

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel

**Ultrasonographisch gesteuerte
perkutane transluminale Koronarangioplastie
von Restenosen und chronischen Verschlüssen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Torsten Beck

**aus
Kirchheim/Teck**

2002

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K. R. Karsch
2. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Both

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Methodik	4
2.1	Patientenkollektiv.....	4
2.2	Untersuchungsmethoden.....	6
2.2.1	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)	6
2.2.2	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	7
2.3	Ein Jahres Follow-up	10
2.3.1	Kontrollangiographie.....	10
2.3.2	Erhebung der klinischen Parameter	11
2.4	Analysen.....	11
2.4.1	Quantitative Koronaranalyse (QCA)	11
2.4.2	Quantitative IVUS Analyse	13
2.4.3	Qualitative morphologische Merkmale.....	14
2.5	Definitionen.....	16
2.6	Intra- und Interobservervariabilität	17
2.7	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Restenosen	19
3.1.1	Klassifikation der Läsionen.....	19
3.1.2	Prozedurale PTCA Parameter	19
3.1.3	Angiographische und klinische Komplikationen.....	20
3.1.4	Quantitative Koronaranalyse	21
3.1.5	Quantitative IVUS Analyse	21
3.1.6	Ein Jahres Follow-up	21
3.2	Chronische Totalverschlüsse.....	30
3.2.1	Klassifikation der Läsionen.....	30
3.2.2	Prozedurale PTCA Parameter	30

II

3.2.3	Angiographische und klinische Komplikationen.....	30
3.2.4	Quantitative Koronaranalyse	32
3.2.5	Quantitative IVUS Analyse	32
3.2.6	Ein Jahres Follow-up	33
3.3	Intra- und Interobservervariabilität	42
4	Diskussion	43
4.1	Interventionelle Methoden	43
4.2	Restenosen	47
4.3	Chronische Verschlüsse	50
4.4	Schlussfolgerungen	54
4.5	Limitationen	56
4.6	Klinische Implikationen	57
5	Zusammenfassung	58
6	Anhang.....	60
7	Literatur.....	62
8	Danksagung.....	77
9	Lebenslauf	78

1 Einleitung

Der Berliner Chirurg und spätere Nobelpreisträger für Medizin W. Forßmann führte 1929 im Selbstversuch das Verfahren zur Herzkatheterisierung und 1931 die Angiokardiographie durch (35). 1977 führte dann A. Grüntzig (48) die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) als therapeutisches Instrument zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung ein. Eine zunehmende Verbesserung des Verfahrens führte zu größer werdender Routine der Anwender (40) und steter technischer Weiterentwicklung der Dilatationssysteme (6, 12, 66, 130, 139), so daß nun primäre Erfolgsraten von über 95% bei gleichzeitiger Senkung der akuten Komplikationsrate auf 2% (24, 44, 53, 116) erreicht wurden. Trotz dieser Erfolge mußte bisher bei nativen Läsionen das Auftreten der Restenose in bis zu 50% der Fälle als entscheidende Limitation für den Langzeiterfolg dieser Therapiemethode angesehen werden (11, 42, 43, 60, 67).

Aktuelle Studien zeigen jedoch, daß die Restenoserate bei nativen Läsionen sehr erfolgreich gesenkt werden konnte. Durch den Einsatz intrakoronarer Stents traten Rezidive nur noch mit einer Häufigkeit von 22%-32% auf (39, 124, 125). Die Auswahl eines großen Dilatationsballons unter Berücksichtigung einer vorausgegangenen Untersuchung mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) konnte die Restenoserate auf 19%-21% senken (51, 123, 132). Bei dieser sogenannten IVUS gesteuerten PTCA ist es möglich die Ballongröße anhand der Gefäßdiameter im Ultraschallbild festzulegen (51, 123, 132).

Bei der Betrachtung des Langzeiterfolges von dilatierten Rezidivläsionen konnte die Rate des zweiten Rezidivs bisher nur von 35%-45% auf 29% gesenkt werden. In diesem Fall kann die konventionelle PTCA oder die Verwendung eines Stents die Häufigkeit des zweiten Rezidivs nicht entscheidend senken (22, 26, 110, 136).

Chronische Verschlüsse galten lange als relative Kontraindikation einer Intervention, da primärer Erfolg und Langzeiterfolg sehr schlecht waren (87,

109, 128, 129). So ließ sich der chronische Verschuß häufig nicht mit einem Führungsdraht passieren oder es trat frühzeitig eine Reokklusion auf. Es konnte dann jedoch nachgewiesen werden, daß die PTCA bei chronischen Verschlüssen die Myokardkontraktilität verbessert (10, 29, 145) und die Notwendigkeit der Bypasschirurgie verringert (64, 118, 133, 145). Die Restenoserate lag jedoch weiterhin bei bis zu 70% (95, 133). Verfahren wie die Laserangioplastie (13, 15, 54, 101, 146) und die Atherektomie (19, 77) konnten keine besseren Ergebnisse erzielen und stellen heute nur noch eine spezielle Indikation dar. Durch das Implantieren eines Stent ließ sich die Restenoserate bei chronischen Verschlüssen auf 28-32% senken (93, 102, 113, 134). Es stellt sich also die Frage, ob sich die Restenoserate bei Rezidivläsionen und chronischen Verschlüssen auch durch eine ultrasonographisch gesteuerte PTCA im Vergleich zur konventionellen PTCA senken läßt.

