenen Werten und denen der Offline-Messung geprüft. Wie im Kapitel 3.2 beschrieben, wurde im Rahmen der Offline-Auswertung das gesamte Segment Millimeter für Millimeter ausgemessen. Die Messpunkte für die Referenzsegmente wurden in Unkenntnis der Messpunkte der Online-Messung festgelegt. In den Korrelationsanalysen finden sich hohe Korrelationen für die gemessenen Werte in der Offline- als auch in der Online-Auswertung direkt nach der IVBT-Intervention ebenso wie in der Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten. Es zeigt sich im Hinblick auf die in

Kapitel 2 aufgeworfene Frage, dass die während der Akut-Intervention im Katheterlabor gemessenen und online analysierten Werte als valide anzusehen sind.

5.4 IVUS kontrollierte Interventionen am Beispiel von Stentimplantationen (BMS/DES)

Der intravaskuläre Ultraschall fand seinen Platz als Dokumentationsinstrument bei Stentimplantationen (initial bei BMS-Implantationen) sowohl in Beobachtungsstudien als auch in klinischen Arbeiten [75, 77, 81, 126, 127, 135, 136]. Die MUSIC-Studie stellte dabei den ersten Register zur Bestimmung der Stententfaltung dar [135]. Es schlossen sich die CRUISE-Studie sowie die RESIST- und OPTICUS-Studie an. Die Ätiologie der In-Stent-Restenosen nach Implantation von Metallstents scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Als Gründe für die Entstehung zählen zum einen mechanische Faktoren wie Stentunterexpansion und Stentbruch und zum anderen biologische Faktoren wie Entzündungs- oder Hypersensibilitätsreaktionen [137-139]. Der IVUS fand auch eine wichtige Rolle in der DES-Implantation, da er eine zweckmäßige Methode zur Identifizierung von DES-Implantationsfehlern darstellt. Außerdem gelingt es nun, mit Hilfe des IVUS den Mechanismus der Entstehung von In-Stent-Restenosen in DES zu erkennen und dadurch die Intimahyperplasie zu messen oder Stentunterentfaltungen aufzudecken, Remodelingeffekte oder Edge tears zu analysieren und Restenosen oder Thrombosen zu diagnostizieren. Der IVUS ist deutlich sensitiver in der Entdeckung von Stentunterentfaltungen und Stentmalappositionen als die Koronarangiographie [74, 140]. So bringt er insbesondere Erkenntnisse über die initiale Stententwicklung zum Vorschein. Auch die Güte des Kontaktes zwischen dem Stent und der entsprechenden Gefäßwand, d. h. die komplette oder inkomplette Stentapposition, kann mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls analysiert werden. Eine späte inkomplette Apposition, d. h. zum Zeitpunkt der Prozedur zunächst komplette und im weiteren Verlauf insuffiziente Stentapposition wurde als Befund der IVUS-Untersuchung im Rahmen der Brachytherapie, bei BMS sowie bei DES beschrieben. Mögliche Mechanismen hierfür werden in lokalen Remodelingprozessen sowie der Auflösung von Thromben vermutet [141-145]. Mechanische Faktoren wie beispielsweise Stentunterentfaltung, aber auch Edge-Stenosen sind grundlegend in der Pathogenese von späten DES-Thrombosen. Der intravaskuläre Ultraschall scheint eine zuverlässige Methode zu sein, diese Faktoren zu untersuchen und anschliessend optimierte Reinterventionen zu ermöglichen [140, 142, 146, 147]. Späte Stentthrombosen der DES werden kaum angiographisch registriert. Mintz et al. z. B. zeigten 2007 in einer Über-

blicksarbeit den sinnvollen Einsatz von DES (Sirolimus- oder Paclitaxel-beschichteten Stents) unter Anwendung von intravaskulärem Ultraschall.

Der IVUS konnte in den vergangenen Jahren zunehmend zu einem wichtigen Instrument der bildgebenden Diagnostik der Koronargefäße entwickelt werden. Eine immer wichtigere Rolle spielt er u. a. bei der Evaluierung angiographisch nicht sicher beurteilbarer Läsionen wie z. B. im linken Hauptstamm und der Bifurkation des Hauptstammes [148]. Die durch den IVUS erhobenen Befunde beeinflussen direkt die Entscheidung in der Therapie und in der Optimierung von Interventionsplanungen.

Leandro et al. prüften in einer Studie von 2009 [149] die bildgebenden Verfahren IVUS und PCI hinsichtlich der Korrelation zwischen mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) gemessener Lumenverminderung (Lumen Loss) und der mit Hilfe des IVUS vermessenen Volumenobstruktion durch Intimahyperplasie zur Einschätzung der Effektivität der DES. Als Fazit ergab sich, dass in der DES-Ära gute Korrelationen zwischen mittels QCA gemessener Lumenverminderung und IVUS-bestimmter Intimahyperplasie bestehen. Deshalb können beide Bildgebungsmodalitäten in der DES-Implantation Anwendung finden und zur Hilfe herangezogen werden, um Revaskularisierungsmaßnahmen zu evaluieren.

In einer Arbeit [150] wurde geprüft, ob eine IVUS-geführte PCI im DES-Zeitalter einen klinischen Vorteil hinsichtlich der Parameter Stentthrombose und MACE bringt. Die klinische Veränderung bei Patienten, welche sich einer IVUS-geführten DES-Implantation unterzogen, wurde verglichen mit der Veränderung bei Patienten, die lediglich eine angiographisch geführte DES-Implantation erhielten. Als Ergebnis wurde hervorgehoben, dass bei den durch den IVUS gesteuerten DES-Implantationen einerseits die notwendigen Behandlungsstrategien besser beeinflussbar seien und andererseits sich auch DES-induzierte Thrombosen sowie die Notwendigkeit einer wiederholten Revaskularisierung reduzieren ließen.

Gabriel et al [151] verglichen die klinische Veränderung bei Patienten, die sich einer IVUS-geführten PCI bei einem akuten Myokardinfarkt unterzogen, mit der Veränderung bei denen, die primär eine PCI-Behandlung bei akutem Koronarsyndrom erhielten. Die unmittelbaren klinischen Ergebnisse waren bei beiden Patientengruppen ähnlich. Die IVUS-geführte PCI war allerdings verbunden mit einer erhöhten Anzahl von behandelten Läsionen und Stentimplantationen, eingeschlossen DES-Implantationen.

Wie in der hier vorgestellten Arbeit deutlich wird, erlangte in der BMS-Ära der IVUS-geführte PCI eine große Bedeutung in der Behandlung von In-Stent-Restenosen [6, 150, 152]. Dieser Trend wird sich vermutlich auch in der DES-Zeit fortsetzen.

5.5 Einbettung von IVBT-Resultaten in IVBT-Studien

Für die vorliegende Arbeit wurden Einschlusskriterien (lange Läsionen, chronische Verschlüsse und Patienten mit PCI an mehreren Koronargefäßen) gewählt, die vergleichbar mit denen anderer Studien sind, in denen Stenosen und Restenosen mit Brachytherapie behandelt wurden, beispielsweise mit der RENO-Studie [153]. Die Brachytherapie der Patienten in RENO wurde wie in unserer Arbeit mit dem Beta-Cath-System von Novoste mit einer Dosis zwischen 18,4 Gy und 25,3 Gy, ähnlich unserer Durchschnittsdosis von 23,1 Gy durchgeführt. Der Zeitraum des Follow-up in der RENO-Studie betrug wie in unserer Untersuchung sechs Monate. Nach dieser Zeitspanne lag die Mortalitätsrate der Patienten mit ISR bei 2,1 %, und der Anteil der akuten Myokardinfarkte fand sich bei 2,4 %. In dem hier vorgestellten Register lagen sowohl die Mortalitätsrate als auch das Auftreten von Myokardinfarkten bei 0 %, jedoch wurde bei 8,6 % der Patienten eine instabile Angina pectoris festgestellt. In der RENO-Studie wurde angiographisch eine Restenose bei 23,7 % der Patienten nachgewiesen. Im Unterschied dazu wurde in der vorgestellten Arbeit bei 14,3 % der Patienten eine Restenose im Brachytherapiegefäß vorgefunden; diesbezüglich wurden im Anschluss verschiedene Reinterventionverfahren eingesetzt. Eine mögliche Erklärung für die deutliche Differenz der Restenoseraten liegt in den verwendeten Diagnosemethoden. Während in der RENO-Studie die Untersuchungen angiographisch durchgeführt wurden, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine zusätzliche Differenzierung mit Hilfe des IVUS sowie eine nur bei im IVUS bestätigter Diagnose vorgenommene Aufnahme der Patienten in das Register. Dadurch wurden in der hier dargestellten Untersuchung die Patienten stärker selektiert, möglicherweise ist die geringere Restenoserate hierauf zurückzuführen.

