

Aus der Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die intrakoronare Brachytherapie – unter Einbeziehung des
intravaskulären Ultraschalls – in der kardiologischen Routine:
Eine klinische Sechs-Monats-Verlaufsbeobachtung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Ines Veit
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Pauschinger
2. Prof. Dr. med. H. Ince
3. Prof. Dr. med. J. Brachmann

Datum der Promotion: 03.06.2012

Meiner Familie gewidmet

4.3.2	Gefäß- und Plaquemorphologie	32
4.3.2.1	In der distalen Referenz – erster IVUS nach IVBT	32
4.3.2.2	Im Stent-Bereich – erster IVUS nach IVBT	33
4.3.2.3	In der proximalen Referenz – erster IVUS nach IVBT	34
4.3.2.4	Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz – erster IVUS	36
4.3.2.5	Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – erster IVUS nach IVBT	36
4.4	Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten	39
4.4.1	Lumen-, Stent- und Gefäßmaße	39
4.4.1.1	In der distalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung	39
4.4.1.2	Im Stent-Bereich – IVUS-Folgeuntersuchung	40
4.4.1.3	In der proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung	43
4.4.1.4	Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – IVUS-Folgeuntersuchung	44
4.4.1.5	Reststenose und Remodeling-Index in der IVUS-Folgeuntersuchung	46
4.4.2	Gefäß- und Plaquemorphologie	46
4.4.2.1	In der distalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung	46
4.4.2.2	Im Stent-Bereich – IVUS-Folgeuntersuchung	47
4.4.2.3	In der proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung	48
4.4.2.4	Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung	49
4.4.2.5	Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – IVUS-Folgeuntersuchung	50
4.5	Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS – Vergleich erster IVUS vs. Folgeuntersuchung nach sechs Monaten	53
4.5.1	Lumen-, Stent- und Gefäßmaße	53
4.5.1.1	In der Distalen Referenz	53
4.5.1.2	Im Stent-Bereich	54
4.5.1.3	In der proximalen Referenz	57
4.5.1.4	Reststenose und Remodeling-Index	58
4.5.2	Gefäß- und Plaquemorphologie	61

4.5.2.1	In der distalen Referenz.....	61
4.5.2.2	Im Stent-Bereich	62
4.5.2.3	In der proximalen Referenz.....	64
4.5.2.4	Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz.....	66
4.6	Klinische Untersuchungsbefunde sowie angiographisch festgestellte Restenose- und Revaskularisierungsrate beim Follow-up	66
5	Diskussion	69
5.1	Ergebnisse	69
5.1.1	Hauptaussagen zu den Fragestellungen	69
5.1.2	Der IVUS als Messinstrument in der Koronardiagnostik.....	70
5.1.3	Studien und Register zur Bestrahlung von In-Stent-Restenosen mit der intrakoronaren Brachytherapie – Einbettung der 70 Patienten unseres Registers.....	71
5.1.4	Ergebnisse des 1. IVUS nach der Brachytherapie und der IVUS- Folgeuntersuchung nach sechs Monaten	77
5.1.5	Revaskularisierungen.....	84
5.2	Alternative interventionelle Verfahren zur Reduzierung der In-Stent-Restenose.....	85
6	Zusammenfassung.....	89
7	Literaturverzeichnis.....	92
8	Abkürzungsverzeichnis.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1–1:	Schematischer Querschnitt durch eine Koronararterie unmittelbar nach PCI (links) sowie möglicher Verlauf nach 6 Monaten mit (A) bzw. ohne (B-D) Brachytherapie.	8
Abbildung 1–2:	Fortgeschrittene Arteriosklerose in IVUS-Befund und Histologie: Ansatzweise lassen sich IVUS und Histologie vergleichen (* IVUS-Katheter in der Gefäßmitte)	10
Abbildung 3–1:	Optimale Stent-Entfaltung	14
Abbildung 3–2:	Untersuchungsablauf.....	15
Abbildung 3–3:	Der Avamar-FX-IVUS-Katheter (Fotografie)	17
Abbildung 3–4:	IVUS-Maße	18
Abbildung 4–1:	Übersicht der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	25
Abbildung 4–2:	Häufigkeit und Verteilung von Dissektionen innerhalb der Referenzbereiche im ersten IVUS nach IVBT	36
Abbildung 4–3:	Häufigkeit und Verteilung von Dissektionen innerhalb der Referenzbereiche in der IVUS-Folgeuntersuchung	50
Abbildung 4–4:	Darstellung des Late Lumen Loss für den Lumendiameter vom ersten IVUS nach der IVBT bis zur IVUS-Folgeuntersuchung.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4–1:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren, KoronargefäÙe, an denen brachytherapiert wurde, klinisch relevante Symptome und Untersuchungsbefunde vor der Brachytherapie	24
Tabelle 4–2:	Lumen- und GefäÙmaÙe im Bereich der distalen Referenz in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS	26
Tabelle 4–3:	Lumen-, Stent- und GefäÙmaÙe im Bereich der engsten Stelle im Stent in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)	28
Tabelle 4–4:	Lumen- und GefäÙmaÙe im Bereich der proximalen Referenz in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS	30
Tabelle 4–5:	Vergleich der Lumen- und GefäÙmaÙe (in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW).....	31
Tabelle 4–6:	Vergleich Lumen- und GefäÙmaÙe (in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der engsten Stelle im Stent mit der proximalen Referenz (Mittelwert ± STABW)	31
Tabelle 4–7:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich der distalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.).....	33
Tabelle 4–8:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.).....	34
Tabelle 4–9:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich der proximalen Referenz (bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen)..	35
Tabelle 4–10:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast (in der GefäÙbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW und Median (Range)) (bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen).....	38

Tabelle 4–11:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der proximalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW und Median(Range)) (bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen).	38
Tabelle 4–12:	Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels erstem IVUS nach PCI und IVBT im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz (n absolut und in Prozent)	39
Tabelle 4–13:	Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz	40
Tabelle 4–14:	Lumen-, Stent- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der engsten Stelle im Stent (bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen).	41
Tabelle 4–15:	Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)	43
Tabelle 4–16:	Vergleich der Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)	45
Tabelle 4–17:	Vergleich Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung) der engsten Stelle im Stent mit der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)	45
Tabelle 4–18:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz.	47

Tabelle 4–19:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.).....	48
Tabelle 4–20:	Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast und Kalzifikation in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)	49
Tabelle 4–21:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.).....	51
Tabelle 4–22:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten) der proximalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.).....	52
Tabelle 4–23:	Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels zweitem IVUS sechs Monate nach IVBT im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz (Anzahl n absolut und in Prozent).....	52
Tabelle 4–24:	Vergleich der Mittelwerte der Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz	53
Tabelle 4–25:	Vergleich der Mittelwerte der Lumen-, Stent- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.).....	55

Tabelle 4–26:	Vergleich der Mittelwerte der Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.).....	58
Tabelle 4–27:	Vergleich der Mittelwerte der Reststenose und des Remodeling-Index nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten	59
Tabelle 4–28:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.).....	62
Tabelle 4–29:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)	63
Tabelle 4–30:	Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)	65
Tabelle 4–31:	Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels erstem IVUS nach PCI und IVBT und der IVUS-Folgeuntersuchung sechs Monate später im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz	65

1 Einleitung

1.1 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist in den Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen [1]. Die Lebenszeitprävalenz beträgt in Deutschland für Männer 30 % und für Frauen 15 %. Die KHK ist als Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen definiert. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel. Manifestationen der symptomatischen KHK sind neben dem Myokardinfarkt die Angina Pectoris, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie der plötzliche Herztod.

Ursachen für die bei der Stenose auftretende Einengung der Koronargefäße und letztlich für den beim Herzinfarkt auftretenden Verschluss eines Koronargefäßes sind die Fetteinlagerungen in der Intima der Gefäßwand sowie die Entstehung lipidhaltiger Plaques. In diese wandern Makrophagen ein, die sich durch die Aufnahme von Cholesterin in Schaumzellen umwandeln. Durch die Schaumzellenansammlung und die Einwanderung von glatten Muskelzellen vergrößert sich die Plaque einerseits in Richtung des Gefäßlumens, bis nur eine dünne fibröse Deckplatte die Plaque vom Lumen trennt [2, 3], andererseits in das Gefäßäußere, wodurch das Gefäß kompensatorisch vergrößert wird und damit ein „positives Remodeling“ erfolgt. Da dieses Phänomen erstmals von dem Pathologen Glasgow beschrieben wurde, ist es als „Glasgow-Effekt“ bekannt [4]. Ab einem Plaquevolumen von ca. 40 % des gesamten Gefäßes wird dessen Einengung – die beginnende Stenose – angiographisch erkennbar.

Die zum größten Teil aus Makrophagen und Cholesterinkristallen bestehenden Plaques sind häufig nicht konzentrisch, sondern exzentrisch im Gefäß angeordnet, was in der Angiographie als exzentrisch konfigurierte Stenose erkennbar wird. Bei exzentrisch gebildeten Plaques mit einer dünnen, vom Lumen abgrenzenden Deckplatte, gibt es an ihren lateralen Übergängen in die weniger stark veränderte Gefäßwand zwei Stellen, in denen die unterschiedlichen Gefäßaufbauten mit differenter Festigkeit der Wand direkt aneinander liegen. Diese Stellen sind besonders rupturgefährdet – es wird von einer „instabilen Plaque“ gesprochen, die dort einreißen kann [5]. Wenn dies geschieht, kommt das Blut mit dem Inhalt der Plaquehöhle in Kontakt, und das stark thrombogen wirkende cholesterinhaltige Material der Plaque führt zur Aktivierung von Thrombozyten sowie zur plasmatischen Gerinnung. Ein roter Thrombus bildet sich auf der rupturierten Plaque und das Koronargefäß wird akut verschlossen.

Man unterscheidet vier Schweregrade der Koronarstenosen, die sich an den entsprechenden Querschnittsverminderungen (in %) der Gefäße orientieren:

- Grad I: 25 bis 49 %
- Grad II: 50 bis 74 % (signifikante Stenose)
- Grad III: 75 bis 99 % (kritische Stenose)
- Grad IV: 100 % (kompletter Verschluss)

Perfusionsstörungen sind erst zu erwarten, wenn eine Koronarstenose mehr als 50 % des Gefäßlumens einengt, wobei das Ausmaß von Kollateralgefäßen eine Rolle spielt. Sind mehr als 75 % des Gefäßvolumens eingeengt (kritische Stenose), so ist bei Fehlen von kompensatorisch wirkenden Kollateralen die Koronarreserve erschöpft und es resultiert eine belastungsabhängige Angina Pectoris.

In Kapitel 1.3 werden medikamentöse Therapien und interventionelle Verfahren zur Behandlung stenosierender Herzerkrankungen beschrieben.

Ein großes Problem der koronaren Herzerkrankungen sind die Restenosen – die nach einer Intervention auftretenden Stenosen. Die Stenosierung entspricht einem erneuten Lumenverlust (70 %) nach durchgeführter Intervention – in unserer Untersuchung nach transluminaler Koronarangioplastie und Stentimplantation.

Für die Entwicklung einer Restenose ist die Morphologie der Primärläsion von großer Bedeutung. Die Stenosenlänge, ein chronischer Verschluss, der Nachweis von Thromben im Gefäß, kleine Gefäße (< 3,0 mm) und der postprocedurale Gefäßdurchmesser sind entscheidende Größen.

Bei der Entwicklung einer koronaren Restenose nach Ballondilatation sind einige Risikofaktoren zu beachten: Patienten mit Diabetes mellitus neigen zu einer ausgeprägten Intimaproliferation.

Eine vermehrte Restenoserate ist bei Patienten mit genetisch bedingten Polymorphismen sowie bei vermehrter Expression von Proteinen, die für die Plaquebildung bedeutsam sind, festzustellen. Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris haben ein erhöhtes Restenoserisiko [6].

Die In-Stent-Restenose ist eine nach Implantation des Stents aufgetretene Restenose innerhalb des Stent-Areals.

1.2 Symptome und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Das Leitsymptom der koronaren Herzerkrankung ist die Angina Pectoris (Stenokardie), die sich i. d. R. bei kritischer Koronarstenose (= 75 %) manifestiert. Die Angina Pectoris äußert sich durch vorwiegend retrosternal lokalisierte Schmerzen, die durch körperliche und psychische Belastungen ausgelöst werden. Die Schmerzen können zum Hals, Unterkiefer, Schultergelenk, linken (rechten) Arm bis in die Fingerspitzen oder in den Oberbauch ausstrahlen. Verstärkt werden können diese Schmerzen durch kalte Außentemperaturen oder einen geblähten Magen. Andere Patienten klagen wiederum nur über ein retrosternales Druck- oder Engegefühl oder Brennen im Brustkorb. Durch Ruhe lassen diese Schmerzen innerhalb von 5 bis 15 Minuten, nach Nitro-Einnahme innerhalb von 1 bis 2 Minuten nach. Beim Angina-Pectoris-Anfall nimmt der Perfusionsdruck im poststenotischen Bereich der Koronararterie ab, während der enddiastolische Ventrikeldruck steigt; dadurch kommt es zu einer kritischen Durchblutungsstörung in der Innenschicht des Myokards und einer Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion.

Man unterscheidet hauptsächlich zwei Verlaufsformen der Angina Pectoris: die stabile und die instabile. Die stabile Angina Pectoris (AP) ist eine regelmäßig durch bestimmte Mechanismen (z. B. körperliche Anstrengung) auslösbare, die gut auf Nitrate anspricht. Sie wird von der Canadian Cardiovascular Society (CCS) wie folgt eingeteilt [7]:

- 0: Stumme Ischämie
- I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung
- II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die instabile AP gilt als Präinfarktsyndrom. Man unterscheidet eine primär instabile AP, jede Erst-Angina und eine sekundär instabile AP. Die Zweitgenannte wird charakterisiert durch zunehmende Schwere, Dauer und Häufigkeit der Schmerzanfälle (Crescendo-Angina) oder Ruhe-Angina mit zunehmendem Bedarf an Medikamenten. Es besteht ein akutes Infarktisiko (20 %).

Bei kritischer Koronarstenose eines größeren Gefäßes kommt es evtl. zur ischämischen Kardiomyopathie mit akuter Linksherzinsuffizienz und ventrikulären Rhythmusstörungen bis Kammerflimmern.

Die drei Entitäten des akuten Koronarsyndroms sind:

- instabile AP ohne Anstieg von Troponin I oder T,
- NSTEMI = Non ST-segment-elevation myocardial infarction: Instabile AP/Herzinfarkt mit Anstieg von Troponin I oder T, aber ohne ST-Streckenhebung,
- STEMI = ST-segment-elevation myocardial infarction: Herzinfarkt mit Troponin T/I- und Enzymveränderungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (initial ST-Hebung).

Klassische Infarktsymptome sind: drückende oder brennende retrosternale Schmerzen, die u. U. in die Brust, den Oberbauch, den Rücken, den Hals, den Unterkiefer und die Arme – besonders den linken Arm – ausstrahlen. Oft kommen vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbrüche hinzu. Außerdem können ein beginnender oder manifestierter kardiogener Schock sowie maligne Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern) als Anzeichen eines Infarktes auftreten. Im EKG gelten ST-Streckenhebungen in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen über 0,1 mV in den Extremitätenableitungen bzw. über 0,2 mV in den Brustwandableitungen als infarkttypisch.

Zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit wird zunächst die Anamnese erhoben. Bei anamnestisch typischen Angina-Pectoris-Anfällen ist die Diagnose KHK wahrscheinlich. Das Fehlen von Angina-Pectoris-Anfällen schließt jedoch eine KHK – besonders bei Diabetes mellitus – nicht aus. Über 50 % aller ischämischen Attacken gehen ohne Schmerzen einher (stumme Ischämien). Danach besteht je nach Indikation und Kontraindikation die Möglichkeit zur Anwendung folgender diagnostischer Verfahren:

- EKG,
- bildgebende Diagnostik zur Beurteilung von Kontraktilität oder Durchblutung des Myokards,
- bildgebende Diagnostik zur Beurteilung der Koronararterien.

Jeder Patient erhält zunächst ein Ruhe-EKG. Dieses ist – solange kein Infarkt abgelaufen ist – auch bei schwerer KHK in 50 % der Fälle unauffällig. Im Verlauf einer KHK kann es zu disseminierten kleinsten Infarkten, besonders der Herzinnenschicht, mit unspezifischen EKG-Veränderungen (z. B. T-Abflachung, T-Negativierung) kommen. Dies muss unbedingt mit dem Vor-EKG verglichen werden.

Bei dem Belastungs-EKG (Ergometrie) wird unter dynamischer Belastung und unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung des Herzzeitvolumens (Schlagvolumen \times Herzfrequenz) und

des O₂-Verbrauchs induziert. Bei signifikanter KHK wird durch verminderte O₂-Versorgung eine Ischämie ausgelöst, die sich in Form einer ST-Veränderung manifestiert.

Zur Erfassung ischämiebedingter ST-Senkungen (und Rhythmusstörungen) unter Bedingungen der täglichen Belastung ist das Schreiben eines Langzeit-EKGs sinnvoll.

Für die bildgebende Diagnostik zur Beurteilung von Kontraktilität oder Durchblutung des Myokards stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- Belastungsechokardiographie (Stressechokardiographie)
- nuklearmedizinische Diagnostik
- Stress-MRT
- MRT-Spektroskopie

Bei der Belastungsechokardiographie ist eine Belastung mittels Ergometrie oder mittels Pharmaka (z. B. Dipyridamol, Dobutamin oder Arbutamin) möglich. Eine belastungsinduzierte Myokardischämie kann als systolische Wandbewegungsstörung (WBS) nachgewiesen werden (Sensitivität und Spezifität bis 90 %). Bei einer WBS ist bereits unter Ruhebedingungen (z. B. nach Infarkt) die Beurteilbarkeit der Stressechokardiographie eingeschränkt.

Zur nuklearmedizinischen Diagnostik gehören die Myokardperfusionsszintigraphie und die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sowie die Positronen-Emissionstomographie (PET). Mit den ersten beiden können ein irreversibler Aktivitätsverlust in narbigen Myokardbezirken und eine reversible Aktivitätsminderung in ischämischen Myokardarealen unter Ergometerbelastung erkannt werden (Sensitivität und Spezifität bis 90 %). Die PET kann durch Einblick in die Stoffwechselfunktion des Myokards eine sichere Unterscheidung zwischen Infarkt Narben und akinetischem, aber noch vitalem, minderperfundiertem Myokard vornehmen. Sie erlaubt prognostische Aussagen, in wieweit akinetische, jedoch noch vitale Myokardbezirke nach Revaskularisationsmaßnahmen ihre Kontraktionsfunktion wieder aufnehmen. Eine quantitative Perfusionsmessung unter Erfassung des minimalen koronaren Widerstandes und der Koronarreserve ist möglich. Die PET ist jedoch sehr teuer und daher nur an großen Zentren verfügbar. Die Aussage des Stress-MRT ist analog der der Stress-Echokardiographie. Bei der MRT-Spektroskopie erfolgt eine Analyse des Myokardstoffwechsels ohne radioaktive Stoffe. Man erhält eine ähnliche Aussage wie bei der PET.

Für die bildgebende Diagnostik zur Beurteilung der Koronararterien ist die Koronarangiographie trotz Kardio-CT weiterhin der Goldstandard.

Die Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie wird bei Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms oder bei V. a. KHK, aufgrund nichtinvasiver Untersuchungsmethoden gestellt. Der Zugang wird entweder über die Punktion der A. femoralis (Judkins-Technik) oder über die Punktion der A. brachialis bzw. A. radialis (modifizierte Sones-Technik) gewählt. Aussagen über einen definitiven Nachweis und die Lokalisation von Stenosen sowie bei gleichzeitiger Laevographie eine Funktionsdiagnostik des linken Ventrikels sind machbar.

Ergänzende Möglichkeiten der Diagnostik, die im Rahmen einer Koronarangiographie durchgeführt werden können, sind:

- der intravaskulärer Ultraschall (IVUS),
- die intrakoronare Dopplerflussmessung.

Mittels IVUS können in besonderem Maße die Gefäßmorphologie sowie die Plaques und mit der intrakoronaren Dopplerflussmessung die funktionelle Wertigkeit einer Koronarstenose beurteilt werden.

Der IVUS wird in manchen Studien als neuer Goldstandard angesehen [8].

1.3 Interventionelle Verfahren zur Behandlung stenosierender Herzerkrankungen

Die medikamentöse Notfalltherapie beim akuten Herzinfarkt zielt auf antithrombotische sowie antikoagulatorische Maßnahmen. So wird die Antikoagulation mit fraktioniertem bzw. unfraktioniertem Heparin erreicht. Die Thrombozytenaggregation wird durch Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und GP IIb/IIIa-Rezeptorenblocker bewirkt. Seit 2006 werden die später zu diskutierenden Medikamente Prasugrel und Ticagrelor als Ersatz für Clopidogrel evaluiert.

Unterschiedliche interventionelle Verfahren zur Behandlung stenosierender koronarer Herzerkrankungen haben sich etabliert; dies sind die Ballonangioplastie, verschiedene Debulking-Techniken (wie z. B. die Rotablation, die Atherektomie und die Laserangioplastie), die Stentimplantation sowie die intrakoronare Brachytherapie.

Bei der seit 1977 praktizierten Ballondilatation erfolgt eine Dehnung der Gefäßstenose durch die Verwendung von Ballonkathetern, die im Bereich der Gefäßstenose platziert und aufgeblasen werden, wodurch das Gefäßvolumen erweitert und die Gefäßinnenwand geglättet wird [9].

Gegenüber der klassischen Ballondilatation zielen die Debulking-Verfahren darauf, die Plaquelast im Bereich der Primärläsion zu verringern, um einen möglichst großen Gefäßdurch-

schnitt zu erhalten. Bei der Atherektomie entfernen spezielle Messer an der Katheterspitze Gewebeteile aus dem Bereich der Primärläsion, bei der Rotablation werden diese durch einen Bohrkopf pulverisiert. Die Debulking-Verfahren brachten jedoch zur Prävention von Restenosen keine signifikanten Verbesserungen gegenüber der Ballonangioplastie. Daher findet die Rotablation nur bei stark verkalkten Stenosen Verwendung.

Eine Reduktion der Restenosen wurde durch den Einsatz von Koronarstents, die seit 1986 verwendet werden, erreicht. Der Stent wird nach Ballondilatation eingesetzt. Er ist eine scherengitterartige Prothese aus verschiedenen Materialien. Diese Stents werden mit einem Ballon in der Läsion angebracht und durch Dilatation an die Gefäßwand gedrückt.

Mehrere Studien (u. a. BENESTENT = Belgium Netherlands Stent und STRESS = Stent Restenosis Study) belegen zwar die Verringerung der Restenosen nach Stentimplantation, deren Anteil war jedoch noch sehr hoch – 22 % vs. 32 % (BENESTENT) und 30 % vs. 42 % (STRESS).

Seit dem Jahr 2002 kommen beschichtete Stents (DES) zum Einsatz. Mit beschichteten Stents wird dem Konzept gefolgt, dass die auf den Stent aufgetragene Substanz durch ihre antiproliferativen Eigenschaften die für die Entstehung einer Restenose relevanten Mechanismen hemmt.

Studien über die Effektivität beschichteter Stents zur Prävention der Restenose (RAVEL = Randomized study with the sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent [10], ASPECT = Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial [11]) bezogen sich primär auf kurzstreckige De-novo-Läsionen. In ihnen konnte eine signifikante Reduktion der TVR-Rate (Target vessel revascularization rate) gegenüber der Vergleichsgruppe nachgewiesen werden, was jedoch nicht für Patienten mit hohem Restenoserisiko (insulinpflichtige Diabetiker und langstreckige Stenosen) galt. In Folgestudien und Metaanalysen, auf die wir in der Diskussion eingehen, wurde später die signifikante Überlegenheit des DES gegenüber dem BMS (Bare-metal Stent) im Hinblick auf die Restenose und die Sicherheit nachgewiesen.

Als der sirolimusbeschichtete Stent aufgrund einiger kleiner monozentrischer Studien die Zulassung zur Behandlung der In-Stent-Restenose erhielt, war seit einigen Jahren – noch vor der Anwendung der beschichteten Stents – die intrakoronare Brachytherapie das erste anerkannte, etablierte und zugelassene Therapieverfahren zur Behandlung der koronaren In-Stent-Restenose [5, 6, 12 bis 18]. Im Jahre 2000 wurde sie von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Restenoseprophylaxe nach Koronararterien-Stenting zugelassen [19]. Die intrakoronare Brachytherapie folgt dem Konzept, mit radioaktiven Strahlen schnell wachsendes Narbengewebe nach einer Intervention zu behandeln, um erneute Narbenbildung des Gewebes und

eine erneute Wiedereinengung des Gefäßes zu verhindern. Die intrakoronare Bestrahlung bewirkt eine relevante Proliferationshemmung des bestrahlten Gewebebereichs. – Dies führt zu einer deutlichen Suppression der Neointimabildung [20] und zu einer Proliferationshemmung im Bereich der Adventitia mit konsekutiver Gefäßerweiterung im Sinne eines „positiven Remodelings“ und der Möglichkeit zur Vergrößerung des Koronarlumens (s. Abbildung 1–1).

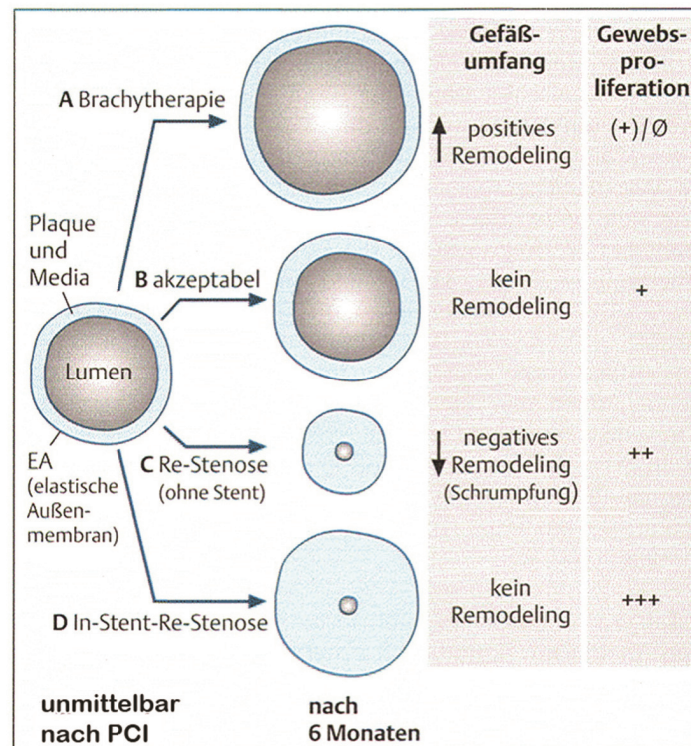


Abbildung 1–1: Schematischer Querschnitt durch eine Koronararterie unmittelbar nach PCI (links) sowie möglicher Verlauf nach 6 Monaten mit (A) bzw. ohne (B-D) Brachytherapie.

Anfänglich wurden Gamma- und Betastrahler als Strahlenquelle eingesetzt. Wegen erschwerter Zulassungsbestimmungen kamen in Deutschland jedoch nur noch Betastrahler für die intrakoronare Brachytherapie zum Einsatz.

In mehreren randomisierten, placebokontrollierten Studien (SCRIPP-II, GAMMA 1, WRIST, LONG-WRIST, SVG WRIST, START, INHIBIT) konnte der positive Effekt der intrakoronaren Brachytherapie zur Behandlung einer In-Stent-Restenose nachgewiesen werden [21 bis 25].

Bis 2004/2005 galt die intrakoronare Brachytherapie als die vielversprechende Methode, die einheitlich als sicher und wirksam bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen beurteilt wurde.

Zur Verhinderung einer Blutgerinnselbildung im bestrahlten Bereich musste mindestens für ein Jahr Aspirin und Clopidogrel eingenommen werden. Das Risiko der Zusammenballung von

Blutplättchen, die gefürchtete spätere Stent-Thrombose und der akute Gefäßverschluss sollten somit vermieden werden. Dieses Risiko lag in der Anfangsphase bei 7 bis 10 % und konnte durch den einjährigen Einsatz von Aspirin und Clopidogrel auf < 1 % minimiert werden. Gefäßausweitungen (Aneurysmen) traten nur in der Anfangsphase der Therapie durch eine Überdosierung auf und wurden nach einer Dosisanpassung nicht mehr registriert.

Subgruppenanalysen der großen Brachytherapiestudien und -registern [26] weisen daraufhin, dass Diabetiker besonders von einer antiproliferativen Therapie nach Koronarinterventionen profitiert haben.

Gegenüber den konventionellen Behandlungsmethoden wurde die intrakoronare Brachytherapie stets als überlegen, sicher und effektiv angesehen. Es stellte sich jedoch die Frage nach Langzeiterfolgen und die Frage nach späten Stent-Thrombosen nach Durchführung der Brachytherapie.

Seit 2004 haben Kardiologen immer häufiger Drug-eluting Stents (DES) implantiert. Entsprechend dem antiproliferativen Konzept der intrakoronaren Brachytherapie setzen die Stent-Beschichtungen Wirkstoffe frei, die das neointimale Zellwachstum und damit die Restenose-Entwicklung hemmen. Die ersten verfügbaren DES waren mit Sirolimus beschichtete Cypher-Stents und Paclitaxel freisetzende Taxus-Stents. Vor allem in Schweden, in den USA und in der Schweiz stieg der Anteil des DES gegenüber dem BMS auf 55 bis 90 % im Jahre 2005; in Deutschland waren es 30 % DES. Verglichen mit den unbeschichteten Edelstahl-Stents konnte eine signifikante Reduktion von In-Stent-Restenosen (= ISR) bei Anwendung der DES festgestellt werden.

1.4 Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)

Die ersten 1972 entwickelten Katheter für intravaskulären Ultraschall mit ihren kaliberstarken Systemen waren lediglich für die Darstellung großer Gefäße geeignet. Ein großlumiger Zugang zum Gefäß wurde benötigt. Durch technische Verbesserungen wurden die Miniaturisierung der Kathetersysteme und somit der Einsatz in der experimentellen Kardiologie Anfang der 90er-Jahre möglich. Bei wachsender Anwendung des intravaskulären Ultraschalls wurde deutlich, dass der IVUS eine wichtige Ergänzung zur Koronarangiographie darstellt.

Gegenüber dem Angiographiebild führt die Bildaufnahme beim IVUS zur Vermeidung von Artefakten und zu einer präziseren Gefäßbeurteilung. Während beim Angiographiebild durch die Position der Röntgenröhren schwer einzuschätzende Verkürzungsartefakte abgebildet werden, können während der Bildaufnahme beim intravaskulären Ultraschall die Geschwindigkeit des

motorisiert gezogenen IVUS-Katheters und somit die Entfernungen genau bestimmt sowie Verkürzungsartefakte vermieden werden.

In der Angiographie wird die kontrastmittelgefüllte Silhouette des freien Gefäßlumens dargestellt. Dagegen können die Querschnittsbilder des IVUS die gesamte Gefäßwand in einem 360° Gefäßquerschnitt abbilden, direkte, zuverlässige Messungen von Flächen und Diametern zulassen und eine Beurteilung der Plaque [27] sowie der Lumen- und Gefäßwandmorphologie ermöglichen.

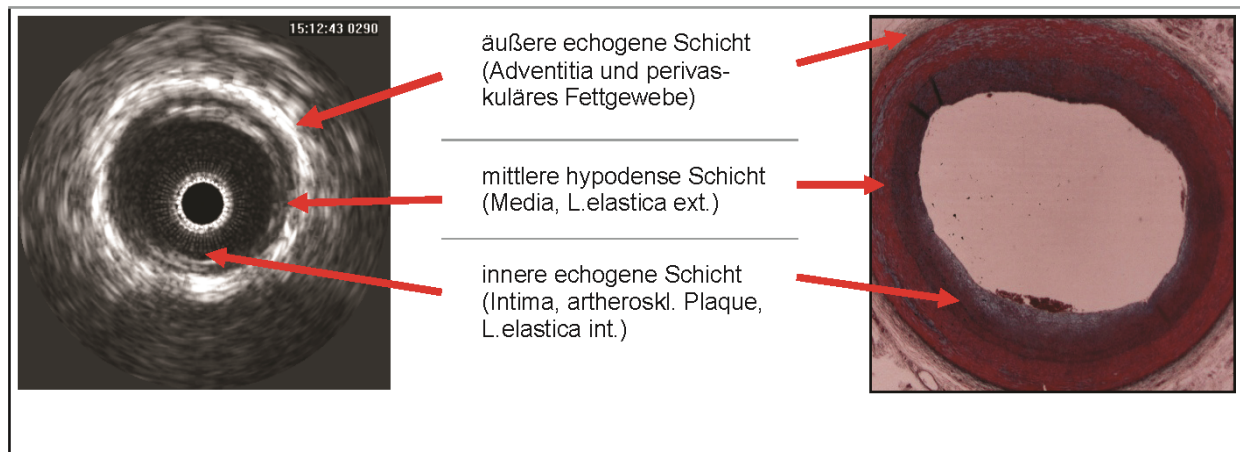


Abbildung 1–2: Fortgeschrittene Arteriosklerose in IVUS-Befund und Histologie: Ansatzweise lassen sich IVUS und Histologie vergleichen (* IVUS-Katheter in der Gefäßmitte)

1.5 Die intrakoronare Brachytherapie (IVBT)

Für die bei der Brachytherapie angewandte endovaskuläre Bestrahlung werden radioaktive Isotope benutzt. Die klinisch relevante Anwendung von Betastrahlern erfolgt mit dem Strontium/Yttrium-90-Aktivitätszug der Beta-Cath™ Systemreihe (Fa. Novoste). Hierbei beinhaltet der Aktivitätszylinder ein Gleichgewicht aus radioaktivem Strontium 90 und radioaktivem Yttrium 90. Das radioaktive Strontium dient als Minigenerator und ist für die Bestrahlung von untergeordneter Bedeutung. Die eigentliche therapeutische endovaskuläre Bestrahlung erfolgt mit dem Tochterprodukt: Yttrium 90, das ebenfalls ein reiner Betastrahler ist und die therapeutischen Elektronen mit einer mittleren Energie von ca. 1 MeV freisetzt. Die Strahlenquellen werden in einem Speichergerät aufbewahrt, das 12 bzw. 16 einzelne radioaktive Zylinder („pellets“, „seeds“) mit einer gesamten Bestrahlungslänge von 30 mm bzw. 40 mm beherbergt. Jeder einzelne Zylinder ist 2,5 mm lang und hat einen Durchmesser von 0,64 mm. Am Anfang und Ende dieses „Aktivitätszuges“ befinden sich inaktive Goldmarker zur besseren Röntgensichtbarkeit des Anfangs und des Endes der Bestrahlungslänge. Über den Applikationskatheter des Beta-

Cath™-Systems werden die nicht miteinander verbundenen radioaktiven Zylinder zusammen mit den inaktiven Goldmarkern manuell-hydraulisch vorgeschoben bzw. zurückgeholt. Die Einbringung bzw. Rückholung des Aktivitätszuges dauert ca. 2 Sek.