Die konventionelle PTCA wird mittels der Koronarangiographie gesteuert. Da die Koronarangiographie jedoch nur die Silhouette der Flüssigkeitssäule in dem Gefäß darzustellen vermag und nicht die Gefäßwand, läßt sich nun nicht sagen, ob das Gefäß groß und stark wandverändert, oder klein und nur wenig wandverändert ist (148). Ist das Gefäß diffus arteriosklerotisch wandverändert bzw. der Plaque exzentrisch, kann es auch zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Gefäßes kommen. Dieses sog. remodeling kann zu einer falschen Einschätzung der Gefäßdimensionen führen und somit zu einer systematischen Unterschätzung des Erkrankungsgrades (3, 49, 81). Die genannten Umstände lassen auch klar werden, daß die Angiographie keine Informationen über die Plaquelokalisation in der Gefäßwand bzw. die Plaquekomposition liefern kann.

In Gegensatz zur oben beschriebenen Koronarangiographie liefert der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) in-vivo tomographische Echtzeitbilder der Koronararterien. Es besteht dadurch die Möglichkeit über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich Lumen und Gesamtgefäß über 360° innerhalb des gesamten, für den Katheter passierbaren Bereichs abzubilden. Hierbei können

Wanddicke, sowie Ausdehnung und Morphologie von arteriosklerotischen Plaques beurteilt werden. Die Genauigkeit des IVUS hinsichtlich der quantitativen Parameter wurde in histologischen Studien nachgewiesen. So finden sich bezüglich Lumenfläche, Lumendiameter, Plaquedicke und Wanddicke eine gute Korrelation (78, 98, 106). Auch wurde in in-vitro Studien die Beurteilbarkeit von Plaquezusammensetzung und Plaquemorphologie durch den IVUS untersucht. Es ergaben sich für unterschiedliche plaquebildende Gewebetypen unterschiedliche Ultraschallbilder (70, 72, 78, 98, 106). So erscheinen Lipidablagerungen echoarm, fibromuskuläre und fibröse Läsionen besitzen eine mittlere Echogenität und Kalk stellt sich echoreich mit dorsaler Schallauslöschung dar. Für die ultrasonographische Steuerung der PTCA sind jedoch primär die quantitativen Gefäßparameter von Bedeutung.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluation der ultraschallgesteuerten PTCA von Restenosen und chronischen Totalverschlüssen. Hierbei soll insbesondere eruiert werden, ob die Auswahl der Ballongröße nach ultrasonographischen Kriterien zu einem postinterventionell größeren Lumen und im Langzeitverlauf zu einer Senkung der Rezidivrate führt.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Bei der am 3. Januar 1995 in der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Tübingen begonnenen Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, jedoch prospektiv angelegte Untersuchung. Der Rekrutierungszeitraum der Patienten erstreckt sich bis Dezember 1997. In diesem Zeitraum wurden 499 Patienten aufgrund einer hämodynamisch wirksamen Stenose von über 70% einer ultraschall gesteuerten PTCA zugeführt. Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren Rezidivläsionen und chronische Totalverschlüsse.

Eine Rezidivstenose ist eine Restenosierung im Bereich des vormaligen Dilatationsareals von $\geq 50\%$ (50), welche innerhalb von 6 Monaten entstanden ist. Die Identifikation der gleichen Stelle erfolgte angiographisch.

Ein chronischer Totalverschluß ist die über mindestens 3 Monate bestehende totale Okklusion einer Koronararterie mit keinem nachweisbaren antegraden Fluß (TIMI 0) (138).

Analog zu oben genannten Definitionen hatten 58 Patienten mit 60 Läsionen eine Restenose und erfüllten somit die Einschlusskriterien der Studie. Es ergab sich eine geschlechtsspezifische Verteilung von 47 Männern (81%) und 11 Frauen (19%). Das mittlere Lebensalter lag bei 62 ± 9 Jahren und bewegte sich von 40 bis 78 Jahren. Vor der Behandlung hatten 49 Patienten (84%) eine stabile und 9 Patienten (16%) eine instabile Angina pectoris. Das Ischämie- bzw. Zielgefäß war in 18 Fällen (30%) die rechte Koronararterie (RCA), in 4 Fällen (7%) der Ramus circumflexus (RCX) und in 38 Fällen (63%) der Ramus interventricularis anterior (RIVA).