In der START-Studie [98] wurden die Einschlussmerkmale im Vergleich zur oben beschriebenen RENO-Studie und der vorgestellten Arbeit deutlich kritischer gestellt. In der START-Studie wurden auch Patienten mit risikoreicher Gefäßmorphologie bestrahlt (z. B. mehrere oder kleine Gefäße, längere bzw. diffuse Stenosen und/oder mehrere Stents). Die Bestrahlung erfolgte in der START-Studie ebenso wie in der RENO-Studie und der vorliegenden Arbeit mit dem Beta-Cath-System von Novoste. Die gewählte Strahlendosis

lag bei 18,4 Gy - 23 Gy vergleichbar mit der Strahlendosis der RENO-Studie (18,4 Gy und 25,3 Gy) und unserer Arbeit (23,1 Gy). In der START-Studie kamen im Unterschied zu dem hier vorgestellten Register die Rotablation in 43,9 % der bestrahlten Patienten und die Laserangioplastie in 5,7 % der Fälle zur Anwendung. Im Follow-up-Zeitraum von 8 Monaten konnte über die Angiographie der bestrahlten Patientengruppe eine Restenoserate von 28,8 % bestimmt werden, die Mortalität lag bei 1,3 %, und 1,7 % der Patienten erlitten im Verlauf des Follow-ups einen Myokardinfarkt. Auch in diesem Fall mag die im Vergleich zur den hier vorgestellten Daten deutlich höhere Restenoserate auf die oben ausgeführte stärkere Selektion der Patienten mit Hilfe des in dieser Arbeit verwendeten IVUS als den einzig wesentlichen, die Einschlußkriterien beeinflussenden Faktor zurückzuführen sein.

In einer weiteren Studie (BETA-WRIST-Studie [111]) waren die Einschlusskriterien sowie die applizierte Strahlendosis und der Follow-up-Zeitraum den entsprechenden Faktoren in der hier vorgestellten Arbeit ähnlich. Im Ablauf der genannten Studien fanden sich Unterschiede, da bei fokaler In-Stent-Restenose eine alleinige Ballondilatation und bei diffusen Veränderungen zusätzlich die Rotablation oder eine Laserangioplastie eingesetzt wurden. Als Komplikation ergaben sich vermehrt Randstenosen („candy wrappers“) infolge einer nicht ausreichenden Bestrahlung an den Rändern der bestrahlten Gefäßregionen. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde auf 10 mm distalen und proximalen Sicherheitsabstand (5 mm Sicherheitsabstand in der BETA-WRIST-Studie) zu der Koronarläsion geachtet.

In der INHIBIT-Studie [99] waren wiederum Einschlusskriterien und Bestrahlungsdosis mit der vorgestellten Arbeit vergleichbar. Die Restenoserate in der Follow-up Untersuchung nach neun Monaten lag angiographisch bei 26,0 %. Zum Einsatz kam zum einen die Laserangioplastie und zum anderen die Atherektomie. Daneben wurde bei langen Läsionen ebenso wie in dem hier vorgestellten Register ein „Tandem positioning“ angewandt. Dabei wird die Strahlenquelle erst in das distale Läsionssegment gebracht und danach in das proximale Segment. Wichtig ist, dass die verschiedenen Katheterpositionen sich nicht um mehr als 2 mm überlappen dürfen und die eventuell entstehende Lücke nicht mehr als 1 mm betragen soll. Die applizierte Dosis in dem überlappten Teilstück kann bis zu 30 % höher sein als die festgesetzte Dosis. In Tabelle 5.2 werden wichtige Parameter der IVBT-Kurzzeitstudien zusammengefasst.

Kurzzeitstudie	RENO	START	BETAWRIST	INHIBIT	Vorliegende Arbeit
Zeitraum	1999-2000	1998-1999	2000	1998-1999	2000-2003
Patientenanzahl	1098	476	50	332	121
Pat.-anzahl für IVBT	878	244	50	166	70
Einschlußkriterien	Anch Risikopatienten	Gefäßgröße 2,7-4,0 mm, kurze ISR (<30mm) nur in einem Gefäß, Gefäß nur mit einem Stent	Anch Risikopatienten	Anch Risikopatienten	Anch Risikopatienten
IVBT-System	Beta-Cath-System (Novoste)	Beta-Cath-System (Novoste)			Beta-Cath-System (Novoste)
Dosis (Gy)	18,4-25,3	18,4-23	20,6	20,0	23,1
Follow-Up (Monate)	6	8	6	9	6
Mortalitätsrate (%)	2,1	1,3	0	3,0	0
Myokardinfarkt (%)	2,4	1,7	10,0	5,0	0
Revaskularisierungsrate (%)	15,4	17,0	34,0	19,0	15,7
Angiogr. Restenose FU (%) im IVBT-Gefäß	23,7	28,8	34,0	26,0	14,3
Weitere Interventionen	Anwendung von „Cutting Balloon“	Rotablation, Laserangioplastie	PTCA, Rotablation oder Laserangioplastie	Laserangioplastie, Atherektomie	PTCA

Tabelle 5.2: Darstellung von IVBT- Kurzzeitstudien.

Publikationen über Langzeitergebnisse der IVBT existieren nur vereinzelt. Hervorhebenswert sind die Follow-up-Resultate der WRIST-Studie [97] nach 36 Monaten [154]. Im Zeitabschnitt von 6 und 36 Monaten zeigten die bestrahlten Patienten eine höhere Revaskularisierungsrate im Zielgefäß als die Placebogruppe (17 % zu 3 % in der Placebogruppe). Im Gegensatz hierzu lag die Restenosenreduktion bei über 60 % nach den ersten 6 Monaten nach IVBT. Erwähnenswert bleibt eine höhere Anzahl an späten Thrombosen (12 % zu 6 %). Diese Ergebnisse entsprechen auch den Ergebnisse der SCRIPPS-Studie [155].

Nach 60 Monaten erfolgte in der WRIST-Studie eine angiographische Kontrolluntersuchung aller Patienten [156]. Die Revaskularisierungsrate lag bei 39%, in der Vergleichsgruppe wurde sie mit 66 % gemessen. Es gab keine Unterschiede in der Anzahl von Todesfällen (15 %) oder Myokardinfarkten (19 %), aber eine späte Thrombose wurde bei 12,3 % der bestrahlten Patienten nachgewiesen, im Unterschied zu 6,2 % in der Placebogruppe.

Es gelingt nicht, die günstigen Kurzzeitergebnisse über längere Zeit komplett zu erhalten. Das anfängliche „Plus“ wird durch die zukünftigen Reinterventionen geschmälert, welche meist innerhalb der ersten 24 Monaten nach IVBT durchgeführt und dann ab dem 2. bis zum 6. Jahr nach IVBT abnehmen. Folglich scheint die IVBT die Bildung von Intimahyperplasie zeitlich nur zu verschieben aber nicht zu stoppen. Erkennbar ist somit, dass etwa drei Jahre nach Durchführung der IVBT eine konstante Phase der Intimaprolieration erreicht ist.

5.6 Intravaskuläre Brachytherapie (IVBT) versus medikamentenbeschichtete Stents (DES) in der Therapie von In-Stent-Restenosen (ISR)

Medikamentenbeschichtete Koronarstents setzen lokal antiproliferative Substanzen frei, dadurch ist die Inzidenzrate von In-Stent-Restenose um 50-75 % niedriger als bei unbeschichteten Stents [157]. Diese massive Verringerung der In-Stent-Restenose führt zu einer markanten Reduktion der Dringlichkeit einer erneuten Revaskularisierung. Schlechte Ergebnisse durch unvollständig expandierte Stents können mittels Kontrolle durch den intravaskulären Ultraschall aufgedeckt und ggf. einer Nachdilatation mit einem Hochdruckballon verhindert werden [158]. Die DES werden zunehmend bei anatomisch schwierigen Verhältnissen, wie z. B. langen, dünnkalibrigen Gefäßen, Totalverschlüssen

und Bifurkationsstenosen eingesetzt. Komplikationen treten bei Verwendung der DES durch die Entstehung von späten und sehr späten Stentthrombosen auf [159-161]. Dieses Risiko könnte einerseits durch den Gebrauch in komplexen Läsionen (läsionsspezifische und prozedurale Faktoren, aneurysmatischer Gefäßumbau nach dem Einsatz eines DES) und andererseits durch die Eigenschaften der DES selbst begründet sein, da die Substanzen, mit denen die DES beschichtet sind, selbst prothrombotisch wirken [162], indem sie zwar die Bildung von Intimahyperplasie verhindern, aber auch eine Reendothelisierung verlangsamen oder gar aufheben [163].

Die Drug-eluting Stents (DES) ersetzen mittlerweile die Brachytherapie in der konventionellen Kardiologie sowohl in der Prävention als auch in der Therapie der ISR [16].