Bei allen klinisch angewendeten Bestrahlungssystemen ist ein sogenannter Randeffect beobachtet worden, d. h., dass im Bereich der zuvor bestandenen Stenose die Bestrahlung in der durch den Ballon traumatisierten Gefäßwand an einem oder beiden Enden eine neue Stenose induziert werden kann. Dies lässt sich offensichtlich durch eine großzügige Bestrahlungslänge unter Einbeziehung des über die Ballonlänge hinausgehenden Gebietes verhindern. Das bedeutet für die korrekte Durchführung der intrakoronaren Brachytherapie, dass die Bestrahlungslänge sowohl proximal als auch distal über die Verletzungslänge hinausgehen muss. Wird z. B. eine 14 mm lange Stenose mit einem 20 mm langen Ballon gedehnt, so muss der 30 mm lange Aktivitätszug exakt so positioniert werden, dass der proximale und der distale Rand jeweils 5 mm betragen. Bei richtiger aber asymmetrisch platzierter Bestrahlungslänge wird ein einseitiger Randeffect riskiert, bei zu kurzer Bestrahlungslänge die Entstehung eines proximalen und distalen „Randeffectes“. Beides gilt es bei korrekter intrakoronarer Bestrahlung zu vermeiden [28].

Da die strahlenschutztechnischen Auflagen für den Umgang mit Gammastrahlen im Herzkatheterlabor wesentlich umfangreicher als für den Umgang mit Betastrahlen sind, wurde in Deutschland die intrakoronare Brachytherapie nur mit Betastrahlen durchgeführt. Auch hierbei ist die Anwesenheit und die Kooperation mit einem Strahlentherapeuten (für umschlossene Radioisotope) oder mit einem Nuklearmediziner (für offene Radioisotope) sowie mit einem medizinischen Strahlenphysiker vorgeschrieben.

Der in Deutschland vorgeschriebene Verbindungsschlauch zwischen der mit Kochsalz gefüllten Spritze und dem Transfergehäuse des Beta-Cath™-Systems der Firma Novoste garantiert einen möglichst schnellen Wechsel, um eine Fehlpositionierung der Pellets und Unterbrechungen bei der Rückholung des Aktivitätszuges zu vermeiden. Das ebenfalls vorgeschriebene Easy-Catch-System verhindert weitgehend ein Abquetschen des Beta-Cath-Applikationskatheters und ein Steckenbleiben der radioaktiven Zylinder.

2 Fragestellungen

70 konsekutive Patienten mit angiographisch festgestellter und im intravaskulären Ultraschall gesicherter In-Stent-Restenose wurden mit intrakoronarer Brachytherapie behandelt.

Unter Einbeziehung des intravaskulären Ultraschalls wurden nach der Brachytherapie und in einer Folgeuntersuchung sechs Monate später Lumen-, Stent- und Gefäßmaße sowie Gefäß- und Plaquemorphologien der In-Stent-Restenosen und ihrer Referenzsegmente erhoben.

- Werden die Ergebnisse vorausgegangener Studien und Register bezüglich der Reduzierung von In-Stent-Restenosen als Folge der Bestrahlung mit der intrakoronaren Brachytherapie durch die Sechs-Monats-Verlaufsbeobachtung der 70 Patienten unserer Untersuchung in der kardiologischen Routine bestätigt?
- Wird durch die Anwendung von statistischen Standardverfahren bei Vergleichen in unserer Untersuchung eine signifikante Reduzierung des Intimavolumens und der Intimahyperplasie nach sechs Monaten ablesbar? Werden eine Reduzierung der In-Stent-Restenose und ein Verhindern des negativen Remodelings als positives Ergebnis unserer Untersuchung deutlich?
- Werden außer klassischen Risikofaktoren Prädiktoren für das Auftreten später Stent-Thrombosen im IVUS sichtbar?

Diskutiert werden sollten auch die Wirkungsweise und der Erfolg der intrakoronaren Brachytherapie im Verhältnis zu anderen interventionellen Verfahren zur Reduzierung der In-Stent-Restenose.

3 Probandenauswahl, Untersuchungsablauf, Material und Methoden

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich bei der hier vorgestellten Untersuchungsreihe um ein monozentrisches, prospektiv angelegtes Register, durchgeführt am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin. Aufgenommen in die Untersuchungsreihe wurden alle Patienten mit einer angiographisch nachgewiesenen In-Stent-Restenose, bei denen eine Koronarintervention geplant wurde und deren In-Stent-Restenose durch eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) bestätigt wurde. Die Patienten hatten nach einem Aufklärungsgespräch ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung gegeben.

Einschlusskriterien für die Patienten waren:

- eine klinisch relevante In-Stent-Restenose $> 70\%$,
- eine im IVUS gesicherte In-Stent-Restenose, die durch eine Intimahyperplasie hervorgerufen wurde,
- volle Entfaltung des Stents.

Ausschlusskriterien für die Patienten waren:

- fehlende Einverständniserklärung,
- schwere Dreifäßerkrankung mit der Notwendigkeit zur sofortigen Bypassoperation,
- Unterentfaltung des Stents bei vorheriger Intervention,
- technische Schwierigkeiten beim Brachykathetervorschub (zu lange Läsionen, zu enge, zu kleine und zu krumme Gefäße),
- immunsuppressive Therapie oder Z. n. Organtransplantation,
- Drogenabhängigkeit,
- Schwangerschaft,
- HIV-Infektion.

Die Qualität der Stent-Implantation war anhand der in der MUSIC-Studie [29] entwickelten Kriterien überprüft worden. Es sind:

ausreichende Stent-Entfaltung (für $LA < 8 \text{ mm}^2$),

- min. Stent-Fläche $> 100 \%$ der kleinsten Referenz,
- min. Stent-Fläche $> 90 \%$ der proximalen Referenz,
- min. Stent-Fläche $> 90 \%$ des Referenzwertes,

ausreichende Stententfaltung (für $LA > 8 \text{ mm}^2$):

- min. Stent-Fläche $> 90 \%$ der kleinsten Referenz,
- min. Stent-Fläche $> 80 \%$ der proximalen Referenz,
- min. Stent-Fläche $> 80 \%$ des Referenzwertes,
- stufenloser Übergang Stent-Referenz,

komplette Stentapposition:

- symmetrische Stent-Expansion ($D_{\text{min}}/D_{\text{max}} > 0,7$),
- komplette Abdeckung von Dissektionen.

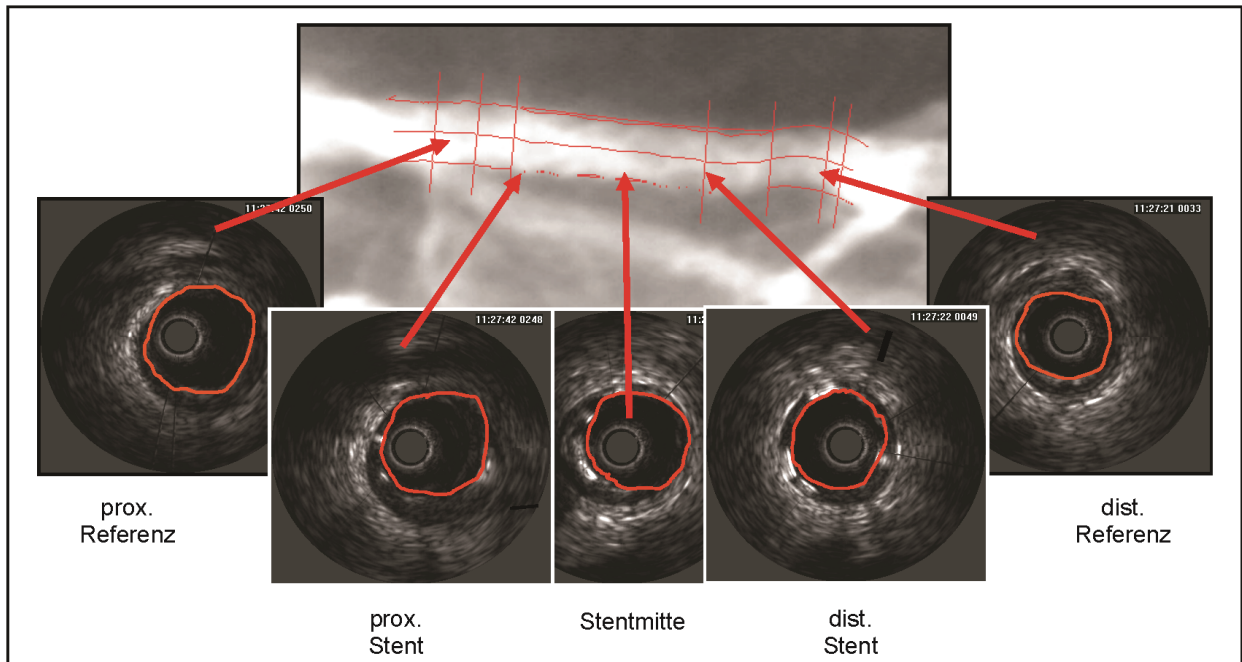


Abbildung 3-1: Optimale Stent-Entfaltung

3.2 Untersuchungsablauf

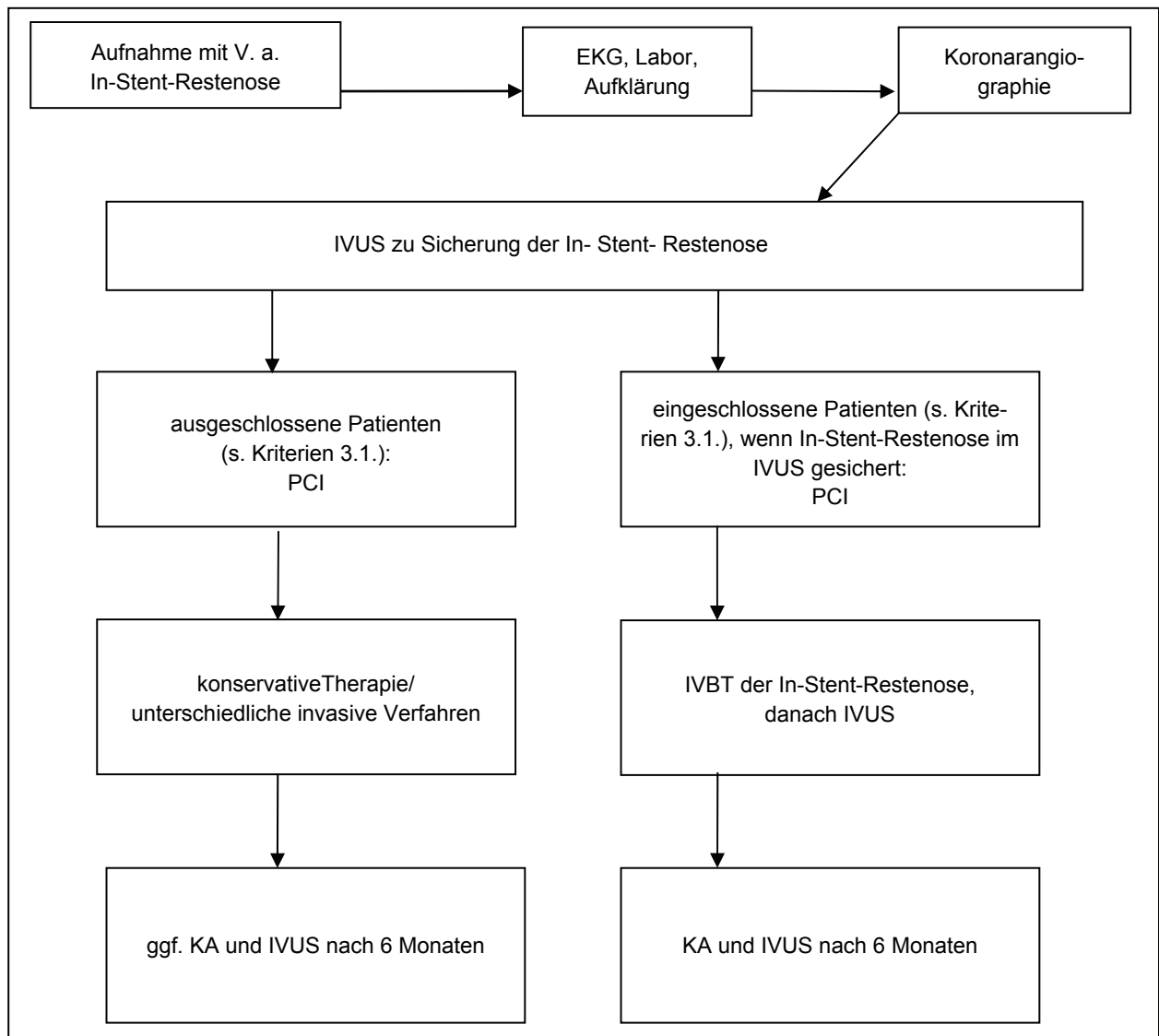


Abbildung 3–2: Untersuchungsablauf

(EKG = Elektrokardiogramm, KA = Koronarangiographie, PCI = Perkutane Koronare Intervention, IVUS = Intravaskulärer Ultraschall, IVBT = Intravaskuläre Brachytherapie)

121 Patienten, die aufgrund klinischer Einschätzung zur invasiven Koronarangiographie nach PCI einbestellt wurden oder sich mit klinischem Verdacht auf eine In-Stent-Restenose bei bereits vorhandener Stent-Implantation in der kardiologischen Station des Universitätsklinikum Benjamin Franklin vorstellten, wurden über die intrakoronare Brachytherapie und die IVBT-Untersuchungsreihe aufgeklärt. Die klinische Verdachtsdiagnose auf eine In-Stent-Restenose wurde bei allen 121 Patienten durch eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS-Untersuchung) gesichert. Bei der intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde festgestellt, welche Patienten an der Brachytherapie teilnehmen konnten und welche von der IVBT ausgeschlossen

werden mussten. Nur in Einzelfällen, bei denen die Gefäße zu eng für den IVUS-Katheter waren, wurden diese vor dem IVUS dilatiert.

Von den 121 Patienten wurden 51 von der Brachytherapie ausgeschlossen, wenn im IVUS keine In-Stent-Restenose festgestellt wurde, wenn technische Probleme beim Vorschieben des Brachykatheters aufgetreten sind, weil das zu bestrahlende Areal zu lang und die Gefäße zu eng, zu klein oder zu sehr gekrümmt waren, wenn im IVUS eine Dreigefäßerkrankung des Herzens oder eine Hauptstammstenose entdeckt und eine Bypassoperation (ACVB) notwendig wurde, und wenn im IVUS eine Unterentfaltung des Stents festgestellt wurde. Diese 51 ausgeschlossenen Patienten wurden mit der PCI behandelt und im Anschluss einer konservativen Therapie oder unterschiedlichen invasiven Verfahren zugeführt.

Alle 70 an der Brachytherapie teilnehmenden Patienten erhielten eine PCI und wurden ggf. so lange nachdilatiert, bis sich im IVUS ein gutes Resultat zeigte. Für jeden dieser Patienten konnte nach exakter Bestimmung der Gefäßgröße durch die IVUS-Untersuchung die Strahlendosis für die Brachytherapie ermittelt werden. Die verabreichte Dosis war 20 Gy bei 1 mm unterhalb der Lumengrenze. Der Durchführung der Brachytherapie mit dem Betastrahler der Firma Novoste folgte eine Untersuchung mit dem IVUS und nach sechs Monaten eine erneute Untersuchung. Die Werte dieser beiden IVUS-Untersuchungen nach der Brachytherapie sind Gegenstand dieser Untersuchungsreihe zu dem Register. Die medikamentöse Behandlung der Patienten bestand für zwölf Monate aus 100 mg ASS (1x/d) und 75 mg Clopidogrel (1x/d).

3.3 Untersuchungen und Messungen mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS)

Der im Rahmen dieser Untersuchungsreihe in der Kardiologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) benutzte Ultraschallkatheter (Five-64, Fa. Endosonics) wird über einen zentral liegenden Führungsdraht ins Koronargefäß eingeführt (elektronisches Monorailsystem). Die auf der Spitze des Katheters montierten 64 piezoelektrischen Kristalle, werden elektronisch rotierend aktiviert und liefern somit die typischen intravaskulären Querschnittsbilder (s. Abbildung 3–3).

Da bei den endovaskulären Ultraschalldarstellungen die Nahauflösung in den Gefäßen und nicht die Eindringtiefe des Ultraschalls entscheidend ist, werden hier wesentlich höhere Frequenzen (~ 20 MHz) verwendet als z. B. bei der Abdomensonographie oder Echokardiographie. Die laterale Auflösung der Katheter geht bis 250 µm. Kurz vor der Spitze des Katheters befindet sich der

Transducer. Er hat einen Durchmesser von 3,5 F (1,2 mm). Pro Sekunde werden 30 Bilder aufgenommen und digital gespeichert.

Um bei dem IVUS eine maximale Weitstellung der Koronarien zu erreichen und um bei der Einführung des IVUS-Katheters einer Vasospastik vorzubeugen, wurde vor dem Einführen des Katheters in die Koronararterie 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar verabreicht. Danach wurde der Five-64-IVUS-Katheter unter Durchleuchtung vorsichtig über die In-Stent-Restenose hinweg in das distale Referenzsegment vorgeschoben. Angiographisch wurde die korrekte Lage des Katheters dokumentiert. Anschließend wurde der Katheter in ein batteriebetriebenes Rückzugsgerät eingespannt und mit einer Geschwindigkeit von 1 mm pro Sekunde gleichmäßig bis in den Führungskatheter zurückgezogen.

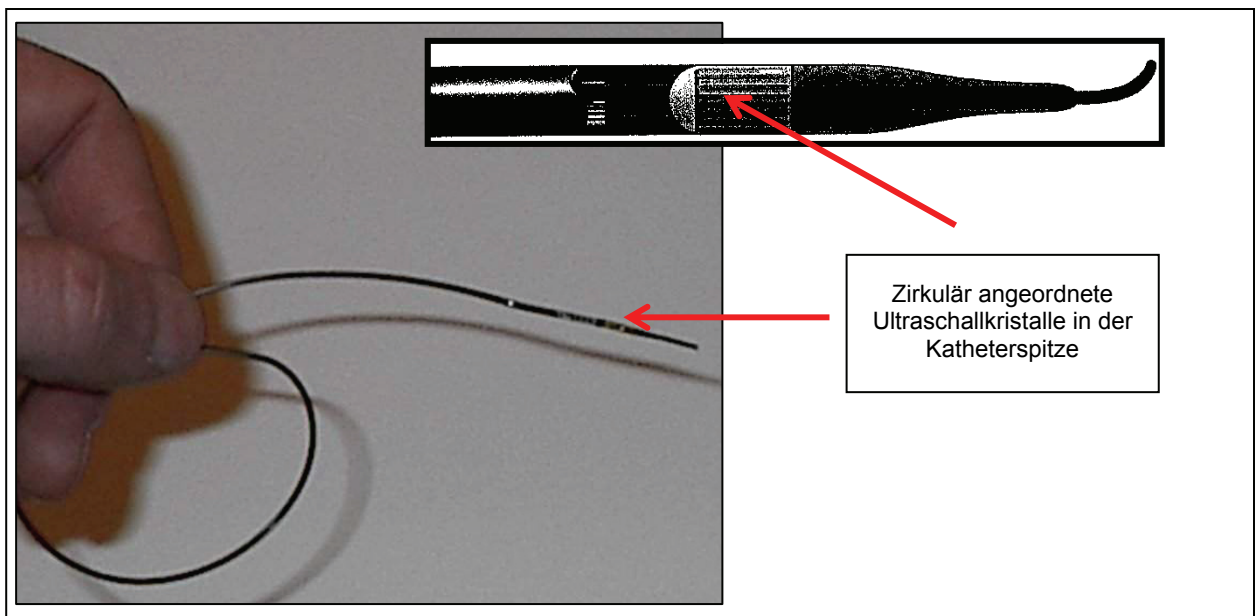


Abbildung 3–3: Der Avanar-FX-IVUS-Katheter (Fotografie)

Während des Rückzuges wurden durch den IVUS-Katheter zehn Querschnittsbilder pro Sekunde abgebildet. Innerhalb einer Minute wurde eine Strecke von sechs Zentimetern des Koronargefäßes untersucht und insgesamt 600 Bilder digital gespeichert. Bei besonders langen Läsionen mussten zwei Rückzüge durchgeführt werden. Die durch den IVUS-Katheter aufgenommenen Bilder des Gefäßabschnittes wurden sowohl digital auf der Festplatte der IVUS-Maschine als auch auf einem S-VHS-Videoband gespeichert.

Nach Sicherung der Daten auf der Festplatte wurden sie online ausgewertet. Zuerst wurde die engste Stelle der In-Stent-Restenose festgestellt. Danach bestimmten wir die distale Referenz,

und damit das Gefäßgebiet, das die größte Lumenfläche in einem Bereich bis zu 10 mm distal des Stents hatte. Wir wählten als proximale Referenz – analog zur distalen Referenz – das Areal mit der größten Lumenfläche bis zu 10 mm proximal der In-Stent-Restenose.

Die gemessenen und errechneten Parameter wurden durch IVUS-Bilder dargestellt (s. Abbildung 3–4). Dasselbe Verfahren wurde für den Stent-Bereich angewandt. Auch hier wurden distale und proximale Stent-Abschnitte vermessen, um die Übergänge des Stents in die Referenzsegmente sowie die Symmetrie der Stent-Expansion beurteilen zu können. Die Referenzsegmente wurden auf das Vorhandensein von Dissektionen geprüft.

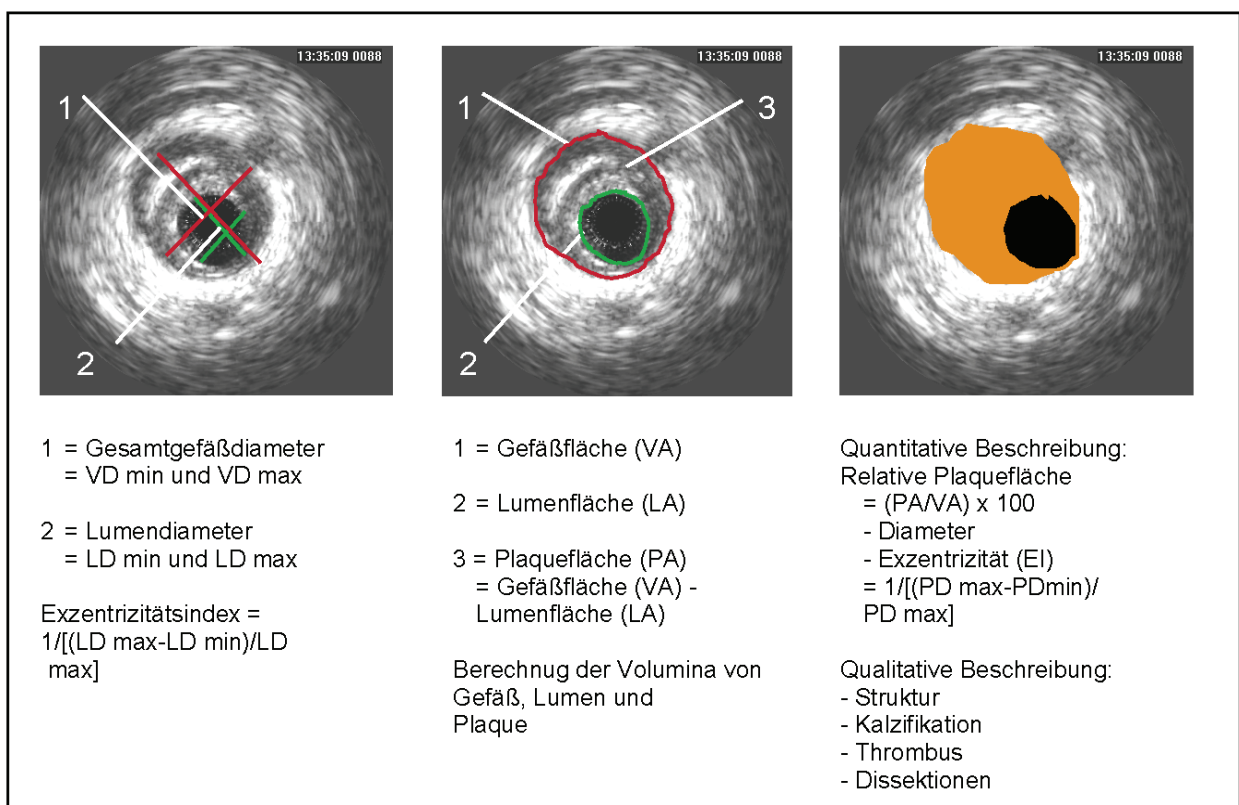


Abbildung 3–4: IVUS-Maße

Damit im Rahmen der Intervention eine Onlineauswertung des IVUS möglich werden konnte, mussten die Flächen von Lumen und Gesamtgefäß planimetriert werden. Daraus konnten die Plaquelast und die Plaquefläche errechnet und die minimalen und maximalen Durchmesser von Lumen und Gesamtgefäß gemessen werden. Die Abbildung 3–4 zeigt die Berechnung der Exzentrizitätsindices, der Volumina sowie die qualitative Beschreibung der Plaque. Ein Exzentrizitätsindex $< 0,5$ steht für eine exzentrische Plaqueanordnung, ein Exzentrizitätsindex $> 0,5$ für

eine konzentrische. Der Remodeling-Index ($RI = VA_{\text{Stenose}}/VA_{\text{dist. Referenz}}$) wird aus den Gesamtgefäßflächen der Stenose und der distalen Referenz errechnet. Ein Index > 1 steht für ein positiv remodeltes Gefäß, ein Index < 1 weist auf negatives Remodeling hin.

3.4 IVUS-Offlineauswertung

Die Onlineauswertung des intravaskulären Ultraschalls ist die beste Möglichkeit zur schnellen Diagnose und Interventionssteuerung bei der In-Stent-Restenose, da schnell ein Überblick über die Lumen- und Gefäßgrößenverhältnisse, über die Zusammensetzung der arteriosklerotischen Plaques und das Vorhandensein von Dissektionen zu erstellen ist.

Für die exakte Analyse von Restenosen sowie zur genauen Beurteilung der Gefäße und der Plaqueprogression oder -regression ist unbedingt die ausführliche Offlineauswertung notwendig. Hierbei werden die Ultraschallbilder des Koronargefäßes Millimeter für Millimeter begutachtet und vermessen. Diese zeitaufwendige Analyse kann nicht online im Herzkatheterlabor durchgeführt werden, sondern offline vom aufgezeichneten Video am PC. Mit diesem Teil des hier vorliegenden Registers war die Verfasserin betraut.

Bei den in das Register aufgenommenen Patienten wurde nach der intrakoronaren Brachytherapie ein erneuter IVUS durchgeführt. Nach sechs Monaten wurde eine Folgeuntersuchung mit Koronarangiographie und IVUS vorgenommen. Die Offlineauswertung der Videos und deren Analyse konnte nur unter der Voraussetzung geschehen, dass das vorliegende Bildmaterial qualitativ geeignet war. Außerdem durften keine weiteren, nicht IVUS-kontrollierten Dilatationen zwischen IVBT und Folgeuntersuchung stattfinden.

Die Offlineauswertung des IVUS geschah wie folgt:

Nach der IVBT wurden die auf S-VHS-Videos gespeicherten IVUS-Rückzüge in einem S-VHS-Videorekorder Millimeter für Millimeter durchgesehen, die In-Stent-Restenose lokalisiert und jeweils distal und proximal des Stents ein Referenzsegment von bis zu 10 mm Länge festgelegt. Das Gefäßgebiet, das an die In-Stent-Restenose anschloss und die größte Lumenweite und möglichst geringe arteriosklerotische Veränderungen zeigte, wurde als Referenzsegment bestimmt. Nach Festlegung des Segmentes wurde für jeden Millimeter des Gefäßes ein repräsentatives diastolisches Querschnittsbild zugeordnet. Bei einer Zuggeschwindigkeit des IVUS-Katheters von 1 mm/sec. entspricht eine Sekunde Rückzug 1 mm der Strecke. Je nach Länge der In-Stent-Restenose und ihrer Referenzsegmente waren ca. 30 bis 60 Querschnittsbilder zu analysieren.

Die Bilder des ersten Rückzuges nach der Brachytherapie wurden so festgelegt, dass für die korrespondierenden Bilder des zweiten Rückzuges bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten exakt dieselben Gefäßabschnitte für jeden Millimeter der zuvor festgelegten Segmente für die Vermessung vorhanden waren. Es wurden die Bilder untersucht, die in der Enddiastole des Herzzyklus aufgenommen waren, da hier das Gefäß durch die Pulswelle maximal weit gestellt war. Danach erfolgte die Digitalisierung mit einem „frame grabber“ und die Speicherung auf einem PC im RAW-Format.

Nach dem Öffnen der Daten mit dem IVUS-Auswertungsprogramm wurden im Einzelbildverfahren die Lumen- und Gefäßquerschnittsflächen mit dem Analyseprogramm nach der „leading edge“-Methode planimetriert. Das Programm errechnet daraus die Plaquefläche ($PA = VA - LA$), die relative Plaquelast ($rel. PL = (VA - LA) / VA \times 100$) sowie die minimalen, maximalen und mittleren Durchmesser der Lumen-, Gefäß- und Plaquefläche (LD, VD und PD; jeweils minimal, maximal und mean). Der Exzentrizitätsindex des Lumens und der Plaque wurde berechnet. Sofern bei der Gefäßwand eine Kalzifikation vorlag, wurde deren Beginn und Ende innerhalb der Messung markiert. Die Gradzahl der Kalkspanne wurde mit dem Analyseprogramm errechnet. Diese Messungen und Berechnungen erfolgten für jedes Querschnittsbild. Das gemessene Bild und die vom Computer berechneten Werte wurden zur Dokumentation in eine Word-Datei überführt.

Für jedes Bild wurde das Vorhandensein eines Thrombus, einer Dissektion und die Textur der Plaque (weich, gemischt, überwiegend Kalk) visuell geprüft und dokumentiert.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Excel und SPSS. Quantitative Daten werden als Mittelwert ± 1 dargestellt. Statistisch relevante Ausreißer wurden durch die Berechnung des Median ausgeschlossen. Dieser wurde in einigen Fällen anstelle des Mittelwertes angegeben. Bei fehlender Normalverteilung wurde der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Kolomogorov-Smirnov-Test genutzt. Die Mittelwerte der normal verteilten Variablen wurden mit dem gepaarten Student's T-Test verglichen. Wenn keine Normalverteilung vorlag, erfolgte der Vergleich der Mediane mit dem Wilcoxon-Test. Die quantitativen Daten werden in Häufigkeit und Prozentverteilung dargestellt und mittels Pearson's Chi²-Test verglichen. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant, ein $p < 0,01$ wurde als statistisch hoch signifikant angesehen.

Übersetzt man das Wort Signifikanz aus dem Lateinischen, so entspricht dies dem Wort Bedeutung, Anschaulichkeit. Statistisch gesehen bedeutet dies die Ablehnung einer Nullhypothese

(z. B. kein Unterschied zwischen Patientengruppen), wenn die Wahrscheinlichkeit eines statistischen Testverfahrens kleiner als die zuvor festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit ist.

3.6 Material, Geräte, Software

Material zur Koronarangiographie

- handelsübliche 8 F Schleuse für den Zugang in der A. femoralis,
- 8 F Führungskatheter (Judkins, selten Amplatz oder Hockey-Stick der Fa. Medtronic),
- 0,014 inch Führungsdraht (Wizdom ST der Fa. Cordis),
- ggf. handelsübliche Ballons zur Koronarangioplastie (verschiedene Hersteller),
- ggf. BMS-Stents unterschiedlicher Hersteller in den Größen 2,5, 3,0, 3,5 und 4,0 mm.

IVUS-Untersuchung

- Ultraschallkatheter InVision-Five-64 F/X (Modell 82700 der Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Oracle InVision Ultrasonic Imaging System (Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Pullbackdevice C5400700 (Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- Sterile Plastikhülle für das Pullbackdevice (Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA),
- S-VHS-Kassetten (FUJI Super-VHS PRO) mit 30 min. Spieldauer,
- beschreibbare CDs (CD Medical; Fa. Philips).

Brachytherapie

- Beta-Cath™-System der Firma Novoste

Hardware zur mm-Auswertung des IVUS

- 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 Fa. Hewlett Packard.

Software

- Frame grabber: mV-1000 SEQ Application Version 1.3 (Fa. MuTech, Mayfield/USA),
- Analyseprogramm: QuantifyIVUS der Fa. Technology Solutions Group (Mayfield/USA),
- Datenbank: Access 97 und 2000 (Microsoft Corp.; USA),
- Statistik: Excel 2000 (Microsoft Corp.; USA).