Bei 61 Patienten mit 61 Läsionen lag ein chronischer Verschluß vor. Die geschlechtsspezifische Verteilung lag bei 51 Männern (84%) und 10 Frauen (16%). Für das mittlere Lebensalter errechneten sich 60 ± 9 Jahre mit einer Spanne von 37 bis 81 Jahren. Präinterventionell hatten 51 Patienten (84%) eine stabile und 10 Patienten (16%) eine instabile Angina pectoris. Die

Gefäßverteilung ergab 34 RCA (56%), 4 RCX (7%) und 23 RIVA (37%) Läsionen.

In den Tabellen 1 + 2 sind die demographischen Parameter zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Parameter der Patienten mit Rezidivstenose.

Demographische Parameter	
Patienten	n=58
Alter (Jahre)	62±9
Männlich/Weiblich	47/11 (81%/19%)
Eingefäßerkkrankung	32 (55%)
Mehrfgefäßerkkrankung	26 (45%)
Myokardinfarkt in der Anamnese	24 (41%)
Vorderwandinfarkt	16 (28%)
Hinterwandinfarkt	10 (17%)
ACVB OP in der Anamnese	1 (2%)
PTCA in der Anamnese	58 (100%)
Risikofaktoren	
Nikotinabusus	26 (45%)
Diabetes mellitus	9 (16%)
Hyperlipidämie	42 (72%)
Arterielle Hypertonie	35 (60%)
Familiäre Disposition	12 (21%)

ACVB = Aorto – coronarer – Venenbypass, PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

Tabelle 2: Demographische Parameter der Patienten mit chronischem Totalverschuß.

Demographische Parameter	
Patienten	n=61
Alter (Jahre)	60±9
Männlich/Weiblich	51/10 (84%/16%)
Eingefäßerkkrankung	25 (41%)
Mehrgefäßerkkrankung	36 (59%)
Myokardinfarkt in der Anamnese	44 (72%)
Vorderwandinfarkt	21 (34%)
Hinterwandinfarkt	29 (48%)
ACVB OP in der Anamnese	2 (3%)
PTCA in der Anamnese*	9 (14%)
Risikofaktoren	
Nikotinabusus	30 (49%)
Diabetes mellitus	13 (21%)
Hyperlipidämie	41 (67%)
Arterielle Hypertonie	32 (52%)
Familiäre Disposition	10 (16%)

ACVB = Aorto – coronarer – Venenbypass, PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie, * keine Rezidivläsion

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Alle Eingriffe erfolgten transfemorale in Lokalanästhesie nach der Methode von Judkins (65). Es wurde zunächst die A. femoralis mittels perkutaner Seldinger-Technik punktiert. Anschließend wurde durch die liegende Punktionsnadel ein röntgendichter und insbesondere an der Spitze flexibler Metalldraht in das Gefäß eingeführt. Die scharfe Nadel wurde entfernt und eine flexible 8F-

Kunststoffschleuse mit einem blutdichten Ventil in die Punktionsstelle eingebracht, durch welche ein Führungsdraht bis in die Aorta descendens vorgeschoben wurde. Daraufhin konnte der Führungskatheter eingebracht und der Führungsdraht zurückgezogen werden. Der Führungskatheter wurde an eine Hahnenbank mit Saug- und Injektionsspritze angeschlossen, so daß Blut aspiriert, mit physiologischer NaCl-Lösung gespült und 10.000 I. U. Heparin verabreicht werden konnten. Nach diesen Vorbereitungen konnte der Katheter vorgeschoben und ein Koronarostium intubiert werden. Die darauffolgende manuelle Injektion von Kontrastmittel vor der PTCA wurde durch eine biplane Koronarangiographie (DCJ, Philips Inc.) dargestellt und auf 35mm-Film oder CD-Rom aufgezeichnet, so daß die Auswertung später off-line erfolgen konnte (59). Simultan wurden Blutdruck und Elektrokardiogramm erfasst. Die Stenose wurde nun in optimaler Projektion, d. h. in der höchstgradigsten Ausprägung eingestellt. Dann wurde ein 0.014 Inch Führungsdraht in der Gefäßperipherie bzw. distal der Stenose plziert, mit dessen Hilfe sowohl die PTCA als auch die IVUS Untersuchung vor und nach der Intervention erfolgen konnte. Nach der Darstellung der Stenose wurde die PTCA vorbereitet. Im Anschluß an die Ballonauswahl, die durch den Untersucher anhand des in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Algorithmus erfolgte, wurde die druckkontrollierte Dilatation durchgeführt.

2.2.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Für die IVUS Untersuchung vor und nach der PTCA wurde die Hochfrequenzsonde MicroRail™ (CVIS/Sunnyval) verwendet, welche in Verbindung mit der Bildeinheit Wing Med Diagnostics betrieben wurde.