Im Jahr 2004 wurden mit die ersten Studien publiziert, welche die IVBT den DES gegenüberstellten. Darunter befanden sich Studien, die in der Summation der Studienergebnisse bessere Interventionsergebnisse mit verringerter Reduktion des Lumens im zeitlichen Verlauf zum Vorteil der DES erbrachten. In einer Metanalyse von 14 Studien mit insgesamt 3103 Patienten durch Oliver [164-167] wurde die Wirkung der IVBT mit anderen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von In-Stent-Restenosen verglichen. Aufgezeigt wurde, dass die IVBT das Therapieergebnis im Hinblick auf Restenosebildung, Late Lumen Loss, MACE und Revaskularisationsrate im Vergleich zur Ballonangioplastie und BMS-Implantation im Langzeit-Follow-up (Vergleich von 11 Studien) verbessern konnte. Analysen von drei weiteren Studien, welche DES anderen Behandlungsmaßnahmen wie der IVBT gegenüberstellten, wiesen eine Reduktion der Revaskularisierungsrate, MACE und Restenose zum Vorteil für die DES auf. Weder die Behandlungsstrategie mit DES noch die Anwendung der IVBT konnte die Mortalitätsrate, das Myokardinfarkttrisiko oder das Kurzzeitergebnis verbessern.

In einer aktuellen Studie gelang es Chu [130] 2008 nachzuweisen, dass die IVBT eine wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit zur Reduktion der koronaren Restenose nach PCI und Stentimplantation darstellt. Zur Behandlung von In-Stent-Restenosen wurde ein Betaemitter ^{188}Re verwendet. Die Dosis für die IVBT lag bei 15-30 Gy. Es gilt als erwiesen, dass eine IVBT-Dosis von 20 Gy als effektive Behandlungsdosis für symptomatische und bildgebend bestätigter In-Stent-Restenosen am wirksamsten ist. Eine entsprechende Dosis wurde in unserer Arbeit (23,1 Gy) und auch in früheren Arbeiten verwendet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Effektivität bzw. Überlegenheit der IVBT gegenüber Standardbehandlungen in der Behandlung von In-Stent-Restenosen im Hinblick auf die Reduktion der Revaskularisationsrate und MACE vor der Ära der DES durch diese Studien bestätigt wird. Mit Hilfe der IVBT gelang es, In-Stent-Restenosen nach wiederholten Interventionen wie PCI signifikant zu reduzieren [168, 169]. Außerdem kann das Auftreten von wiederholten Restenosen nach IVBT wiederum mit IVBT behandelt werden. Daneben stellt die IVBT eine geprüfte Maßnahme zur Behandlung von diffuser In-Stent-Restenosen bei BMS dar [170]. Die Ergebnisse von DES in der Behandlung von In-Stent-Restenosen erscheinen im Vergleich zur IVBT in den ersten 12 Monaten (Kurzzeit-Follow-up) ähnlich gut oder besser. Daneben gelingt es den DES, die Bildung von de-novo In-Stent-Restenosen zu verringern. Die großen Studien mit längeren Follow-up Verläufen sind hinsichtlich der Überprüfung gefragt, ob sich die guten Resultate und die Kosteneffektivität der DES (geringere Personalkosten, da kein Strahlenmediziner und / oder Physiker bei der Intervention anwesend sein muss; geminderter logistischer Aufwand: keine Erfordernis der Einhaltung des Strahlenschutzes; Abnahme der Revaskularisierungszahlen und damit der Folgekosten gegenüber der IVBT) beibehalten lassen wie in den Kurzzeitstudien.

Ein weiterer Punkt stellt die Entwicklung von Thrombosen dar. Wie bei der IVBT besteht auch bei den DES das Risiko der Bildung von späten Stentthrombosen, welches jedoch durch eine verminderte Restenosenrate und eine geringere Myokardinfarktrate ausgeglichen wird [171]. Während bei unbeschichteten Stents die Endothelialisierung nach 4-6 Wochen abgeschlossen ist und somit im Anschluss das Thromboserisiko abnimmt, wird bei beschichteten Stents von einem prolongierten Thromboserisiko noch nach über einem Jahr ausgegangen. Im BASKET-Trial wird gezeigt, dass das Absetzen des Thienopyridins nach sechs Monaten mit einer Verdopplung der späten Stentthrombose von 1,3% in unbeschichteten Stents auf 2,6 % in DES [172] einhergeht. In großen Beobachtungsstudien erhöht das Absetzen des Thienopyridins im Verlauf über 24 Monate die Mortalität bei DES-Patienten, jedoch nicht bei Patienten mit unbeschichteten Stents [173]. Daher scheint bei DES die duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel) für wenigstens 1 Jahr von großer Bedeutung zu sein [174-176]. Bei komplexen Interventionen oder Hochrisikopatienten sollte diese auch 24 Monaten gegeben werden wie z. B. bei DES nach IVBT. Auch nach erfolgter Brachytherapie stellt sich eine Thrombozytenaggregationshemmung zur Prophylaxe einer Stentthrombose als bedeutsam dar. Eine kom-

biniierte antiaggregatorische Therapie mittels Clopidogrel und ASS täglich über mindestens 6 Monate wird nach IVBT empfohlen.

Die klinische Restenoserate (TLR: Target Lesion Revascularisation) ist ein Standardpunkt für klinische Studien von Anti-Restenose Therapien, wie z. B. mit DES oder IVBT. Sie drückt die Effektivität und Sicherheit eines Restenose Therapieverfahrens aus. Der Late Loss stellt eigentlich einen angiographisch verwendeten Endpunkt dar und unterscheidet zwischen Restenose-Systemen sensitiver als binäre Restenoseparameter. Er charakterisiert somit die Wirksamkeit, aber nicht die Sicherheit eines Verfahrens. Der Effekt des unterschiedlichen Late Loss von Anti-Restenose Therapien auf die klinische Restenoserate ist abhängig von läsions- und patientenbezogenen Restenosefaktoren. Für den klinischen Alltag im Katheterlabor ist der Late Loss eines DES-Systems ein wichtiges differenzialtherapeutisches Kriterium bei hohem Restenoserisiko [177].

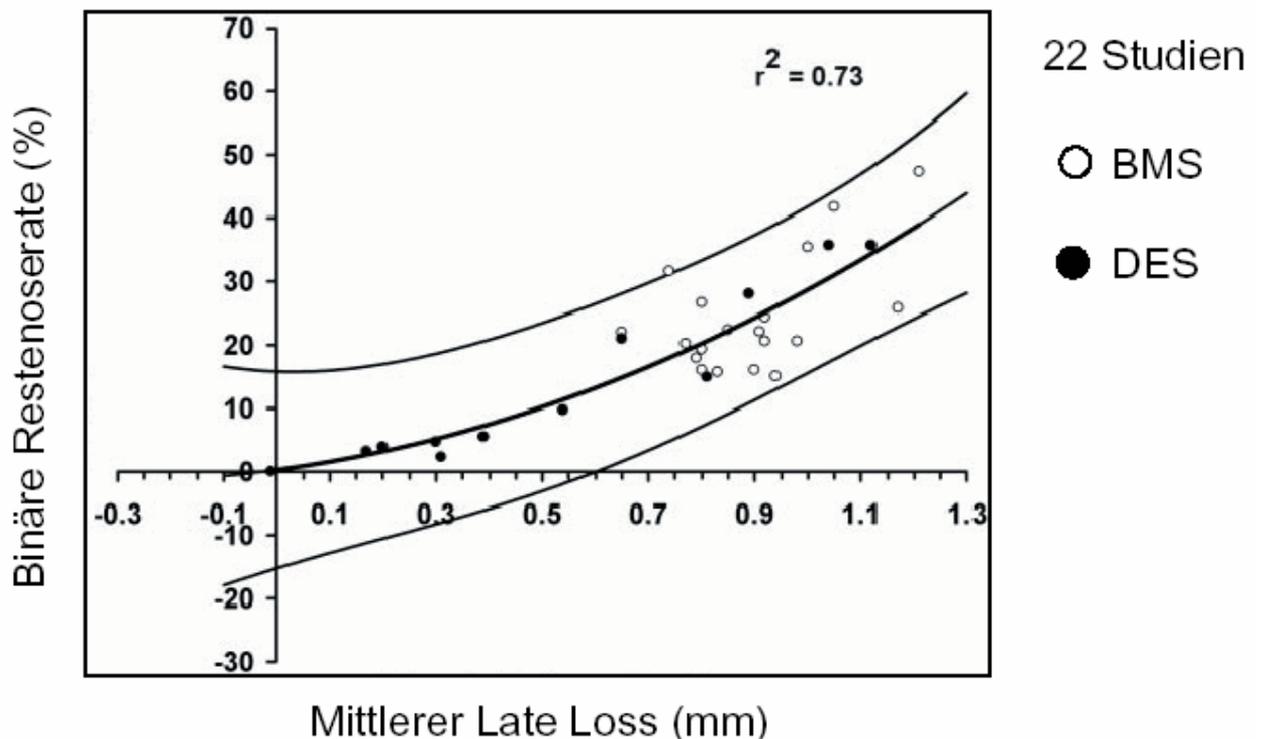


Abbildung 5.1: Verhältnis von Restenoserate zu Late Loss [178], BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent

Der Late Loss ist definiert als der minimale Lumendiameter (MLD) direkt nach der Intervention minus des MLD im Follow-up. Der Late Loss 6-9 Monate nach PCI beschreibt präzise das stabile Langzeitergebnis des behandelten Koronarsegments. Er wird zum gleichen Zeitpunkt festgestellt wie die klinische TLR.