4 Ergebnisse

4.1 Ausgeschlossene Patienten

Bei den 121 Patienten, die zwischen Februar 2000 und Juli 2003 zur Koronarangiographie nach PCI einbestellt wurden oder sich mit klinischem Verdacht auf eine In-Stent-Restenose bei bereits vorhandener Stent-Implantation in der kardiologischen Station des Universitätsklinikums Benjamin Franklin vorstellten, wurde eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) durchgeführt, um festzustellen, welche Patienten an der Brachytherapie teilnehmen konnten.

51 der 121 Patienten mussten nach dem Ergebnis des IVUS von der Brachytherapie ausgeschlossen werden. Bei sieben Patienten wurde im IVUS keine In-Stent-Restenose festgestellt. Bei 17 der ausgeschlossenen Patienten traten technische Probleme auf: der Brachykatheter war nicht verschiebbar, weil das zu bestrahlende Areal zu lang, die Gefäße zu eng, zu klein oder zu sehr gekrümmt waren. 10 dieser 17 Patienten erhielten einen oder mehrere Stents. Bei 10 weiteren der ausgeschlossenen Patienten wurden ein bis drei Stents in einem anderen Areal des Herzens implantiert. Im IVUS wurde bei drei Patienten eine Dreigefäßerkrankung des Herzens, bei einem eine Hauptstammstenose entdeckt. Diese vier Patienten und ein weiterer erhielten eine Bypassoperation (ACVB). Bei 18 Patienten wurde eine Unterentfaltung des Stents entdeckt. Die überwiegende Mehrheit (40) der ausgeschlossenen Patientengruppe wurde mit einer PCI behandelt.

4.2 Basisdaten der eingeschlossenen Patienten

In die Untersuchungsreihe aufgenommen wurden 70 konsekutive Patienten mit angiographisch und intravaskulär Ultraschall gesicherter In-Stent-Restenose, die durch Intimahyperplasie hervorgerufen wurde. Sie erhielten eine intrakoronare Brachytherapie (IVBT) mittels eines Betastrahlers. Das Durchschnittsalter der 70 eingeschlossenen Patienten betrug $62,9 \pm 9,5$ Jahre. Der jüngste Proband war 43 und der älteste 81 Jahre alt. Es handelte sich um 7 Frauen und 63 Männer. Weitere Basisparameter werden in Tabelle 4–1 dargestellt. An kardiovaskulären Risikofaktoren hatten von den 70 Patienten 52 (74,3 %) Bluthochdruck, 14 (20,0 %) Diabetes mellitus, 37 (52,9 %) haben geraucht, 67 (95,7 %) hatten erhöhte Blutfettwerte, 26 (37,1 %) eine positive Familienanamnese für KHK und 12 (17,1 %) waren adipös. Im Mittel hatten die Patienten 3,0 kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abbildung 4–1) Bei den restenosierten Herzkranzgefäßen, an denen brachytherapiert wurde, handelte es sich bei 43 (61,4 %) der 70 Patienten um den Ramus interventrikularis anterior, bei 7 Patienten (10 %) um den Ramus circumflexus und bei 20 Patienten (28,6 %) um die rechte Koronararterie (siehe Tabelle 4–1). Ein Maß zur Beur-

teilung der systolischen Ventrikelfunktion ist die Ejektionsfraktion (EF = Auswurfraction). Sie wird in Prozent angegeben und ergibt sich, wenn man den Quotienten von Schlagvolumen und enddiastolischem Ventrikelvolumen mit 100 multipliziert. Der angiographisch bestimmte Referenzbereich beträgt 69 ± 7 %. Eine Verminderung der Auswurfraction auf 40 bis 52 % spricht für eine leichtgradige systolische Funktionseinschränkung, eine EF von 30 bis 39 % für eine mittelgradige und unter 30 % für eine schwere systolische Ventrikelfunktionsstörung. Von unseren Patienten wies eine Mehrheit von 55 Patienten eine normale, 12 Patienten eine leicht eingeschränkte und 2 Patienten eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion auf. Patienten mit einer schwer eingeschränkten Auswurfraction gab es in unserem Patientenkollektiv nicht. Bei einem Patienten wurde keine Ejektionsfraktion erhoben. Die kleinste gemessene Ejektionsfraktion war 30,0 %, die größte 89,0 %, der Mittelwert 63,6 %.

Als Ischämienachweis haben wir bei der überwiegenden Anzahl der Patienten ein Belastungs-EKG mit fahrradergometrischer Belastung in sitzender Position durchgeführt. Einige Patienten waren ambulant mit Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigraphie untersucht worden. Bei 15 Patienten (21,4 %) ergab der Ischämienachweis keinen Anhalt für eine Ischämie. 20 Patienten (28,6 %) wiesen eine Ischämie im Brachytherapieareal auf und 21 Patienten (30,0 %) waren bei submaximaler Belastung nicht sicher beurteilbar. Bei 14 Patienten (20,0 %) wurde kein Ischämienachweis durchgeführt (siehe Tabelle 4–1).

Es wurde eine Stadieneinteilung (NYHA) der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden vorgenommen. 50 (71,4 %) Patienten hatten zuvor keine Beschwerden bei normaler Belastung (NYHA I), 17 (24,3 %) hatten Beschwerden bei stärkerer Belastung (NYHA II) und 3 (4,3 %) hatten Beschwerden bei geringer Belastung (NYHA III). Patienten mit Beschwerden in völliger Ruhe (NYHA IV) kamen in unserem Patientenkollektiv nicht vor (siehe Tabelle 4–1). Nach den Stadien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) wurden die eingeschlossenen Patienten der Untersuchungsreihe wie folgt eingeteilt: Bei 40 Patienten (57,2 %) wurde eine stabile Angina Pectoris (AP) nur bei schwerer körperlicher Belastung ausgelöst. Bei 24 Patienten (34,3 %) erfolgte eine geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP. Bei 5 Patienten (7,1 %) waren erhebliche Beeinträchtigungen der normalen körperlichen Aktivität durch eine stabile AP zu verzeichnen, bei einem Patienten (1,4 %) war dies bei geringster körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe der Fall (siehe Tabelle 4–1).

Tabelle 4–1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Koronargefäße, an denen brachytherapiert wurde, klinisch relevante Symptome und Untersuchungsbefunde vor der Brachytherapie

	Häufigkeiten	Prozent (%)
Risikofaktoren		
Arterielle Hypertonie	52	74,3
Diabetes mellitus	14	20,0
Nikotinabusus	37	52,9
Hyperlipidämie	67	95,7
Positive Familienanamnese	26	37,1
Adipositas	12	17,1
Brachytherapiegefäß		
RIVA	43	61,4
RCX	7	10,0
RCA	20	28,6
Ischämienachweis		
nicht durchgeführt	14	20,0
negativ	15	21,4
positiv im Brachytherapieareal	20	28,6
submaximale Belastung	21	30,0
NYHA		
normale Belastung ohne Beschwerden (NYHA I)	50	71,4
Beschwerden bei stärkerer Belastung (NYHA II)	17	24,3
Beschwerden bei geringer Belastung (NYHA III)	3	4,3
Beschwerden in völliger Ruhe (NYHA IV)	0	0
CCS-stabile AP		
AP bei schwerer körperl. Belastung (CCS I)	40	57,2
AP bei normaler körperl. Belastung (CCS II)	24	34,3
AP bei normaler körperl. Belastung, schwere Beeinträchtigung (CCS III)	5	7,1
AP bei geringer körperl. Belastung und in Ruhe (CCS IV)	1	1,4

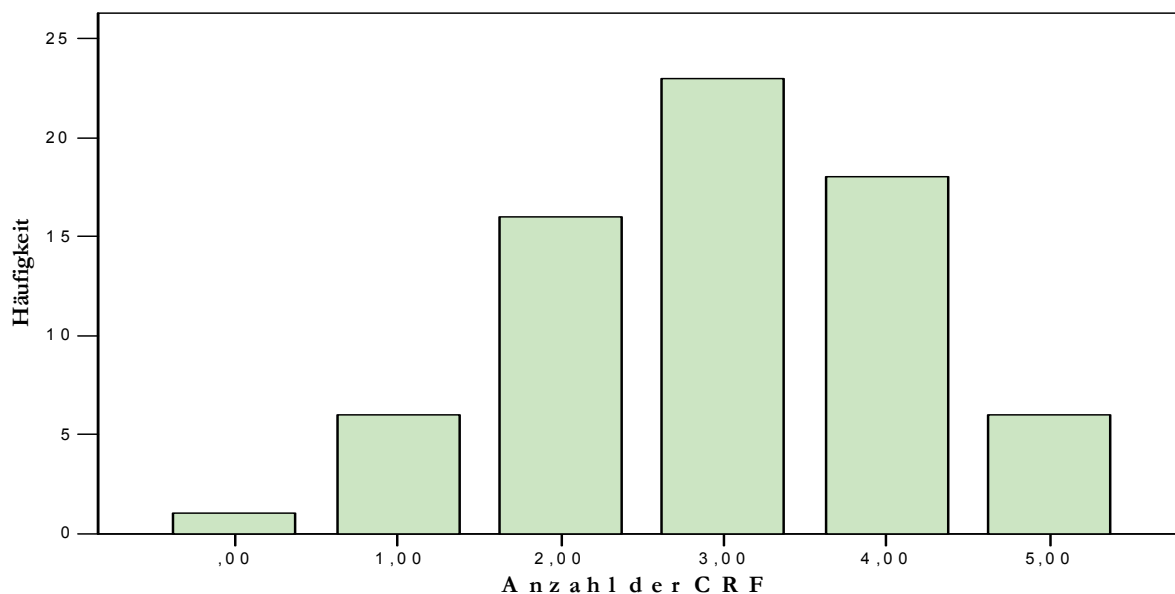


Abbildung 4–1: Übersicht der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren

4.2.1 Interventionsdaten

Alle 70 Patienten hatten als vorherige Intervention eine Stent-Implantation nach PCI im Brachytherapiegefäß. Bei 46 Patienten war eine Intervention vorausgegangen, d. h. die Brachytherapie wurde beim ersten Auftreten einer In-Stent-Restenose durchgeführt. 21 Patienten hatten bereits zwei Interventionen und drei Patienten hatten schon drei Interventionen im Brachytherapiegefäß. Im Mittel hatten die Patienten im Brachytherapiegefäß 1,4 Interventionen.

Alle an der Brachytherapie teilnehmenden Patienten wurden ein bis 18 Mal nachdilatiert – im Mittel 6,38 Mal. Der maximale Dilatationsdruck betrug im Mittel 13,17 bar, der geringste war 5 bar, der höchste 18 bar. Die maximale Ballongröße lag im Mittel bei einem Diameter von 3,73 mm und war im Minimum 2,61 mm und im Maximum 4,52 mm. Die Dosis bei der Brachybestrahlung betrug mindestens 16 Gy und maximal 25,5 Gy, im Mittel betrug sie 23,1 Gy. Die Brachybestrahlung dauerte zwischen 77 und 413 Sek., im Mittel 242,30 Sek. Bei 45 Patienten (64,29 %) wurde ein 40 mm langer Katheter benutzt, bei 25 Patienten (35,71 %) ein 60 mm langer. Die 70 Patienten wurden 6 Monate nach dem ersten IVUS nach der IVBT zu einer erneuten IVUS-Untersuchung einbestellt. Bei insgesamt 12 Patienten fand diese früher statt: bei einem Patienten nach 3 Monaten, bei 2 Patienten nach 4 Monaten und bei 4 Patienten nach 5 Monaten. Bei jeweils 24 Patienten fand die IVUS-Untersuchung nach 6 bzw. 7 Monaten statt, bei 14 Patienten nach 8 Monaten und bei einem Patienten nach 11 Monaten. Im Mittel fand die erneute IVUS-Untersuchung nach 6,66 Monaten statt.

4.3 Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS

4.3.1 Lumen-, Stent- und Gefäßmaße

4.3.1.1 In der distalen Referenz – erster IVUS nach IVBT

Alle 70 Patienten unterzogen sich nach der Brachytherapie der ersten IVUS-Untersuchung. Die dabei gemessenen Werte der Lumen-, Stent- und Gefäßmaße sind in den Tabellen 4–2 bis 4–4 festgehalten. In Tabelle 4–2 ist zu erkennen, dass bei den 70 Patienten die maximale Lumenfläche in der distalen Referenz zwischen $3,7 \text{ mm}^2$ und $17,3 \text{ mm}^2$ – im Mittel $8,4 \text{ mm}^2$ – lag. Der Mittelwert aller an der weitesten Stelle in der distalen Referenz gemessenen Lumenflächen betrug $7,0 \text{ mm}^2$. Das Lumenvolumen lag zwischen $9,3 \text{ mm}^3$ und $130,4 \text{ mm}^3$, im Mittel $57,3 \text{ mm}^3$. Der maximale Lumendiameter in der distalen Referenz wurde zwischen $2,2 \text{ mm}$ und $4,9 \text{ mm}$, im Mittel mit $3,4 \text{ mm}$ gemessen. Der Mittelwert aller maximalen Lumendiameter lag zwischen $2,1 \text{ mm}$ und $4,6 \text{ mm}$, im Mittel $3,2 \text{ mm}$. Der maximale Gefäßdiameter in der distalen Referenz wurde von $2,7 \text{ mm}$ bis $7,4 \text{ mm}$, im Mittel mit $4,3 \text{ mm}$ gemessen. Der Mittelwert aller maximalen Gefäßdiameter wurde mit $4,2 \text{ mm}$ bestimmt. Die Gefäßfläche der distalen Referenz lag zwischen $4,9 \text{ mm}^2$ und $35,5 \text{ mm}^2$, im Mittel $13,9 \text{ mm}^2$. Der Mittelwert aller Gefäßflächen betrug $13,3 \text{ mm}^2$. Das Gefäßvolumen erreichte ein Maximum von $310,4 \text{ mm}^3$, das Minimum war $23,7 \text{ mm}^3$, der Mittelwert $105,9 \text{ mm}^3$.

Tabelle 4–2: Lumen- und Gefäßmaße im Bereich der distalen Referenz in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
max. Lumenfläche, dist. Ref. (mm^2)	8,4	3,1	8,0	3,7–17,3
max. Lumenfläche, Mittelwert dist. Ref. (mm^2)	7,0	2,6	6,7	3,0–14,8
Lumenvolumen, dist. Ref. (mm^3)	57,3	25,5	52,4	9,3–130,4
max. Lumendiameter, dist. Ref.z (mm)	3,4	0,6	3,4	2,2–4,9
max. Lumendiameter, Mittelwert dist. Ref. (mm)	3,2	0,6	3,2	2,1–4,6
max. Gefäßdiameter, dist. Ref. (mm)	4,3	0,9	4,1	2,7–7,4
max. Gefäßdiameter, Mittelwert dist. Ref. (mm)	4,2	0,9	4,2	2,6–6,9
Gefäßfläche dist. Ref. (mm^2)	13,9	6,3	12,4	4,9–35,5

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Gefäßfläche, Mittelwert dist. Ref. (mm ²)	13,3	6,0	11,8	4,9–34,5
Gefäßvolumen dist. Ref. (mm ³)	105,9	55,6	92,4	23,7–310,4

4.3.1.2 Im Stent-Bereich – erster IVUS nach IVBT

Wie die Tabelle 4–3 zeigt, war die Stent-Länge zwischen 9,0 mm und 60,0 mm, im Mittel 27,6 mm. Die minimale Lumenfläche im Stent lag zwischen 2,0 mm² und 8,6 mm², im Mittel bei 4,8 mm². Aus Tabelle 4–3 ist die Vergrößerung der Werte (im Mittel von 5,9 mm² auf 6,7 mm²) für die Mittelwerte der minimalen Lumenfläche von 5 bis 15 mm um die engste Stelle im Stent abzulesen. Dasselbe gilt für das Lumenvolumen (im Mittel von 23,8 bis 96,2 mm³). Die Werte des gesamten Lumenvolumens im Stent lagen zwischen 23,4 mm³ und 509,7 mm³, im Mittel bei 181,9 mm³. Der minimale Lumendiameter im Stent wurde zwischen 1,1 mm und 3,1 mm, im Mittel mit 2,2 mm gemessen.

Die minimale Stent-Fläche, gemessen an der engsten Stelle, lag zwischen 2,4 mm² und 15,2 mm², im Mittel bei 7,9 mm². Das Stent-Volumen nahm von der engsten Stelle im Stent ausgehend zu. Es war insgesamt im Mittel 250,4 mm³, wobei das Minimum bei 52,3 mm³ und das Maximum bei 745,6 mm³ lag. Der maximale Stent-Diameter, an der engsten Stelle im Stent gemessen, war zwischen 2,2 mm und 4,7 mm, im Mittel 3,3 mm.

Der maximale Intimadurchmesser war im Mittel 0,7 mm, im Minimum 0 und im Maximum 1,6 mm. Die maximale Intimafläche betrug bis zu 8,6 mm², im Mittel 3,1 mm². Der Median der Intimaexzentrizität war 1,0, was für eine konzentrische Anordnung spricht. Der Mittelwert für die Fläche der Intimahyperplasie blieb über 5 bis 15 mm um die engste Stelle im Stent gemessen annähernd konstant. Bei dem Intimavolumen dagegen war eine Zunahme von der engsten Stelle im Stent ausgehend abzulesen. Das gesamte Intimavolumen im Stent lag im Mittelwert bei 68,4 mm³ und im Maximum bei 236,0 mm³. Die Intimahyperplasie nahm von der engsten Stelle im Stent ausgehend geringfügig ab.

Der maximale Gefäßdiameter war im Stent im Mittel 4,9 mm. Der minimale Wert lag bei 3,1 mm, der maximale bei 7,1 mm. Die Mittelwerte für die Gefäßflächen nahmen ausgehend von der engsten Stelle im Stent geringfügig zu, von 18,3 mm² bei 5 mm auf 19,5 mm² bei 15 mm. Dasselbe gilt für die Mittelwerte des Gefäßvolumens von 73,4 mm³ auf 278,6 mm³. Das gesamte

Gefäßvolumen im Stent war im Mittel $507,2 \text{ mm}^3$, das Minimum lag bei 126 mm^3 , das Maximum bei $1343,4 \text{ mm}^3$.

Tabelle 4–3: Lumen-, Stent- und Gefäßmaße im Bereich der engsten Stelle im Stent in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Stent-Länge gemessen (mm)	27,6	12,7	26,0	9,0–60,0
min. Lumenfläche im Stent (mm^2)	4,8	1,3	4,6	2,0–8,6
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm^2)	5,9	1,7	5,8	2,5–10,2
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm^2)	6,4	1,8	6,0	2,7–11,2
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm^2)	6,7	1,8	6,5	3,3–11,4
Lumenvolumen, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm^3)	23,8	6,9	23,0	9,8–41,0
Lumenvolumen, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm^3)	58,1	16,6	55,2	23,4–101,1
Lumenvolumen, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm^3)	96,2	27,7	92,4	46,3–179,6
Lumenvolumen, insg. im Stent (mm^3)	181,9	104,5	157,2	23,4–509,7
min. Lumendiameter, Stent (mm)	2,2	0,3	2,2	1,1–3,1
min. Stent-Fläche (mm^2)	7,9	2,7	7,4	2,4–15,2
min. Stent-Fläche, Mittelw. aus 5 mm um die min. Stent-Fläche (mm^2)	10,7	17,6	7,9*	4,2–154,6
min Stent-Fläche, Mittelw. aus 10 mm um die min. Stent-Fläche (mm^2)	10,1	9,0	8,6*	4,2–81,1
min. Stent-Fläche, Mittelw. aus 15 mm um die min. Stent-Fläche (mm^2)	10,2	6,5	9,2*	4,2–56,8
Stent-Volumen, Mittelw. aus 5 mm um die min. Stent-Fläche (mm^3)	34,3	9,9	32,3	17,3–61,8
Stent-Volumen, Mittelw. aus 10 mm um die min. Stent-Fläche (mm^3)	82,4	22,8	82,4	38,2–140,3
Stent-Volumen, Mittelw. aus 15 mm um d. min. Stent-Fläche (mm^3)	135,5	39,8	130,9	59,3–243,7
Stent-Volumen insg. (mm^3)	250,4	138,2	225,5	52,3–745,6
max. Stent-Diameter an der engsten Stelle im Stent (mm)	3,3	0,6	3,2	2,2–4,7
max. Intimadurchmesser Stent (mm)	0,7	0,3	0,7	0,0–1,6
max. Intimafläche Stent (mm^2)	3,1	1,9	2,8	0,0–8,6
Intimaexzentrizität Stent	0,9	0,1	1,0*	0,7–1,0
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm^2)	2,7	1,4	2,4	0,0–8,5

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,7	1,3	2,5	0,0–7,9
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,8	1,4	2,6	0,0–7,8
Intimavolumen, aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	10,5	5,8	9,3	0,0–33,7
Intimavolumen, aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	24,3	11,7	22,3	0,0–71,2
Intimavolumen, aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	39,4	20,4	36,3	0,0–109,5
Intimavolumen insg. im Stent (mm ³)	68,4	45,6	60,4	0,0–236,0
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (%)	29,9	11,7	29,9	0,0–64,9
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (%)	29,1	10,7	27,2	0,0–58,1
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (%)	28,0	10,5	26,2	0,0–57,7
max. Gefäßdiameter Stent (mm)	4,9	0,8	4,8	3,1–7,1
Gefäßfläche Stent (mm ²)	17,6	5,7	17,0	6,6–38,0
Gefäßfläche, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	18,3	5,3	17,6	7,5–37,6
Gefäßfläche, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	19,1	5,7	17,7	8,4–37,2
Gefäßfläche, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	19,5	5,6	18,8	8,8–37,5
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	73,4	21,1	69,8	29,8–151,2
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	173,3	52,0	164,9	76,5–348,5
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	278,6	85,8	269,0	123,6–555,9
Gefäßvolumen insg. im Stent (mm ³)	507,2	260,7	441,5	126,0–1343,4

4.3.1.3 In der proximalen Referenz – erster IVUS nach IVBT

Aus der Tabelle 4–4 geht hervor, dass der Mittelwert der maximalen Lumenfläche in der proximalen Referenz 13,1 mm² war, wobei das Minimum bei 4,6 mm² und das Maximum bei 28,9 mm² lag. Der Mittelwert aller Mittelwerte der maximalen Lumenfläche betrug 10,4 mm². Das Lumenvolumen in der proximalen Referenz wies Werte von 27,2 mm³ bis 234,3 mm³ auf, der Mittelwert war 86,0 mm³. Der maximale Lumendiameter war zwischen 2,9 und 6,6 mm, im Mittel 4,4 mm; der Mittelwert aller Mittelwerte der Lumendiameter war 3,9 mm.

Der maximale Gefäßdiameter in der proximalen Referenz wurde zwischen 3,9 mm und 8,1 mm – im Mittel mit 5,5 mm – gemessen, der Mittelwert aller Mittelwerte der maximalen Gefäßdiameter

in der proximalen Referenz war 5,3 mm. Die Gefäßfläche in der proximalen Referenz lag zwischen 10,8 mm² und 44,3 mm², der Mittelwert für diese Fläche war 22,0 mm², der Mittelwert aller Mittelwerte betrug 20,5 mm². Das Gefäßvolumen wurde mit einem Mittelwert von 165,3 mm³ vermessen, das Minimum war hier 45,6 mm³, das Maximum 362,8 mm³.

Tabelle 4–4: Lumen- und Gefäßmaße im Bereich der proximalen Referenz in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
max. Lumenfläche proximale Referenz (mm ²)	13,1	5,4	11,6	4,6–28,9
max. Lumenfläche, Mittelwert proximale Referenz (mm ²)	10,4	4,1	9,5	3,3–21,5
Lumenvolumen prox. Referenz (mm ³)	86,0	37,2	75,8	27,2–234,3
max. Lumendiameter proximale Referenz (mm)	4,4	0,9	4,1	2,9–6,6
max. Lumendiameter Mittelwert proximale Referenz (mm)	3,9	0,8	3,7	2,4–5,8
max. Gefäßdiameter proximale Referenz (mm)	5,5	0,9	5,4	3,9–8,1
max.r Gefäßdiameter, Mittelwert proximale Referenz (mm)	5,3	0,8	5,3	4,0–7,5
Gefäßfläche proximale Referenz (mm ²)	22,0	7,3	21,1	10,8–44,3
Gefäßfläche, Mittelwert proximale Referenz (mm ²)	20,5	6,4	19,3	11,1–40,2
Gefäßvolumen proximale Referenz (mm ³)	165,3	59,2	155,6	45,6–362,8

4.3.1.4 Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – erster IVUS nach IVBT

Die Tabellen 4–5 und 4–6 verdeutlichen die im ersten IVUS gemessenen hoch signifikanten Unterschiede der Lumen- und Gefäßmaße der engsten Stelle im Stent im Vergleich zu denen der distalen und proximalen Referenz.

Die minimale Lumenfläche war mit 4,8 mm² kleiner als die maximale der distalen Referenz mit 8,4 mm² und die der proximalen Referenz mit 13,1 mm². Dasselbe galt für den minimalen Lumendiameter mit 2,2 mm gegenüber dem maximalen der distalen Referenz mit 3,4 mm und dem der proximalen Referenz mit 4,4 mm. Das Lumenvolumen war mit 181,9 mm³ größer als das der distalen Referenz mit 57,3 mm³ und das der proximalen Referenz mit 86,0 mm³. Dasselbe galt für das Gefäßvolumen mit 507,2 mm³ gegenüber 105,9 mm³ in der distalen Referenz und 165,3 mm³ in der proximalen Referenz.

Mit 4,9 mm war der maximale Gefäßdiameter breiter als der der distalen Referenz mit 4,3 mm und schmaler als der der proximalen Referenz mit 5,5 mm. Dasselbe war bei der Gefäßfläche zu beobachten, die mit 17,6 mm² größer als die der distalen Referenz mit 13,9 mm² und kleiner als die der proximalen Referenz mit 22,0 mm² war.

Tabelle 4–5: Vergleich der Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW)

Variable	distale Referenz	engste Stelle im Stent	Signifikanz
max./min. Lumenfläche (mm ²)	8,4±3,1	4,8±1,3	<0,001
Lumenvolumen (mm ³)	57,3±25,5	181,9±104,5	<0,001
max./min. Lumendiameter (mm)	3,4±0,6	2,2±0,3	<0,001
max. Gefäßdiameter (mm)	4,3±0,9	4,9±0,8	<0,001
Gefäßfläche (mm ²)	13,9±6,3	17,6±5,7	<0,001
Gefäßvolumen (mm ³)	105,9±55,6	507,2±260,7	<0,001

Tabelle 4–6: Vergleich Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der engsten Stelle im Stent mit der proximalen Referenz (Mittelwert ± STABW)

Variable	engste Stelle im Stent	prox. Referenz	Signifikanz
min./max. Lumenfläche (mm ²)	4,8±1,3	13,1±5,4	<0,001
Lumenvolumen (mm ³)	181,9±104,5	86,0±37,2	<0,001
min./max. Lumendiameter (mm)	2,2±0,3	4,4±0,9	<0,001
max. Gefäßdiameter (mm)	4,9±0,8	5,5±0,9	<0,001
Gefäßfläche (mm ²)	17,6±5,7	22,0±7,3	<0,001
Gefäßvolumen (mm ³)	507,2±260,7	165,3±59,2	<0,001

4.3.1.5 Reststenose und Remodeling-Index im ersten IVUS nach IVBT

Voraussetzung für den Einschluss der 70 Patienten, die mit der intrakoronaren Brachytherapie behandelt wurden, war, dass bei Ihnen vorher im IVUS eine In-Stent-Restenose von > 70 % abgesichert wurde. Nach mehreren Dilatationen und der IVBT wurden im ersten und zweiten IVUS nach der Brachytherapie Lumen- und Gefäßmaße festgestellt, von denen ausgehend die Reststenose

errechnet werden konnte. Die Reststenose innerhalb des Stent-Bereichs errechnet sich folgendermaßen: $\text{Reststenose} = [1 - (LA_{\min}/LA_{\text{Ref}})] \times 100$. Die in die Untersuchungsreihe eingeschlossenen Patienten hatten im ersten IVUS nach der IVBT Reststenosewerte zwischen 5,96 % und 68,80 %. Im Mittel bestand bei den 70 Patienten nach mehreren Dilatationen und der IVBT eine Reststenose im Stent von 38,28 %. Der Ausgangswert der Patienten ist somit durch die Intervention reduziert worden. Zu beachten ist hierbei die hohe Anzahl der Nachdilatationen, im Mittel 6,38.

Zur Beurteilung des Remodelings in der gestenteten Stenose wird ein Remodeling-Index ($RI = VA_{\text{Stenose}}/VA_{\text{dist. Referenz}}$) aus den Gesamtgefäßflächen der distalen Referenz und der Stenose errechnet. Ein Index > 1 entspricht einem positiv remodeltem Gefäß, ein Index < 1 deutet auf negatives Remodeling hin. Der Wert für den Remodeling-Index ist $RI = 1,38$. Dies entspricht einem positiven Remodeling nach der IVBT.

4.3.2 Gefäß- und Plaquemorphologie

4.3.2.1 In der distalen Referenz – erster IVUS nach IVBT

Die beim ersten IVUS nach der Brachytherapie festgestellten Werte der Gefäß- und Plaquemorphologie sind in den Tabellen 4–7 bis 4–9 und 4–12 sowie in der Abbildung 4–2 festgehalten.

Wie aus Tabelle 4–7 abzulesen ist, war im Bereich der distalen Referenz die Plaquedicke an der Stelle der maximalen Lumenfläche im Mittel 0,8 mm. Das gemessene Maximum lag bei 1,8 mm und das Minimum bei 0,3 mm. Die Exzentrizität berechnet sich aus der Differenz von maximaler Plaquedicke und minimaler Plaquedicke, geteilt durch die maximale Plaquedicke an der Stelle der größten Lumenfläche. Sie betrug gemittelt über die distale Referenz 0,8. Ein Exzentrizitätsindex $< 0,5$ spricht für exzentrische, alle Indizes $> 0,5$ sprechen für eine konzentrische Plaqueanordnung. Folglich war die Plaque in diesem Bereich konzentrisch angeordnet.

Die Plaquefläche war im Mittel an der Stelle der größten Lumenfläche $5,0 \text{ mm}^2$, das Maximum lag bei $22,0 \text{ mm}^2$ und das Minimum bei $1,0 \text{ mm}^2$. Der Mittelwert der Plaquefläche im Areal der distalen Referenz betrug $6,0 \text{ mm}^2$. Das Plaquevolumen ergibt sich, wenn man das Lumenvolumen von dem Gefäßvolumen subtrahiert. Der Median für das Plaquevolumen in der distalen Referenz ist 35,4. Die relative Plaquelast am Punkt der maximalen Lumenfläche innerhalb der distalen Referenz wurde im Mittel mit 34,1 % ermittelt, das Maximum mit 63,3 %, das Minimum mit 10,7 %. Der Mittelwert der relativen Plaquelast war 41,5 % (siehe Tabelle 4–7).

Aus Tabelle 4–12 ist abzulesen, dass bei 40 Patienten keine Kalzifikation in der distalen Referenz vorlag. Bei insgesamt 30 Patienten gab es eine Kalzifikation in der distalen Referenz. Bei

15 dieser 30 Patienten betrug die Kalkspanne unter 90°, bei den übrigen 15 Patienten über 90°. Die maximale Ausdehnung der Kalkspanne in der distalen Referenz war 273,0° der Zirkumferenz. Die Kalkablagerungen nahmen in diesem Bereich eine Ausbreitung in der Länge von bis zu 10 mm ein und befanden sich vorzugsweise (zu 66,7 %) oberflächlich, d. h. lumennah in der Media gelegen. 26,7 % der Kalzifikationen waren in einer tieferen Gefäßwandschicht, d. h. in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand, und 6,7 % der Kalzifikationen waren sowohl oberflächlich als auch tief lokalisiert (s. Tabelle 4–12).

Tabelle 4–7: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich der distalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaquedicke distale Referenz (mm)	0,8	0,4	0,6	0,3–1,8
Exzentrizität distale Referenz	0,8	0,2	0,9	0,4–1,0
Plauefläche distale Referenz (mm ²)	5,0	4,0	3,6	1,0–22,0
Plauefläche, Mittelw. distale Referenz (mm ²)	6,0	4,4	4,7	1,3–22,0
Plaquevolumen distale Referenz (mm ³)	46,3	36,9	35,4*	12,0–199,0
relative Plaquelast distale Referenz (%)	34,1	13,9	34,3	10,7–63,3
relative Plaquelast, Mittelw. distale Referenz (%)	41,5	14,0	40,9	15,2–66,3

4.3.2.2 Im Stent-Bereich – erster IVUS nach IVBT

Aus Tabelle 4–8 geht hervor, dass die Plaquedicke im Stent im Minimum 0,5 mm und im Maximum 2,0 mm war. Der Mittelwert der Plaquedicke betrug 1,2 mm. Der Median für die Exzentrizität im Stent-Bereich war 0,7. Dies entspricht einer konzentrischen Plaqueanordnung. Die Plauefläche wurde für den In-Stent-Restenosebereich im Gegensatz zu den Referenzbereichen an der Stelle der kleinsten Lumenfläche ermittelt.

Die mittlere Plauefläche war an der engsten Stelle im Stent 6,0 mm². Der Mittelwert der Plauefläche über 5 mm um die engste Stelle im Stent gemessen, ergab 9,8 mm², über 10 mm 9,9 mm² und über 15 mm um die engste Stelle 10,0 mm². Der Mittelwert für das gesamte Plaquevolumen im Stent-Bereich war 325,3 mm³. Das minimale Plaquevolumen lag bei 79,4 mm³ und das maximale Plaquevolumen bei 833,7 mm³. Im In-Stent-Restenosebereich ermittelten wir im Mittel eine relative Plaquelast von 52,6 %. Das Minimum lag bei 35,4 %, das Maximum bei

78,6 %. In einem Areal von 5 mm um die engste Stelle war die relative Plaquelast im Mittel 51,8 % und in 15 mm um die engste Stelle 51,0 %.