Der aus zwei Komponenten bestehende Ultraschallkatheter setzt sich aus einer inneren Antriebswelle, an deren Spitze sich der Ultraschallkristall in einem akustischen Gehäuse befindet und einem mit NaCl-Lösung gefüllten äußeren Hüllkatheter des Kalibers 3.2F zusammen. Die laterale und axiale Auflösung des Systems beträgt nach Herstellerangaben 0.2mm bzw. 0.07mm. Der optimale Fokus liegt bei 1.8mm.

Ein Spiegel, der von einem externen Motor mit 1800 Umdrehungen pro Minute angetrieben wird, steht in 45° zum Zentralstrahl und reflektiert das ausgesendete Ultraschallsignal so, daß Echtzeitbilder des Gefäßquerschnitts mit 30 Einzelbildern pro Sekunde entstehen. Bei den Einzelbildern handelt es sich um 360° Querschnittsbilder der umliegenden Strukturen.

Nun wurde der Ultraschallkatheter durch die Schleuse über den in der Koronararterie liegenden Führungsdraht in das Gefäßsystem eingebracht. Nachdem mehrfach mit NaCl gespült worden war, wurden die Motoreinheit angeschlossen, die Bildeinheit angeschaltet und beim Vorschub des IVUS Katheters in die Gefäßperipherie fortlaufend Bilder der Koronararterie gewonnen. Die Position des IVUS-Katheters war auf dem Angiographiebild des Durchleuchtungsschirms zu sehen. Es war also möglich, die Bilder des Ultraschallkopfes einer bestimmten Position im Angiogramm zuzuordnen, so daß ein direkter visueller Vergleich beider Bilder stattfinden konnte. War der IVUS Katheter distal der Stenose angelangt, wurde 0,1 mg Nitroglycerin i. a. appliziert. Danach wurde der Rückzug des IVUS Katheters durchgeführt. Die Kontinuität der Ultraschalluntersuchung eines Gefäßabschnittes wurde dadurch gewährleistet, daß der Katheter von mindestens ca. 1 cm distal der Läsion bis in den proximalen Bereich des Zielgefäßes langsam manuell oder automatisch zurückgezogen wurde. Alle Bilder wurden zur on-line und off-line Auswertung auf S-VHS Kassetten aufgenommen.

Anhand der präinterventionellen IVUS Untersuchung wurde nun der Ballondurchmesser ermittelt. Hierbei wurde im ultrasonographischen Bild intrastenotischen in 2, möglichst orthogonal zueinander stehenden Ebenen der, Gefäßdiameter gemessen (siehe Abb. 1).

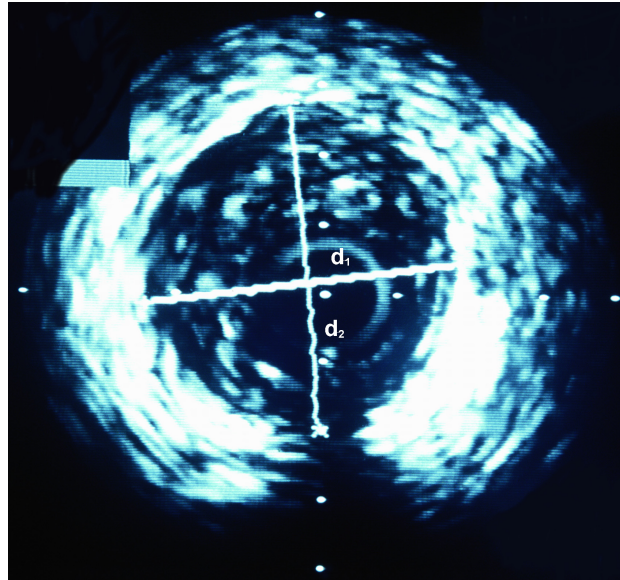


Abb. 1: Gefäßdiameter d_1 und d_2

Nach der Messung der beiden Diameter wurde folgender Algorithmus hinsichtlich des Ballondurchmessers angewendet: $\text{Ballondurchmesser} = (d_1 + d_2) / 2$. Durch dieses Verfahren sollte erreicht werden, daß ein Verhältnis von Ballondurchmesser zu Gefäßdurchmesser von 1 besteht. War dies aufgrund von Grenzgrößen nicht exakt möglich, wurde unter Berücksichtigung des prä- und poststenotischen Gefäßdurchmessers ein Mittelwert gebildet.

Über den liegenden Führungsdraht wurde nun der Dilatationskatheter unter angiographischer Sicht in die Stenose eingeführt und nach dessen Plazierung im Stenoseareal mit der druckkontrollierten Entfaltung begonnen. Jede Dilatation wurde angiographisch kontrolliert und dokumentiert. War das Ergebnis insuffizient, so erfolgte eine weitere Dilatation mit längerer Inflationsdauer, höherem Inflationsdruck oder gegebenenfalls einem anderen Ballon. Nach einem angiographisch zufriedenstellenden Ergebnis erfolgte die intrakoronare Applikation von Nitroglycerin und die von distal der Läsion begonnene Kontrolle des Zielgebietes mit dem Ultraschallkatheter. Die zweite, postinterventionelle IVUS Kontrolle diente zur Erhärtung oder Infragestellung des angiographischen Dilatationsergebnisses und war somit entscheidend für Erfolg oder Mißerfolg der Dilatation. Eine Intervention wurde als erfolgreich angesehen, wenn angiographisch eine Residualstenose von $\leq 20\%$ vorlag.