Eine Analyse von 22 randomisierten Studien zum Vergleich von DES und BMS (Abbildung 5.1: jeder Datenpunkt repräsentiert einen Studienarm mit wenigstens 50 Patienten) zeigt eine monotone Beziehung zwischen Late Loss und angiographischer Restenoserate. Die Restenoserate nimmt bei ansteigendem Late Loss zu.

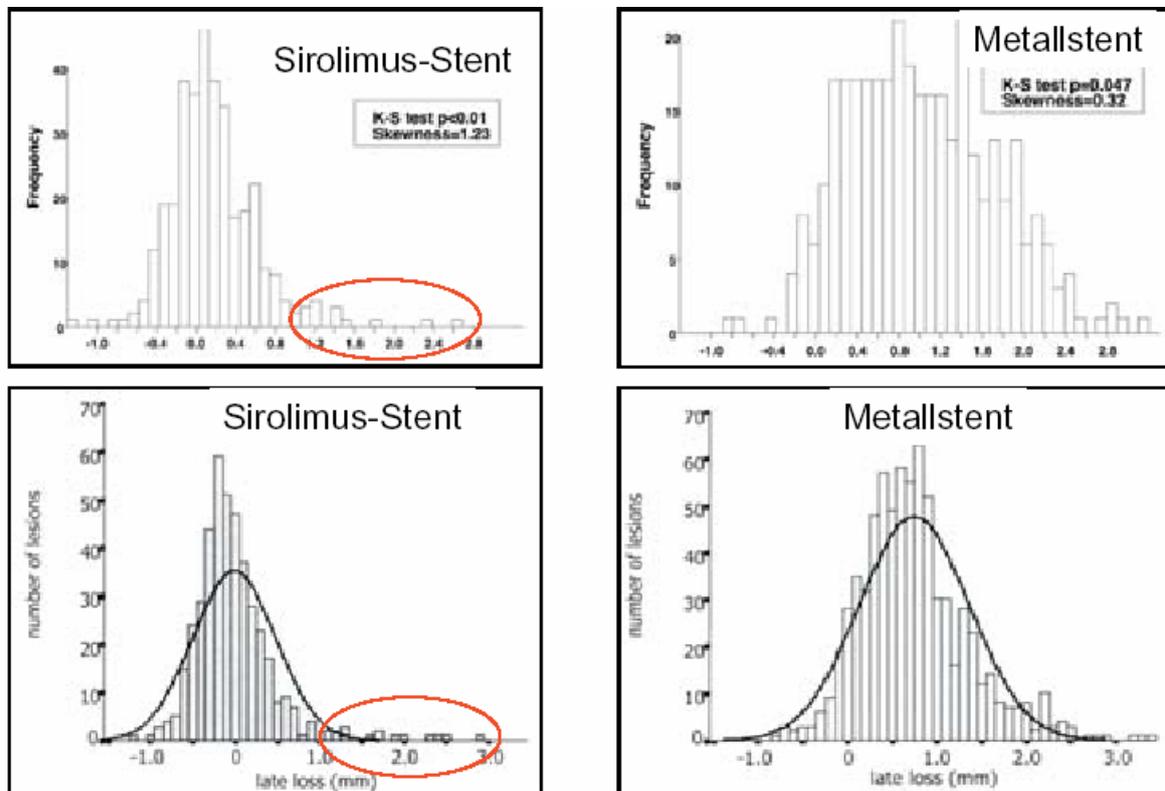


Abbildung 5.2: Verteilung des Late Loss bei Sirolimus- und Metallstents [178, 179]

Aus den Daten in Kapitel 4.4.1 konnte der Lumen Late Loss für die Patienten der IVBT-Gruppe entnommen werden (Mittelwert von $0,22 \pm 0,47$ mm). In der Abbildung 4.10 wurde die Verteilung des Late Loss in dem vorgestellten Register dargestellt. Die Verteilung des Late Loss nach IVBT kann näherungsweise durch eine Normalverteilung beschrieben werden. Nach Implantation von Sirolimus-beschichteten Stents (linke Beispiele in Abbildung 5.2) ist der Mittelwert der Late Loss Verteilungskurve nur wenig niedriger (ca. 0,1 mm vs. 0,22 mm bei IVBT). Im Vergleich hierzu liegt der Late Loss nach BMS-Implantation bei 0,9 mm. Die Rechtsverschiebung in Abbildung 4.10 sowie im linken Teil der Abbildung 5.2 geht auf die Daten weniger Patienten („Ausreißer“) mit hohen Late-Loss-Werten zurück.

5.7 Ausblick: Der medikamentenbeschichtete Ballon am Beispiel des paclitaxelbeschichtete Ballons in der Therapie von ISR

Studien über die Implantation von DES weisen überzeugende Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion von Reinterventionsraten bei In-Stent-Restenosen auf [180]. Allerdings besteht auch hier das Risiko einer Zunahme des Auftretens von Thrombosekomplikationen, insbesondere bei Hochrisikopatienten [181, 182]. Als Alternative zur DES-Implantation versteht sich der medikamentenbeschichtete Ballon zur Behandlung von stenosierten Koronarien und peripheren Gefäßen. Über den medikamentenbeschichteten Ballon wird eine gleichmäßige Medikamentenkonzentration an die Gefäßwand bei kurzer Positionszeit an der Gefäßwand abgegeben [183]. Bereits präklinische Studien konnten die Effektivität dieses Mechanismus in der Reduktion der Neointimaproliferation hervorheben, woraufhin sich diese Ergebnisse in klinischen Studien bei Patienten mit In-Stent-Restenosen und pAVK bestätigten [184, 185]. Als eine der ersten Studien existiert die PACCOATH ISR I-Arbeit (paclitaxelbeschichteter Ballon, $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Ballonoberfläche; Paccocath). Die Reinterventionsrate bei In-Stent-Restenosen mit DES liegt zwischen 10-19 %, mit IVBT zwischen 17 – 28 % und bei 6 % in der Studie mit dem PACCOATH (ISR I) nach 12 Monaten [166, 167, 184, 186, 187]. Als Ergebnis wurde herausgearbeitet, dass eine Behandlung der In-Stent-Restenosen mit dem paclitaxelbeschichteten Ballon eine Restenosebildung bis zu 2 Jahren verringern kann. In einer anderen Studie [188] wurde die Effektivität und Sicherheit von paclitaxelbeschichteten Ballons mit paclitaxelbeschichteten Stents verglichen. Hier stellte sich die Behandlung der ISR mit dem paclitaxelbeschichteten Ballon als effektiver und besser tolerierbar als mit dem paclitaxelbeschichteten Stent dar. Im Gegensatz zu DES wird die duale antiproliferative Therapie dabei für nur einen Monat durchgeführt und anschliessend auf die Behandlung in Form einer antiaggregativen Monotherapie mit ASS reduziert.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse eines monozentrischen prospektiven Registers am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin zur Anwendung und Bedeutung des intravaskulären Ultraschalls beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie dar. Im Zeitraum von Februar 2000 bis Juli 2003 wurden insgesamt 121 Patienten mit angiographisch nachgewiesener In-Stent-Restenose konsekutiv in das Register aufgenommen. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate. Im Rahmen dieser Arbeit wurden durch den IVUS insgesamt 70 Patienten ermittelt, bei denen eine IVUS-kontrollierte PCI mit anschließender IVBT durchgeführt wurde. Die übrigen 51 Patienten konnten aufgrund der Ergebnisse einer initialen IVUS-Untersuchung oder wegen technischer Hindernisse nicht mit Hilfe der IVBT behandelt werden.

Besonders hervorzuheben ist, dass in 20,7 Prozent der Fälle (bei 25 Patienten) durch die IVUS-Untersuchung eine Stentunterentfaltung diagnostiziert wurde, obwohl sich bei der Verwendung der Koronarangiographie primär der Verdacht auf eine Intimahyperplasie ergab. Hierdurch wird die Rolle des IVUS als ein die Koronarangiographie ergänzendes diagnostisches Verfahren zur Differenzierung zwischen einer tatsächlich vorhandenen In-Stent-Restenose und einer Stentunterentfaltung unterstrichen, und dieses gewinnt damit einen beachtlichen Einfluss auf die Wahl möglicher Therapieoptionen. Der Nutzen des IVUS im Rahmen von Akut-Interventionen liegt zusammengefasst in seiner guten Sensitivität und Spezifität für die Bestimmung von In-Stent-Restenosen, Dissektionen und für Angaben zur Stententfaltung.

Zudem konnten aus den IVUS-Daten prädiktive Faktoren (z. B. Erfüllung der MUSIC-Kriterien, Nikotinabusus) für die Bildung einer Re-Stenose bestimmt werden. Die Korrelationen zwischen den im Rahmen der Akut-PCI bzw. Akut-IVBT sowie im Follow-up gemessenen Online-IVUS-Parameter mit der genauen Offline-Millimeterauswertung der IVUS-Daten wiesen eine hohe Übereinstimmung der beiden Messverfahren nach. Es konnte aufgezeigt werden, dass die zeitsparende Online-Analyse eine sichere, effiziente und valide Diagnostikmethode bei Akut-Interventionen, wie z. B. der Differenzierung zwischen In-Stent-Restenosen und Stentunterentfaltung, darstellt.