49 der 70 Patienten hatten innerhalb des Stents Kalkablagerungen. 21 Patienten hatten keine Kalkablagerungen. Bei 12 Patienten betrug die Kalzifikation unter 90°, bei 37 Patienten über 90° in der Zirkumferenz. Der größte Wert, den die Ausdehnung einer Kalkspanne innerhalb des In-Stent-Restenoseareals einnahm, war 270°. Die Kalzifikationen im In-Stent-Restenosebereich waren vorzugsweise (zu 65,3 %) lumennah in der Media gelegen. 26,5 % der Kalkablagerungen waren in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand gelegen und 8,2 % sowohl oberflächlich als auch tief (s. Tabelle 4–12). In den kalzifizierten Gefäßen nahmen die Ablagerungen eine Ausdehnung von bis zu 48 mm Länge ein.

Tabelle 4–8: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plauelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaquedicke Stent (mm)	1,2	0,3	1,2	0,5–2,0
Exzentrizität Stent	0,7	0,1	0,7*	0,3–1,0
Plauefläche Stent (mm ²)	6,0	2,7	6,0	0,6–15,1
Plauefläche, Mittelwert aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	9,8	3,5	9,5	3,0–22,8
Plauefläche, Mittelwert aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	9,9	3,5	9,8	3,2–22,0
Plauefläche, Mittelwert aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	10,0	3,5	9,6	3,5–22,0
Plauevolumen insgesamt im Stent (mm ³)	325,3	162,9	291,1	79,4–833,7
relative Plauelast Stent (%)	52,6	8,6	54,2	35,4–78,6
relative Plauelast, Mittelwert aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (%)	51,8	7,9	52,6	32,7–69,2
relative Plauelast, Mittelwert aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (%)	51,8	9,9	51,5	30,6–111,5
relative Plauelast, Mittelwert aus 15 mm um die engste Stelle Stent (%)	51,0	8,2	50,9	31,8–91,8

4.3.2.3 In der proximalen Referenz – erster IVUS nach IVBT

Wie aus der Tabelle 4–9 abzulesen ist, war der Median für die Plaquedicke im Bereich der proximalen Referenz an der Stelle der maximalen Lumenfläche 1,1 mm. Die Berechnung der Ex-

zentrität in diesem Areal ergab einen Mittelwert von 0,8, was dafür spricht, dass auch in diesem Bereich die Plaque konzentrisch angeordnet war.

An der Stelle der größten Lumenfläche innerhalb der proximalen Referenz wurde die Plaquefläche im Mittel mit $9,1 \text{ mm}^2$ gemessen, wobei das Maximum $20,3 \text{ mm}^2$ und das Minimum $2,5 \text{ mm}^2$ war. Der Mittelwert der Plaquefläche im Areal der proximalen Referenz betrug $9,8 \text{ mm}^2$. Die Berechnung des Plaquevolumens ergab für die proximale Referenz einen Mittelwert von $84,0 \text{ mm}^3$. Das Maximum lag bei $196,5 \text{ mm}^3$ und das Minimum bei $18,4 \text{ mm}^3$. Die relative Plaquelast an der Stelle der größten Lumenfläche innerhalb der proximalen Referenz wurde mit $42,0 \%$, das Maximum mit $78,4 \%$ und das Minimum mit $10,5 \%$ gemessen.

Bei 34 Patienten wies dieser Gefäßabschnitt Verkalkungen auf. In 7 Fällen war die Kalkausdehnung unter 90° in der Zirkumferenz, in 27 Fällen über 90° . Bei 35 Patienten waren die Gefäße an dieser Stelle frei von Verkalkungen. Bei einem Patienten konnte aufgrund eines Gefäßastabgangs keine proximale Referenz festgelegt werden. Bei den kalzifizierten Gefäßabschnitten im Bereich der proximalen Referenz war die Ausdehnung der Kalkspanne bezogen auf die Zirkumferenz bis zu 270° . Die längste Kalkausdehnung in der proximalen Referenz war $10,0 \text{ mm}$. Wie auch in den anderen Gefäßabschnitten war der Kalk vor allem ($64,7 \%$) oberflächlich lokalisiert. $26,5 \%$ lagen in tieferen Gefäßwandschichten und $8,8 \%$ waren sowohl lumennah in der Media als auch in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand lokalisiert (s. Tabelle 4–12).

Tabelle 4–9: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS im Bereich der proximalen Referenz (bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen).

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaquedicke proximale Referenz (mm)	1,2	0,5	1,1*	0,3–2,8
Exzentrität proximale Referenz	0,8	0,1	0,8	0,5–1,0
Plaquefläche proximale Referenz (mm^2)	9,1	4,1	8,1	2,5–20,3
Plaquefläche, Mittelwert proximale Referenz (mm^2)	9,8	3,7	8,9	3,6–19,2
Plaquevolumen proximale Referenz (mm^3)	84,0	38,8	78,2	18,4–196,5
relative Plaquelast proximale Referenz (%)	42,0	14,4	39,3	10,5–78,4
relative Plaquelast, Mittelwert proximale Referenz (%)	48,1	12,2	47,1	25,3–82,6

4.3.2.4 Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz – erster IVUS

Sowohl in der distalen als auch in der proximalen Referenz traten Dissektionen als mögliche Folge der vorhergehenden Intervention auf. Dissektionen sind Einrisse der Intima, die zu Einblutungen zwischen Intima und Media führen und Gefäßverschlüsse verursachen können.

Im ersten IVUS wurden bei 44 Patienten keine Dissektionen diagnostiziert, bei 11 Patienten in der distalen Referenz, bei 14 in der proximalen Referenz und bei einem Patienten in beiden Referenzen. Diese Dissektionen bei 26 Patienten waren alle oberflächlich und deshalb nicht interventionsbedürftig (siehe Abbildung 4–2).



Abbildung 4–2: Häufigkeit und Verteilung von Dissektionen innerhalb der Referenzbereiche im ersten IVUS nach IVBT

4.3.2.5 Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – erster IVUS nach IVBT

Aus den Tabellen 4–10 und 4–11 ist zu erkennen, dass die Plaquedicke im Stent hoch signifikant größer war als in der distalen Referenz. Zur Plaquedicke der proximalen Referenz bestand kein signifikanter Unterschied. Die Exzentrizität der Plaque im Stent war mit 0,7 vs. 0,8 hoch signifikant kleiner als die in den Referenzsegmenten. Die Plaqueanordnung war sowohl in den Referenzbereichen als auch im Stent-Bereich konzentrisch. Die Plaquefläche wurde für den Stent-Bereich an der engsten Stelle im Stent ermittelt und für die Referenzbereiche an der Stelle mit der größten Lumenfläche. Sie hatte im Stent-Bereich mit 6,0 mm² ein um 1,0 mm² signifikant größeres Ausmaß als die in der distalen Referenz. Die Plaquefläche in der proximalen Referenz war hoch signifikant um 3,1 mm² größer als die im Stent-Bereich. Das Plaquevolumen im Stent

war mit hoher Signifikanz – 325,3 mm³ vs. 46,3 mm³ bzw. 84 mm³ – größer als das in den Referenzsegmenten. Auch die relative Plaquelast im In-Stent-Restenoseareal war mit 52,6 % vs. 34,1 % bzw. 42 % hoch signifikant größer als die in den Referenzsegmenten.

Im Vergleich zur distalen Referenz, in der 30 Patienten Kalkablagerungen aufwiesen, und zur proximalen Referenz, in der bei 34 Patienten Verkalkungen auftraten, waren im Stent-Areal bei 49 Patienten Kalkablagerungen zu finden. 15 Patienten hatten Verkalkungen unter 90° in der distalen Referenz, 7 in der proximalen Referenz und 12 im Stent. 15 Patienten hatten Kalkablagerungen in einem Ausmaß über 90° in der distalen Referenz, 27 in der proximalen Referenz und 37 im Stent. Bei 40 Patienten konnte in der distalen Referenz des untersuchten Koronargefäßabschnittes kein Kalk nachgewiesen werden. Dasselbe war bei 21 Patienten im Stent-Areal und bei 35 in der proximalen Referenz der Fall. Bei der Lokalisation der Kalkablagerung in den Gefäßwandschichten variierten die drei verschiedenen Segmente kaum. In allen drei Segmenten waren die Verkalkungen vor allem lumennah in der Media gelegen. Am zweithäufigsten waren die Kalkablagerungen in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand und am dritthäufigsten waren die Kalkablagerungen sowohl oberflächlich als auch tief in der Gefäßwand lokalisiert.

Beim Vergleich der distalen und proximalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent wurden signifikante Unterschiede zwischen den Referenzsegmenten und den arteriosklerotisch veränderten In-Stent-Restenosen deutlich. Der niedrigere Wert für die Exzentrizität im Stent weist darauf hin, dass die Plaque dort weniger konzentrisch angeordnet war als in den Referenzsegmenten. Bis auf die Werte der Plaquedicke und der Plaquefläche in der proximalen Referenz waren alle Werte der engsten Stelle im Stent signifikant höher als in den Referenzen. Dies betrifft die Plaquedicke und die Plaquefläche (im Vergleich zur distalen Referenz), das Plaquevolumen und die Plaquelast (s. Tabellen 4–10 und 4–11).

Tabelle 4–10: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW und Median (Range)) (bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen).

Variable	distale Referenz (MW±STABW)	distale Referenz (Median (Range))	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	Signifikanz
Plaueediecke (mm)	0,8±0,4	0,6 (0,3–1,8)	1,2±0,3	1,2 (0,5–2,0)	<0,001
Exzentrizität	0,8±0,2	0,9 (0,4–1,0)	0,7±0,1	0,7 (0,3–1,0)*	<0,001*
Plaueefläche (mm ²)	5,0±4,0	3,6 (1,0–22,0)	6,0±2,7	6,0 (0,6–15,1)	0,033
Plaueevolumen (mm ³)	46,3±36,9	35,4 (12,0–199,0)*	325,3±162,9	291,1 (79,4–833,7)	<0,001*
relative Plaueelast (%)	34,1±13,9	34,3 (10,7–63,3)	52,6±8,6	54,2 (35,4–78,6)	<0,001

Tabelle 4–11: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaueediecke, Exzentrizität, Plaueefläche, Plaueevolumen, relative Plaueelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS) der proximalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent (Mittelwert±STABW und Median(Range)) (bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen).

Variable	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	proximale Referenz (MW±STABW)	proximale Referenz (Median (Range))	Signifikanz
Plaueediecke (mm)	1,2±0,3	1,2 (0,5–2,0)	1,2±0,5	1,1 (0,3–2,8)*	0,966
Exzentrizität	0,7±0,1	0,7 (0,3–1,0)*	0,8±0,1	0,8 (0,5–1,0)	<0,001*
Plaueefläche (mm ²)	6,0±2,7	6,0 (0,6–15,1)	9,1±4,1	8,1 (2,5–20,3)	<0,001
Plaueevolumen (mm ³)	325,3±162,9*	291,1 (79,4–833,7)	84,0±38,8	78,2 (18,4–196,5)	<0,001*
relative Plaueelast (%)	52,6±8,6	54,2 (35,4–78,6)	42,0± 4,4	39,3 (10,5–78,4)	<0,001

Tabelle 4–12: Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels erstem IVUS nach PCI und IVBT im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz (n absolut und in Prozent)

	Dist. Ref.– erster IVUS nach IVBT und PCI	Stent – erster IVUS nach IVBT und PCI	Prox. Ref.– erster IVUS nach IVBT und PCI
Kein Kalk	40 (57,1 %)	21 (30,0 %)	35 (50,0 %)
Kalk	30 (42,9 %)	49 (70,0 %)	34 (48,6 %)
Kalk<90°	15 (50,0 %)	12 (24,5 %)	7 (20,6 %)
Kalk>90°	15 (50,0 %)	37 (75,5 %)	27 (79,4 %)
Lokalisation des Kalks			
oberflächlich	20 (66,7 %)	32 (65,3 %)	22 (64,7 %)
tief	8 (26,7 %)	13 (26,5 %)	9 (26,5 %)
oberflächlich und tief	2 (6,7 %)	4 (8,2 %)	3 (8,8 %)

4.4 Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten

4.4.1 Lumen-, Stent- und Gefäßmaße

4.4.1.1 In der distalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung

Alle 70 Patienten unterzogen sich sechs Monate – im Mittel 6,66 – nach der IVBT einer Folgeuntersuchung mit Koronarangiographie und IVUS. Die in der Folgeuntersuchung gemessenen Werte für die Lumen-, Stent- und Gefäßmaße sind in den Tabellen 4–13 bis 4–15 enthalten. Tabelle 4–13 zeigt, dass die maximale Lumenfläche der distalen Referenz zwischen 3,5 mm² und 18,2 mm² lag. Im Mittel war sie 8,4 mm². Der Mittelwert aller Mittelwerte der maximalen Lumenfläche war 7,2 mm². Das Lumenvolumen lag zwischen 16,7 mm³ und 128,7 mm³. Im Mittel war es 58,9 mm³. Der maximale Lumendiameter lag zwischen 2,2 mm und 5,1 mm und war im Mittel 3,4 mm. Der Mittelwert aller Mittelwerte des maximalen Lumendiameters war 3,2 mm. Der maximale Gefäßdiameter wurde in der distalen Referenz im Mittel mit 4,3 mm bestimmt. Die gemessenen Werte lagen zwischen 2,5 mm und 7,4 mm. Der Mittelwert aller Mittelwerte der maximalen Gefäßdiameter war 4,2 mm. Die Gefäßfläche lag zwischen 4,5 mm² und 41,3 mm²,

im Mittel bei $13,9 \text{ mm}^2$. Der Mittelwert aller Mittelwerte der Gefäßfläche war $13,5 \text{ mm}^2$. Das Gefäßvolumen betrug zwischen $31,2 \text{ mm}^3$ und $291,1 \text{ mm}^3$, im Mittel $108,7 \text{ mm}^3$.

Tabelle 4–13: Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
max. Lumenfläche, distale Referenz [mm^2]	8,4	3,0	8,1	3,5–18,2
max. Lumenfläche, Mittelw. distale Referenz (mm^2)	7,2	2,6	6,5	3,0–14,0
Lumenvolumen distale Referenz (mm^3)	58,9	25,8	53,6	16,7–128,7
max. Lumendiameter distale Referenz (mm)	3,4	0,6	3,4	2,2–5,1
max. Lumendiameter, Mittelw. distale Referenz (mm)	3,2	0,6	3,2	2,1–4,5
max. Gefäßdiameter distale Referenz (mm)	4,3	0,9	4,3	2,5–7,4
max. Gefäßdiameter, Mittelw. dist. Referenz (mm)	4,2	0,9	4,2	2,5–6,6
Gefäßfläche distale Referenz (mm^2)	13,9	6,4	12,9	4,5–41,3
Gefäßfläche, Mittelw. distale Referenz (mm^2)	13,5	6,0	12,6	4,6–32,5
Gefäßvolumen distale Referenz (mm^3)	108,7	54,2	92,0	31,2–291,1

4.4.1.2 Im Stent-Bereich – IVUS-Folgeuntersuchung

Aus der Tabelle 4–14 ist abzulesen, dass bei gleichbleibender Stent-Länge die minimale Lumenfläche in der IVUS-Folgeuntersuchung einen Mittelwert von $4,7 \text{ mm}^2$ aufwies, das Maximum lag bei $7,9 \text{ mm}^2$, das Minimum bei $2,4 \text{ mm}^2$. Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass der Mittelwert aller Mittelwerte der minimalen Lumenfläche um die engste Stelle im Stent von 5 mm über 10 mm zu 15 mm, von $5,9 \text{ mm}^2$ über $6,4 \text{ mm}^2$ zu $6,6 \text{ mm}^2$ zunahm. Dasselbe galt für das Lumenvolumen von $23,7 \text{ mm}^3$ über $57,7 \text{ mm}^3$ zu $94,7 \text{ mm}^3$. Für das gesamte Lumenvolumen wurde ein Mittelwert von $178,0 \text{ mm}^3$ erreicht, das Maximum lag bei $497,1 \text{ mm}^3$, das Minimum bei $39,7 \text{ mm}^3$. Der Mittelwert des Lumendiameters im Stent war 2,2 mm, hier war das Maximum 2,8 mm, das Minimum 1,5 mm. Für die minimale Stent-Fläche wurden Werte von 2,6 bis $12,2 \text{ mm}^2$ gemessen, der Mittelwert lag bei $7,6 \text{ mm}^2$. Das Stent-Volumen nahm ausgehend von der engsten Stelle im Stent zu, der Mittelwert betrug bei 5 mm $33,6 \text{ mm}^3$, bei 10 mm $79,5 \text{ mm}^3$ und bei 15 mm 130 mm^3 . Das gesamte Stent-Volumen war im Mittel $242,3 \text{ mm}^3$, das Maximum lag bei 674 mm^3 , das Minimum bei 52 mm^3 . Der Median des maximalen Stent-Diameters war 3,3 mm.

Der Median für den maximalen Intimadurchmesser war 0,6 mm. Die maximale Intimafläche im Stent wurde zwischen 0 und 7,4 mm² bestimmt, sie war im Mittel 2,8 mm². Der Median für die Intimaexzentrizität im Stent war 1,0. Dieser Wert spricht für eine konzentrische Anordnung. Der Mittelwert für die Fläche der Intimahyperplasie blieb wie beim ersten IVUS über 5 bis 15 mm um die engste Stelle im Stent gemessen annähernd konstant. Die Mittelwerte für die relative Intimahyperplasie haben sich gegenüber denen des ersten IVUS nicht signifikant verringert (bei 5 mm um die engste Stelle im Stent 28,3 % vs. 29,9 %, bei 10 mm 26,9 % vs. 29,1 %, bei 15 mm 26,6 % vs. 28,0 %). Bei dem Intimavolumen erfolgte wie im ersten IVUS eine Zunahme von der engsten Stelle im Stent ausgehend. Der Median für das gesamte Intimavolumen im Stent war 58,9 mm³.

Der Median für den maximalen Gefäßdiameter im Stent war 4,9 mm. Für die Gefäßfläche im Stent wurde ein Mittelwert von 17,8 mm² ermittelt. Dieser nahm von der engsten Stelle im Stent ausgehend über 5, 10 zu 15 mm um diese Stelle geringfügig zu. Dasselbe galt für das Gefäßvolumen. Das gesamte Gefäßvolumen im Stent erreichte einen Mittelwert von 512,4 mm³. Das Minimum lag bei 100,1 mm³, das Maximum bei 1930,9 mm³.

Tabelle 4–14: Lumen-, Stent- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der engsten Stelle im Stent (bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen).

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Stent-Länge gemessen (mm)	27,6	12,7	26,0	9,0–60,0
min. Lumenfl. im Stent (mm ²)	4,7	1,2	4,7	2,4–7,9
min. Lumenfl., Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	5,9	1,6	5,7	3,0–11,6
min. Lumenfl., Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	6,4	1,6	6,2	3,2–11,2
min. Lumenfl., Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle i. Stent (mm ²)	6,6	1,7	6,4	3,1–10,6
Lumenvol., Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	23,7	6,5	22,9	12,1–47,2
Lumenvol., Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	57,7	14,5	57,7	28,5–103,4
Lumenvol., Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	94,7	27,0	89,6	43,7–171,8
Lumenvol., insg. im Stent (mm ³)	178,0	93,7	162,4	39,7–497,1
min. Lumendiameter, Stent (mm)	2,2	0,3	2,2	1,5–2,8
min. Stent-Fl. (mm ²)	7,6	2,1	7,5	2,6–12,2
min. Stent-Fl., Mittelw. aus 5 mm um die min. Stentfl. (mm ²)	9,2	7,5	8,1*	4,6–68,1

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
min. Stent-Fl., Mittelw. aus 10 mm um die min. Stentfl. (mm ²)	9,2	3,9	8,9*	4,7–36,0
min. Stent-Fl., Mittelw. aus 15 mm um die min. Stentfl. (mm ²)	9,4	3,0	9,2*	4,6–25,4
Stent-Vol., Mittelw. aus 5 mm um die min. Stentfl. (mm ³)	33,6	9,7	32,6	13,4–71,8
Stent-Vol., Mittelw. aus 10 mm um die min. Stentfl. (mm ³)	79,5	20,6	79,7	32,8–147,5
Stent-Vol., Mittelw. aus 15 mm um die min. Stentfl. (mm ³)	130,0	37,5	128,2	52,7–256,6
Stent-Vol. insg. (mm ³)	242,3	131,9	222,2	52,0–674,0
max. Stent-Diameter an der engsten Stelle im Stent (mm)	3,3	0,5	3,3*	2,0–4,3
max. Intimadurchmesser Stent (mm)	0,6	0,3	0,6*	0,0–1,3
max. Intimafl. Stent (mm ²)	2,8	1,4	2,5	0,0–7,4
Intimaexzentrizität Stent	0,9	0,1	1,0*	0,5–1,0
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,4	1,2	2,1	0,1–6,0
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,4	1,1	2,1	0,2–5,4
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,5	1,1	2,1	0,2–5,6
Intimavol., aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	9,7	4,8	8,2	0,5–24,7
Intimavol., aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	21,8	9,7	18,9	1,7–49,4
Intimavol., aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	35,3	16,4	30,4	2,7–84,8
Intimavol. insg. im Stent (mm ³)	64,2	45,3	58,9*	12,2–287,5
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (%)	28,3	8,7	28,1	3,2–57,0
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (%)	26,9	7,8	26,6	5,6–51,4
relat. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (%)	26,6	7,8	26,0	4,7–47,6
max. Gefäßdiameter Stent (mm)	5,3	3,0	4,9*	2,7–29,0
Gefäßfl. Stent (mm ²)	17,8	5,8	16,8	5,0–35,3
Gefäßfl., Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	18,6	5,5	17,6	7,3–36,7
Gefäßfl., Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	19,1	5,1	18,6	7,6–31,6

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Gefäßfl., Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	20,3	8,2	19,1	10,1–71,8
Gefäßvol., Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	74,8	22,8	70,9	30,4–159,4
Gefäßvol., Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	172,5	45,2	168,0	69,4–284,7
Gefäßvol., Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	291,0	129,9	268,2*	141,7–1066,9
Gefäßvol.. insg. im Stent (mm ³)	512,4	295,8	431,9	100,1–1930,9

4.4.1.3 In der proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung

Aus der Tabelle 4–15 geht hervor, dass der Mittelwert der maximalen Lumenfläche in der proximalen Referenz 12,7 mm² war, das Minimum lag bei 5,8, der maximale Wert bei 24,9 mm². Der Mittelwert aller Mittelwerte der maximalen Lumenfläche war 10,3 mm². Die Werte für das Lumenvolumen lagen zwischen 19,8 mm³ und 302,7 mm³, der Mittelwert war 89,1 mm³. Der maximale Lumendiameter wurde zwischen 2,8 mm und 6,6 mm, im Mittel mit 4,3 mm gemessen. Der Median aller Mittelwerte der maximalen Lumendiameter war 3,8 mm.

Der maximale Gefäßdiameter wurde zwischen 3,7 mm und 7,7 mm, im Mittel mit 5,4 mm gemessen. Die Gefäßfläche der proximalen Referenz betrug im Mittel 21,3 mm², sie lag zwischen 9,6 mm² und 42,6 mm². Hier lag der Mittelwert aller Mittelwerte bei 20,9 mm². Das Gefäßvolumen der proximalen Referenz wurde im Mittel mit 169,9 mm³ gemessen, hier wurden ein Minimum von 41,4 mm³ und ein Maximum von 329,4 mm³ festgestellt.

Tabelle 4–15: Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
max. Lumenfläche prox. Referenz (mm ²)	12,7	5,1	11,9	5,8–24,9
max. Lumenfläche, Mittelwert prox. Referenz (mm ²)	10,3	4,0	9,6	4,8–21,6
Lumenvolumen, prox. Referenz (mm ³)	89,1	45,2	79,6	19,8–302,7
max. Lumendiameter, prox. Referenz (mm)	4,3	0,9	4,2	2,8–6,6
max. Lumendiameter, Mittelwert prox. Referenz (mm)	3,9	0,8	3,8*	2,6–6,1
max. Gefäßdiameter prox. Referenz (mm)	5,4	0,9	5,3	3,7–7,7

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
max. Gefäßdiameter, Mittelwert prox. Referenz (mm)	5,4	0,9	5,3	3,7–7,7
Gefäßfläche prox. Referenz (mm ²)	21,3	7,0	20,3	9,6–42,6
Gefäßfläche, Mittelwert prox. Referenz (mm ²)	20,9	6,6	19,6	9,6–42,6
Gefäßvolumen prox. Referenz (mm ³)	169,9	57,9	166,7	41,4–329,4

4.4.1.4 Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – IVUS-Folgeuntersuchung

Die Tabellen 4–16 und 4–17 verdeutlichen die in der Folgeuntersuchung gemessenen Unterschiede der Lumen- und Gefäßmaße der engsten Stelle im Stent im Vergleich mit denen der distalen und der proximalen Referenz. Der minimale Lumendiameter war wie im ersten IVUS mit 2,2 mm hoch signifikant kleiner als der maximale der distalen Referenz mit 3,4 mm und der der proximalen Referenz mit 4,3 mm. Die minimale Lumenfläche war mit 4,7 mm² weiterhin hoch signifikant kleiner als die maximale der distalen Referenz mit 8,4 mm² und die der proximalen Referenz mit 12,7 mm². Das Lumenvolumen war mit 178,0 mm³ hoch signifikant größer als das der distalen Referenz mit 58,9 mm³ und das der proximalen Referenz mit 89,1 mm³. Dasselbe galt für das Gefäßvolumen mit 512,4 mm³ gegenüber 108,7 mm³ in der distalen Referenz und 169,9 mm³ in der proximalen Referenz. Der Median des maximalen Gefäßdiameter war mit 4,9 mm hoch signifikant größer als der der distalen Referenz mit 4,3 mm und signifikant geringer als der der proximalen Referenz mit 5,3 mm. Die Gefäßfläche war mit 17,8 mm² weiterhin wie im ersten IVUS hoch signifikant größer als die der distalen Referenz mit 13,9 mm² und kleiner als die der proximalen Referenz mit 21,3 mm².

Tabelle 4–16: Vergleich der Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	distale Referenz (MW±STABW)	distale Referenz (Median (Range))	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	Signifikanz
max./min. Lumenfläche (mm ²)	8,4±3,0	8,1 (3,5–18,2)	4,7±1,3	4,7 (2,4–7,9)	<0,001
Lumenvolumen (mm ³)	58,9±25,8	53,6 (16,7– 128,7)	178,0±93,7	162,4 (39,7–497,1)	<0,001
max./min. Lumendiamer- ter (mm)	3,4±0,6	3,4 (2,2–5,1)	2,2±0,4	2,2 (1,5–2,8)	<0,001
max. Gefäßdiameter (mm)	4,3±0,9	4,3 (2,5–7,4)	5,3±3,0	4,9 (2,7–29,0)*	<0,001*
Gefäßfläche (mm ²)	13,9±6,4	12,9 (4,5–41,3)	17,8±5,8	16,8 (5,0–35,3)	<0,001
Gefäßvolumen (mm ³)	108,7±54,2	92,0 (31,2– 291,1)	512,4±295,8	431,9 (100,1– 1930,9)	<0,001

Tabelle 4–17: Vergleich Lumen- und Gefäßmaße (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung) der engsten Stelle im Stent mit der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	proximale Referenz (MW±STABW)	proximale Referenz (Median (Range))	Signifikanz
max./min. Lumenflä- che (mm ²)	4,7 ± 1,3	4,7 (2,4–7,9)	12,7±5,1	11,9 (5,8–24,9)	<0,001
Lumenvolumen (mm ³)	178,0 ± 93,7	162,4 (39,7–497,1)	89,1±45,2	79,6 (19,8– 302,7)	<0,001
max./min. Lumendi- ameter (mm)	2,2 ± 0,4	2,2 (1,5–2,8)	4,3±0,9	4,2 (2,8–6,6)	<0,001
maximaler Gefäßdi- ameter (mm)	5,3 ± 3,0	4,9 (2,7–29,0)*	5,4±0,9	5,3 (3,7–7,7)	0,027*
Gefäßfläche (mm ²)	17,8 ± 5,8	16,8 (5,0–35,3)	21,3±7,0	20,3 (9,6–42,6)	<0,001
Gefäßvolumen (mm ³)	512,4 ± 295,8	431,9 (100,1–1930,9)	169,9±57,9	166,7 (41,4– 329,4)	<0,001

4.4.1.5 Reststenose und Remodeling-Index in der IVUS-Folgeuntersuchung

Im Mittel bestand bei den eingeschlossenen Patienten nach mehrfacher Dilatation, IVBT und der IVUS-Folgeuntersuchung eine Reststenose von 37,30 % innerhalb des Stent-Bereichs. Die Reststenosewerte lagen zwischen 0 und 69,82 %.

In der IVUS-Folgemessung ergab sich für den Remodeling-Index ($RI = VA_{Stenose}/VA_{dist. Referenz}$) ein Wert von 1,43. Dieser Wert entspricht einem positiven Remodeling.

4.4.2 Gefäß- und Plaquemorphologie

4.4.2.1 In der distalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung

Alle 70 Patienten unterzogen sich einer Folgeuntersuchung mit QCA und IVUS nach durchschnittlich sechs Monaten nach der IVBT. Die in dem zweiten IVUS gemessenen Werte für die Gefäß- und Plaquemorphologie sind in den Tabellen 4–18 bis 4–20 und 4–23 sowie in der Abbildung 4–3 festgehalten. Aus der Tabelle 4–18 geht hervor, dass die Plaquedicke im Bereich der distalen Referenz an der Stelle der maximalen Lumenfläche im Mittel 0,8 mm war. Das gemessene Maximum lag bei 1,7 mm und das Minimum bei 0,1 mm. Die Exzentrizität war gemittelt über die distale Referenz 0,8 und dokumentiert damit eine unveränderte konzentrische Plaqueanordnung.

Die Plaquefläche war im Mittel an der Stelle der größten Lumenfläche 5,4 mm². Das Maximum lag bei 23,1 mm² und das Minimum bei 0,3 mm². Der Mittelwert der Plaquefläche im Areal der distalen Referenz betrug 5,8 mm².

Der Median für das Plaquevolumen in diesem Abschnitt war 39,7 mm³. Die relative Plaquelast am Punkt der maximalen Lumenfläche innerhalb der distalen Referenz wurde im Mittel mit 35,3 % gemessen, das Maximum mit 61,8 % und das Minimum mit 7,0 %. Der Mittelwert der relativen Plaquelast im Abschnitt der distalen Referenz betrug 41,1 % (s. Tabelle 4–18).

Bei 39 Patienten lag keine Kalzifikation in der distalen Referenz vor. Bei insgesamt 31 Patienten lag eine Kalzifikation in der distalen Referenz vor. Bei 14 Patienten davon betrug die Kalkspanne unter 90°, bei den übrigen 17 Patienten über 90°. Die größte Kalkspanne war 270,0° der Zirkumferenz. Die Kalkablagerungen breiteten sich bis zu einer Länge von 10 mm aus und befanden sich vorzugsweise (zu 74,2 %) oberflächlich, d. h. lumennah in der Media gelegen. 19,4 % der Kalzifikationen waren in einer tieferen Gefäßwandschicht, d. h. in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand, und 6,5 % der Kalzifikationen waren sowohl oberflächlich als auch tief lokalisiert (s. Tabelle 4–23).

Tabelle 4–18: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz.

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaueedicke distale Referenz (mm)	0,8	0,4	0,7	0,1–1,7
Exzentrizität distale Referenz	0,8	0,2	0,8	0,3–1,0
Plauefläche distale Referenz (mm ²)	5,4	4,1	4,5	0,3–23,1
Plauefläche, Mittelw. distale Referenz (mm ²)	5,8	3,7	5,1	1,3–19,2
Plauevolumen distale Referenz (mm ³)	47,6	33,3	39,7	11,0–176,9
relative Plaueelast distale Referenz (%)	35,3	13,6	34,7	7,0–61,8
relative Plaueelast, Mittelw. distale Referenz (%)	41,1	12,2	40,1	17,8–64,8

4.4.2.2 Im Stent-Bereich – IVUS-Folgeuntersuchung

Aus der Tabelle 4–19 ist abzulesen, dass bei dem erneuten IVUS nach sechs Monaten die Plaueedicke im Stent im Minimum 0,5 mm und im Maximum 2,4 mm war. Der Mittelwert der Plaueedicke lag wie in der ersten Messung bei 1,2 mm. Der Median für die Exzentrizität war 0,6 und damit geringer als bei der vorherigen Messung. Dieser Wert spricht weiterhin für eine konzentrische Plaueanordnung.

Die mittlere Plauefläche war an der engsten Stelle im Stent 6,6 mm². Der Mittelwert der Plauefläche 5 mm um die engste Stelle im Stent gemessen, ergab 10,0 mm² bei 10 mm 10,1 mm² und bei 15 mm um die engste Stelle 10,3 mm². Der Median für das gesamte Plauevolumen im Stent-Bereich war 279,2 mm³. Im Restenosebereich wurde im Mittel eine relative Plaueelast von 53,4 % errechnet. Das Minimum lag bei 36,2 %, das Maximum bei 73,2 %. In einem Areal von 5 mm um die engste Stelle war die relative Plaueelast im Mittel 53,2 % und bei 15 mm um die engste Stelle 52,9 %.

49 der 70 Patienten hatten innerhalb des Stents Kalkablagerungen. Bei 10 Patienten betrug die Kalzifikation unter 90°, bei 39 Patienten über 90° in der Zirkumferenz. 21 Patienten hatten keine Kalzifikationen im Stent-Bereich. Der größte Wert, den die Ausdehnung einer Kalkspanne innerhalb des Restenoseareals einnahm, war 289°. Die Kalzifikationen im In-Stent-Restenosebereich waren vorzugsweise (zu 65,3 %) lumennah in der Media gelegen. 24,5 % der Kalkablagerungen waren in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand gelegen und 10,2 % sowohl oberflächlich als auch tief (s. Tabelle 4–23). In den kalzifizierten Gefäßen waren die Ablagerungen in ihrer Ausdehnung bis zu 48,0 mm lang.