2.3 Ein Jahres Follow-up

Alle Patienten dieser Studie wurden vor Ablauf eines Jahres nach der Intervention angeschrieben und zu einer Kontrollkatheteruntersuchung einbestellt. Patienten, welche vor diesem Zeitraum wieder symptomatisch waren und die Indikation zur Rekoronarangiographie bestand, wurden zu diesem Zeitpunkt erfasst. So konnte von allen Patienten ein klinisches Follow-up und von ca. 2/3 ein angiographisches Follow-up erstellt werden.

Der klinische Status der Patienten mit Restenose konnte nach durchschnittlich 12 Monaten von allen 58 Patienten (100%) erhoben werden, Spanne des Beobachtungszeitraums waren 3 bis 14 Monate. Darüber hinaus war es möglich von 36 Patienten (62%) ein angiographisches Follow-up zu erhalten. Bei den Patienten mit chronischem Totalverschuß konnte das klinische Follow-up nach durchschnittlich 12 Monaten mit einer Spanne von 2 bis 14 Monaten von 60 Patienten (98%) erhoben werden (1 Patient unbekannt verzogen). Das angiographische Follow-up wurde bei 37 Patienten (63%) erfasst. Die relativ niedrige angiographische Follow-up Rate läßt sich dadurch erklären, daß Patienten ohne kardiale Symptomatik nicht bereit waren sich einer Kontrollkatheteruntersuchung zu unterziehen.

2.3.1 Kontrollangiographie

Bei der Kontrollangiographie wurde das dilatierte Areal nur dann nochmals mit dem intravaskulären Ultraschall untersucht, wenn erneut eine Intervention nötig war bzw. zur Diskussion stand. Zur besseren Reproduktion und geringeren Fehlerabweichung der Ergebnisse wurde darauf geachtet, die Kontrollangiographie in der gleichen Projektion, wie die PTCA aufzunehmen. Die Angiographien wurden in der beschriebenen Weise zur Archivierung und späteren off-line Auswertung dokumentiert. Wies das Gefäß wieder eine Läsion auf, so wurde in eine zweite Restenose, eine Reokklusion oder eine de novo Stenose unterschieden. Alle Läsionen wurden bei gegebener Indikation dilatiert.

2.3.2 Erhebung der klinischen Parameter

Zur Erhebung der klinischen Daten wurden die Patienten bei ihrer Wiedervorstellung zur stationären Aufnahme nochmals umfassend internistisch untersucht. Um genau auf die Studienaspekte einzugehen, wurde mit den Patienten eine genaue kardiologische Anamnese erhoben. Die Anamnese diente der Erfassung des postinterventionellen Zeitraums im Bezug auf klinische Ereignisse, Medikation und sonstige gesundheitliche Umstände.

Erschien ein Patient z. B. aus Gründen mangelnder Compliance nicht zur Kontrollangiographie, so wurde diese Anamnese entweder mit dem Patienten telefonisch erörtert, ihm ein Anamnesebogen zugeschickt oder aber der Anamnesebogen mit Hilfe des behandelnden Hausarztes ausgefüllt.

Ist ein klinisches Ereignis im postinterventionellen Beobachtungszeitraum angegeben worden, wurde überprüft, ob dieses mit dem bei der Behandlung identifizierten Zielgefäß in Zusammenhang steht. So wurde bei einem geschilderten Myokardinfarkt anhand der EKG Auswertung das infarzierte Gebiet bestimmt und mit dem Interventionsfilm bzw. der Kontrollangiographie verglichen. Dadurch war eine Unterteilung in das Zielgefäß betreffend oder nicht das Zielgefäß betreffend möglich. Bei einem im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten wurde zwischen kardialer und nicht kardialer Todesursache unterschieden.

2.4 Analysen

2.4.1 Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Die bei der Intervention und später im angiographischen Follow-up aufgezeichneten Angiographiefilme wurden off-line an einer SUN Workstation mit der QANSAD Analysesoftware (ARRI, München) ausgewertet. Dieses computerbasierte Analyseverfahren ist von Fleck et al. entwickelt und validiert worden (32, 143).

Die QCA des Ziegebiets wurde vor der Intervention, abschließend postinterventionell und im angiographischen Follow-up durchgeführt. Die Angiographiebilder wurden im enddiastolischen Zustand, bei bester Projektion, d. h. bei möglichst geringer projektionsbedingter Verkürzung des Zielgebietes, geringer Überlagerung und guter Bildqualität ausgewertet. Die Auswertung erfolgte monoplan an der Stelle der höchsten Stenosierung, wobei die ausgewählten Bilder entweder von dem 35mm Angiographiefilm in den Computer digitalisiert oder direkt von der CD-Rom eingelesen wurden. Der Ablauf der Gefäßerkennung und der Auswertung war durch die QANSAD Software in einer interaktiven Auswahl vorgegeben (9).