Anhand der begleitenden IVUS-Untersuchung gelang es, in der Studie nachzuweisen, dass die IVBT nicht nur kurzfristig, sondern auch noch im sechsmonatigen Kontrollzeitraum zu einem signifikanten therapeutischen Erfolg führt. Dieser zeigt sich

dadurch, dass es im Vergleich zu den Ausgangswerten in den Stentarealen (dist., prox., engste Stelle) zu einer signifikanten Reduktion der Intimahyperplasie und somit zur Vergrößerung des Lumens kommt. Die Wirkung der IVBT lässt sich mit dem Begriff „plaquemelting“ zusammenfassen. Daneben ließen sich in Übereinstimmung mit anderen randomisierten Studien in der dargestellten Arbeit bei Patienten mit zum Teil schwierigen Gefäßmorphologien, wie z. B. längeren In-Stent-Restenosen und kleinen Koronarien, ähnliche Ergebnisse erzielen.

Im Hinblick auf die heute allgemein weitverbreitete Verwendung der DES lässt sich mit Hilfe des Late Loss aufzeigen, dass der Late-Loss-Mittelwert bei DES nur geringfügig niedriger ist als bei der IVBT. Damit ist ersichtlich, dass der minimale Lumendiameter 6-9 Monate sowohl nach IVBT als auch nach DES ein stabiles Langzeitergebnis des behandelten Koronarsegments beschreibt. Im Vergleich der IVBT mit den DES wurden deutliche Vorteile (ISR: Behandlung ähnlich gut oder besser, Verringerung der Bildung von de-novo ISR, niedrigere Therapierisiken) zu Gunsten der Stents erkenntlich. Derzeit ist in der interventionellen Kardiologie die IVBT bereits von den DES abgelöst. In der Überprüfung der guten Resultate und Kosteneffektivität der DES sind nunmehr Langzeituntersuchungen gefragt. Eine In-Stent-Restenose wird derzeit mit Hilfe von DES therapiert. Neue Studien zeigen auf, dass sich der *drug-eluting balloon* (DEB) zu einer sinnvollen Alternative entwickeln kann und möglicherweise zukünftig eine effektive und gut tolerierbare Behandlungsoption einer ISR darstellt.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACVB	Aorto-coronarvenöser Bypass
AHA	American Heart Association
Art. HTN	Arterieller Hypertonus
A. p.	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AVID	Studie: Antiarrhythmics vs. implantable defibrillators
BENESTENT	Studie: Belgium Netherlands Stent
BERT	Studie: Beta Energy Restenosis Trial
BETA-WRIST	Studie: Washington Radiation for In-Stent-Restenosis Trial
BMS	<i>Bare Metal Stent</i> (Metallstent)
bzgl.	bezüglich
bzw.	bzw.
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRUISE	Studie: Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion
DCA	Direktionale koronare Atherektomie
DEB	<i>drug eluting balloon</i> (medikamentenbeschichtete Ballons)
DES	<i>drug eluting stents</i> (medikamentenbeschichtete Stents)
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik
d. h.	das heißt
DM	Diabetes mellitus
DIABETES	Studie: Diabetes And Sirolimus Eluting Stent
dist.	Distal
EK	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
EVEREST	Studie: Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting
FU	Follow-up
HLP	Hyperlipoproteinämie
IH	Intimahyperplasie

INHIBIT	Studie: Intimal Hyperplasia Inhibition With Beta Instent Trial
ISR	<i>in-stent-restenosis</i> (In-Stent-Restenose)
i. v.	intravenös
IVBT	<i>intravascular brachytherapy</i> (Intravaskuläre Brachytherapie)
IVUS	<i>intravascular ultrasound</i> (Intravaskulärer Ultraschall)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	<i>Lumen area</i> (Lumenfläche)
LD	Lumendiameter
LIMA	Linke Arteria mammaria interna
MACE	<i>major adverse cardiac events</i>
MACCE	<i>major adverse cerebrovascular cardiac events</i>
max.	maximal
min.	minimal
Min.	Minuten
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
MRT	Magnetresonanztomographie
MUSIC	Studie: Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries
NA	Nikotinabusus
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OPTICUS	Studie: Optimization with IVUS to reduce stent restenosis
PA	Plauefläche
PACCOCATH ISR I	Studie: PACCOCATH ISR-1: for In-Stent-Restenosis I
PACCOCATH	Paclitaxel coated ballon catheter
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pat.	Patient/en
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> (Perkutane koronare Intervention)
PREVENT	Studie: Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial
prox.	Proximal
QCA	quantitative coronary angiography
Ref.	Referenz
RENO	Multicenter-Studie: Radiation in Europe With Novoste

RESIST	Studie: Restenosis after IVUS - guided stenting
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RD1	Ramus diagonalis
RMS	Ramus marginalis
SA	Stentfläche
SCRIPPS	Studie: Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting
SISR	Multicenter-Studie: Sirolimus-eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent-Restenosis
START	Multicenter-Studie: Stents And Radiation Therapy
TIMI	Thrombolysis in Myokardial Infarction
TLR	Target lesion revascularisation
TVR	Target vessel revascularisation
V. a.	Verdacht auf
VA	Gefäßfläche
Vs.	versus
WRIST	Studie: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial
z. B.	zum Beispiel

8 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1.1: Darstellung des positiven und negativen Remodelings (Gefäßumbau), aus [9]. Frühes Plaque-Wachstum ist mit einer nach außen gerichteten Expansion der Arterienwand verbunden. Dieses so genannte positive „Remodeling“ (Gefäßwandumbau oder Glagov-Phänomen) hält den Innendurchmesser des erkrankten Gefäßes trotz eines Plaque-Wachstums offen. 2
- Abbildung 1.2: Schematischer Aufbau eines multi-element, phased-array IVUS-Kathetertyps (Visions-Five-64TM, 30 MHz, Endosonics, U.S.A.), aus [40]. 7
- Abbildung 1.3 Vergleich zwischen Angiographie und IVUS, IVUS zeigt die Information der tomographischen Verfahren. Die Abbildung zeigt einen Hauptast einer LCX-Arterie mit minimaler Irregularität des Gefäßlumens. A: IVUS-Schnittbilder des Plaques, B: normales Gefäßsegment. Die jeweiligen Illustrationen zeigen den IVUS-Katheter im Zentrum, umgeben von Gefäßlumen und Gefäßwand, aus [9] 10
- Abbildung 1.4: IVUS-Bild eines In-Stent-Restenose-Segments 6 Monate nach Stentimplantation. Daneben zeigen sich eine Stentunterentfaltung und Gewebeproliferation, welche eine Lumeneinengung erzeugt. EEM-externe elastische Membran, IH-Intimahyperplasie; aus [78]. 12
- Abbildung 1.5: Querschnitt durch ein Koronargefäß. Intimaproliferation nach Stentimplantation (oben). Praktisch vollständig fehlende Proliferation nach endovaskulärer Brachytherapie (unten), L = Lumen, M = Media, N = Neointima, S = Stent; WMW 9/10/2002, aus [103]. 16
- Abbildung 3.1: Die Parameter Lumendiameter / Lumenfläche, Gefäßdiameter / Gefäßfläche sind jeweils im In-Stent-Stenosebereich, am Stenteingang/Stentausgang, im proximalen und distalen Referenzsegment gemessen worden. SA-Stentfläche, VA-Gesamtgefäßfläche, LA-Lumenfläche, IH-Intimahyperplasie [69] 22
- Abbildung 3.2: Untersuchungsablauf 23
- Abbildung 3.3: Beispiele für die Offline-Auswertung des IVUS 26

Abbildung 3.4:	L-Mode: Suboptimale Stententfaltung – IVUS-Längskonstruktion	27
Abbildung 4.1:	Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren der IVBT-Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe	33
Abbildung 4.2:	Häufigkeit und Art der kardiovaskulären Risikofaktoren der IVBT-Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe	34
Abbildung 4.3:	Ischämienachweis der IVBT- Gruppe und der konventionell therapierten Gruppe vor Intervention	35
Abbildung 4.4:	Lokalisation der In-Stent-Restenose in der IVBT-Gruppe und in der konventionell therapierten Gruppe	35
Abbildung 4.5:	Stententfaltung nach MUSIC-Kriterien	41
Abbildung 4.6:	Verzichtgrund für die IVBT bei der konventionell therapierten-Gruppe	43
Abbildung 4.7:	Weiteres Procedere bei der konventionell therapierten Gruppe	44
Abbildung 4.8:	Ischämienachweis für die IVBT-Gruppe unmittelbar nach IVBT und im Follow-up im Vergleich zur konventionell therapierten Gruppe	45
Abbildung 4.9:	Beurteilung der Gefäßperfusion anhand der TIMI - Klassifikation, IVBT-Gruppe	47
Abbildung 4.10:	Darstellung des Late Loss bei der IVBT-Gruppe	48
Abbildung 4.11:	Differenzierung zwischen Stentunterentfaltung und Intimahyperplasie durch IVUS	55
Abbildung 4.12:	Korrelation der Online- und Offline-Auswertung für den Akut-IVUS	57
Abbildung 4.13:	Korrelation der Online- und Offline-Auswertung für den Follow-up IVUS	59
Abbildung 5.1:	Verhältnis von Restenoserate zu Late Loss [178], BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent	75
Abbildung 5.2:	Verteilung des Late Loss bei Sirolimus- und Metallstents [178, 179]	76