Tabelle 4–19: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaueedicke Stent (mm)	1,2	0,4	1,1	0,5–2,4
Exzentrizität Stent	0,6	0,1	0,6	0,3–0,9
Plauefläche Stent (mm ²)	6,6	3,1	6,4	0,0–16,9
Plauefläche, Mittelwert aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	10,0	3,5	9,7	4,0–19,1
Plauefläche, Mittelwert aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	10,1	3,2	9,9	4,0–19,1
Plauefläche, Mittelwert aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	10,3	3,2	9,7	4,9–20,5
Plauevolumen insgesamt im Stent (mm ³)	334,5	216,9	279,2*	60,3–1590,5
relative Plaueelast Stent (%)	53,4	7,6	53,8	36,2–73,2
relative Plaueelast, Mittelwert aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (%)	53,2	6,7	53,2	36,6–69,1
relative Plaueelast, Mittelwert aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (%)	53,4	7,8	52,5	37,5–95,9
relative Plaueelast, Mittelwert aus 15 mm um die engste Stelle Stent (%)	52,9	6,3	52,2	39,0–79,0

4.4.2.3 In der proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung

Aus der Tabelle 4–20 geht hervor, dass bei der Folgeuntersuchung die Plaueedicke in der proximalen Referenz an der Stelle der maximalen Lumenfläche im Median 1,2 mm betrug. Die Berechnung der Exzentrizität in diesem Areal ergab einen Mittelwert von 0,9. Dies entspricht einer konzentrischen Plaueanordnung. An der Stelle der größten Lumenfläche innerhalb der proximalen Referenz wurde die Plauefläche im Mittel mit 9,1 mm² gemessen – entsprechend der ersten Untersuchung –, wobei das Maximum 31,0 mm² und das Minimum 2,3 mm² war. Der Mittelwert der Plauefläche im Areal der proximale Referenz betrug 10,4 mm². Die Berechnung des Plauevolumens ergab einen Mittelwert von 87,4 mm³. Das Maximum lag bei 241,6 mm³ und das Minimum bei 21,6 mm³. Der Median für die relative Plaueelast an der Stelle der größten Lumenfläche innerhalb der proximalen Referenz war 48,8 %. Bei 40 Patienten wies dieser Gefäßabschnitt Verkalkungen auf. In 11 Fällen war die Kalkausdehnung unter 90° in der Zirkumferenz, in 29 Fällen über 90°. Bei 29 Patienten waren die Gefäße an dieser Stelle frei von Verkalkungen. Bei einem Patienten fehlt das Bildmaterial über den Abschnitt der proximalen Referenz im Ultraschall. Die Ausdehnung einer Kalzifikation bezogen auf die Zirkumferenz wurde mit bis zu 270°

gemessen. Die Kalzifikationen waren bis zu 10,0 mm lang. Wie auch in den anderen Gefäßabschnitten war der Kalk vor allem (70,0 %) oberflächlich lokalisiert. 15 % lagen in tieferen Gefäßwandschichten und 15 % waren sowohl lumennah in der Media als auch in der Adventitia der Gefäßwand lokalisiert (s. Tabelle 4–23).

Tabelle 4–20: Darstellung der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast und Kalzifikation in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median mit einem * versehen.)

Variable	Mittelwert	STABW	Median	Range
Plaue Dicke proximale Referenz (mm)	1,3	0,5	1,2	0,5–3,3
Exzentrizität proximale Referenz	0,9	0,1	0,9	0,5–1,0
Plaue Fläche proximale Referenz (mm ²)	9,1	4,8	8,0	2,3–31,0
Plaue Fläche, Mittelwert proximale Referenz (mm ²)	10,4	4,3	9,4	4,5–31,0
Plauevolumen prox. Referenz (mm ³)	87,4	39,6	79,4	21,6–241,6
relative Plaueelast prox. Referenz (%)	43,1	14,6	44,2	11,3–77,8
relative Plaueelast, Mittelwert prox. Referenz (%)	53,0	28,1	48,8*	20,5–247,6

4.4.2.4 Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz – IVUS-Folgeuntersuchung

In der IVUS-Folgeuntersuchung traten bei 44 Patienten keine Dissektionen auf. Elf Patienten hatten in der distalen Referenz eine Dissektion, 14 in der proximalen Referenz und ein Patient sowohl in der distalen als auch in der proximalen Referenz (s. Abbildung 4–3). Die Anzahl der Dissektionen hat sich im Vergleich zur ersten IVUS-Untersuchung nach der IVBT nicht verändert. Die Dissektionen aller Patienten waren oberflächlich und nicht interventionsbedürftig.

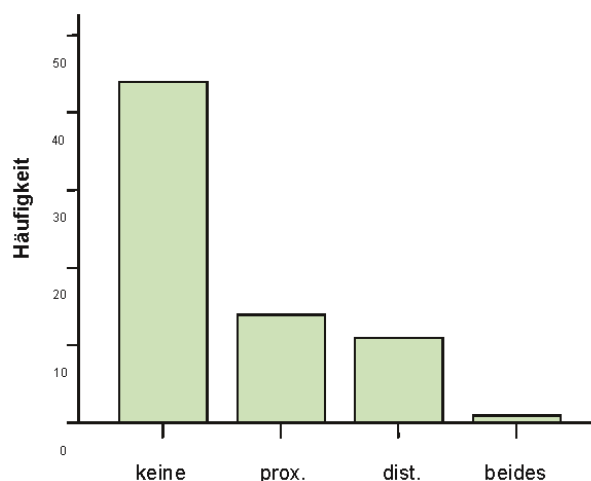


Abbildung 4–3: Häufigkeit und Verteilung von Dissektionen innerhalb der Referenzbereiche in der IVUS-Folgeuntersuchung

4.4.2.5 Distale und proximale Referenz mit der engsten Stelle im Stent verglichen – IVUS-Folgeuntersuchung

Aus den Tabellen 4–21 und 4–22 ist abzulesen, dass die Plaquedicke mit hoher Signifikanz im Stent größer war als in der distalen Referenz. Gegenüber der Plaquedicke der proximalen Referenz bestand kein signifikanter Unterschied. Die Exzentrizität der distalen und der proximalen Referenz war mit hoher Signifikanz größer als die im Stent-Bereich (0,8 bzw. 0,9 vs. 0,6). Die Plaquefläche für den Stent-Bereich hatte mit 6,6 mm² ein hoch signifikant größeres Ausmaß als die in der distalen Referenz mit 5,4 mm². Die proximale Referenz hatte eine mit hoher Signifikanz um 2,5 mm² größere Plauefläche als der Stent-Bereich. Das Plauevolumen war mit hoher Signifikanz im Stent größer als in den Referenzsegmenten (334,5 mm³ vs. 47,6 mm³ bzw. 87,4 mm³). Auch die relative Plauelast war im Restenoseareal hoch signifikant größer als innerhalb der Referenzen.

Im Vergleich zur distalen Referenz, in der 31 Patienten Kalkablagerungen aufwiesen, und zur proximalen Referenz, in der bei 40 Patienten Verkalkungen auftraten, waren im Stent-Areal bei 49 Patienten Kalkablagerungen zu finden. Die Anzahl der Patienten mit Verkalkungen unter 90° war für die distale Referenz 14, für die proximale Referenz 11 und für den Stent 10. Kalkablagerungen in einem Ausmaß über 90° hatten 17 Patienten in der distalen Referenz, 29 in der proximalen Referenz und 39 im Stent. Bei 39 Patienten gab es keinen Nachweis von Kalk in der distalen Referenz, dasselbe galt für 29 Patienten in der proximalen Referenz und für 21 Patienten im Stent-Areal.

In allen drei Segmenten waren die Kalkablagerungen vor allem lumennah in der Media gelegen. Am zweithäufigsten waren die Kalkablagerungen in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand und am dritthäufigsten sowohl oberflächlich als auch tief in der Gefäßwand lokalisiert (s. Tabelle 4–23).

Es zeigten sich erneut deutliche Unterschiede zwischen den Referenzsegmenten und dem In-Stent-Restenosebereich. Der hoch signifikant niedrigere Wert für die Exzentrizität im Stent-Bereich weist darauf hin, dass die Plaque dort weniger konzentrisch angeordnet war als in den Referenzsegmenten. Bis auf die Werte für die Plaquedicke und die Plaquefläche in der proximalen Referenz waren im Restenoseareal die Werte für die Plaquedicke und die Plaquefläche (gegenüber denen der distalen Referenz), für das Plaquevolumen und für die relative Plaquelast hoch signifikant größer als in den Referenzsegmenten.

Tabelle 4–21: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten) der distalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	distale Referenz (MW±STABW)	distale Referenz (Median (Range))	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	Signifikanz
Plaquedicke (mm)	0,8 ± 0,4	0,7 (0,1–1,7)	1,2 ± 0,4	1,1 (0,5–2,4)	<0,001
Exzentrizität	0,8 ± 0,2	0,8 (0,3–1,0)	0,6 ± 0,1	0,6 (0,3–0,9)	<0,001
Plaquefläche (mm ²)	5,4 ± 4,1	4,5 (0,3–23,1)	6,6 ± 3,1	6,4 (0,0–16,9)	0,004
Plaquevolumen (mm ³)	47,6 ± 33,3	39,7 (11,0–176,9)	334,5 ± 216,9	279,2 (60,3–1590,5)*	<0,001*
relative Plaquelast (%)	35,3 ± 13,6	34,7 (7,0–61,8)	53,4 ± 7,6	53,8 (36,2–73,2)	<0,001

Tabelle 4–22: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast (in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten) der proximalen Referenz mit der engsten Stelle im Stent. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	engste Stelle im Stent (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Median (Range))	proximale Referenz (MW±STABW)	proximale Referenz (Median (Range))	Signifikanz
Plaueedicke (mm)	1,2 ± 0,4	1,1 (0,5–2,4)	1,3±0,5	1,2 (0,5–3,3)	0,466
Exzentrizität	0,6 ± 0,1	0,6 (0,3–0,9)	0,9±0,1	0,9 (0,5–1,0)	< 0,001
Plaueefläche (mm ²)	6,6 ± 3,1	6,4 (0,0–16,9)	9,1±4,8	8,0 (2,3–31,0)	< 0,001
Plaueevolumen (mm ³)	334,5 ± 216,9	279,2 (60,3–1590,5)*	87,4±39,6	79,4 (21,6–241,6)	< 0,001*
relative Plaueelast (%)	53,4 ± 7,6	53,8 (36,2–73,2)	43,1±14,6	44,2 (11,3–77,8)	< 0,001

Tabelle 4–23: Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels zweitem IVUS sechs Monate nach IVBT im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz (Anzahl n absolut und in Prozent)

Variable	Dist. Ref. – zweiter IVUS nach IVBT und PCI	Stent – zweiter IVUS nach IVBT und PCI	Prox. Ref. – zweiter IVUS nach IVBT und PCI
Kein Kalk	39 (55,7 %)	21 (30,0 %)	29 (41,4 %)
Kalk	31 (44,3 %)	49 (70,0 %)	40 (57,1 %)
Kalk < 90°	14 (45,2 %)	10 (20,4 %)	11 (27,5 %)
Kalk > 90°	17 (54,8 %)	39 (79,6 %)	29 (72,5 %)
Lokalisation des Kalks			
oberflächlich	23 (74,2 %)	32 (65,3 %)	28 (70,0 %)
tief	6 (19,4 %)	12 (24,5 %)	6 (15,0 %)
oberflächlich und tief	2 (6,5 %)	5 (10,2 %)	6 (15,0 %)

4.5 Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS – Vergleich erster IVUS vs. Folgeuntersuchung nach sechs Monaten

4.5.1 Lumen-, Stent- und Gefäßmaße

4.5.1.1 In der Distalen Referenz

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten ist aus Tabelle 4–24 abzulesen, dass in der distalen Referenz die Werte für die maximalen Lumendiameter mit 3,4 mm und deren Mittelwerte mit 3,2 mm sowie die für die maximalen Gefäßdiameter mit 4,3 mm und deren Mittelwerte mit 4,2 mm in beiden Untersuchungen gleich waren. Die Werte für die Lumenflächen (mit 8,4 mm²), für die Gefäßflächen (mit 13,9 mm²), für das Lumenvolumen (mit 57,3 vs. 58,9 mm³) und für das Gefäßvolumen (mit 105,9 vs. 108,7 mm³) waren nahezu gleich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen erstem und zweitem IVUS.

Tabelle 4–24: Vergleich der Mittelwerte der Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz

Variable	distale Referenz (1. IVUS n. IVBT)	distale Referenz (Sechs-Monats- Folgeuntersuchung)	Signifikanz
max. Lumenfläche distale Referenz (mm ²)	8,4±3,1	8,4±3,0	0,626 = n. s.
max. Lumenfläche, Mittelwert distale Referenz (mm ²)	7,0±2,6	7,2±2,6	0,739 = n. s.
Lumenvolumen distale Referenz (mm ³)	57,3±25,5	58,9±25,8	0,893 = n. s.
max. Lumendiameter distale Referenz (mm)	3,4±0,6	3,4±0,6	0,571 = n. s.
max. Lumendiameter, Mittelwert distale Referenz (mm)	3,2±0,6	3,2±0,6	0,751 = n. s.
max. Gefäßdiameter distale Referenz (mm)	4,3±0,9	4,3±0,9	0,632 = n. s.
max. Gefäßdiameter, Mittelwert distale Referenz (mm)	4,2±0,9	4,2±0,9	0,654 = n. s.
Gefäßfläche distale Referenz (mm ²)	13,9±6,3	13,9±6,4	0,751 = n. s.
Gefäßfläche, Mittelwert distale Referenz (mm ²)	13,3±6,0	13,5±6,0	0,969 = n. s.
Gefäßvolumen distale Referenz (mm ³)	105,9±55,6	108,7±54,2	0,998 = n. s.

4.5.1.2 Im Stent-Bereich

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten ist aus Tabelle 4–25 zu entnehmen, dass im Stent-Bereich die Werte für den minimalen Lumendiameter (mit 2,2 mm), für den maximalen Stentdiameter (mit 3,3 mm) und für die Intimaexzentrizität (mit 0,9) sich in beiden Untersuchungen nicht signifikant unterschieden haben.

Während bei 35 Patienten vom ersten IVUS nach der IVBT zur IVUS-Folgeuntersuchung eine Zunahme des Lumendiameters zu verzeichnen war, erlitten 34 Patienten eine Verringerung des Lumendiameters.

Die Lumenfläche von 37 Patienten war im Follow-up geringer als im ersten IVUS nach der IVBT. Bei den restlichen Patienten blieb sie gleich oder vergrößerte sich. Das Lumenvolumen nahm im Follow-up bei 35 Patienten zu und bei 34 Patienten ab.

Die an der engsten Stelle im Stent gemessenen Werte für die minimale Lumenfläche, für das Lumenvolumen, für die minimale Stent-Fläche, für das Stentvolumen, für den maximalen Intimadurchmesser, für die maximale Intimafläche und für die relative Intimahyperplasie waren in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten geringfügig niedriger als in dem ersten IVUS. Die gemessenen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Hier ist zu beachten, dass elf Patienten in das Register eingeschlossen waren, bei denen sowohl der maximale Intimadurchmesser als auch die maximale Intimafläche und die relative Intimahyperplasie nicht reduziert wurden, sondern gleichermaßen überproportional zunahmen.

Die Werte für den maximalen Gefäßdiameter, für die gesamte Gefäßfläche und für das gesamte Gefäßvolumen waren in der Folgeuntersuchung geringfügig höher als beim ersten IVUS; aber auch diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Signifikant niedrigere Werte als beim ersten IVUS waren bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten für die Fläche der Intimahyperplasie mit $2,4 \text{ mm}^2$ vs. $2,7 \text{ mm}^2$ bei 10 mm sowie $2,5 \text{ mm}^2$ vs. $2,8 \text{ mm}^2$ bei 15 mm um die engste Stelle im Stent gemessen worden. Dasselbe gilt auch für das Intimavolumen mit $21,8 \text{ mm}^3$ vs. $24,3 \text{ mm}^3$ bei 10 mm sowie $35,3 \text{ mm}^3$ vs. $39,4 \text{ mm}^3$ bei 15 mm um die engste Stelle im Stent und das gesamte Intimavolumen mit $68,4 \text{ mm}^3$ vs. $64,2 \text{ mm}^3$; auch hier waren die Werte des zweiten IVUS signifikant niedriger als die des ersten.

Tabelle 4–25: Vergleich der Mittelwerte der Lumen-, Stent- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	Engste Stelle im Stent (MW±STABW) 1. IVUS	Engste Stelle im Stent (Median (Range)) 1. IVUS	Engste Stelle im Stent (Sechs- Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	Engste Stelle im Stent (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
min. Lumenfläche im Stent (mm ²)	4,8±1,3	4,6 (2,0–8,6)	4,7±1,3	4,7 (2,4–7,9)	0,331 = n. s.
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	5,9±1,7	5,8 (2,5–10,2)	5,9±1,6	5,7 (3,0–11,6)	0,851 = n. s.
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	6,4±1,8	6,0 (2,7–11,2)	6,4±1,6	6,2 (3,2–11,2)	0,763 = n. s.
min. Lumenfläche, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	6,7±1,8	6,5 (3,3–11,4)	6,6±1,7	6,4 (3,1–10,6)	0,464 = n. s.
Lumenvolumen, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	23,8±6,9	23,0 (9,8–41,0)	23,7±6,5	22,9 (12,1–47,2)	0,847 = n. s.
Lumenvolumen, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	58,1±16,6	55,2 (23,4–101,1)	57,7±14,5	57,7 (28,5–103,4)	0,716 = n. s.
Lumenvolumen, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	96,2±27,7	92,4 (46,3–179,6)	94,7±27,0	89,6 (43,7–171,8)	0,515 = n. s.
Lumenvolumen, insg. im Stent (mm ³)	181,9±104,5	157,2 (23,4–509,7)	178,0±93,7	162,4 (39,7–497,1)	0,773 = n. s.
min. Lumendiameter, Stent (mm)	2,2±0,3	2,2 (1,1–3,1)	2,2±0,4	2,2 (1,5–2,8)	0,733 = n. s.
min. Stent-Fläche (mm ²)	7,9±2,7	7,4 (2,4–15,2)	7,6±2,1	7,5 (2,6–12,2)	0,197 = n. s.
min. Stent-Fläche, Mittelw. aus 5 mm um die min. Stent-Fläche (mm ²)	10,7±17,6	7,9 (4,2–154,6)*	9,2±7,5	8,1 (4,6–68,1)*	0,127 = n. s.*
min. Stent-Fläche, Mittelw. aus 10 mm um die min. Stentfl. (mm ²)	10,1±9,0	8,6 (4,2–81,1)*	9,2±3,9	8,9 (4,7–36,0)*	0,073 = n. s.*
min. Stent-Fläche., Mittelw. aus 15 mm um die min. Stent-Fläche (mm ²)	10,2±6,5	9,2 (4,2–56,8)*	9,4±3,0	9,2 (4,6–25,4)*	0,043*
Stent-Volumen, Mittelw. aus 5 mm um die min. Stent-Fläche (mm ³)	34,3±9,9	32,3 (17,3–61,8)	33,6±9,7	32,6 (13,4–71,8)	0,358 = n. s.
Stent-Volumen, Mittelw. aus 10 mm um die min. Stent-Fläche (mm ³)	82,4±22,8	82,4 (38,2–140,3)	79,5±20,6	79,7 (32,8–147,5)	0,094 = n. s.
Stent-Volumen, Mittelw. aus 15 mm um die min. Stent-Fläche (mm ³)	135,5±39,8	130,9 (59,3–243,7)	130,0±37,5	128,2 (52,7–256,6)	0,065 = n. s.

Variable	Engste Stelle	Engste Stelle	Engste Stelle	Engste Stelle	Signifikanz
	im Stent (MW±STABW) 1. IVUS	im Stent (Median (Range)) 1. IVUS	im Stent (Sechs- Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	im Stent (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	
Stent-Volumen insg. (mm ³)	250,4±138,2	225,5 (52,3–745,6)	242,3±131,9	222,2 (52,0–674,0)	0,349 = n. s.
max. Stent-Diameter an der engsten Stelle im Stent (mm)	3,3±0,6	3,2 (2,2–4,7)	3,3±0,5	3,3 (2,0–4,3)*	0,163 = n. s.*
max. Intimadurchmesser Stent (mm)	0,7±0,3	0,7 (0,0–1,6)	0,6±0,3	0,6 (0,0–1,3)*	0,574 = n. s.*
max. Intimafläche Stent (mm ²)	3,1±1,9	2,8 (0,0–8,6)	2,8±1,4	2,5 (0,0–7,4)	0,127 = n. s.
Intimaexzentrizität Stent	0,9±0,1*	1,0 (0,7–1,0)*	0,9±0,1	1,0 (0,5–1,0)*	0,603 = n. s.*
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,7±1,4	2,4 (0,0–8,5)	2,4±1,2	2,1 (0,1–6,0)	0,133 = n. s.
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,7±1,3	2,5 (0,0–7,9)	2,4±1,1	2,1(0,2–5,4)	0,022
Fl. Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	2,8±1,4	2,6 (0,0–7,8)	2,5±1,1	2,1 (0,2–5,6)	0,028
Intimavolumen, aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	10,5±5,8	9,3 (0,0–33,7)	9,7±4,8	8,2 (0,5–24,7)	0,214 = n. s.
Intimavolumen, aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	24,3±11,7	22,3 (0,0–71,2)	21,8±9,7	18,9 (1,7–49,4)	0,021
Intimavolumen, aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	39,4±20,4	36,3 (0,0–109,5)	35,3±16,4	30,4 (2,7–84,8)	0,027
Intimavolumen insg. im Stent (mm ³)	68,4±45,6	60,4 (0,0–236,0)	64,2±45,3	58,9 (12,2–287,5)*	0,026*
relative Intimahyperplasie, Mittelw. t aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (%)	29,9±11,7	29,9 (0,0–64,9)	28,3±8,7	28,1 (3,2–57,0)	0,293 = n. s.
relative Intimahyperplasie, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (%)	29,1±10,7	27,2 (0,0–58,1)	26,9±7,8	26,6 (5,6–51,4)	0,083 = n. s.
relative Intimahyperplasie, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (%)	28,0±10,5	26,2 (0,0–57,7)	26,6±7,8	26,0 (4,7–47,6)	0,217 = n. s.
max. Gefäßdiameter Stent (mm)	4,9±0,8	4,8 (3,1–7,1)	5,3±3,0	4,9 (2,7–29,0)*	0,703 = n. s.*
Gefäßfl. Stent (mm ²)	17,6±5,7	17,0 (6,6–38,0)	17,8±5,8	16,8 (5,0–35,3)	0,730 = n. s.

Variable	Engste Stelle	Engste Stelle	Engste Stelle	Engste Stelle	Signifikanz
	im Stent (MW±STABW) 1. IVUS	im Stent (Median (Range)) 1. IVUS	im Stent (Sechs- Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	im Stent (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	
Gefäßfl., Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	18,3±5,3	17,6 (7,5–37,6)	18,6±5,5	17,6 (7,3–36,7)	0,619 = n. s.
Gefäßfl., Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	19,1±5,7	17,7 (8,4–37,2)	19,1±5,1	18,6 (7,6–31,6)	0,987 = n. s.
Gefäßfl., Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ²)	19,5±5,6	18,8 (8,8–37,5)	20,3±8,2	19,1 (10,1–71,8)	0,494 = n. s.
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 5 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	73,4±21,1	69,8 (29,8–151,2)	74,8±22,8	70,9 (30,4–159,4)	0,578 = n. s.
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 10 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	173,3±52,0	164,9 (76,5–348,5)	172,5±45,2	168,0 (69,4–284,7)	0,877 = n. s.
Gefäßvolumen, Mittelw. aus 15 mm um die engste Stelle im Stent (mm ³)	278,6±85,8	269,0 (123,6–555,9)	291,0±129,9	268,2 (141,7–1066,9)*	0,732 = n. s.*
Gefäßvolumen insg. im Stent (mm ³)	507,2±260,7	441,5 (126,0–1343,4)	512,4±295,8	431,9 (100,1–1930,9)	0,539 = n. s.

4.5.1.3 In der proximalen Referenz

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten ist aus Tabelle 4–26 zu entnehmen, dass in der proximalen Referenz die Mittelwerte der maximalen Lumendiameter mit 3,9 mm in den beiden Untersuchungen gleich waren. Signifikant geringer wurde in der Folgeuntersuchung der maximale Gefäßdiameter mit 5,4 mm vs. 5,5 mm gemessen.

Alle anderen Werte für die maximale Lumenfläche, für das Lumenvolumen, für den maximalen Lumendiameter, für den maximalen Gefäßdiameter, für die Gefäßfläche und für das Gefäßvolumen unterschieden sich nicht signifikant in den beiden IVUS-Untersuchungen.

Tabelle 4–26: Vergleich der Mittelwerte der Lumen- und Gefäßmaße in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung wird der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	prox. Referenz (1. IVUS n. IVBT) (MW±STABW)	prox. Referenz (1. IVUS n. IVBT) (Median (Range))	prox. Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	prox. Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
max. Lumenfl. prox. Referenz (mm ²)	13,1±5,4	11,6 (4,6–28,9)	12,7±5,1	11,9 (5,8–24,9)	0,196=n. s.
max. Lumenfl., Mittelw. prox. Referenz (mm ²)	10,4±4,1	9,5 (3,3–21,5)	10,3±4,0	9,6 (4,8–21,6)	0,671=n. s.
Lumenvol. prox. Referenz (mm ³)	86,0±37,2	75,8 (27,2–234,3)	89,1±45,2	79,6 (19,8–302,7)	0,679=n. s.
max. Lumendiameter prox. Referenz (mm)	4,4±0,9	4,1 (2,9–6,6)	4,3±0,9	4,2 (2,8–6,6)	0,248=n. s.
max. Lumendiameter, Mittelw. prox. Referenz (mm)	3,9±0,8	3,7 (2,4–5,8)	3,9±0,8	3,8 (2,6–6,1)*	0,563=n. s.*
max. Gefäßdiameter prox. Refe- renz (mm)	5,5±0,9	5,4 (3,9–8,1)	5,4±0,9	5,3 (3,7–7,7)	0,046
max. Gefäßdiameter, Mittelw. prox. Referenz (mm)	5,3±0,8	5,3 (4,0–7,5)	5,4±0,9	5,3 (3,7–7,7)	0,851=n. s.
Gefäßfl. prox. Referenz (mm ²)	22,0±7,3	21,1 (10,8–44,3)	21,3±7,0	20,3 (9,6–42,6)	0,105=n. s.
Gefäßfl., Mittelw. prox. Referenz (mm ²)	20,5±6,4	19,3 (11,1–40,2)	20,9±6,6	19,6 (9,6–42,6)	0,598=n. s.
Gefäßvol. prox. Referenz (mm ³)	165,3±59,2	155,6 (45,6–362,8)	169,9±57,9	166,7 (41,4–329,4)	0,570=n. s.

4.5.1.4 Reststenose und Remodeling-Index

Die bei den 70 eingeschlossenen Patienten abgesicherte In-Stent-Restenose ist durch Dilatationen und die positive Wirkung der Brachytherapie reduziert worden. Im Mittel bestand bei den Patienten nach der Intervention eine im IVUS gemessene Reststenose von 38,28 %. In der Folgeuntersuchung sechs Monate später war dieser Wert mit 37,30 % um 0,98 % geringer. Der beim Vergleich der beiden Werte festgestellte Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Bei 36 der 70 Patienten fand vom ersten IVUS nach der IVBT zur IVUS-Folgeuntersuchung eine Reduktion des Reststenosewertes statt. Dies spricht für die positive Wirkung der Brachytherapie. Bei 28 Patienten (40 % aller Patienten) fand eine Zunahme der Reststenose statt. 10 dieser 28 Patienten verzeichneten eine Reduzierung der maximalen Intimafläche im Stent, 17 eine Abnahme des Intimavolumens, 13 Patienten hatten in der IVUS-Folgeuntersuchung gleichbleibende oder abnehmende Intimadurchmesser. Auch diese Werte sprechen für die positive Wirkung der Brachytherapie. Bei 15 der 28 Patienten nahm jedoch der Intimadurchmesser im Stent zu, bei 18 die maximale Intimafläche im Stent und bei elf Patienten das Intimavolumen.

Bei 19 der 28 Patienten nahm in der IVUS-Folgeuntersuchung die minimale Lumenfläche im Stent ab, bei 16 der Lumendiameter. Neun Patienten verzeichneten eine gleichbleibende oder zunehmende Lumenfläche, zwölf einen gleichbleibenden oder zunehmenden Lumendiameter.

12 der 28 Patienten, bei denen sich die Reststenose erhöhte, hatten einen Stent ≥ 30 mm. Dies entspricht einem Anteil von 42,86 % aller Patienten mit einem Stent ≥ 30 mm. Unter den 28 Patienten mit einer Zunahme der Reststenose sind drei (21,43 %) der 14 Diabetiker.

Der Remodeling-Index wurde nach dem ersten IVUS mit 1,38 und in der IVUS-Folgeuntersuchung mit 1,43 errechnet. Dies entspricht einem positiven Remodeling in beiden Untersuchungen.

Insgesamt ist aus Tabelle 4–27 zu ersehen, dass es keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich des ersten IVUS nach IVBT und der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten in Bezug auf die Reststenose und den Remodeling-Index gibt.

Tabelle 4–27: Vergleich der Mittelwerte der Reststenose und des Remodeling-Index nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten

Variable	(1. IVUS n. IVBT) (MW±STABW)	(1. IVUS n. IVBT) (Median (Range))	(Sechs-Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	(Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
Reststenose	38,28±14,32	39,76 (5,96–68,80)	37,30±14,97	36,11 (0,00–69,82)	0,355=n. s.
Remodeling-Index	1,38±0,41	1,31 (0,73–3,06)	1,43±0,45	1,33 (0,72–3,17)	0,536=n. s.

Um die Entwicklung der Restenose in den Gefäßen qualifiziert darzustellen, wird das Late Lumen Loss bestimmt. Hierbei definiert sich dieser Analysewert als Differenz zwischen dem minimalen Lumendiameter im Stent zum Zeitpunkt des ersten IVUS direkt nach der Brachytherapie und dem minimalen Lumendiameter im Stent zum Zeitpunkt der IVUS- Folgeuntersuchung nach sechs Monaten.

Für den Lumendiameter wird ein Mittelwert von $-0,01 \pm 0,31$ mm und ein Median von 0,03 (-1,02 bis 0,52) mm ermittelt. Der Mittelwert für die Differenz der Lumenfläche ist $0,08 \pm 1,10$ mm², der Median beträgt 0,14 (-2,75 bis 2,67) mm². Beim Lumenvolumen beträgt der Mittelwert für die Differenz $1,27 \pm 36,42$ mm³. Der Median liegt bei -0,71 (-146,32 bis 127,89) mm³.

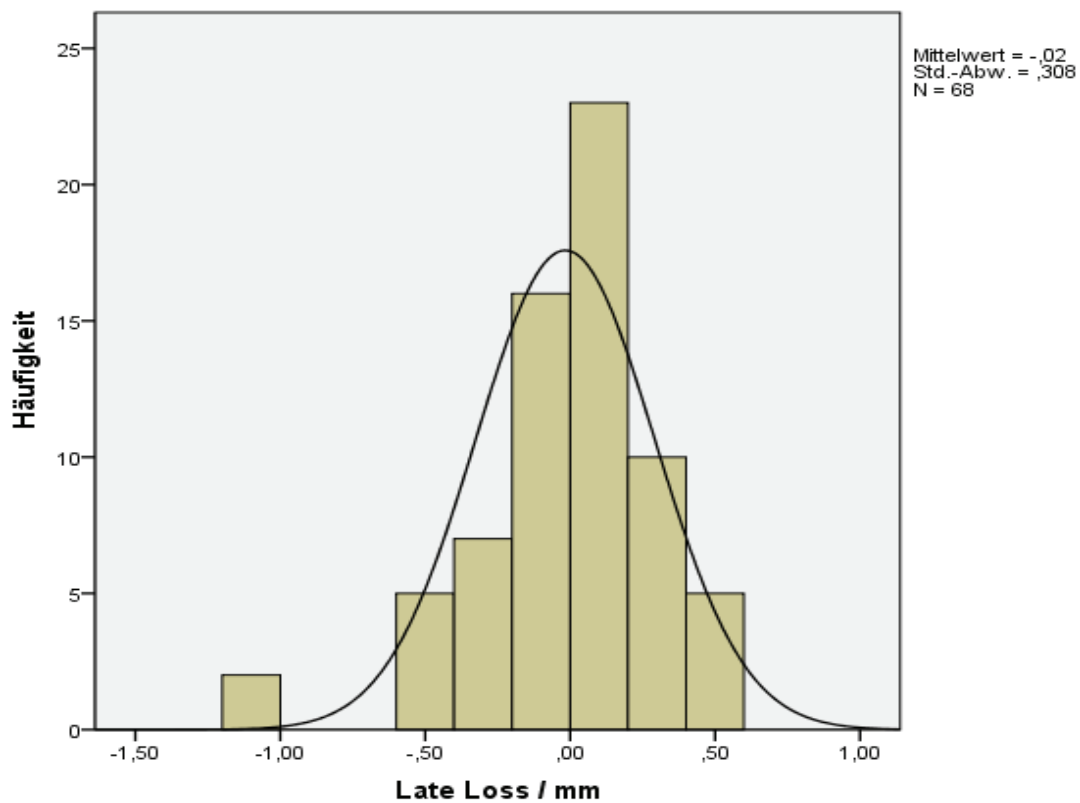


Abbildung 4-4: Darstellung des Late Lumen Loss für den Lumendiameter vom ersten IVUS nach der IVBT bis zur IVUS-Folgeuntersuchung

4.5.2 Gefäß- und Plaquemorphologie

4.5.2.1 In der distalen Referenz

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten geht aus der Tabelle 4–28 hervor, dass bei beiden IVUS-Untersuchungen sowohl die Plaquedicke mit 0,8 mm als auch die Exzentrizität der Plaque mit 0,8 im distalen Referenzsegment gleich waren. Die Plaqueanordnung war für den distalen Referenzbereich unverändert konzentrisch.