Um die bei der Kalibrierung üblichen Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurde auf Korrekturmechanismen zurückgegriffen. So mußte die bei der Bildaufnahme entstandene Verzerrung (Pincushion-Distorsion) ausgeglichen werden. Diese je nach Bildregion verschieden große Verzerrung konnte durch den Computer anhand eines Testgitters der verwendeten Röntgenanlage ausgeglichen werden.

Die Kanten des kontrastmittelgefüllten Katheters wurden durch einen Kantendetektionsalgorithmus der QANSAD Software automatisch detektiert, über einen längeren Katheterabschnitt gemittelt und dann durch den bekannten Katheterdurchmesser zu der Gefäßdimension in Beziehung gebracht. Durch diese Kalibrierung am Katheter ließ sich die genaue Gefäßdimension sicher und real ermitteln.

Minimaler Lumendurchmesser (MLD) und minimale Lumenquerschnittsfläche (MLA) wurden an der im Angiogramm in verschiedenen Projektionen am engsten erscheinenden Stelle der Stenose, dem „worst look“ ermittelt. Referenzdurchmesser und der auf den Referenzdurchmesser bezogene prozentuale Stenosegrad der Läsion wurden als Mittelwert des Lumendurchmessers im nativen prä- und poststenotischen Bereich bestimmt. Bei dem Referenzdurchmesser oder „Normaldurchmesser“ handelt es sich um den Durchmesser eines nicht stenosiert und gesund erscheinenden Gefäßabschnitts. Oft wurde wegen der asymmetrischen Lage und polymorphen

Begrenzung des Gefäßes der Mittelwert des prä- und poststenotischen Durchmessers als Referenzdurchmesser definiert.

2.4.2 Quantitative IVUS Analyse

Die quantitative Messung beruhte auf der Dreischichtung der Arterienwand im IVUS Bild. Diese Dreischichtung entsteht durch den Kontrast, der durch Reflexionen der Lamina elastica interna bzw. externa und der echoarmen Media hervorgerufen wird (31, 66, 80). Arterien vom muskulären Typ zeigen eine helle Innenschicht, welche durch eine Kombination von Intima und Lamina elastica externa, der alleinig sichtbaren Schicht im Ultraschall, hervorgerufen wird. Das helle Signal entsteht durch Reflexionen der Lamina elastica interna und nicht durch die Flüssigkeits/Gewebsgrenze (88).

Betrachtet man den Blutfluß des Gefäßes im Ultraschallbild, so stellt dieser sich nicht homogen schwarz, sondern als „Flimmern“ dar, welches durch Erythrozyten hervorgerufen wird, die beim Passieren der Bildebene den Ultraschallstrahl streuen. Durch das „Flimmern“ läßt sich auch das schwache Signal der Intima erkennen. Der Führungskatheter läßt sich innerhalb dieses „Flimmerns“ sicher durch seine helle Reflexion und deren distale Abschattung erkennen.

Die muskelfaserreiche Media ist hypodens, sehr echoarm und erscheint somit als charakteristisches dunkles Band. Weiter außen dann die Adventitia, die sich durch kollagen- und elastinhaltiges Material hell darstellt. Sie ist nur schwer oder gar nicht vom periadventitiellen Gewebe differenzierbar. Die Grenze beider Strukturen markiert die Membrana elastica externa. Durch die sehr echogene Darstellung der Adventitia verschmilzt die Membrana elastica externa aber mit dieser.

Bei der IVUS Datenerhebung wurden folgende quantitative Parameter erfaßt. Der maximale Lumendiameter stellt die durch den Gefäßmittelpunkt verlaufende Verbindungslinie der am weitesten voneinander entfernten Intima/Lumen Grenzen dar. Der minimale Lumerdiameter steht orthogonal

dazu. Analog zum Lumendiameter wird mittels der Media/Adventitia Grenze der Gefäßdiameter bestimmt. Die Lumenfläche ist die Gesamtfläche innerhalb der Innenkante des echoreichen Intimasignals. Die Gesamtgefäßfläche ist planimetrisch die gesamte Fläche innerhalb der Adventitia-Media Grenze (40, 81, 137).

2.4.3 Qualitative morphologische Merkmale

Klassifikation der Läsionen:

Die Einteilung der präinterventionellen Stenosenmorphologie erfolgte gemäß der Klassifikation des American College of Cardiology / American Heart Association Task Force (115) nach der Modifikation von Ellis et al. (27) in Typ-A, Typ-B1, Typ-B2 und Typ-C.

Einteilung der Koronarperfusion:

Die Kriterien der TIMI-Studie (138), nach denen sich angiographisch die Perfusion des Ischämiegefäßes beurteilen läßt, sind unten angeführt.