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	IVUS-Kriterien für eine optimale Stententfaltung, nach [78]	13
Tabelle 3.1:	Physikalische Beschreibung des elektronischen IVUS-Katheters/Avanar F/X-Katheters	29
Tabelle 4.1:	Patientenbasisdaten	32
Tabelle 4.2:	Interventionsdaten	36
Tabelle 4.3:	Dissektion und Vasospasmus nach IVBT	37
Tabelle 4.4:	Stentcharakteristika vor und nach Intervention	38
Tabelle 4.5:	IVUS vor und nach IVBT sowie im Follow-up nach 6 Monaten	40
Tabelle 4.6:	Stentcharakteristika der konventionell therapierten-Gruppe	44
Tabelle 4.7:	NYHA-Einteilung für die IVBT-Gruppe vor IVBT und im Follow-up	46
Tabelle 4.8:	CCS-Einteilung für die IVBT-Gruppe vor IVBT	46
Tabelle 4.9:	IVUS vor IVBT und im Follow-up (Vergleich der Parameter, deren Messwerte sich zwischen den beiden Zeitpunkten signifikant unterscheiden)	49
Tabelle 4.10:	IVUS für Patienten ohne In-Stent-Restenose	51
Tabelle 4.11:	IVUS für Patienten mit In-Stent-Restenose	51
Tabelle 4.12:	konventionell therapierte Gruppe: Beobachtungszeitraum nach Follow-up	52
Tabelle 4.13:	konventionell therapierte Gruppe: Re-PCI nach dem Follow-up	52
Tabelle 4.14:	Prädiktoren für das Auftreten einer Re-Stenose (nur IVBT-Gruppe). (* OR kann nicht angegeben werden, da der Wert 0 nicht auftrat)	53
Tabelle 4.15:	Korrelation nach Pearson, IVBT-Gruppe, offline / online nach der Intervention und im Follow-up	58
Tabelle 5.1:	Darstellung von Studien, in denen der IVUS zur Dosisfindung für die IVBT verwendet wurde. Das Gütekriterium bildete die Intimahyperplasie im Verlauf.	65
Tabelle 5.2:	Darstellung von IVBT- Kurzzeitstudien.	71

10 Danksagung

All denjenigen, die die Entstehung dieser Arbeit gefördert und begleitet haben, fühle ich mich in vielfältiger Weise zu Dank verpflichtet:

An erster Stelle möchte ich ganz besonders herzlich Herrn Professor Dr. med. M. Pauschinger danken, der durch sein stetes Interesse sowie durch Rat und Ermunterung den Fortgang der Arbeit entschieden erleichtert hat.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Dr. S. Spencker, der die Arbeit angeregt hat, für die Einführung in die hier vorgestellte Thematik sowie für die Unterstützung während der Durchführung der Untersuchung und insbesondere für die anregenden und fruchtbaren Diskussionen während der Auswertung der Messungen. Ferner danke ich ihm für die ständige Bereitschaft, jede Frage bezüglich Aufgabenstellung und kardiologischen Hintergrundwissens umfassend zu beantworten sowie für seinen Einsatz auch über die eigentlichen Betreuungsaufgaben hinaus.

11 Literaturverzeichnis

1. Budoff, M.J., et al., *Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons*. Int J Cardiol, 2001. **77**(2-3): p. 181-8.
2. Neurath, O., *Risk factors in coronary artery disease*. Heart Lung, 1982. **11**(2): p. 188-9.
3. Vlietstra, R.E., et al., *Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS)*. Circulation, 1980. **62**(2): p. 254-61.
4. Pieper, L., et al., *[Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2005. **48**(12): p. 1374-82.
5. Gorenöj, V., *Health Technology Assessment: Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit*. 2002, Medizinische Hochschule Hannover.
6. *2002 heart and stroke statistical update*, in American Heart Association. 2001, American Heart Association: Dallas.
7. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. JAMA, 1999. **281**(8): p. 727-35.
8. Stary, H.C., *Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries*. Basic Res Cardiol, 1994. **89 Suppl 1**: p. 17-32.
9. Schoenhagen, P., et al., *[Imaging of coronary atherosclerotic plaque]*. Z Kardiol, 2003. **92**(6): p. 429-37.
10. Glagov, S., et al., *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.
11. Hoffmann, R., et al., *Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(5): p. 1134-9.
12. Erbel, R., et al., *[Intravascular ultrasonography in coronary heart disease. Current aspects in the pathogenesis]*. Dtsch Med Wochenschr, 1995. **120**(23): p. 847-54.
13. Ge, J., et al., *Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo*. Coron Artery Dis, 1993. **4**(11): p. 981-6.

14. Classen, M.D., R.; Heimpel, H.; Kalden, J. R.; Koch, K. M.; Meyer, J.; Spengel, F. A.; Ziegler, R., *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. 1997, München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
15. Dotter, C.T. and M.P. Judkins, *Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application*. *Circulation*, 1964. **30**: p. 654-70.
16. Lowe, H.C., S.N. Oesterle, and L.M. Khachigian, *Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(2): p. 183-93.
17. Mehran, R., et al., *Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis*. *Am J Cardiol*, 1996. **78**(6): p. 618-22.
18. Serruys, P.W., et al., *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(8): p. 489-95.
19. Riessen, R., et al., *Distribution of hyaluronan during extracellular matrix remodeling in human restenotic arteries and balloon-injured rat carotid arteries*. *Circulation*, 1996. **93**(6): p. 1141-7.
20. Karsch, K.R., et al., *Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **28**(6): p. 1437-43.
21. Hoffmann, R., et al., *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 1996. **94**(6): p. 1247-54.
22. Mehran, R., et al., *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome*. *Circulation*, 1999. **100**(18): p. 1872-8.
23. Schiele, T.M., et al., *[Edge effect and late thrombosis -- inevitable complications of vascular brachytherapy?]*. *Z Kardiol*, 2002. **91**(11): p. 869-78.
24. Klugherz, B.D., et al., *Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis*. *Am J Cardiol*, 2000. **85**(12): p. 1427-31.
25. Takebayashi, H., et al., *Restenosis due to underexpansion of sirolimus-eluting stent in a bifurcation lesion*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003. **60**(4): p. 496-9.
26. Kastrati, A., et al., *Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement*. *Am J Cardiol*, 1999. **83**(12): p. 1617-22.

27. Degertekin, M., et al., *Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2): p. 184-9.
28. Iakovou, I., et al., *Optimal final lumen area and predictors of target lesion revascularization after stent implantation in small coronary arteries*. Am J Cardiol, 2003. **92**(10): p. 1171-6.
29. Serruys, P.W., et al., *Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1067-74.
30. Kereiakes, D., et al., *Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI-LINK stent trials)*. Am J Cardiol, 2000. **86**(3): p. 336-41.
31. vom Dahl, J., et al., *Effects of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation*. Am J Cardiol, 2002. **89**(7): p. 801-5.
32. Bauters, C., et al., *Predictors of restenosis after coronary stent implantation*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(6): p. 1291-8.
33. Kishi, K., et al., *Predictors of recurrent restenosis after coronary stenting: an analysis of 197 patients*. J Invasive Cardiol, 2002. **14**(4): p. 187-91.
34. Hong, M.K., et al., *Relation between residual plaque burden after stenting and six-month angiographic restenosis*. Am J Cardiol, 2002. **89**(4): p. 368-71.
35. Kastrati, A., 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**(12): p. 1285-90.
36. Doucet, S., et al., *Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries*. Circulation, 2001. **104**(17): p. 2029-33.
37. Violaris, A.G., et al., *Role of angiographically identifiable thrombus on long-term luminal renarrowing after coronary angioplasty: a quantitative angiographic analysis*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 889-97.
38. Pandian, N.G., et al., *Real-time intravascular ultrasound imaging in humans*. Am J Cardiol, 1990. **65**(20): p. 1392-6.
39. Losordo, D.W., et al., *How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound*. Circulation, 1992. **86**(6): p. 1845-58.