Die Plaquefläche nahm innerhalb der sechs Monate nicht signifikant um 0,4 mm² zu, jedoch verringerte sich der Mittelwert der Plaquefläche ebenfalls nicht signifikant von 6,0 mm² auf 5,8 mm² um 0,2 mm². Der Median des Plaquevolumens nahm nicht signifikant zu. Es war eine nicht signifikante Zunahme der relativen Plaquelast um 1,2 % von 34,1 % auf 35,3 % bei gleichzeitig nicht signifikanter Abnahme des Mittelwertes der relativen Plaquelast über die sechs Monate um 0,4 % von 41,5 % auf 41,1 % festzustellen. In der Gefäßbeurteilung mittels IVUS nach PCI und IVBT hatten 30 Patienten Kalkablagerungen im Bereich der distalen Referenz. Sechs Monate später hatten 31 Patienten Gefäßverkalkungen in diesem Bereich. Zunächst hatten 15 Patienten Kalkablagerungen mit einem Ausmaß unter 90° in der Zirkumferenz, in der Folgeuntersuchung waren es 14. Die Anzahl der Patienten mit einer Kalkausdehnung über 90° in der Zirkumferenz stieg innerhalb der sechs Monate von 15 auf 17. Bei 40 Patienten fanden sich in der ersten Untersuchung keine Gefäßverkalkungen. In der Folgeuntersuchung waren 39 Patienten ohne Nachweis einer Gefäßverkalkung. Die Kalkablagerungen befanden sich in beiden Untersuchungen vorzugsweise (zu 66,7 % vs. 74,2 % in der Folgeuntersuchung) oberflächlich, d. h. lumennah in der Media gelegen. 26,7 % vs. 19,4 % der Kalzifikationen waren in einer tieferen Gefäßwandschicht, d. h. in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand, und 6,7 % vs. 6,5 % der Kalzifikationen sowohl oberflächlich als auch tief lokalisiert (s. Tabelle 4–31).

Tabelle 4–28: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plaquefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der distalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	distale Referenz (MW±STABW) 1. IVUS	distale Referenz (Median (Range)) 1. IVUS	distale Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	distale Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
Plaquedicke (mm)	0,8 ± 0,4	0,6 (0,3–1,8)	0,8 ± 0,4	0,7 (0,1–1,7)	1,000= n. s.
Exzentrizität	0,8 ± 0,2	0,9 (0,4–1,0)	0,8 ± 0,2	0,8 (0,3–1,0)	0,179= n. s.
Plaquefläche (mm ²)	5,0 ± 4,0	3,6 (1,0–22,0)	5,4 ± 4,1	4,5 (0,3–23,1)	0,709= n. s.
Plaquefläche, Mittelwert (mm ²)	6,0 ± 4,4	4,7 (1,3–22,0)	5,8 ± 3,7	5,1 (1,3–19,2)	0,499= n. s.
Plaquevolumen (mm ³)	46,3 ± 36,9	35,4 (12,0–199,0)*	47,6 ± 33,3	39,7 (11,0–176,9)	0,878= n. s.*
relative Plaquelast (%)	34,1 ± 13,9	34,3 (10,7–63,3)	35,3 ± 13,6	34,7 (7,0–61,8)	0,582= n. s.
relative Plaquelast, Mittelwert (%)	41,5 ± 14,0	40,9 (15,2–66,3)	41,1 ± 12,2	40,1 (17,8–64,8)	0,681= n. s.

4.5.2.2 Im Stent-Bereich

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten ist aus der Tabelle 4–29 abzulesen, dass die Werte für die Plaquedicke sich nicht signifikant unterschieden haben. Die Exzentrizität an der engsten Stelle im Stent nach PCI und IVBT differierte in beiden Untersuchungen signifikant. Obwohl eine unverändert konzentrische Plaqueanordnung bestand, spricht der niedrigere Wert des zweiten IVUS für eine größere Tendenz zur exzentrischen Plaqueanordnung. Sowohl die Plaquefläche als auch die Bestimmung der Mittelwerte der Plaquefläche ergaben eine nicht signifikante Erhöhung in der Folgeuntersuchung. In der ersten IVUS-Untersuchung betrug die Plaquefläche 6,0 mm², in der sechs Monate späteren Untersuchung mit 6,6 mm² 0,6 mm² mehr. Im Mittel nahm die Plaquefläche um 0,2 mm² von 9,8 mm² auf 10,0 mm² zu.

Der Median des Plaquevolumens nahm ebenfalls nicht signifikant innerhalb der sechs Monate zu. Die relative Plaquelast im Stent-Bereich betrug nach PCI und IVBT 52,6 %. In der Untersu-

chung nach sechs Monaten wurde sie nicht signifikant um 1,8 % erhöht mit 53,4 % gemessen. Der Mittelwert der relativen Plaquelast erhöhte sich im gleichen Zeitintervall nicht signifikant um 1,4 % von 51,8 % auf 53,2 %.

In beiden IVUS-Untersuchungen fanden sich bei 49 Patienten Kalkablagerungen innerhalb des Stent-Bereichs. 21 Patienten waren jeweils ohne den Nachweis von Kalk in diesem Gefäßabschnitt. In der Gefäßbeurteilung mittels IVUS nach PCI und IVBT hatten im ersten IVUS 37 Patienten Kalkablagerungen mit einer Kalzifikation über 90° und 12 Patienten mit einer unter 90°. Sechs Monate später hatten 39 Patienten eine Kalzifikation über 90° und 10 Patienten eine unter 90° der Zirkumferenz. Die Kalzifikationen im Restenosebereich waren vorzugsweise (zu 65,3 % in beiden Messungen) lumennah in der Media gelegen. 26,5 % vs. 24,5 % der Kalkablagerungen waren in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand gelegen und 8,2 % vs. 10,2 % sowohl oberflächlich als auch tief (s. Tabelle 4–31).

Tabelle 4–29: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plaquevolumen, relative Plaquelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich des Stents. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	engste Stelle im Stent (MW±STABW) 1. IVUS	engste Stelle im Stent (Median (Range)) 1. IVUS	engste Stelle im Stent (Sechs-Monats-Folgeunters.) (MW±STABW)	engste Stelle im Stent (Sechs-Monats-Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
Plaquedicke (mm)	1,2 ± 0,3	1,2 (0,5–2,0)	1,2 ± 0,4	1,1 (0,5–2,4)	0,773= n. s.
Exzentrizität	0,7 ± 0,1	0,7 (0,3–1,0)*	0,6 ± 0,1	0,6 (0,3–0,9)	0,053*
Plauefläche (mm ²)	6,0 ± 2,7	6,0 (0,6–15,1)	6,6 ± 3,1	6,4 (0,0–16,9)	0,094= n. s.
Plauefläche, Mittelwert (mm ²)	9,8 ± 3,5	9,5 (3,0–22,8)	10,0 ± 3,5	9,7 (4,0–19,1)	0,555= n. s.
Plaquevolumen (mm ³)	325,3 ± 162,9	291,1 (79,4–833,7)	334,5 ± 216,9	279,2 (60,3–1590,5)*	0,70= n. s.*
relative Plaquelast (%)	52,6 ± 8,6	54,2 (35,4–78,6)	53,4 ± 7,6	53,8 (36,2–73,2)	0,386= n. s.
relative Plaquelast, Mittelwert (%)	51,8 ± 7,9	52,6 (32,7–69,2)	53,2 ± 6,7	53,2 (36,6–69,1)	0,071= n. s.

4.5.2.3 In der proximalen Referenz

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Untersuchung nach sechs Monaten ist aus Tabelle 4–30 zu erkennen, dass der Median für die Plaquedicke in der proximalen Referenz nach PCI und IVBT signifikant in der IVUS-Folgeuntersuchung zugenommen hat. Die Exzentrizität war mit 0,8 vs. 0,9 etwa gleich geblieben. Die Plaqueanordnung war für den proximalen Referenzbereich unverändert konzentrisch. Die Plaquefläche blieb innerhalb der sechs Monate mit $9,1 \text{ mm}^2$ konstant, jedoch vermehrte sich der Mittelwert der Plaquefläche nicht signifikant von $9,8 \text{ mm}^2$ auf $10,4 \text{ mm}^2$ um $0,6 \text{ mm}^2$. Das Plaquevolumen nahm nicht signifikant von $84,0 \text{ mm}^3$ um $3,4 \text{ mm}^3$ auf $87,4 \text{ mm}^3$ zu. Es war eine nicht signifikante Zunahme der relativen Plaquelast um 1,1 % von 42,0 % auf 43,1 % bei gleichzeitig nicht signifikanter Zunahme der Mediane der relativen Plaquelast über die sechs Monate festzustellen.

In der Gefäßbeurteilung mittels IVUS nach PCI und IVBT hatten 34 Patienten Kalkablagerungen im Bereich der proximalen Referenz. Sechs Monate später hatten 40 Patienten, Gefäßverkalkungen in diesem Bereich. Gegenüber sieben Patienten mit Kalkablagerungen mit einem Ausmaß unter 90° in der Zirkumferenz waren es in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten elf. Die Anzahl der Patienten mit einer Kalkausdehnung über 90° in der Zirkumferenz stieg innerhalb der sechs Monate von 27 auf 29. Bei 35 Patienten fanden sich in der ersten Untersuchung keine Gefäßverkalkungen. In der Folgeuntersuchung waren 29 Patienten ohne Nachweis einer Gefäßverkalkung. Bei einem Patienten fehlte leider das Bildmaterial über den Abschnitt der proximalen Referenz im Ultraschall. Die Kalkablagerungen befanden sich in beiden Untersuchungen vorzugsweise (zu 64,7 % vs. 70,0 % in der Folgeuntersuchung) oberflächlich, d. h. lumennah in der Media gelegen. 26,5 % vs. 15,0 % der Kalzifikationen waren in einer tieferen Gefäßwandschicht, d. h. in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand, und 8,8 % vs. 15,0 % der Kalzifikationen in beiden Messungen sowohl oberflächlich als auch tief lokalisiert (s. Tabelle 4–31).

Tabelle 4–30: Vergleich der Mittelwerte der morphologischen Parameter Plaquedicke, Exzentrizität, Plauefläche, Plauevolumen, relative Plaueelast in der Gefäßbeurteilung nach PCI und IVBT mittels IVUS und erneutem IVUS nach sechs Monaten im Bereich der proximalen Referenz. (Bei fehlender Normalverteilung werden der Median und die entsprechenden Signifikanzen mit einem * versehen.)

Variable	prox. Referenz (MW±STABW) 1. IVUS	prox. Referenz (Median (Range)) 1. IVUS	prox. Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (MW±STABW)	prox. Referenz (Sechs-Monats- Folgeunters.) (Median (Range))	Signifikanz
Plaueedicke (mm)	1,2 ± 0,5	1,1(0,3–2,8)*	1,3 ± 0,5*	1,2(0,5–3,3)	0,054*
Exzentrizität	0,8 ± 0,1	0,8(0,5–1,0)	0,9 ± 0,1	0,9(0,5–1,0)	0,076= n. s.
Plaueefläche (mm ²)	9,1 ± 4,1	8,1(2,5–20,3)	9,1 ± 4,8	8,0(2,3–31,0)	0,887= n. s.
Plaueefläche, Mittelwert (mm ²)	9,8 ± 3,7	8,9(3,6–19,2)	10,4 ± 4,3	9,4(4,5–31,0)	0,174= n. s.
Plaueevolumen (mm ³)	84,0 ± 38,8	78,2(18,4–196,5)	87,4 ± 39,6	79,4(21,6–241,6)	0,430= n. s.
relative Plaueelast (%)	42,0 ± 14,4	39,3(10,5–78,4)	43,1 ± 14,6	44,2(11,3–77,8)	0,382= n. s.
relative Plaueelast, Mittelwert (%)	48,1 ± 12,2	47,1(25,3–82,6)	53,0 ± 28,1	48,8(20,5–247,6)*	0,266= n. s.*

Tabelle 4–31: Vergleich der Anzahl der Patienten ohne Kalzifikation, mit Kalzifikation, über und unter 90° in der Gefäßbeurteilung sowie Lokalisation des Kalks in der Gefäßwand mittels erstem IVUS nach PCI und IVBT und der IVUS-Folgeuntersuchung sechs Monate später im Bereich der distalen Referenz, des Stents und der proximalen Referenz

Variable	dist. Ref. – erster IVUS nach IVBT	Stent – erster IVUS nach IVBT	prox. Ref. – erster IVUS nach IVBT	dist. Ref. – IVUS-Folge- untersuchung	Stent- IVUS- Folge- untersuchung	prox. Ref. – IVUS- Folge- untersuchung
Kein Kalk	40 (57,1 %)	21 (30,0 %)	35 (50,0 %)	39 (55,7 %)	21 (30,0 %)	29 (41,4 %)
Kalk	30 (42,9 %)	49 (70,0 %)	34 (48,6 %)	31 (44,3 %)	49 (70,0 %)	40 (57,1 %)
Kalk < 90°	15 (50,0 %)	12 (24,5 %)	7 (20,6 %)	14 (45,2 %)	10 (20,4 %)	11 (27,5 %)
Kalk > 90°	15 (50,0 %)	37 (75,5 %)	27 (79,4 %)	17 (54,8 %)	39 (79,6 %)	29 (72,5 %)
Lokalisation des Kalks						
oberflächlich	20 (66,7 %)	32 (65,3 %)	22 (64,7 %)	23 (74,2 %)	32 (65,3 %)	28 (70,0 %)
tief	8 (26,7 %)	13 (26,5 %)	9 (26,7 %)	6 (19,4 %)	12 (24,5 %)	6 (15,0 %)
oberflächlich und tief	2 (6,7 %)	4 (8,2 %)	3 (8,8 %)	2 (6,5 %)	5 (10,2 %)	6 (15,0 %)

4.5.2.4 Dissektionen in der distalen und proximalen Referenz

Sowohl in der ersten IVUS-Untersuchung nach der Brachytherapie als auch in der IVUS-Untersuchung nach sechs Monaten hatten 44 Patienten keine Dissektion in der distalen und proximalen Referenz. In beiden IVUS-Untersuchungen nach der Brachytherapie hatten elf Patienten im Abschnitt der distalen Referenz eine Dissektion und 14 Patienten im Abschnitt der proximalen Referenz. In beiden Untersuchungen hatte ein Patient sowohl in der distalen als auch in der proximalen Referenz eine Dissektion. Die Anzahl und Verteilung der Dissektionen ist gleich geblieben (s. Abbildungen 4–2 und 4–3). Die Dissektionen waren sämtlich oberflächlich und zu keinem Zeitpunkt interventionsbedürftig.

4.6 Klinische Untersuchungsbefunde sowie angiographisch festgestellte Restenose- und Revaskularisierungsrate beim Follow-up

Im Vergleich zu den Untersuchungsbefunden vor der Brachytherapie, in denen bei 15 Patienten (21,43 %) keinerlei Beschwerden registriert wurden, hatten von den 70 Patienten beim Follow-up 47 Patienten (67,14 %) keinerlei Beschwerden. Acht Patienten (11,43 %) gaben im Follow-up Beschwerden im Sinne einer stabilen Angina Pectoris an, neun Patienten (12,86 %) litten unter Dyspnoe und sechs Patienten (8,57 %) hatten Beschwerden im Sinne einer instabilen Angina Pectoris. Jedoch war im Zeitraum zwischen dem ersten IVUS nach der Brachytherapie und dem Follow-up bei keinem der 70 Patienten im brachytherapierten Areal ein Infarkt oder Tod aufgetreten.

Gegenüber 15 Patienten (21,4 %) vor der Brachytherapie war bei 48 Patienten (68,57 %) der Ischämienachweis im Follow-up negativ. Der Anteil der Patienten, für den kein Ischämienachweis geführt wurde, war 14 (20 %) vor der IVBT gegenüber 13 (18,57 %) beim Follow-up. Während vor der IVBT bei 20 Patienten (28,57 %) eine Ischämie im Brachyareal lokalisiert wurde, war dies im Follow-up bei neun Patienten (12,86 %) der Fall. Ungeachtet des Vorliegens eines Ischämienachweises wurden alle Patienten gemäß dem Protokoll des Registers sechs Monate später erneut koronarangiographiert.

Bei 20 Patienten wurde die Ejektionsfraktion im Follow-up nicht erhoben. Der Mittelwert der übrigen 50 Patienten war im Follow-up 63,94 % und lag somit im angiographischen Referenzbereich von 69 ± 7 %. Sechs Patienten (8,57 %) hatten eine leichtgradige systolische Funktionseinschränkung, ein Patient eine mittelgradige (1,43 %) und zwei Patienten (2,86 %) eine schwere systolische Funktionseinschränkung mit einer verminderten Ejektionsfraktion auf 18 % bzw. 25 %.

Ein besonderes Problem der intrakoronaren Brachytherapie ist die Möglichkeit, neue Stenosen zu induzieren. Dies tritt vor allem am Rand des verletzten Koronarsegments auf, wenn nicht über das gesamte Koronarsegment hinaus bestrahlt wurde. Diese Randeffecte, sogenannte Edge effects müssen vermieden werden. Die Bestrahlungslänge muss sowohl proximal als auch distal mindestens 5 mm über das verletzte Koronarsegment hinausgehen. Bei den 70 Patienten des vorgestellten Registers war die Bestrahlungslänge ausreichend, auf den Sicherheitsabstand 5 mm distal und proximal des Koronarsegments wurde geachtet. Es war jedoch im Einzelfall zu klären, ob in den Referenzsegmenten Randstenosen, sogenannte Candy wrapper, auftraten. Beim Follow-up wurden angiographisch bei sechs Patienten Randstenosen, sogenannte Candy wrapper, festgestellt, bei einem Patienten in der distalen Referenz, bei vier Patienten in der proximalen Referenz und bei einem weiteren Patienten sowohl in der distalen als auch in der proximalen Referenz. Zusätzlich wurde bei einem der 70 Patienten unseres Registers angiographisch eine neue Stenose in der distalen Referenz diagnostiziert. Bei insgesamt 53 Patienten (75,7 %) der in dem Register erfassten 70 Patienten wurde angiographisch keine In-Stent-Restenose festgestellt. Die angiographisch festgestellte Restenose-Rate im Follow-up war insgesamt 24,3 %. Ein Myokardinfarkt trat bis zum Follow-up nach sechs Monaten in unserem Patientenkollektiv nicht auf.

Bei 50 Patienten bestand nach der Follow-up-Untersuchung keine Notwendigkeit zu einer erneuten Intervention. Bei 16 Patienten (22,86 %) wurden die zuvor bestrahlten Gefäße revaskularisiert. Fünf Patienten mit einer In-Stent-Restenose erhielten nach dem Follow-up eine Re-PCI. Dies war auch bei einem Patienten mit einem Candy wrapper in der proximalen Referenz und bei einem Patienten mit einem Candy wrapper sowohl in der distalen als auch in der proximalen Referenz der Fall. Zwei Patienten erhielten einen Stent zwischen zwei Stents, einem Patienten wurde wegen einer neuen Stenose in der distalen Referenz ein Stent implantiert, einem weiteren wegen eines Candy wrappers in der distalen Referenz. Zwei Patienten mit einem Candy wrapper in der proximalen Referenz erhielten ebenfalls einen Stent. Zwei Patienten mit einer In-Stent-Restenose und ein Patient mit drei Stents und einem Candy wrapper in der proximalen Referenz bekamen Bypässe (ACVB) operiert.

Bei drei unserer 70 Patienten wurden neue Stenosen außerhalb des Brachytherapieareals entdeckt, die einer sofortigen Intervention bedurften. Ein Patient kam 20 Wochen nach dem ersten IVUS nach der Brachytherapie mit linksthorakalen Beschwerden und einer von 48 auf 18 gesunkenen EF in die Klinik, wo die Stenose sofort mit einem Stent aufgeweitet wurde. Ein zweiter Patient, der wegen Astabgabelungen keine proximale Referenz hatte, erlitt in diesem Bereich proximal des Stents eine neue Stenose, die mit einem Stent behandelt wurde. Dasselbe geschah bei einem dritten Patienten, der mit instabiler Angina Pectoris und neuer Stenose vorstellig wurde.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse

Gefäßchirurgische und endovaskuläre Interventionen können ein Trauma in der Gefäßwand, insbesondere im Endothel, hervorrufen. Das Gefäß reagiert mit konstriktivem Remodeling und Neointimabildung. Das Einbringen von Stents verhindert zwar das konstriktive Remodeling, verstärkt aber die Bildung von Neointima, die hauptverantwortlich für die In-Stent-Restenose ist. Neointima bildet sich als Reaktion auf Thrombosierung, lokale Entzündung und neointimale Verletzungen nach Ballondilatation. Die neointimalen Wachstumsprozesse kommen durch Plättchenaggregation, Gerinnungsaktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen in Gang und führen zur Verengung des Koronardurchmessers.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen an 70 Patienten mit einer In-Stent-Restenose war die intrakoronare Brachytherapie die erfolgreichste Therapie zur Reduzierung der In-Stent-Restenose durch radioaktive Bestrahlung mit Strontium-90 und Yttrium-90. Die Brachytherapie bewirkt einerseits eine Hemmung der Gewebeproliferation, andererseits induziert sie ein positives Remodeling. Das positive Remodeling gibt dem teilweise noch proliferierenden Gewebe Platz, so dass es nicht zur Lumeneinengung kommt.

In dem vorliegenden Register wurden bei 70 eingeschlossenen Patienten mit einer im IVUS abgesicherten In-Stent-Restenose nach mehreren Dilatationen und nach Durchführung der Brachytherapie (IVBT) Werte für die Koronargefäße in einer Untersuchung mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) gemessen. Nach sechs Monaten fand zum Vergleich der Entwicklung eine IVUS-Folgeuntersuchung statt.

5.1.1 Hauptaussagen zu den Fragestellungen

Einer differenzierten Diskussion der Ergebnisse sollen die Hauptaussagen zu den Fragen der Arbeit vorangestellt werden:

- Die Ergebnisse vorausgegangener Studien und Register bezüglich der Reduzierung von In-Stent-Restenosen als Folge der Bestrahlung mit der intrakoronaren Brachytherapie werden durch die Sechs-Monats-Verlaufsbeobachtung der 70 Patienten unseres Registers in der kardiologischen Routine bestätigt.
- Durch die Anwendung von statistischen Standardverfahren bei Vergleichen wird in unserer Untersuchung eine signifikante Reduzierung des Intimavolumens und der Fläche der

Intimahyperplasie vom ersten IVUS nach der Brachytherapie bis zur Folgeuntersuchung nach sechs Monaten ablesbar.

- Die Reduzierung der In-Stent-Restenose und ein Verhindern des negativen Remodelings werden als positive Ergebnisse unserer Untersuchung deutlich. – Sowohl in dem ersten IVUS nach der Brachytherapie als auch in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten wurde ein Remodeling-Index festgestellt, der ein gleichbleibend positives Remodeling der Gefäße dokumentiert. Auch der Mittelwert der Reststenose kann als gleichbleibend angesehen werden, obwohl er in der Folgeuntersuchung geringfügig kleiner war als sechs Monate vorher. Der Mittelwert für den minimalen Lumendiameter im Stent war in beiden Untersuchungen gleich.
- Während des Untersuchungszeitraumes zwischen dem ersten IVUS und der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten wurde bei den 70 Patienten im Restenoseareal weder ein Thrombus gefunden noch hatte ein MACE stattgefunden. Außer den klassischen Risikofaktoren wurden in diesem Zeitraum keine Prädiktoren für das Auftreten später Stent-Thrombosen im IVUS sichtbar. Obwohl jedoch im Stent eine konzentrische Plaqueanordnung bestand, spricht der signifikant niedrigere Wert der Exzentrizität in der Folgeuntersuchung für eine größere Tendenz zu exzentrischer Plaqueanordnung. Dies würde die Gefahr der Entstehung instabiler, rupturgefährdeter Plaque bedeuten, die zur Bildung von Thromben führen könnte.
- Das Ausmaß der Kalkablagerungen nahm von dem ersten IVUS nach der Brachytherapie zur IVUS-Folgeuntersuchung zu. Die Arteriosklerose in den Gefäßen schreitet voran. Sie ist ein generalisierter Prozess, der nicht auf den Stent beschränkt ist.
- Während die intrakoronare Brachytherapie bis 2005 der Goldstandard zur Reduzierung der In-Stent-Restenose war, ist sie heute nicht mehr verfügbar. An ihre Stelle trat der Medikamente freisetzende Koronarstent (Drug-eluting Stent, DES), der gleichermaßen dem antiproliferativen Therapiekonzept folgt. Zurzeit wird der Drug-eluting Balloon (DEB) evaluiert.

5.1.2 Der IVUS als Messinstrument in der Koronardiagnostik

Die Arbeiten, die wie dieses Register den intravaskulären Ultraschall als Grundlage für Messungen und Berechnungen nehmen [8], werten die Gefäße in aufwendiger Weise aus. Die Koronarien werden am Computer Millimeter für Millimeter offline vermessen. Eine solche Analyse ist sehr langwierig und beim täglichen Einsatz im Herzkatheterlabor nicht praktikabel. In dem

Fall der Akutintervention und schnell zu treffender Entscheidungen werden die online gewonnenen Messwerte benutzt. Bei unserer Arbeit waren diese Onlineergebnisse für den Offlineauswerter nicht einsehbar.

Gegenüber dem bei der Koronarangiographie gewonnenen Bild führt die Bildaufnahme beim IVUS zur Vermeidung von Artefakten und zu einer präziseren Gefäßbeurteilung. So ist der IVUS zumindest eine wichtige Ergänzung zur Koronarangiographie. Obwohl der IVUS in einigen Arbeiten als „Goldstandard der bildgebenden Koronardiagnostik“ [8] angesehen wird, wenden die meisten vorliegenden Studien die Qualitative Koronarangiographie (QCA) als Messinstrument für Lumina und für die Berechnung von Stenosen an.

In Subanalysen einiger WRIST-Studien [24], in Studien der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin [30] und in einer Studie aus São Paulo [20] werden die Messwerte – so wie in unserer Arbeit – mit dem IVUS festgestellt.

Da der IVUS eine zunehmende Bedeutung für die Steuerung von Koronarinterventionen – vor allem für Stent-Implantationen – und für die Dosisbestimmung der Bestrahlung gewinnt, gibt es Arbeiten [31 bis 33], die sich mit dem Vergleich IVUS vs. QCA vor und nach den Interventionen befassen. Sie alle finden eine Korrelation zwischen IVUS und QCA; dies gilt vor allem für die Diameter, weniger für die Flächen, was an den Messverfahren liegt.

5.1.3 Studien und Register zur Bestrahlung von In-Stent-Restenosen mit der intrakoronaren Brachytherapie – Einbettung der 70 Patienten unseres Registers

Der positive Effekt der intrakoronaren Brachytherapie zur Behandlung der In-Stent-Restenose wurde in randomisierten, placebokontrollierten Studien und einigen Registern gezeigt. In den Studien und Registern werden **angiographisch nachgewiesene Restenose- und Revaskularisierungsraten** nach einem Follow-up angegeben.

Die START-Studie [23] erfasste 476 Patienten, die von 1998 bis 1999 in 50 Kliniken betreut wurden. Die Größe des bestrahlten Gefäßes war in der START-Studie auf 2,7 mm bis 4 mm begrenzt. Es durfte nur ein Gefäß betroffen und nur ein Stent implantiert worden sein. 244 Patienten wurden mit dem Beta-Cath-System bei einer Strahlendosis von 18,4-23 Gy bestrahlt. Die restlichen 232 Patienten waren in der Placebokontrollgruppe. Die durchschnittliche Länge des bestrahlten Segments war 30 mm. Bei 43,9 % der bestrahlten Patienten kam die Rotablation zum Einsatz, bei 5,7 % die Laserangiographie, bei 20,9 % wurden neue Stents implan-

tiert. Beim Follow-up nach acht Monaten betrug die angiographische Restenoserate der bestrahlten Patienten 28,8 %, die Revaskularisierungsrate (RVR) war 17 %, die Mortalität lag bei 1,3 %, 1,7 % der Patienten hatten im Follow-up einen Myokardinfarkt.

Von 1998 bis 1999 wurden 332 Patienten aus 24 Zentren in der INHIBIT-Studie [25] erfasst, die Hälfte der Patienten gehörten der Placebokontrollgruppe an. Es wurde eine Phosphor-Strahlenquelle mit einer Dosis von 20 Gy benutzt, bei längeren Läsionen wurde ein „Tandem positioning“ angewendet. 32 % der Patienten hatten eine Atherektomie, 5 % eine Laserangioplastie. Im Follow-up nach neun Monaten wurden eine Restenoserate von 26 % und eine Revaskularisierungsrate von 19 % registriert.

In der 2000 veröffentlichten BETA-WRIST-Studie [34] waren 50 Patienten mit dem 90-Yttrium Betastrahler und einer Dosis von 20,6 Gy behandelt worden. 25 mm-Läsionen wurden mit 30 mm-Kathetern bestrahlt. Bei 54 % der Patienten kam die Rotablation zum Einsatz, bei 10 % die Laserangioplastie und bei diffusen Läsionen die Ballondilatation. Beim Follow-up nach sechs Monaten wurden eine angiographische Restenoserate und eine Revaskularisierungsrate von 34 % festgestellt. Der hohe Anteil von Restenosen außerhalb der In-Stent-Restenose von 12 % war wahrscheinlich durch die unzureichende Bestrahlung an den Rändern des Koronarsegmentes verursacht worden (Edge effect).

In das RENO-Register [26] wurden 1 098 Patienten, 878 wegen In-Stent-Restenosen aufgenommen, die 1999 und 2000 an 46 europäischen Kliniken behandelt wurden. Das RENO-Register hatte nicht so enge Ausschlusskriterien wie die vorher beschriebenen Studien, Risikopatienten und Patienten mit langen Läsionen waren eingeschlossen. Die Patienten wurden mit dem Beta-Cath-System von Novoste mit einer Dosis zwischen 18,4 Gy und 25,3 Gy bestrahlt. Beim Follow-up nach sechs Monaten war die angiographisch nachgewiesene Restenoserate 23,7 % und die Revaskularisierungsrate 15,4 %. Die Mortalitätsrate der Patienten mit In-Stent-Restenose lag bei 2,1 %, akute Myokardinfarkte traten bei 2,4 % der Patienten auf.

Im RENO-Register wurden bei einer Patientengruppe „Cutting Balloons“ eingesetzt, mit denen eine stabile Ballonplatzierung erreicht und ein „geographical miss“ vermindert wird. Es werden geringere Dilatationsdrücke angewendet und somit Verletzungen im Gefäß verringert. Im RENO-Register hatte die Gruppe, bei der „Cutting Balloons“ eingesetzt wurden, eine geringere Revaskularisierungsrate von 10,2 % gegenüber 16,6 % bei Patienten, die mit dem herkömmlichen Ballon dilatiert wurden. Die MACE-Rate war 10,8 % zu 19,2 % zugunsten der Patienten, die mit den „Cutting Balloons“ behandelt wurden. Allerdings können „Cutting Balloons“ auch

nur bei sehr kurzen, maximal 20 mm langen, nur wenig gewundenen Gefäßen eingesetzt werden [35, 36] weshalb sie in unserem Register auch nur sehr selten zum Einsatz kamen.

In der WRIST-Studie von R. Walksman [37] wurde die Hälfte der 130 aufgenommenen Patienten mit Y-Bestrahlung behandelt. Ausschlusskriterien waren Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von < 3 mm und langen Läsionen > 47 mm. Revaskularisierungsmaßnahmen waren bei 10 % der Patienten eine Ballondilatation und bei 90 % ablative Verfahren. Bei 35,4 % der Patienten wurde vor der Brachytherapie zusätzlich ein Stent implantiert. Beim Follow-up nach sechs Monaten wurde eine niedrige Restenose-Rate von 22 % registriert.

Langzeitergebnisse werden vor allem durch die Follow-ups der WRIST-Studie [38] deutlich.

Nach 36 Monaten wurde eine klinische Nachuntersuchung von allen Patienten im Vergleich zur Placebogruppe durchgeführt [22]. In dieser Nachuntersuchung wurde ein Aufholphänomen der bestrahlten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe deutlich. In der Zeit zwischen sechs und 36 Monaten hatten die bestrahlten Patienten deutlich mehr Revaskularisierungen im Zielgefäß – 17 % vs. 3 % der Placebogruppe. Außerdem wurde ein Trend zu einer höheren Rate an späten Thrombosen erkennbar (12 % zu 6 %). Jedoch war die Brachytherapie laut Regressionsanalyse nach drei Jahren der einzige unabhängige Prädiktor für das Fehlen von MACE (Major adverse cardiac events).

In der SCRIPPS-Studie [39] wurde in der Gruppe der bestrahlten Patienten nach drei Jahren angiographisch bei 33 % eine Restenose festgestellt, während dies im Follow-up nach sechs Monaten nur bei 17 % der Patienten der Fall war. Dies bedeutet eine deutliche Zunahme nach drei Jahren. Bei der Placebogruppe stieg der Prozentsatz von 54 % nach sechs Monaten auf 64 % nach drei Jahren. In der bestrahlten Gruppe wurde eine Verminderung des kleinsten Lumendurchmessers nach drei Jahren beobachtet. Patienten, die nach sechs Monaten keine Revaskularisierung erhielten, hatten einen Lumendiameter von 2,49 mm. Nach 36 Monaten hatte er sich auf 2,12 mm verringert, während er bei der Placebogruppe gleich blieb (2,35 mm).

Die von WRIST dokumentierte angiographische Nachuntersuchung aller Patienten nach 60 Monaten [38] bestätigt die Tendenz des Aufholens der Revaskularisierungsrate bei den bestrahlten Patienten gegenüber der Placebogruppe. Bei den bestrahlten Patienten war die Revaskularisierungsrate 60 Monate nach der Brachytherapie 39 %, bei der Vergleichsgruppe war sie 66 %. Eine späte Thrombose wurde bei 12,3 % der bestrahlten Patienten entdeckt und bei 6,2 % der Placebogruppe.