TIMI 0 (keine Perfusion)	es ist kein Fluß über das Stenoseareal hinaus nachweisbar
TIMI 1 (minimale Perfusion)	nur wenig Kontrastmittel passiert das Stenoseareal, distal kann das Gefäß nicht vollständig angefüllt werden
TIMI 2 (partielle Perfusion)	vollständige, aber verzögerte Gefäßfüllung distal der Stenose
TIMI 3 (vollständige Perfusion)	vollständige, unverzögerte Gefäßfüllung.

Dissektionen:

Eine Dissektion im Ultraschall wurde definiert, wenn ein Plaqueeinriß bis in die Media reicht und der Dissektionskanal mehr als 20° der Gefäßzirkumferenz beträgt, sowie ein erkennbares Neolumen mit Fluß zwischen Plaque und Gefäßwand vorhanden war (5).

Angiographisch wurden die Dissektionen gemäß Hermans et al. definiert (58) in:

- Typ A: diskrete intraluminale Aufhellung bei Kontrastmittelinjektion, keine oder nur geringe Flußauffälligkeit
- Typ B: deutliche parallele Aufhellung oder Doppellumen bei Kontrastmittelinjektion, keine oder geringe Flußauffälligkeit
- Typ C: extraluminale Kontrastmittelansammlung, die nicht ausgewaschen wird
- Typ D: spiralförmiger intraluminaler Füllungsdefekt
- Typ E: neu entstandener, umschriebener intraluminaler Füllungsdefekt
- Typ F: alle non A-E Typen, die den Koronarfluß beeinträchtigen oder zum Verschuß führen, Verschuß = Typ F.

Koronarthromben:

Die Persistenz von Kontrastmittel im Lumen und ein sichtbarer Füllungsdefekt bzw. Hypodensität in mehreren Projektionen sind angiographische Kriterien für intraluminale Thromben (76, 96).

Koronarspasmen:

Per Definitionem handelt es sich um einen Koronarspasmus, wenn eine progressive Lumenreduktion oder Abnahme der antegraden Koronarperfusion bei fehlenden Anhaltspunkten für intraluminale Thromben oder ausgedehnte Dissektionen mit adäquater Nitratsensitivität vorliegt (5).

Akutokklusion:

Eine Akutokklusion wurde als plötzlicher Verschuß eines Koronarsegments mit gleichzeitiger sistierender Koronarperfusion, also einer TIMI 0 Situation (138), definiert. Es wurde weiterhin in Verschlüsse innerhalb und Verschlüsse außerhalb des Katheterlabors unterschieden. Verschlüsse innerhalb des Katheterlabors waren Reokklusionen bei Stenosepassage, bei Dilatationsversuchen oder kurz unmittelbar nach primär erfolgreicher Dilatation. Als

Verschlüsse außerhalb des Katheterlabors waren Reokklusionen während der weiteren stationären Hospitalisierungsphase definiert.

2.5 Definitionen

Erfolgskriterien einer PTCA

Die erfolgreiche PTCA wurde angiographisch und mit Hilfe des IVUS objektiviert. Das angiographische Kriterium für den Erfolg ist hierbei die aufgrund quantitativer Parameter visuell eingeschätzte Residualstenose von $\leq 20\%$. Im IVUS mussten ein Lumenflächengewinn von 30% oder eine durch eine Dissektion geschaffene TIMI 3 Situation, die länger als 20 Minuten persistierte, bestehen (40, 103, 107, 140).

Klinische Endpunkte

Myokardinfarkt, Re-PTCA, ACVB OP und Tod wurden als klinische Ereignisse definiert.

Restenose

Eine Restenose wurde gemäß der NHLBI Kriterien als Wiederstenosierung im angiographischen Follow-up mit einem $\geq 50\%$ Stenosegrad definiert (60).

Initialer Lumengewinn

Bezeichnet den Lumengewinn von prä PTCA zu post PTCA (33).

Später Verlust

Bezeichnet den Lumenverlust von post PTCA zum Follow-up (33).

Nettogewinn

Bezeichnet den Lumengewinn von prä PTCA zum Follow-up (33).

2.6 Intra- und Interobservervariabilität

Die Intra- und Interobservervariabilität sind als Abweichung der Messwerte, d. h. Meßwertfehler beim wiederholten Auswerten der gleichen Stenose durch den gleichen Auswerter (intra-), bzw. durch mehrere Auswerter (inter-) definiert. Zur Bestimmung dieser Variabilitäten wurden nach 3 Monaten 20 zufällig ausgesuchte Patienten zur erneuten QCA durch denselben oder durch einen anderen Auswerter analysiert. Analog wurde hinsichtlich der Analysen der Ultraschallbilder verfahren.

2.7 Datenerfassung und statistische Auswertung

Zunächst wurden alle erhobenen Daten zur Auswertung und Archivierung in eine Datenbank unter dBase 5.0 erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte durch die Statistiksoftware SAS 6.04.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben, die kategorischen Variablen als Häufigkeiten.