40. Bocksch, W., *Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung bei Diagnostik und interventioneller Therapie von Herzkranzgefäßerkrankungen am Beispiel der Transplantatvaskulopathie*. 2001, Humboldt Universität zu Berlin.
41. Bocksch, W.G., et al., *Intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison with chronic stable angina pectoris*. *Coron Artery Dis*, 1994. **5**(9): p. 727-35.
42. Mintz, G.S., et al., *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(5): p. 1478-92.
43. Di Mario, C., et al., *Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 1998. **19**(2): p. 207-29.
44. Nissen, S.E., *Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound*. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(4B): p. 12H-17H.
45. Waller, B.F., C.A. Pinkerton, and J.D. Slack, *Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging*. *Circulation*, 1992. **85**(6): p. 2305-10.
46. Nissen, S.E., *Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(4A): p. 24B-31B.
47. Nair, A., et al., *Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis*. *Circulation*, 2002. **106**(17): p. 2200-6.
48. Pasterkamp, G., et al., *Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making?* *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(1): p. 13-21.
49. Escolar, E., et al., *New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease*. *CMAJ*, 2006. **174**(4): p. 487-95.
50. Brown, B.G. and X.Q. Zhao, *Is intravascular ultrasound the gold standard surrogate for clinically relevant atherosclerosis progression?* *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(9): p. 933-8.

51. Bose, D., C. von Birgelen, and R. Erbel, *Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(9): p. 925-32.
52. Erbel, R., et al., *Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris*. Eur Heart J, 1996. **17**(6): p. 880-9.
53. Ge, J., et al., *Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound*. Heart, 1999. **81**(6): p. 621-7.
54. Mintz, G.S., et al., *Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(7): p. 1479-85.
55. Schoenhagen, P., et al., *Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(2): p. 297-306.
56. Burke, A.P., et al., *Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 297-303.
57. Schoenhagen, P., et al., *Relation of matrix-metalloproteinase 3 found in coronary lesion samples retrieved by directional coronary atherectomy to intravascular ultrasound observations on coronary remodeling*. Am J Cardiol, 2002. **89**(12): p. 1354-9.
58. Yamagishi, M., et al., *Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(1): p. 106-11.
59. Schoenhagen, P., et al., *Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study*. Circulation, 2000. **101**(6): p. 598-603.
60. Hermiller, J.B., et al., *Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures*. Am J Cardiol, 1993. **71**(2): p. 173-6.
61. Gerber, T.C., et al., *Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by intravascular ultrasound*. Am J Cardiol, 1992. **70**(20): p. 1546-54.
62. Hausmann, D., et al., *The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations*. Circulation, 1995. **91**(3): p. 623-30.

63. Fussl, R., et al., [*Angiographically unexplained myocardial ischemia in high grade coronary stenosis with main stem involvement in intravascular ultrasound*]. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(10): p. 268-72.
64. Bruchhauser, J., et al., [*Intracoronary ultrasound changes the therapeutic approach in ambivalent angiography findings*]. Z Kardiol, 1997. **86**(2): p. 138-47.
65. Gerber, T.C., et al., *Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound*. Am J Cardiol, 1994. **73**(9): p. 666-71.
66. Mintz, G.S., et al., *Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1994. **73**(7): p. 423-30.
67. Wolfhard, U., et al., *Intravascular ultrasound (IVUS) examination reverses therapeutic decision from percutaneous intervention to a surgical approach in patients with alterations of the left main stem*. Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **46**(5): p. 281-4.
68. Hodgson, J., *Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural result in patients undergoing coronary angioplasty*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(35-44).
69. Spencker, S. 2004.
70. Mintz, G.S. and A. Maehara, *Serial intravascular ultrasound assessment of atherosclerosis progression and regression. State-of-the-art and limitations*. Circ J, 2009. **73**(9): p. 1557-60.
71. Smith, S.C., Jr., et al., *ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty)*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(8): p. 2215-39.
72. Sipahi, I., et al., *Compensatory enlargement of human coronary arteries during progression of atherosclerosis is unrelated to atheroma burden: serial intravascular ultrasound observations from the REVERSAL trial*. Eur Heart J, 2006. **27**(14): p. 1664-70.
73. Nicholls, S.J., et al., *Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(5): p. 992-7.

74. Nakamura, et al., *Intracoronary ultrasound observations during stent implantation*. Circulation, 1994. **89**: p. 2026-34.
75. Schiele, F., et al., *Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 320-8.
76. Mudra, H., et al., *Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study)*. Circulation, 2001. **104**(12): p. 1343-9.
77. Fitzgerald, P.J., et al., *Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study*. Circulation, 2000. **102**(5): p. 523-30.
78. Spanos, V., et al., *The challenge of in-stent restenosis: insights from intravascular ultrasound*. Eur Heart J, 2003. **24**(2): p. 138-50.
79. Albiero, R., et al., *Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan Dose-Response Study*. Circulation, 2000. **101**(1): p. 18-26.
80. Kay, I.P., et al., *The pattern of restenosis and vascular remodelling after cold-end radioactive stent implantation*. Eur Heart J, 2001. **22**(15): p. 1311-7.
81. Frey, A.W., et al., *Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial*. Circulation, 2000. **102**(20): p. 2497-502.
82. Yock, P.G. and P.J. Fitzgerald, *Intravascular ultrasound: state of the art and future directions*. Am J Cardiol, 1998. **81**(7A): p. 27E-32E.
83. Nakamura, S., et al., *An explanation for discrepancy between angiographic and intravascular ultrasound measurements after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(3): p. 633-9.
84. Batkoff, B.W. and D.T. Linker, *Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1996. **38**(3): p. 238-41.
85. Kastelein, J.J. and E. de Groot, *Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies*. Eur Heart J, 2008. **29**(7): p. 849-58.

86. Kalidindi, S.R., E.M. Tuzcu, and S.J. Nicholls, *Role of imaging end points in atherosclerosis trials: focus on intravascular ultrasound*. *Int J Clin Pract*, 2007. **61**(6): p. 951-62.
87. Mahdi, N.A., et al., *Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(11): p. 1345-51.
88. Dietz, U., et al., *Angiographic analysis of immediate and long-term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study)*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001. **53**(3): p. 359-67.
89. Mehran, R., et al., *Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone*. *Circulation*, 1997. **96**(7): p. 2183-9.
90. Goldberg, S.L., et al., *Rotational atherectomy or balloon angioplasty in the treatment of intra-stent restenosis: BARASTER multicenter registry*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000. **51**(4): p. 407-13.
91. Serruys, P.W., et al., *The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound*. *Eur Heart J*, 2001. **22**(20): p. 1938-47.
92. Meurice, T., et al., *Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2001. **357**(9265): p. 1321-4.
93. Silber, S., et al., *Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(8): p. 804-47.
94. Shiran, A., et al., *Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 1998. **98**(3): p. 200-3.
95. Waksman, R., et al., *Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries*. *Circulation*, 1997. **96**(6): p. 1944-52.
96. Leon, M.B., et al., *Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(4): p. 250-6.
97. Waksman, R., et al., *Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis*. *Circulation*, 2000. **101**(18): p. 2165-71.

98. Popma, J.J., et al., *Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis*. Circulation, 2002. **106**(9): p. 1090-6.
99. Waksman, R., et al., *Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9306): p. 551-7.
100. King, S.B., 3rd, et al., *Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT)*. Circulation, 1998. **97**(20): p. 2025-30.
101. Teirstein, P.S., et al., *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting*. N Engl J Med, 1997. **336**(24): p. 1697-703.
102. Geiger, M.H., et al., *High-dose intracoronary irradiation after de novo stent implantation results of the EVEREST (Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting) trial*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(1): p. 9-15.
103. Auer, J., et al., *[Intracoronary brachytherapy--an update]*. Wien Med Wochenschr, 2002. **152**(9-10): p. 215-9.
104. Mintz, G.S., et al., *Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study*. Circulation, 2000. **102**(24): p. 2915-8.
105. Bhargava, B., et al., *Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 2000. **85**(5): p. 651-3, A10.
106. Meerkin, D., et al., *Effects of intracoronary beta-radiation therapy after coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study*. Circulation, 1999. **99**(13): p. 1660-5.
107. Costa, M.A., et al., *The effect of 32P beta-radiotherapy on both vessel remodeling and neointimal hyperplasia after coronary balloon angioplasty and stenting: a three-dimensional intravascular ultrasound investigation*. J Invasive Cardiol, 2000. **12**(2): p. 113-20.
108. Sabate, M., et al., *Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three-dimensional intravascular ultrasound study*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1182-8.
109. Salame, M.Y., et al., *Intracoronary radiation therapy*. Eur Heart J, 2001. **22**(8): p. 629-47.

110. Raizner, A.E., et al., *Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT)*. Circulation, 2000. **102**(9): p. 951-8.
111. Waksman, R., et al., *Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis*. Circulation, 2000. **101**(16): p. 1895-8.
112. Waksman, R., et al., *Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies*. Circulation, 2003. **107**(13): p. 1744-9.
113. Waksman, R., *Vascular brachytherapy: applications in the era of drug-eluting stents*. Rev Cardiovasc Med, 2002. **3 Suppl 5**: p. S23-30.
114. Suntharalingam, M., et al., *Clinical and angiographic outcomes after use of ⁹⁰Strontium/⁹⁰Yttrium beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) registry*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(4): p. 1075-82.
115. Waksman, R., et al., *Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS*. Circulation, 2002. **106**(7): p. 776-8.
116. Sabate, M., et al., *Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy*. Circulation, 2000. **101**(21): p. 2467-71.
117. e.V., D.G.f.M.P., *Leitlinie zu Medizinphysikalischen Aspekten der intravaskulären Brachytherapie*. 2001.
118. Bundesministerium für Umwelt, N.u.R., *Entwurf einer Verordnung für die Umsetzung von EURATOM-Richtlinien zum Strahlenschutz, Strahlenschutzverordnung StrlSchV. . 2000*.
119. *Endovaskuläre Strahlentherapie, Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Verabschiedet in der 170. Sitzung der Strahlenschutzkommission*. 2000.
120. Painter, J.A., et al., *Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil*. Am J Cardiol, 1995. **75**(5): p. 398-400.
121. Dussaillant, G.R., et al., *Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(3): p. 720-4.