Ein Risiko der intrakoronaren Brachytherapie ist **die Möglichkeit des Auftretens von späten Stent-Thrombosen** [40]. In dem Zeitraum, in dem wir die IVUS-Werte der ersten Untersuchung nach der Brachytherapie und der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten – im Mittel nach 6,66 Monaten – feststellten und berechneten, traten keine Thrombosen auf, weshalb dieser Wert zwar kontrolliert, aber nicht in den Tabellen wiedergegeben wurde. Offensichtlich wird jedoch die Endothelialisierung der frisch implantierten Stents durch die Bestrahlung mit der radioaktiven Brachytherapie verlangsamt. Vor allem Studien [41 bis 43], die einen längeren Beobachtungszeitraum zum Inhalt hatten, berichten von Stent-Thrombosen und vom Auftreten von MACE.

In unserer Patientengruppe hat innerhalb des Follow-ups kein MACE stattgefunden.

Aufgrund der verzögerten Endothelialisierung ist bei der Brachytherapie analog zum später zu diskutierendem Medikamenten freisetzenden Stent eine verlängerte Gabe von Clopidogrel notwendig. Waren bei ersten Behandlungen nach der Brachytherapie noch wenige Monate Clopidogrelgabe angeordnet, wie drei bis sechs Monate [44], so wurde in den folgenden Jahren deutlich, dass Thrombozytenfunktionshemmung unter antithrombozytärer Therapie mit dem Auftreten von Stent-Thrombosen korreliert und somit ein Prädiktor für die Stent-Thrombose ist [45]. Bei zu kurzer Nachbehandlung mit Clopidogrel besteht die Gefahr spät auftretender, akuter Stent-Thrombosen. Die leitlinienorientierten Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2005 beinhalten **Angaben zur Notwendigkeit und Dauer einer dualen anti-aggregatorischen Therapie** [45]. Sie sehen neben der Dauerbehandlung mit ASS für die Therapiedauer nach der vaskulären Brachytherapie zwölf Monate Clopidogrel vor. Nach der Implantation eines Drug-eluting Stents sind neben der Dauerbehandlung mit ASS eine Therapiedauer von sechs Monaten Clopidogrel, beim Bare-metal Stent (BMS) ein Monat Clopidogrel vorgesehen. Es besteht ein übergreifender Konsens für die Menge des Clopidogrels, es sollte 75 mg pro Tag sein. In unserer Untersuchung entsprach die Menge der vorgegebenen. Außerdem wurden täglich 100 mg Aspirin verordnet.

Die **Dosis der Brachybestrahlung** der 70 Patienten in unserem Register mit dem Beta-Cath-System von Novoste lag zwischen 16 Gy und 25,5 Gy, im Mittel bei 23,06 Gy. Diese Dosis ist relativ hoch und entspricht am ehesten der in dem RENO-Register [26] angegebenen, in dem die Dosis zwischen 18,4 und 25,3 Gy war.

Bei einer Überdosierung der Strahlen kann es zu einem Überschuss des positiven Remodelings kommen, so dass Koronaraneurysmen entstehen [46]. Dies trat bei den 70 Patienten unserer Arbeit nicht auf.

Während in mehreren Studien die Dosierungen der Bestrahlung geringer angegeben waren [47], wurde die EVEREST-Studie [48] initiiert, um zu untersuchen, ob höhere Dosen (24 Gy) die Effizienz der IVBT verbessern, ohne die Risiken zu erhöhen. Die Restenoserate verringerte sich, die höhere Bestrahlung verbesserte das Ergebnis hinsichtlich der Revaskularisierung im Zielgebiet und klinischer Endpunkte [48]. Bei den Patienten der LONG-WRIST-Studie, die mit 18 Gy bestrahlt wurden, verbesserte die höhere Bestrahlung das Ergebnis [49] im Gegensatz zu einer Bestrahlung mit 15 Gy [24, 50]. Der positive Effekt der Bestrahlung hielt nochmals drei Jahre an, klinische Endpunkte waren geringer [49].

Auch in der START-Studie [23] lag die Dosierung zwischen 18,4 und 23 Gy. Die START-Studie war die erste Placebo-kontrollierte randomisierte Studie für die In-Stent-Restenose mit Betastrahlung, in der ein zweijähriges klinisches Follow-up beobachtet wurde. Sowohl bei der TVR (Target vessel revascularization) als auch bei MACE fanden signifikante Verbesserungen 90 Tage nach der Bestrahlung statt, die zwei Jahre konstant blieben [51].

Bei allen 70 in unser Register eingeschlossenen Patienten wurde die intrakoronare Brachytherapie wie geplant durchgeführt, eine vorzeitige Entfernung des 5-French-Applikationskatheters wegen ischämischer Komplikationen war nicht erforderlich. Im Vergleich zur BETA-WRIST-Studie [34] und der START-Studie [23], in der sehr kurze Stenosen mit einem 30 mm Zug bestrahlt wurden, war der Bestrahlungskatheterzug in dem hier dargestellten Register entsprechend der Länge des Stents, die im Mittel $27,6 \text{ mm} \pm 12,7 \text{ mm}$ war, und der Restenosenlänge 40 mm oder 60 mm lang. Die INHIBIT-Studie [25] und die WRIST-Studie [37], die mit Y-Strahlen durchgeführt wird, geben als Bestrahlungslänge $< 47 \text{ mm}$ an. In der LONG-WRIST-Studie [24], in der In-Stent-Restenosen bis zu 70 mm bestrahlt wurden, war die Bestrahlungslänge mit 36 bis 80 mm vorgegeben. Sowohl WRIST PLUS [52] als WRIST 12 [53] beschreiben Bestrahlungslängen bis zu 80 mm.

Die Bestrahlungsdauer bei den 70 Patienten des vorgestellten Registers war im Mittel 242,30 Sek. Dieses entspricht der Bestrahlungsdauer anderer Studien [39].

Das besondere Problem der Brachytherapie durch **das Nichteinhalten eines Sicherheitsabstandes bei der Bestrahlungslänge** 5 mm distal und proximal des Koronarsegments eine neue Stenose zu induzieren, wurde bei den 70 Patienten des vorgestellten Registers weitgehend vermie-

den. Bei sechs Patienten traten in den Referenzsegmenten Randstenosen, sogenannte Candy wrapper auf. Dieser Anteil von 8,57 % lag unter dem anderer Studien und Register, bei denen die Ränder kürzer als 5 mm waren, wie in der BETA-WRIST-Studie [34] mit 12 %, in der 25 mm lange Läsionen mit 30 mm langen Kathetern bestrahlt wurden. Zusätzlich wurde bei einem der 70 Patienten unseres Registers angiographisch eine neue Stenose in der distalen Referenz diagnostiziert.

Während bei insgesamt 53 Patienten (75,7 %) der in dem Register erfassten 70 Patienten angiographisch im Follow-up keine In-Stent-Restenose festgestellt wurde, trat bei 10 Patienten (14,3 %) eine neue In-Stent-Restenose auf. Die angiographisch festgestellte Restenoserate im Follow-up war insgesamt 24,3 %.

Wegen des unterschiedlichen Zeitraumes von acht Monaten bis zum Follow-up und wegen des Ausschlusses langer, gewinkelter Gefäße mit mehreren Stents war unser Register mit einem Follow-up von sechs Monaten und der Möglichkeit von mehreren Stents sowie längeren, gewinkelten Gefäßen nur schwierig mit der erreichten Restenoserate von 28,8 % der START-Studie zu vergleichen.

Auch die in der INHIBIT-Studie angiographisch festgestellte Restenoserate von 26 % ist erst in einem Follow-up nach neun Monaten dokumentiert worden. Bei dieser Studie waren 3 % der Patienten bis zum Follow-up verstorben und 5 % der Patienten erlitten Myokardinfarkte, was in unserem Register nicht erfolgt ist.

In der BETA-WRIST-Studie war zwar das Follow-up nach sechs Monaten, aber es liegt der Verdacht nahe, dass die hohe Restenoserate von 34 % durch die unzureichende Bestrahlung der Ränder des Koronarsegmentes verursacht worden ist.

Die Patienten des RENO-Registers sind am ehesten mit denen unseres Registers zu vergleichen. Bei beiden Registern waren Risikopatienten und Patienten mit langen Läsionen eingeschlossen. Sowohl die Strahlungsmenge als auch der Zeitraum bis zum Follow-up nach sechs Monaten waren identisch. So ist die Restenoserate mit 23,7 % der unseres Registers mit 24,3 % vergleichbar.

Die WRIST-Studie zeigte bei Patienten mit Y-Bestrahlung und Gefäßdurchmessern < 3 mm sowie Läsionen > 47 mm in einem Follow-up nach sechs Monaten mit 22 % eine vergleichbar positive Restenoserate wie unser Register.

5.1.4 Ergebnisse des 1. IVUS nach der Brachytherapie und der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten

Beim Vergleich der klinischen Untersuchungsbefunde der 70 Patienten vor der Brachytherapie mit den Ergebnissen im Follow-up ist insgesamt eine positive Entwicklung abzulesen. Die angiographisch festgestellte Restenoserate im Follow-up ist mit der früherer Studien und Register vergleichbar. In diesem Register geht es jedoch nicht vorrangig um den Vergleich von Gefäßmaßen und -morphologien, die vor der Intervention erkennbar wurden, mit denen, die nach der Brachytherapie festgestellt wurden. Es geht vor allem um den Vergleich der IVUS-Werte, die unmittelbar nach der Brachytherapie gemessen wurden, mit denen, die im Follow-up sechs Monate später festgestellt wurden, um so die längerfristige Entwicklung der Gefäßmaße und -morphologien nach der Bestrahlung mit der Brachytherapie nachzuvollziehen.

Die Ergebnisse der ersten intravaskulären Ultraschalluntersuchung nach der Brachytherapie und die der IVUS-Folgeuntersuchung sechs Monate später sollen zusammengefasst dargestellt, verglichen und gewertet werden.

Erwartungsgemäß wurden bei den Lumen-, Stent- und Gefäßmaßen der 70 eingeschlossenen Patienten im ersten IVUS hoch signifikante Unterschiede der engsten Stelle im Stent im Vergleich zu der distalen und proximalen Referenz gemessen. Die minimale Lumenfläche und der minimale Lumendiameter waren kleiner als die maximalen der distalen und proximalen Referenz. Das gesamte Lumenvolumen und das gesamte Gefäßvolumen waren im Stent größer als das der distalen und proximalen Referenz. Der Gefäßdiameter und die Gefäßfläche waren größer als die der distalen Referenz und kleiner als die der proximalen Referenz.

In der IVUS-Folgeuntersuchung war der minimale Lumendiameter im Stent wie im ersten IVUS mit 2,2 mm hoch signifikant kleiner als der maximale der distalen Referenz mit 3,4 mm und der der proximalen Referenz mit 4,3 mm. Die minimale Lumenfläche war mit 4,7 mm² weiterhin hoch signifikant kleiner als die maximale der distalen Referenz mit 8,4 mm² und die der proximalen Referenz mit 12,7 mm². Das Lumenvolumen war mit 178,0 mm³ hoch signifikant größer als das der distalen Referenz mit 58,9 mm³ und das der proximalen Referenz mit 89,1 mm³. Dasselbe galt für das Gefäßvolumen mit 512,4 mm³ gegenüber 108,7 mm³ in der distalen Referenz und 169,9 mm³ in der proximalen Referenz. Der maximale Gefäßdiameter war mit 5,3 mm hoch signifikant größer als der der distalen Referenz mit 4,3 mm, signifikant geringer als der der proximalen Referenz mit 5,4 mm. Die Gefäßfläche war mit 17,8 mm² weiterhin wie im ersten IVUS

hoch signifikant größer als die der distalen Referenz mit $13,9 \text{ mm}^2$ und kleiner als die der proximalen Referenz mit $21,3 \text{ mm}^2$.

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten wird deutlich, dass es bei den Lumen-, Stent- und Gefäßmaßen in der distalen und proximalen Referenz keine signifikanten Unterschiede gab.

Im Stent-Bereich haben die Werte für **den minimalen Lumendiameter** (mit 2,2 mm), für **den maximalen Stentdiameter** (mit 3,3 mm) und für **die Intimaexzentrizität** (mit 0,9) sich in beiden Untersuchungen nicht signifikant unterschieden.

Die an der engsten Stelle im Stent gemessenen Werte für die minimale Lumenfläche, für das Lumenvolumen, für die minimale Stent-Fläche und für das Stent-Volumen waren in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten geringfügig niedriger als in dem ersten IVUS nach der Brachytherapie. Der maximale Intimadurchmesser, die maximale Intimafläche und die relative Intimahyperplasie waren in der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten niedriger als im ersten IVUS. Die gemessenen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die fehlende Signifikanz mag daran liegen, dass elf Patienten in das Register eingeschlossen waren, bei denen sowohl der maximale Intimadurchmesser, als auch die maximale Intimafläche und die relative Intimahyperplasie nicht reduziert wurden, sondern gleichermaßen überproportional zunahmen. Dies lässt den Verdacht auf das Entstehen einer Restenose offen.

Die Werte für den maximalen Gefäßdiameter, für die gesamte Gefäßfläche und für das gesamte Gefäßvolumen waren in der Folgeuntersuchung geringfügig höher als beim ersten IVUS; aber auch diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Signifikant niedrigere Werte als beim ersten IVUS waren bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten für die Fläche der Intimahyperplasie mit $2,4 \text{ mm}^2$ vs. $2,7 \text{ mm}^2$ bei 10 mm sowie $2,5 \text{ mm}^2$ vs. $2,8 \text{ mm}^2$ bei 15 mm um die engste Stelle im Stent gemessen worden. Dasselbe gilt auch für das Intimavolumen mit $21,8 \text{ mm}^3$ vs. $24,3 \text{ mm}^3$ bei 10 mm sowie $35,3 \text{ mm}^3$ vs. $39,4 \text{ mm}^3$ bei 15 mm um die engste Stelle im Stent und das gesamte Intimavolumen; auch hier waren die Werte des zweiten IVUS signifikant niedriger als die des ersten. Erwartungsgemäß wird **mit der signifikanten Reduzierung der Fläche der Intimahyperplasie und des Intimavolumens in der IVUS-Folgeuntersuchung** die erfolgreiche Wirkungsweise der Brachytherapie dokumentiert.

Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen haben gezeigt, dass die Dicke der sich bildenden Neointima relativ konstant ist und dadurch in einem kleineren Gefäß das Lumen mehr einengt

als in größeren Gefäßen [54 bis 57]. **Einer der wichtigsten Risikofaktoren der In-Stent-Restenose ist der Lumendiameter nach der Intervention.** Je größer der Lumendiameter, desto geringer ist das Risiko einer Restenose [54, 56 bis 60]. Da besonders kleine Gefäße < 3 mm zu In-Stent-Restenosen neigen, muss ein Großteil der 70 Patienten unseres Registers als gefährdet angesehen werden, da der Mittelwert für den Lumendiameter des Stents mit 2,2 mm sehr niedrig ist. In der ersten IVUS-Untersuchung nach der Brachytherapie lag der Lumendiameter der 70 Patienten zwischen 1,1 mm und 3,1 mm. 33 Patienten hatten einen Lumendiameter, der kleiner als 2,2 mm war, bei zehn Patienten war er 2,2 mm und bei 27 Patienten größer. Im Follow-up nach sechs Monaten lag der Lumendiameter bei den 70 Patienten zwischen 1,5 mm und 2,8 mm. Der Mittelwert von 2,2 mm wurde in der Folgeuntersuchung von 26 Patienten unterschritten, bei 14 Patienten entsprach er dem Mittelwert und bei 29 Patienten lag er darüber.

Auch **bei der minimalen Lumenfläche, bei der ein Unterschreiten der Größe von 6 mm² als Prädiktor für das Auftreten einer Restenose angesehen wird** [61 bis 64], haben die 70 Patienten unseres Registers mit einem Mittelwert von 4,8 mm² für die minimale Lumenfläche im ersten IVUS und mit einem Mittelwert von 4,7 mm² in der Folgeuntersuchung niedrigere Werte und so ein Gefährdungspotential für eine Restenose. Für die 70 Patienten lag der Wert für die minimale Lumenfläche im ersten IVUS zwischen 2,0 mm² und 8,6 mm², in der IVUS-Folgeuntersuchung zwischen 2,4 mm² und 7,9 mm². Auch hier wird der Mittelwert von 37 Patienten im 1. IVUS und im 2. IVUS unterschritten oder erreicht. Jeweils 32 Patienten lagen mit ihren Werten über dem Mittelwert.

Es muss hervorgehoben werden, dass in dem ersten IVUS nach der Brachytherapie und in der IVUS-Folgeuntersuchung die Mittelwerte für den minimalen Lumendiameter gleich waren und dass sich die Werte für die minimale Lumenfläche nicht signifikant unterschieden haben.

Nach der Brachytherapie erfolgte bei den 70 Patienten eine deutliche Suppression der Intimabildung. Sowohl die Fläche der Intimahyperplasie bei 10 mm und bei 15 mm um die engste Stelle im Stent gemessen als auch das Intimavolumen nahmen von der ersten IVUS-Untersuchung bis zur IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten signifikant ab.

Die bei den 70 eingeschlossenen Patienten vor der Brachytherapie im IVUS festgestellte Restenose von > 70 % wurde durch mehrere Dilatationen – im Mittel waren es 6,38 Nachdilatationen – und die Brachytherapie reduziert, sodass **nach der Intervention im ersten IVUS eine Reststenose von 38,28 %** bestand. Das Minimum der Nachdilatationen lag bei 1, das Maximum bei 18. Bei der hohen Anzahl der Nachdilatationen ist zu berücksichtigen, dass 10 Patienten

mehr als 10 Nachdilatationen hatten. Durch Dilatation werden Plaque und Media komprimiert, so dass daraus eine Zunahme des Lumens resultiert.

In die Untersuchung eingeschlossen waren Patienten mit hohen Reststenosewerten im ersten IVUS nach der IVBT. Diese Patienten mit einem hohen Restprozentsatz beim ersten IVUS nach der IVBT und einem fast noch stenotischen Wert haben häufig das Risiko für das Wiederauftreten einer Stenose. Bei der Mehrzahl der Patienten (36) konnte die im ersten IVUS nach der IVBT festgestellte Reststenose in der IVUS-Folgeuntersuchung im Mittel um 11,5 % reduziert werden und die positive Wirkung der Brachytherapie dokumentieren. Bei 28 Patienten (40 %) stieg der Reststenosewert vom ersten IVUS zur IVUS-Folgeuntersuchung – im Mittel um 14,5 % – an. **In der IVUS-Folgeuntersuchung wurde für die Reststenose ein Mittelwert von 37,30 % ermittelt.** Die beiden Werte für die Reststenose unterscheiden sich nicht signifikant, die Reststenose hat sich zwischen der ersten IVUS-Untersuchung und der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten nicht vergrößert und ist gleich geblieben. Dasselbe gilt für den **Remodeling-Index. Er wird in den Untersuchungen $RI = 1,38$ und $1,43$ errechnet, was jeweils einem positiven Remodeling entspricht.**

Wie vorher schon beschrieben, haben Patienten mit einem Lumendiameter < 3 mm im Stent ein erhöhtes Risiko für eine In-Stent-Restenose. In unserer Patientengruppe hat nur ein Patient mit einem Lumendiameter von 3,1 mm diese Grenze überschritten.

Bei der Lumenfläche im Stent wird die Risikogrenze von 6 mm^2 im ersten IVUS von 58, in der IVUS-Folgeuntersuchung von 61 Patienten unterschritten.

In Bezug auf den Lumendiameter und auf die Lumenfläche sind fast alle Patienten unseres Registers Risikopatienten, für die gleichermaßen die ermittelten Reststenosewerte und der Remodeling-Index aller 70 Patienten gelten.

Langstreckige In-Stent-Restenosen bergen auch wegen größerer Kontaktfläche der Arterien zum Metall und der häufig damit verbundenen Intimahyperplasie Risikofaktoren. Unter den 70 Patienten waren 28 (40 %), deren Stent ≥ 30 mm war. Von diesen 28 waren 12 unter denen, deren Reststenosewert vom ersten IVUS nach der IVBT zur IVUS-Folgeuntersuchung anstieg. Dies entspricht 42,86 %.

Besonderer Risikofaktor für eine In-Stent-Restenose ist **Diabetes**, da Patienten aus dieser Risikogruppe nach Interventionen zu einer Intimahyperplasie neigen [54, 65]. Von den insgesamt 14 Diabetikern unserer Patientengruppe waren drei (21,43 %) unter den Patienten, deren Reststenosewert vom ersten IVUS zur IVUS-Folgeuntersuchung angestiegen ist.

Bei den 70 Patienten zeigten die Risikopatienten mit einem Lumendiameter < 3 mm, mit einer Lumenfläche < 6 mm², mit Stents einer Länge ≥ 30 mm und Diabetespatienten eine Entwicklung der Reststenosewerte, die der aller 70 Patienten entsprach.

Die positiven Ergebnisse von Patienten mit längeren In-Stent-Restenosen und von Diabetespatienten sind zwar mit früheren Studien und Registern vergleichbar [16, 66, 67], es ist jedoch zu beachten, dass der Anteil dieser Risikopatienten mit 28 (40 %) bei den Patienten mit längeren In-Stent-Restenosen und 14 (20 %) bei den Diabetikern in unserem Register sehr gering ist.

Bei der **Gefäß- und Plaquemorphologie** der 70 eingeschlossenen Patienten wurden sowohl in der ersten IVUS-Untersuchung nach der Brachytherapie als auch in der IVUS-Folgeuntersuchung signifikante Unterschiede zwischen der arteriosklerotisch veränderten In-Stent-Restenose und den Referenzsegmenten festgestellt.

In dem hier vorgelegten Register wird für die Exzentrizität der Plaque die relativ strenge Definition der Task force des American College of Cardiology [68] verwendet. Entsprechend der Formel Exzentrizität $EI = 1 / [(PD_{max} - PD_{min}) / PD_{max}]$ wurde der Index berechnet. PD steht hierbei für den Plaquediameter. Ein Index $< 0,5$ wird als exzentrisch definiert, ein Index $> 0,5$ als konzentrisch.

Die Plaquedicke war im Stent hoch signifikant größer als in der distalen Referenz. Zur Plaquedicke der proximalen Referenz bestand kein signifikanter Unterschied. Die Exzentrizität der Plaque im Stent war hoch signifikant kleiner als die in den Referenzsegmenten. Die Plaqueanordnung war sowohl in den Referenzbereichen als auch im Stent-Bereich konzentrisch. Die Plaquefläche hatte im Stent-Bereich ein signifikant größeres Ausmaß als die in der distalen Referenz. Die Plaquefläche in der proximalen Referenz war hoch signifikant größer als die im Stent-Bereich. Das Plaquevolumen im Stent war mit hoher Signifikanz größer als das in den Referenzsegmenten. Die relative Plaquelast war hoch signifikant größer als die in den Referenzsegmenten.

Der niedrigere Wert für die Exzentrizität im Stent weist darauf hin, dass die Plaque dort weniger konzentrisch angeordnet war als in den Referenzsegmenten und somit die Gefahr bestand, dass bei zunehmender exzentrischer Plaqueanordnung eine instabile, rupturgefährdete Plaque entstand, die zur Bildung von Thromben und möglichen Infarkten führen könnte, was bei unseren 70 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht geschehen ist.

Beim Vergleich der Werte des ersten IVUS mit denen der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten geht hervor, dass bei beiden IVUS-Untersuchungen sowohl die Plaquedicke mit

0,8 mm als auch die Exzentrizität der Plaque mit 0,8 im distalen Referenzsegment gleich waren. Die Plaqueanordnung war für den distalen Referenzbereich unverändert konzentrisch.

Bei der Plaquefläche, dem Mittelwert der Plaquefläche, dem Plaquevolumen und der relativen Plaquelast war eine nicht signifikante Zunahme bei gleichzeitig nicht signifikanter Abnahme des Mittelwertes der relativen Plaquelast festzustellen.

Die Plaquedicke in der proximalen Referenz war in der IVUS-Folgeuntersuchung signifikant größer als im ersten IVUS. Die Exzentrizität hat nicht signifikant zugenommen. Die Plaqueanordnung war für den proximalen Referenzbereich unverändert konzentrisch. Die Plaquefläche blieb innerhalb der sechs Monate mit 9,1 mm² konstant, jedoch vermehrte sich der Mittelwert der Plaquefläche nicht signifikant. Das Plaquevolumen nahm nicht signifikant zu. Es war eine nicht signifikante Zunahme der relativen Plaquelast festzustellen.

Für den Stent-Bereich ist beim Vergleich des ersten IVUS mit der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten aus der Tabelle 4–3 abzulesen, dass sich die Werte für die Plaquedicke nicht signifikant unterschieden haben. **Die Exzentrizität an der engsten Stelle im Stent nach PCI und IVBT differierte in beiden Untersuchungen signifikant.** Obwohl eine unverändert konzentrische Plaqueanordnung bestand, spricht der hochsignifikante niedrigere Wert der IVUS-Folgeuntersuchung für eine größere Tendenz zur exzentrischen Plaqueanordnung. Sowohl die Plaquefläche als auch die Bestimmung der Mittelwerte der Plaquefläche ergaben eine nicht signifikante Erhöhung in der Folgeuntersuchung.

Das Plaquevolumen nahm nicht signifikant innerhalb der sechs Monate zu. Die relative Plaquelast und der Mittelwert der relativen Plaquelast erhöhten sich nicht signifikant.

Von den 70 eingeschlossenen Patienten hatten sowohl im ersten IVUS als auch in der IVUS-Folgeuntersuchung 49 Patienten (70 %) im Stent-Areal **Kalkablagerungen**. Die Anzahl der Patienten, die in der distalen Referenz Kalkablagerungen hatten, stieg vom ersten IVUS zur IVUS-Folgeuntersuchung von 30 (42,9 %) auf 31 (44,3 %). In der proximalen Referenz stieg sie von 34 (48,6 %) auf 40 (57,1 %).

Das Ausmaß der Kalkablagerungen über 90° hinaus vergrößerte sich vom ersten IVUS zur IVUS-Folgeuntersuchung – im Stent-Areal von 37 auf 39, in der distalen Referenz von 15 auf 17 und in der proximalen Referenz von 27 auf 29 Patienten. **Die Arteriosklerose in den Gefäßen schreitet voran. Sie ist nicht auf den Stent beschränkt**, sondern ein generalisierter Prozeß, der auch in den Referenzsegmenten distal und proximal zu ausgedehnten Gefäßveränderungen führt, die im IVUS dokumentiert werden.

Bei der Lokalisation der Kalkablagerungen in den Gefäßwandschichten variierten die drei verschiedenen Segmente kaum. Die Kalkablagerungen befanden sich in beiden IVUS-Untersuchungen vorzugsweise oberflächlich, d. h. lumennah in der Media gelegen. Am zweithäufigsten waren die Kalkablagerungen in einer tieferen Gefäßwandschicht in der Media und in der Adventitia der Gefäßwand und am dritthäufigsten waren sie sowohl oberflächlich als auch tief lokalisiert. Im Stent-Areal waren sie im ersten IVUS und in der IVUS-Folgeuntersuchung zu 65,3 % oberflächlich und zu 26,5 % bzw. 24,5 % tief lokalisiert.

Auffällig ist, dass die **Plauefläche der proximalen Referenz** hoch signifikant größer war als die im Stent-Bereich und dass die **Plaue Dicke in der proximalen Referenz** in der IVUS-Folgeuntersuchung signifikant größer war als im ersten IVUS. Für die 70 Patienten hatten der Mittelwert der Plauefläche, das Plauevolumen und die relative Plauelast nicht signifikant zugenommen. Bei vier einzelnen Patienten waren in der proximalen Referenz vom ersten IVUS zur Follow-up-Untersuchung nach sechs Monaten eindeutige Zunahmen der Plaue Dicke und der Plauefläche abzulesen. Zu vermuten ist, dass im Zeitraum bis zum Follow-up in der proximalen Referenz fünf **Candy wrapper** entstanden sind. Die positiv gemodelten Gefäße mit vorwiegend oberflächlichen Kalzifikationen (65 bis 70 %) und weicher Plaue (über 60 %) die exzentrisch angeordnet ist, sind in unserer Untersuchung positive Grundbedingungen dafür. Ein Beleg für das Auftreten von Candy wrappern oder Verschiebungen von Plaue in der proximalen Referenz ist der Anstieg der Kalkablagerungen bei 34 Patienten im ersten IVUS auf 40 Patienten in der IVUS-Folgeuntersuchung. Dagegen stieg der Anteil der Patienten mit Kalkablagerungen in der distalen Referenz nur von 30 auf 31. Hier war bei keinem Patienten die Zunahme der Plaue Dicke und -fläche zu erkennen.

Während der Prozentsatz des oberflächlich angeordneten Kalks im ersten IVUS und in der IVUS-Folgeuntersuchung im Stent mit 65,3 % gleich blieb, stieg er in der proximalen Referenz von 64,7 % auf 70,0 % und in der distalen Referenz von 66,7 % auf 74,2 %.

Das **Ausmaß der Verkalkungen** über 90 ° der Zirkumferenz hinaus nahm gleichermaßen im Stent sowie in den Referenzsegmenten vom ersten IVUS zur IVUS-Folgeuntersuchung zu. Im Follow-up nahm die Anzahl dieser Patienten in jedem Gefäßabschnitt um zwei zu.

Um die Wirksamkeit der Brachytherapie und die stenotische Entwicklung in den Koronargefäßen noch einmal zu überdenken, werden die 28 Patienten betrachtet, bei denen vom ersten IVUS nach der IVBT zur IVUS-Folgeuntersuchung sechs Monate später die Reststenose zugenommen hat. Positive Anzeichen für die Wirksamkeit der Brachytherapie sind die Reduzierung der maxi-

malen Intimafläche im Stent bei 10 der 28 Patienten, die Abnahme des Intimavolumens im Stent bei 17 Patienten und die gleichbleibenden oder abnehmenden Intimadurchmesser bei 13 Patienten. – Gleichzeitig kam es bei der Mehrzahl der Patienten zur Reduzierung der Gefäßmaße. 16 der 28 Patienten verzeichneten in der IVUS-Folgeuntersuchung eine Abnahme des minimalen Lumendiameters im Stent. Bei 19 Patienten nahm die minimale Lumenfläche im Stent ab. Die relative Plaquelast im Stent nahm bei 18 Patienten zu. Während bei neun Patienten die Kalzifikationen im Stent gleich blieben, vermehrten sie sich bei 18 Patienten. Trotz der positiven Wirkung der Brachytherapie bei einem Teil der 28 Patienten, setzten sich die Stenose der Gefäße und die Arteriosklerose fort. Fraglich erscheint, ob bei den Patienten, bei denen der Intimadurchmesser im Stent, die maximale Intimafläche und das Intimavolumen zunahm, von der Wirkungslosigkeit der Brachytherapie ausgegangen werden muss, oder ob neue stenotische Entwicklungen in Gang gekommen sind.

Ein wesentlicher Effekt der Ballondilatation sind Plaqueeinrisse und **Dissektionen** [69]. Bei 26 der 70 Patienten traten sowohl im ersten IVUS als auch in der IVUS-Folgeuntersuchung Dissektionen auf, die unmittelbar distal als auch proximal der In-Stent-Restenose situiert waren. Diese Dissektionen werden „edge tears“ genannt. Die Anzahl und die Verteilung der Dissektionen in den Referenzsegmenten sind gleich geblieben. Da sie oberflächlich lokalisiert waren, bedurften sie keiner Intervention. Es ist zu vermuten, dass die Bestrahlung mit der Brachytherapie die Abheilung der Dissektionen verzögert hat [70].

5.1.5 Revaskularisierungen

Während bei 50 Patienten nach der Follow-up-Untersuchung keine Notwendigkeit zu einer erneuten Intervention bestand, wurden bei 16 Patienten (22,86 %) die zuvor bestrahlten Gefäße revaskularisiert. Fünf Patienten mit einer In-Stent-Restenose und zwei Patienten mit Candy wrappern erhielten nach dem Follow-up eine Re-PCI. Sechs Patienten wurden Stents implantiert – zwei Patienten erhielten einen Stent zwischen zwei Stents, bei einem Patienten wurde aufgrund einer neu aufgetretenen Stenose in der distalen Referenz ein Stent implantiert, bei drei weiteren Patienten wegen Candy wrappern in den Referenzen. Zwei Patienten mit einer In-Stent-Restenose und ein Patient mit drei Stents und einem Candy wrapper in der proximalen Referenz bekamen Bypässe (ACVB) operiert.

Die Revaskularisierungsrate der Patienten unseres Registers war mit 22,86 % höher als die des RENO-Registers mit 15,4 %, die der START-Studie mit 17 % und die der INHIBIT-Studie mit 19 %, deren Patienten zu einem Follow-up nach sechs, acht bzw. neun Monaten einbestellt wor-

den waren. Sie lag jedoch unter der der BETA-WRIST-Studie, bei der es wahrscheinlich durch die unzureichende Bestrahlung an den Rändern des Koronarsegments zu einer höheren Restenose- und Revaskularisierungsrate von 34 % gekommen ist.

Bei drei unserer 70 Patienten wurden während des Untersuchungszeitraumes neue Stenosen außerhalb des Brachytherapieareals entdeckt, die einer sofortigen Intervention bedurften. Allen drei Patienten wurden Stents implantiert.