122. Nakamura, S., et al., *Intracoronary ultrasound observations during stent implantation*. *Circulation*, 1994. **89**(5): p. 2026-34.
123. Stone, G.W., et al., *Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial*. *Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators*. *Circulation*, 1997. **95**(8): p. 2044-52.
124. Mudra, H., et al., *Intravascular ultrasound assessment of the balloon-expandable Palmaz-Schatz coronary stent*. *Coron Artery Dis*, 1993. **4**(9): p. 791-9.
125. Hoffmann, R., et al., *Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(1): p. 43-9.
126. Kasaoka, S., et al., *Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(6): p. 1630-5.
127. Blasini, R., et al., *Restenosis rate after intravascular ultrasound-guided coronary stent implantation*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1998. **44**(4): p. 380-6.
128. Hoffmann, R., et al., *Serial intravascular ultrasound predictors of restenosis at the margins of Palmaz-Schatz stents*. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(7): p. 951-3.
129. Prati, F., et al., *In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 1999. **99**(8): p. 1011-4.
130. Chu, C.H., et al., *Dosimetry study for beta-radiation treatment of in-stent restenosis*. *Radiat Prot Dosimetry*, 2009. **134**(1): p. 49-54.
131. Garcia-Cantu, E., et al., *Stent implantation in acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(7): p. 451-4.
132. Gaster, A. and e. al, *Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: insights from a prospective, randomised study*. *Heart*, 2003. **89**: p. 1043-1049.
133. Casella, G., et al., *Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003. **59**(3): p. 314-21.
134. Gorge, G., et al., *[Intravascular ultrasound--the new gold standard?]*. *Z Kardiol*, 1998. **87**(8): p. 575-85.
135. de Jaegere, P., et al., *Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter*

- Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study)*. Eur Heart J, 1998. **19**(8): p. 1214-23.
136. Choi, J.W., L.M. Goodreau, and C.J. Davidson, *Resource utilization and clinical outcomes of coronary stenting: a comparison of intravascular ultrasound and angiographical guided stent implantation*. Am Heart J, 2001. **142**(1): p. 112-8.
137. Kastrati, A., et al., *Predictive factors of restenosis after coronary stent placement*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1428-36.
138. Costa, M.A. and D.I. Simon, *Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents*. Circulation, 2005. **111**(17): p. 2257-73.
139. Lemos, P.A., et al., *Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases*. Circulation, 2003. **108**(3): p. 257-60.
140. McCann, A., A. MacIsaac, and R.J. Whitbourn, *Late drug-eluting stent thrombosis: importance of intravascular ultrasound*. Cardiovasc Revasc Med. **11**(1): p. 52-6.
141. Hur, S.H., et al., *Late-acquired incomplete stent apposition: morphologic characterization*. Cardiovasc Revasc Med, 2009. **10**(4): p. 236-46.
142. Cook, S., et al., *Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation*. Circulation, 2007. **115**(18): p. 2426-34.
143. Siqueira, D.A., et al., *Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes*. Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1304-9.
144. van der Hoeven, B.L., et al., *Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(6): p. 618-26.
145. Hoffmann, R., et al., *Impact of late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation on 4-year clinical events: intravascular ultrasound analysis from the multicentre, randomised, RAVEL, E-SIRIUS and SIRIUS trials*. Heart, 2008. **94**(3): p. 322-8.
146. Fujii, K., et al., *Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(7): p. 995-8.
147. Alfonso, F., et al., *Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(21): p. 2095-7.

148. Spencker, S., et al., [*Surgical angioplasty of the left main coronary artery. Evaluation and postoperative follow-up with intravascular ultrasound*]. *Z Kardiol*, 2002. **91**(10): p. 846-52.
149. Lasave, L.I., et al., *Correlation between quantitative angiographic and intravascular ultrasound parameters in patients treated with sirolimus analogues-eluting stents*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009. **25**(4): p. 345-51.
150. Roy, P., et al., *The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(15): p. 1851-7.
151. Maluenda, G., et al., *Impact of intravascular ultrasound guidance in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention*. *Catheter Cardiovasc Interv*. **75**(1): p. 86-92.
152. Topol, E.J. and S.E. Nissen, *Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease*. *Circulation*, 1995. **92**(8): p. 2333-42.
153. Urban, P., et al., *A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(7): p. 604-12.
154. Ajani, A.E., et al., *Three-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. Original WRIST. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial*. *Cardiovasc Radiat Med*, 2001. **2**(4): p. 200-4.
155. Teirstein, P.S., et al., *Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial*. *Circulation*, 2000. **101**(4): p. 360-5.
156. Waksman, R., et al., *Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 340-4.
157. Krausgrill, B., E. Erdmann, and M. Flesch, [*Severe myocardial infarction due to late and very late stent thrombosis after coronary artery stenting with drug-eluting stents*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(40): p. 2014-7.
158. Wohrle, J., [*Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents*]. *Herz*, 2007. **32**(5): p. 411-8.
159. Bavry, A.A., et al., *Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data)*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(12): p. 1469-72.

160. Bavry, A.A., et al., *What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(6): p. 941-6.
161. Moreno, R., et al., *Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(6): p. 954-9.
162. Stahli, B.E., et al., *Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation.* Circ Res, 2006. **99**(2): p. 149-55.
163. Luscher, T.F., et al., *Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications.* Circulation, 2007. **115**(8): p. 1051-8.
164. Oliver, L.N., et al., *A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis.* Int J Cardiol, 2008. **126**(2): p. 216-23.
165. Kastrati, A., et al., *Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials.* JAMA, 2005. **294**(7): p. 819-25.
166. Holmes, D.R., Jr., et al., *Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial.* JAMA, 2006. **295**(11): p. 1264-73.
167. Stone, G.W., et al., *Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial.* JAMA, 2006. **295**(11): p. 1253-63.
168. Arjomand, H., et al., *Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions.* Am Heart J, 2003. **146**(5): p. 787-96.
169. Nguyen-Ho, P., et al., *Intracoronary brachytherapy.* Catheter Cardiovasc Interv, 2002. **56**(2): p. 281-8.
170. Kaluza, G.L. and A.E. Raizner, *Brachytherapy for restenosis after stenting for coronary artery disease: its role in the drug-eluting stent era.* Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(6): p. 601-7.
171. *Deutsches Ärzteblatt.* 2007. **104**(39).
172. Pfisterer, M., et al., *Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(12): p. 2584-91.

173. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(1): p. 193-202.
174. Stone, G.W. and H.D. Aronow, *Long-term care after percutaneous coronary intervention: focus on the role of antiplatelet therapy*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(5): p. 641-52.
175. Grines, C.L., et al., *Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(6): p. 734-9.
176. Silber, S., Böhm, M., Gottwik, M., *Positionspapier der DGK zur koronaren Stentimplantation. Vermeidung von Tod und lebensbedrohlichen Komplikationen durch zusätzliche Gabe von Clopidogrel*. Herz, 2006. **31**: p. 83-4.
177. Büttner, H.J., *Late Lumen Loss: Welche klinische Relevanz hat dieser Parameter?*, in *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. 2006: Mannheim.
178. Mauri, L., E.J. Orav, and R.E. Kuntz, *Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3435-42.
179. Lemos, P.A., et al., *Comparison of late luminal loss response pattern after sirolimus-eluting stent implantation or conventional stenting*. Circulation, 2004. **110**(20): p. 3199-205.
180. Kastrati, A., et al., *Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents*. N Engl J Med, 2007. **356**(10): p. 1030-9.
181. Spaulding, C., et al., *A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents*. N Engl J Med, 2007. **356**(10): p. 989-97.
182. Daemen, J., et al., *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*. Lancet, 2007. **369**(9562): p. 667-78.
183. Scheller, B., U. Speck, and M. Bohm, *Prevention of restenosis: is angioplasty the answer?* Heart, 2007. **93**(5): p. 539-41.
184. Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2113-24.
185. Tepe, G., et al., *Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg*. N Engl J Med, 2008. **358**(7): p. 689-99.

186. Kastrati, A., et al., *Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **293**(2): p. 165-71.
187. Silber, S., et al., *Two-year clinical follow-up of 90Sr/90 Y beta-radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis*. Am Heart J, 2005. **149**(4): p. 689-94.
188. Unverdorben, M., et al., *Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis*. Circulation, 2009. **119**(23): p. 2986-94.

12 Erklärung

„Ich, Anne-Katrin Weber, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle des IVUS bei der interventionellen Therapieentscheidung am Beispiel der IVBT“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

13 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.