5.2 Alternative interventionelle Verfahren zur Reduzierung der In-Stent-Restenose

Die intrakoronare Brachytherapie war bis zum Jahr 2005 der Goldstandard zur Behandlung der In-Stent-Restenose. Heute ist sie nicht mehr verfügbar. An ihre Stelle trat der **Medikamente freisetzende Koronarstent (Drug-eluting Stent, DES)**. Beiden gemeinsam ist das antiproliferative Therapiekonzept, durch eine kurzzeitige intrakoronare Strahlentherapie bei der IVBT oder durch die lokale Freisetzung proliferationshemmender Substanzen wie Sirolimus, Paclitaxel o. ä. Substanzen beim DES. Analog zur Brachytherapie ist auch beim DES aufgrund der verzögerten Endothelialisierung eine längere Gabe von Clopidogrel notwendig, um das Auftreten später Stent-Thrombosen möglichst zu verhindern. In den großen randomisierten Studien [71, 72] war die verlängerte Clopidogrelgabe – entsprechend den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie – abgesichert.

Die SIRIUS-Studie [71] war ein randomisierter doppelblinder Vergleich Sirolimus Stent vs. **Bare-metal Stent** bei 1 058 Patienten mit de-novo-Koronarstenosen im Jahre 2003. Die Revaskularisierungs- und Stenoserate nach neun Monaten wurden bei Anwendung des DES gegenüber dem BMS erheblich reduziert. Dasselbe gilt auch für die TAXUS-IV-Studie [72] aus dem Jahre 2004. An diesem randomisierten, doppelblinden Vergleich Paclitaxel-Stent vs. Bare-metal Stent nahmen 1 314 Patienten mit de-novo-Koronarstenosen teil. Auch hier gab es bei der Revaskularisierungs- und Stenoserate vergleichbar positive Ergebnisse zugunsten des DES wie in der SIRIUS-Studie.

In der RAVEL-Studie [10] wurden 238 Patienten mit de-novo-Läsionen erfasst, die einen BMS oder DES eingesetzt bekamen. Die RAVEL-Studie kommt zu vergleichbar positiven Ergebnissen wie die vorherigen. Die Langzeitbeobachtungen von fünf Jahren zeigen eine anhaltend niedrige RVR und eine niedrigere MACE-Rate bei der Behandlung mit dem DES.

Im Vergleich mit der Brachytherapie, die jedoch bei In-Stent-Restenosen angewendet wurde, waren die Werte der Revaskularisierungs- und Restenoserate bei Anwendung des DES geringer.

In TAXUS-V-ISR [73] wurde geprüft, ob die Implantation eines Taxus-Stents bei In-Stent-Restenosen genauso effektiv ist wie die Brachytherapie. Der Drug eluting Taxus-Stent war der IVBT überlegen. Analog zur Brachytherapie soll die Neointimabildung durch den beschichteten Stent reduziert werden, aber auch die Einheilung des DES braucht wegen verzögerter Endothelialisierung mehr Zeit, so dass sich das Risiko später Stent-Thrombosen wie bei der Brachytherapie erhöhen könnte.

Ein Problem, das bei der Anwendung des DES auftauchte, war das Auftreten von Stent-Thrombosen, wenn die antithrombotische Behandlung mit ASS und Clopidogrel in der Nachbehandlung zu früh abgesetzt wurde oder wegen einer Operation ausgesetzt werden musste. Diese Stent-Thrombosen führen häufig zu einem Herzinfarkt und zum Tod.

In der BASKET-LATE-Studie [74] wurden 746 Patienten im Hinblick auf die Kosteneffizienz zwölf Monate beobachtet, nachdem sie mit einem BMS oder einem DES behandelt wurden und sechs Monate Clopidogrel erhielten. Die Rate der kardialen Ereignisse war in der DES-Gruppe signifikant höher als in der BMS-Gruppe (4,9 % vs. 1,3 %).

Seit dem Jahr 2005 wurden millionenfach DES eingesetzt. In Abhängigkeit von finanziellen Möglichkeiten – ein DES kostet fünfmal mehr als ein BMS und eine wesentlich längere Gabe des teuren Medikamentes Clopidogrel – wurden immer mehr DES eingesetzt. 2005 stieg der Anteil des DES in den USA und in der Schweiz auf 90 Prozent, in Schweden auf 55 Prozent. In Deutschland lag er aufgrund der Besonderheiten des Finanzierungssystems bei 30 Prozent [75].

Auf dem Weltkongress für Kardiologie in Barcelona im September 2006 wurden die Vorbehalte einer Schweizer Studie aus dem Frühjahr 2006 gegen den DES mit erhöhten Raten von Infarkten und Todesfällen wiederholt [75]. Seitdem herrschte Kontroverse bei der Gegenüberstellung von Studien, welche die Mortalität bei der Behandlung mit DES erhöht sehen und solchen, die das Gegenteil behaupten.

Das Gutachtergremium der Aufsichtsbehörde FDA warnte vor erhöhter Infarktgefahr bei der Gruppe von Patienten, die nicht durch Studienergebnisse gedeckt waren [75]. An den Zulassungsstudien hatten vor allem Patienten mit eher unkomplizierten Verengungen der Herzkranzgefäße teilgenommen. In der alltäglichen Praxis dagegen wurden die DES auch bei langstreckigen Engstellen eingesetzt und wenn mehrere Gefäße verkalkt waren. Gleichermäßen war es schwierig, die Ergebnisse der Zulassungsstudien auf Hochrisikopatienten zu übertragen. Diese

Bedenken sind mittlerweile vom Tisch, jedoch folgte der anfänglichen Euphorie eine Phase des Nachdenkens und die Erkenntnis, dass ein kritikloser Einsatz des DES nicht für alle Patienten sinnvoll ist.

Ein nicht unwesentlicher Problemkreis befasst sich mit den **Kosten der Therapiemöglichkeiten** bei In-Stent-Restenosen.

Wurde die Brachytherapie wegen der Kosten und des hohen Personalaufwandes von Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern und medizinischen Strahlenphysikern in wenigen medizinischen Zentren insgesamt vom Markt genommen, so ist auch das Implantieren des DES gegenüber dem Einsetzen des BMS (Bare-metal Stent) sehr viel teurer. Neben den höheren Kosten für den DES selbst ist auch – wie bei der IVBT – die wesentlich längere antithrombotische Behandlung mit ASS und dem teuren Clopidogrel u. U. nicht nur durch das Auftreten von Blutungen und Problemen bei operativen Eingriffen komplikationsbehaftet, sondern insgesamt auch kostenintensiv.

Die Thrombozyten-Aggregationshemmer Prasugrel und Ticagrelor sind Alternativen zu Clopidogrel. Die Einnahme von Prasugrel soll atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die sich einer PCI unterziehen müssen, vorbeugen.

Die TRITON-TIMI 38-Studie [76] mit 13608 Patienten zeigte 2007, dass Prasugrel dem Clopidogrel bei der Reduzierung des relativen Risikos atherothrombotischer Ereignisse signifikant überlegen ist. Das Risiko für nicht-Bypass-bedingte schwere Blutungen – einschließlich tödlicher Blutungen – war im Vergleich zu Clopidogrel unter Prasugrel signifikant höher.

Auch Ticagrelor soll zusammen mit ASS atherothrombotische Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vermeiden und Herzinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle verhindern.

Die PLATO-Studie [77] mit 18624 Patienten zeigte diesbezüglich 2009 die signifikante Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel. Das Blutungsrisiko war nur unbedeutend höher als bei der Einnahme von Clopidogrel [78]. Es traten jedoch Kurzatmigkeit, Bradyarrhythmien, Anstieg von Harnsäure und Kreatinin, Kopfschmerz, Benommenheit, Abdominalschmerzen, Durchfall, Ausschlag, Juckreiz und Magenreizung als Nebenwirkungen auf [79].

Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel ist die Wirkung von Ticagrelor jedoch reversibel und damit besser steuerbar, z.B. bei operativen Eingriffen.

Prasugrel wurde 2009 von der Europäischen Kommission EMEA zugelassen, Ticagrelor Ende 2010. Es wird 2011 auf den Markt kommen. Die Kosten für Ticagrelor werden die von Clopidogrel eher überschreiten.

Hier könnte eventuell die vergleichsweise kostengünstige intrakoronare Strahlentherapie mit dem Rhenium-188-PTA/PTCA-Ballon in der Zukunft eine Rolle spielen. Nach der PTCA wird flüssiges Rhenium 188, ein Betastrahler, direkt in den PTCA-Ballon eingebracht und unter Durchleuchtung an der zu bestrahlenden Stelle platziert. Da sich das flüssige Isotop im Rhenium-188-PTA/PTCA-Ballon im Gefäß selbst zentriert, ist eine homogene Bestrahlung auch in irregulär konfigurierten Gefäßen möglich.

In drei kleineren Studien mit insgesamt 199 Patienten wurde die koronare Betastrahlung mit dem Rhenium-188-PTA/PTCA-Ballon als einfach zu handhaben und als sicher und effektiv angesehen, um Restenosen und Revaskularisierungen vorzubeugen [80 bis 82]. Die 2004 und 2006 veröffentlichten Studien wiesen eine niedrige Restenose- und Revaskularisierungsrate auf. Die beiden kleineren Studien wiederholten bei Versagen der herrkömmlichen Brachytherapie erfolgreich die Betastrahlung mit dem Rhenium-188-Ballon, um die In-Stent-Restenose zu reduzieren [80, 82].

Auf der Suche nach Alternativen zum Stent wurde der medikamentenbeschichtete Ballonkatheter bzw. der medikamentenfreisetzende PTCA-Ballonkatheter (**Drug-eluting balloon, DEB**) entwickelt. Hierbei wird die Ballonoberfläche mit einem Medikament – zurzeit mit dem Zytostatikum Paclitaxel – beschichtet, das bei Kontakt der Ballonoberfläche mit der Gefäßwand in diese freigesetzt wird, um die gefäßverengende Zellproliferation zu verhindern [83 bis 85]. Der Eingriff ist mit 30 Sek. kurzzeitig, und es erfolgt eine homogene Wirkstoffverteilung [84, 86, 87]. Im Gegensatz zum Stent bleibt kein mechanisch wirkender Fremdkörper im Körper [88, 89], durch den Stent bedingte Randeffekte entfallen. Die postinterventionelle Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern kann auf vier Wochen beschränkt werden. Komplikationen und Kosten werden somit reduziert [88, 89]. Alle Therapieoptionen bei Folgeinterventionen sind möglich. Die beiden ersten klinischen Studien des PEPCAD (Paclitaxel Eluting PTCA Catheter in Coronary Artery Disease) konzentrierten sich auf In-Stent-Restenosen (PEPCAD II) und die Behandlung kleinster koronarer Gefäße mit einem Durchmesser von maximal 2,8 mm (PEPCAD I), die auch im Zeitalter des Stents eine Herausforderung für den Kardiologen darstellen [90]. Für diese Indikationen scheint bei aktueller Studienlage der DEB dem DES überlegen zu sein [90].

6 Zusammenfassung

In dem hier vorgestellten Register sind 70 Patienten eingeschlossen, bei denen eine klinisch relevante In-Stent-Restenose $> 70\%$ mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) abgesichert worden war. Die Patienten erhielten eine oder mehrere Ballondilatationen und waren mit der Brachytherapie bestrahlt worden, um durch Proliferationshemmung im Bereich der Adventitia mit konsekutiver Gefäßerweiterung im Sinne eines positiven Remodelings das Koronarlumen zu vergrößern und die In-Stent-Restenose zu reduzieren. Die intrakoronare Brachytherapie war seit dem Jahr 2000 das erste anerkannte, etablierte und zugelassene Therapieverfahren zur Behandlung koronarer In-Stent-Restenosen.

Die Lumen-, Stent- und Gefäßmaße sowie die Gefäß- und Plaquemorphologie der 70 Patienten wurden im Anschluss an die Brachytherapie und sechs Monate später im Follow-up gemessen. Hierbei erwies sich der IVUS als geeignetes Verfahren zum Messen der Gefäße und der Morphologien und zur Steuerung von Koronarinterventionen.

Die nach der Brachytherapie in der ersten IVUS-Untersuchung und in der IVUS-Folgeuntersuchung nach sechs Monaten gemessenen Werte bestätigen die positiven Effekte placebokontrollierter Studien und Register bezüglich der Wirksamkeit der Bestrahlung in der kardiologischen Routine. Die Brachytherapie bewirkte eine deutliche Suppression der Neointimabildung und ein positives Remodeling der Gefäße.

Die In-Stent-Restenosen wurden als Folge der Dilatationen, die Plaque und Media komprimierten, und als Folge der Brachytherapie reduziert. Der nach der Brachytherapie erreichte Mittelwert der Reststenose von $38,28\%$ änderte sich nicht signifikant sechs Monate später auf $37,30\%$. Dasselbe gilt für den Remodeling-Index, der konstant positiv blieb, und die Mittelwerte für den minimalen Lumendiameter im Stent, die im ersten IVUS und in der IVUS-Folgeuntersuchung gleich waren, sowie die Werte für die minimale Lumenfläche, die sich nicht unterscheiden haben.

Die Intimahyperplasie und das Intimavolumen nahmen von der ersten IVUS-Untersuchung zur IVUS-Folgeuntersuchung signifikant ab.

Die Werte für die Plaquedicke im Stent zeigten keine signifikante Zunahme innerhalb der sechs Monate, es wurden jedoch Tendenzen zu mehr Kalkablagerungen und zu größerem Ausmaß der Ablagerungen im Follow-up erkennbar. Evident wurde ein Voranschreiten der Arteriosklerose sowohl im Stent als auch in den Referenzen. Deutlich wurden auch in der IVUS-

Folgeuntersuchung die signifikant größere Plaquedicke und die vermehrten Kalkablagerungen in der proximalen Referenz, in der bei fünf Patienten Candy wrapper entdeckt wurden.

Obwohl an der engsten Stelle im Stent in beiden IVUS-Untersuchungen nach der IVBT eine konzentrische Plaqueanordnung bestand, spricht der hoch signifikant niedrigere Wert der Exzentrizität in der Folgeuntersuchung für eine größere Tendenz zu zunehmender Exzentrischer Plaqueanordnung. Dies birgt die Gefahr der Entstehung instabiler, rupturgefährdeter Plaque, die zur Bildung von Thromben und möglichen Infarkten führen könnte, was bei unseren 70 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten nicht geschehen ist.

Die in der IVUS-Folgeuntersuchung angiographisch festgestellte Restenoserate ist vergleichbar mit der früherer Studien und Register, dies gilt auch für den großen Anteil der Risikopatienten unserer Untersuchungsreihe.

Die Revaskularisierungsrate bei den Patienten unseres Registers ist mit 22,86 % etwas höher als die einiger Studien und Register, was durch den Einschluss von Risikopatienten mit sehr kleinen Lumendiametern (< 3 mm), kleinen Lumenflächen (< 6 mm²), mit größeren Stent-Längen (≥ 30 mm) und mit Diabetes mellitus bedingt sein könnte. Diese Patienten bildeten fast ausschließlich unser Patientenkollektiv.

Außer den genannten klassischen Risikofaktoren wurden bei den 70 Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes keine Prädiktoren für das Auftreten später Stent-Thrombosen erkennbar. Es wurde weder ein Thrombus noch ein MACE registriert. Dies mag an der Kürze des Untersuchungszeitraumes von sechs Monaten liegen. Es wird jedoch auch daran liegen, dass Prädiktoren, die in anderen Studien als solche erkannt wurden, in dem hier vorliegenden Register vermieden wurden: bei der Brachytherapie wurde eine angemessene Bestrahlungsdosis gewählt, die zwischen 16 und 25 Gy lag. In einigen vorher genannten Studien war es bei zu niedriger Bestrahlungsdosis zu Stent-Thrombosen gekommen, erst die höhere Bestrahlung verbesserte das Ergebnis hinsichtlich der Revaskularisierung im Zielgebiet und klinischer Endpunkte. Außerdem wurde bei den 70 Patienten unseres Registers in der Nachbehandlung – bedingt durch die verzögerte Endothelialisierung nach der IVBT – eine angemessene Menge und Dauer der Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel verordnet. Die einjährige Gabe von ASS und Clopidogrel nach der Brachytherapie entspricht den leitlinienorientierten Empfehlungen der Gesellschaft für Kardiologie. In einigen genannten Studien waren Patientengruppen beschrieben worden, bei denen die zu kurze Gabe von Clopidogrel zum Prädiktor für eine Stent-Thrombose wurde.

Die intrakoronare Brachytherapie, die bis zum Jahr 2005 der Goldstandard zur Behandlung von In-Stent-Restenosen war, wurde durch den Medikamenten freisetzenden Stent (Drug-eluting Stent, DES) abgelöst, der wie die IVBT dem antiproliferativen Therapiekonzept folgt. Als in Studien die Effektivität der beiden Therapieverfahren geprüft wurde, und der DES der IVBT überlegen war, wurde der DES weltweit millionenfach eingepflanzt. Aber auch nach dem Einsetzen des DES besteht wegen der verzögerten Endothelialisierung wie bei der IVBT die Gefahr des Auftretens von Stent-Thrombosen, sofern nicht genügend ASS und Clopidogrel verordnet wird. 2006 berichteten Studien von der Erhöhung der Mortalität nach Einsatz des DES. Der anfänglichen Euphorie für den DES folgte das intensivere Nachdenken über angemessene, unterschiedliche Therapiemöglichkeiten der ISR. Während die Brachytherapie wegen des hohen Personalaufwands an wenigen Zentren und wegen der hohen Kosten vom Markt genommen wurde, war die Therapie mit dem DES vergleichbar kostenintensiv, da sich auch hier wie bei der IVBT neben den Stent-Kosten eine längere antithrombotische Behandlung mit ASS und dem teuren Clopidogrel anschließen musste.

Die 2009 und 2010 zugelassenen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel und Ticagrelor sind bei der Reduzierung des relativen Risikos atherothrombotischer Ereignisse dem Clopidogrel überlegen. Prasugrel hat jedoch ein höheres Blutungsrisiko und Ticagrelor andere Nebenwirkungen zur Folge. Die Kosten können mit ihrer Anwendung voraussichtlich nicht vermindert werden.

Vergleichsweise kostengünstig ist die intrakoronare Strahlentherapie mit dem Rhenium-188-PTA/PTCA-Ballon und der medikamentenfreisetzende PTCA-Ballonkatheter (Drug-eluting Balloon, DEB), der zurzeit evaluiert wird. Hierbei wird die Ballonoberfläche mit einem Medikament – zurzeit mit dem Zytostatikum Paclitaxel – beschichtet, dass bei Kontakt mit der Gefäßwand in diese freigesetzt wird, um die gefäßverengende Gefäßproliferation zu verhindern. Im Gegensatz zum Stent bleibt kein mechanisch wirkender Fremdkörper im Körper. Die postinterventionelle Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern kann auf vier Wochen beschränkt werden. Die u. U. auftretenden Komplikationen durch Blutungen und Probleme bei operativen Eingriffen können ebenso reduziert werden wie die Kosten. Die ersten klinischen Studien konzentrieren sich auf In-Stent-Restenosen und die Behandlung kleinster koronarer Gefäße. Die Ergebnisse dieser Studien erscheinen vielversprechend, jedoch bedürfen auch diese der Überprüfung in der kardiologischen Routine.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Statistisches Bundesamt Deutschland (Hrsg.), *Ohne Titel*. Online: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/> (Zuletzt abgerufen am 07.10.2010)
- 2 Stary HC, *The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life*. Eur Heart J, 1990. **11 Suppl E**:3-19.
- 3 Stary HC, *Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries*. Basic Res Cardiol, 1994. **89 Suppl 1**:17-32.
- 4 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ, *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22):1371-5.
- 5 Garas SM, Huber P and Scott NA, *Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions*. Pharmacol Ther, 2001. **92**(2-3):165-78.
- 6 Pauschinger M, Spencker S, Schwimmbeck P, *Stellenwert der intrakoronaren Brachytherapie im Zeitalter der beschichteten Stents*. Cardiovasc. , 2004. **3**:40-46.
- 7 Donner-Banzhoff, N, Held, K, Laufs, U, et al. *Nationale VersorgungsLeitlinie KHK – Dokumentübersicht*, 2006. Online: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/> (Zuletzt abgerufen am 16. 01.2010)
- 8 Görge G, Ge J, von Birgelen C, Erbel R, *[Intravascular ultrasound – the new gold standard?]*. Z Kardiol, 1998. **87**(8):575-85.
- 9 Grüntzig AR, Senning A und Siegenthaler WE, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. N Engl J Med, 1979. **301**(2):61-8.
- 10 Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al., *Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(14):1299-304.
- 11 Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al., *Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT)*. Circulation, 2003. **107**(4): 517-20.
- 12 Baumgart D, Sauerwein W, Naber C, *Strahlentherapie der Herzkranzgefäße: Neue Wege zur Behandlung der Restenose nach perkutaner, koronarer Intervention*. Dtsch Arztebl 2002, 2002. **99**:A 2252-2256 [Heft 34-35].
- 13 Sheppard R, Eisenberg MJ, Donath D, Meerkin D., *Intracoronary brachytherapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary revascularization*. Am Heart J, 2003. **146**(5):775-86.

- 14 Reynen K, Köckeritz U, Kropp J, et al., *Intracoronary radiotherapy with a (188)rhenium liquid-filled PTCA balloon system in in-stent restenosis: acute and long-term angiographic results, as well as 1-year clinical follow-up*. *Int J Cardiol*, 2004. **95**(1):29-34.
- 15 Angiolillo, DJ und Sabaté, M, *[Past, present, and future of intracoronary brachytherapy]*. *Ital Heart J Suppl*, 2003. **4**(10):794-806.
- 16 Schukro C, Syeda B, Schmid R, et al., *Intracoronary brachytherapy with beta-radiation for the treatment of long diffuse in-stent restenosis*. *Coron Artery Dis*, 2004. **15**(5):285-9.
- 17 Angiolillo DJ, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al., *Intracoronary brachytherapy following drug-eluting stent failure. It's still not time to hang up the spikes!* *Cardiovasc Radiat Med*, 2003. **4**(4):171-5.
- 18 Krötz F, Sohn HY, Klaus V, Schiele TM, *Intracoronary brachytherapy – clinical state and pathophysiological considerations*. *Curr Pharm Des*, 2005. **11**(4):421-33.
- 19 Rajagopal V und Rockson SG, *Coronary restenosis: a review of mechanisms and management*. *Am J Med*, 2003. **115**(7):547-53.
- 20 Muñoz JS, Feres F, Abizaid AC, et al., *Intracoronary brachytherapy. Treatment of in-stent restenosis with the Beta-Cath system. Initial experience in Latin America*. *Arq Bras Cardiol*, 2004. **83**(1):63-8; 57-62.
- 21 Bonan R, *The role of brachytherapy and Cutting Balloon angioplasty in the current treatment of stent restenosis*. *Coron Artery Dis*, 2004. **15**(6):319-25.
- 22 Ajani AE, Waksman R, Sharma AK, 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):200-4.
- 23 Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al., *Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis*. *Circulation*, 2002. **106**(9):1090-6.
- 24 Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, 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):1744-9.
- 25 Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L, *Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9306):551-7.
- 26 Urban P, Serruys P, Baumgart D, et al., *A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(7):604-12.
- 27 Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, et al., *Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **21**(1):35-44.

- 28 Silber, S., *Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: aktueller klinischer Stand*. Dtsch. med. Wschr., 1999. **124**:1491-1495.
- 29 de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, 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):1214-23.
- 30 Schwimmbeck P, Spencker S, Hohmann C, et al., (1999) *Heparinized stents in acute myocardial infarction; first results from the BESSAMI (Berlin Stent Study in acute myocardial infarction) trial*. Eur Heart J, 20 Abstr Suppl:170.
- 31 Porter TR, Sears T, Xie F, et al., *Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7):1858-65.
- 32 Lowry RW, Kleiman NS, Raizner AE, Young JB, *Is intravascular ultrasound better than quantitative coronary arteriography to assess cardiac allograft arteriopathy?* Cathet Cardiovasc Diagn, 1994. **31**(2):110-5.
- 33 Haase J, Ozaki Y, Di Mario C, et al., *Can intracoronary ultrasound correctly assess the luminal dimensions of coronary artery lesions? A comparison with quantitative angiography*. Eur Heart J, 1995. **16**(1):112-9.
- 34 Waksman R, Bhargava B, White L, et al., *Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis*. Circulation, 2000. **101**(16):1895-8.
- 35 Izumi M, Tsuchikane E, Funamoto M, et al., *Final results of the CAPAS trial*. Am Heart J, 2001. **142**(5):782-9.
- 36 Lee MS, Singh V, Nero TJ, Wilentz JR, *Cutting balloon angioplasty*. J Invasive Cardiol, 2002. **14**(9):552-6.
- 37 Waksman R, White RL, Chan RC, et al., *Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis*. Circulation, 2000. **101**(18):2165-71.
- 38 Waksman R, Ajani AE, White RL, et al., *Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis*. Circulation, 2004. **109**(3):340-4.
- 39 Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al., *Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial*. Circulation, 2000. **101**(4):360-5.
- 40 Bauriedel G, Skowasch D, Jabs A, et al., *Insights into vascular pathology after intracoronary brachytherapy*. Z Kardiol, 2002. **91 Suppl 3**:1-9.
- 41 Gruberg L, Caiati R, Aronson D, et al., *Five-year clinical follow up after intracoronary radiation for the prevention of in-stent restenosis*. J Invasive Cardiol, 2006. **18**(10):494-8.
- 42 Iofina E, Radke P, Schubert D, et al., *Three-year follow-up after intracoronary beta-radiation therapy for in-stent restenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **67**(4):600-6.

- 43 Maeder MT, Pfisterer ME, Buser PT, et al., *Long-term outcomes after intracoronary Beta-irradiation for in-stent restenosis in bare-metal stents*. J Invasive Cardiol, 2008. **20**(4):179-84.
- 44 Silber, S, von Rottkay P, Lösse P, et al., *Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien*. Z Kardiol 2000. **89**:323-29.
- 45 Schneider, H., F. Weber, and C. Nienaber, *Konsensus-Empfehlungen der Herzzentren Mecklenburg-Vorpommern zu Notwendigkeit und Dauer einer dualen antiaggregatorischen Therapie nach koronarer Stentimplantation*. Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern Wissenschaft und Forschung, 2006. **7**(16. Jahrgang):240-42.
- 46 Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, et al., *Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans*. Circulation, 1997. **96**(3):727-32.
- 47 King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, et al., *Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT)*. Circulation, 1998. **97**(20):2025-30.
- 48 Geiger MH, Ludwig J, Burckhard R, 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):9-15.
- 49 Cheneau E, Canos D, Pinnow E, et al., *Impact of radiation dose on late clinical outcome after intracoronary radiation therapy: three-year follow-up of Long WRIST*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **62**(3):318-22.
- 50 Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, et al., *Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions*. Circulation, 2001. **104**(8):856-9.
- 51 Silber S, Popma JJ, Suntharalingam M, 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):689-94.
- 52 Waksman R, Ajani AE, White RL, et al., *Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS)*. Circulation, 2001. **103**(19):2332-5.
- 53 Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, 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):776-8.
- 54 Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al., *Predictive factors of restenosis after coronary stent placement*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6):1428-36.

- 55 Akiyama T, Moussa I, Reimers B, et al., *Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6):1610-8.
- 56 Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al., *Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2):184-9.
- 57 Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, 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):1171-6.
- 58 Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS, *Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(1):15-25.
- 59 Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ, *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):1067-74.
- 60 Bossi I, Klersy C, Black AJ, et al., *In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(6):1569-76.
- 61 Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, 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):320-8.
- 62 Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al., *Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6):1630-5.
- 63 Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al., *Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1):43-9.
- 64 Blasini R, Neumann FJ, Schmitt C, Walter H, Schömig A, *Restenosis rate after intravascular ultrasound-guided coronary stent implantation*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1998. **44**(4):380-6.
- 65 Klugherz BD, Meneveau NF, Kolansky DM, et al., *Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 2000. **85**(12):1427-31.
- 66 Schiele TM, Zimmermann A, Rieber J, et al., *Serial intravascular ultrasound analysis after intracoronary beta-radiation in long in-stent restenotic lesions*. Z Kardiol, 2002. **91 Suppl 3**:17-22.
- 67 Naber CK, Baumgart D, Bonan R, et al., *Intracoronary brachytherapy, a promising treatment option for diabetic patients: Results from a European multicenter registry (RENO)*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **61**(2):173-8.

- 68 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, 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):1478-92.
- 69 Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al., *Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound*. Circulation, 1990. **81**(5):1575-85.
- 70 Okada M, Tamai H, Kyo E, et al., *Serial angioscopic findings after successful intracoronary brachytherapy for in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 2006. **97**(1):21-5.
- 71 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. N Engl J Med, 2003. **349**(14):1315-23.
- 72 Stone, GW, Ellis SG, Cox DA, et al., *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(3):221-31.
- 73 Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, 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):1253-63.
- 74 Pfisterer ME: BASKET LATE Trial. late breaking trials, Jahrestagung des American College of Cardiology, ACC, Atlanta, März 2006.
- 75 Meyer, R., *Indikation und Thromboprophylaxe medikamentenbeschichteter Stents*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(3):100-.
- 76 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20):2001-15
- 77 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11):1045-57.
- 78 Cannon CP, Harrington RA, James S, et al., *Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study*. Lancet, 2010. **375**(9711):283-93.
- 79 *Akutes Koronarsyndrom: Ticagrelor in Studie Clopidogrel Überlegen*. aerzteblatt.de, 2009. Online: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=37905> [Stand: 21.01.2011]
- 80 Bae JW, Koo BK, Kim KI, et al., *Two-year outcomes of repeated brachytherapy in patients with restenosis after intracoronary radiation therapy*. Am J Cardiol, 2004. **94**(8):1061-3.
- 81 Reynen K, Kropp J, Köckeritz U, et al., *Intracoronary radiotherapy with a ¹⁸⁸Rhenium liquid-filled angioplasty balloon system in in-stent restenosis: a single-center, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind evaluation*. Coron Artery Dis, 2006. **17**(4):371-7.

- 82 Wöhrle J, Krause BJ, Nusser T, Kochs M, Höher M, *Repeat intracoronary beta-brachytherapy using a rhenium-188-filled balloon catheter for recurrent restenosis in patients who failed intracoronary radiation therapy*. Cardiovasc Revasc Med, 2006. **7**(1):2-6.
- 83 Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, et al., *Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery*. Circulation, 1997. **96**(2):636-45.
- 84 Scheller B, Speck U, Böhm M., *Prevention of restenosis: is angioplasty the answer?* Heart, 2007. **93**(5):539-41.
- 85 Speck U, Scheller B, Abramjuk C, et al., *Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries*. Radiology, 2006. **240**(2):411-8.
- 86 Hwang CW, Wu D, Edelman ER, *Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery*. Circulation, 2001. **104**(5):600-5.
- 87 Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al., *Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis*. Circulation, 2004. **110**(7):810-4.
- 88 Scheller, B, Hehrlein C, Bocksch W, et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. N Engl J Med, 2006. **355**(20):2113-24.
- 89 Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al., *Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(10):773-81.
- 90 Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al., *Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis*. Circulation, 2009. **119**(23):2986-94.

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto-coronarer Venenbypass
AP	Angina Pectoris
ASPECT	Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial
ASS	Acetylsalicylsäure
BENESTENT	Belgium Netherlands Stent
BERT	Studie: Beta Energy Restenosis Trial
BETA-WRIST	Studie: Washington Radiation for In-Stent-Restenosis Trial
BMS	Bare-metal Stents
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CCS	Canadian Cardiovascular Society
d. h.	das heißt
DEB	Drug-eluting Balloon
DES	Drug-eluting Stents
dist.	distal
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EI	Exzentrizitäts-Index
EKG	Elektrokardiogramm
EVEREST	Studie: Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting
FDA	Food and Drug Administration
HIV	human immunodeficiency virus
HZV	Herzzeitvolumen
INHIBIT	Studie: Intimal Hyperplasia Inhibition With Beta Instent Trial
ISR	In-Stent-Restenose
IVBT	Intravaskuläre Brachytherapie
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	Lumenarea = Lumenfläche
LD	Lumendiameter

MACE	Major adverse cardiac events
max.	maximal
min.	minimal
MRT	Magnetresonanztomographie
MUSIC	Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study
n. s.	nicht signifikant
NSTEMI	non ST-segment-elevation-myocardial infarction
NYHA	New York Heart Association = Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz
PA	Plauearea = Plauefläche
PD	Plauediameter
PEPCAD	Studie: Paclitaxel Eluting PTCA Catheter in Coronary Artery Disease
PET	Positronen-Emissionstomographie
PREVENT	Studie: Proliferaion Reduction with Vascular Energy Trial
prox.	Proximal
PCI	Perkutane koronare Intervention
PLATO	A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PTCA	Perkutane Transluminale Ballonangioplastie
QCA	Qualitative Koronarangiographie
RAVEL	Randomized Study with the Sirolimus-eluting Velocity Ballon-expandable Stent
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
Ref.	Referenz
RENO	Multicenter-Studie: Radiation in Europe With Novoste
RI	Remodelling-Index
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SCRIPPS	Studie: Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting
SPECT	Single-Photonen-Emissionscomputertomographie
START	Multicenter-Studie: Stents And Radiation Therapy
STEMI	ST-segment-elevation-myocardial infarction
STRESS	Stent Restenosis Study
SVG WRIST	Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial for Saphenous Wein Grafts
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

TLR	Target lesion revascularisation
tPA	Tissue-Plasminogenaktivator
TVR	Target vessel revascularisation
V. a.	Verdacht auf
VA	Vesselarea = Gefäßfläche
VD	Vesseldiameter = Gefäßdiameter
WRIST	Studie: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Erklärung

Ich, Ines Veit, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die intrakoronare Brachytherapie – unter Einbeziehung des intravaskulären Ultraschalls – in der kardiologischen Routine: Eine klinische Sechs-Monats-Verlaufsbeobachtung“ 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.

Berlin, 15. Februar 2011

Unterschrift

Danksagung

Hiermit möchte ich allen Personen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben, herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Schultheiss für die Überlassung des Themas.

Dem Herzkatheterlabor der Kardiologie der Charité, CBF, für die Bereitstellung der Ultraschallfilme.

Herrn Dr. Sebastian Spencker für die Einarbeitung in das Thema, seine fachliche Hilfeleistung und seine geduldige Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Pauschinger für seine anhaltende Betreuungsbereitschaft sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit und konstruktive Kritik.