Komplikationen wurden als Gesamthäufigkeit und als Häufigkeit im Bezug auf das Zielgefäß erfasst.

Bei Patienten ohne klinischen Endpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraums, ging das Datum der Kontrolluntersuchung in die Auswertung ein. Mittels der Kaplan-Meier-Kurve wird das ereignisfreie Intervall dargestellt (siehe Tabelle 14 und 15).

Aus den Einzelergebnissen wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen für alle Gruppen berechnet. Alle Variablen wurden mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests auf angenäherte Normalverteilung überprüft. Bei abhängigen, normalverteilten Variablen kam der gepaarte t-Test, andernfalls der Wilcoxon-matched-pairs-signed-rank-Test zur Anwendung. Zur Erfassung

der Intra- und Interobservervariabilität wurde mittels der linearen Regressionsanalyse eine Regressionsgerade und der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (r) berechnet (117). Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Es wurde immer zweiseitig getestet.

3 Ergebnisse

Zum besseren Verständnis werden Rezidivläsionen und chronische Totalverschlüsse getrennt dargestellt.

3.1 Restenosen

3.1.1 Klassifikation der Läsionen

Bei n=60 Rezidivläsionen ergab die morphologische Beurteilung der auf den Angiographiefilmen dargestellten Zielgefäße folgende Verteilung:

Typ A Läsionen konnten nicht identifiziert werden. Als Typ B1 Läsion stellten sich 16 (27%), als Typ B2 Läsion 40 (67%) und als Typ C Läsion 4 (6%) Stenosen dar.

3.1.2 Prozedurale PTCA Parameter

Patienten mit Rezidivstenose mußten durchschnittlich $1,6 \pm 1$ mal dilatiert werden. Vor der abschließenden IVUS Kontrolle mußte in 15 Fällen nachdilatiert werden, nach der IVUS Kontrolle wurden 9 Patienten nochmals dilatiert.

Die durchschnittliche Dilatationszeit betrug dabei 130 ± 57 s, mit einer Spanne von 15 - 300 s, die durchschnittlich erreichten Inflationsdrücke lagen bei 8 ± 2 atm, Spanne 4 - 13atm, wobei die durchschnittlichen Ballondiameter bei $3,9 \pm 0,5$ mm, Spanne 2 - 5mm, lagen. Für die normierten Ballondiameter ergaben sich $3,9 \pm 0,6$ mm, bei einer Spanne von 1,9 - 5mm.

Das Verhältnis von Ballondiameter zu Gefäßdiameter betrug $0,82 \pm 0,13$, das von Ballondiameter zu Referenzdiameter in der QCA lag bei $1,46 \pm 0,21$. Verwendet man nun durch zur Hilfe nahme der Compliance-Kurven, welche das Verhältnis von Ballondurchmesser zu Inflationsdruck angeben, normierte Ballondiameter statt der reinen Ballondiameter, so ergaben sich für das

Verhältnis normierte Ballondiameter zu Gefäßdiameter $0,83 \pm 0,14$ und für normierte Ballondiameter zu Referenzdiameter $1,47 \pm 0,22$.

3.1.3 Angiographische und klinische Komplikationen

Insgesamt wurden angiographisch 32 Dissektionen (53%) identifiziert, deren Verteilung nach der Definition von Hermans et al. erfasst wurde. Dies ergab 1 Typ A (3%), 12 Typ B (38%), 16 Typ C (50%) und 3 Typ D Dissektionen (9%).

Fünf Patienten (9%) mussten unmittelbar nach der PTCA mit einem Stent versorgt werden, da sich postinterventionell ausgedehnte langstreckige Dissektionen im Dilatationsareal nachweisen ließen, welche einen akzeptablen antegraden Fluß verhinderten. Der weitere Verlauf bei diesen Patienten war dann komplikationslos.

Bei einem Patienten (2%) kam es aufgrund einer ausgedehnten Dissektion zu einer erheblichen Reduktion des antegraden Flußes (TIMI 1), was zu starken pektanginösen Beschwerden und im EKG zu infarkttypischen Veränderungen führte. Aufgrund des starken Gefäßkinkings vor der Dissektion schlug das Plazieren eines Stents fehl. Der Patient wurde daraufhin vom Herzkatheterlabor direkt einer notfallchirurgischen ACVB-OP zugeführt.

Bei zwei Patienten (3%) lag der dringende Verdacht auf intrakoronare Thromben vor. Aufgrund eines drohenden Gefäßverschlusses wurde einem Patienten daraufhin ein GP IIb/IIIa Antagonist (ReoPro®) verabreicht, woraufhin die intrakoronaren Füllungsdefekte vollständig regredient waren. Bei dem anderen Patienten wurde unter stationären Bedingungen eine intravenöse Heparintherapie mit 25 000 I. E. / 24 Stunden eingeleitet.

Zwei Patienten (3%) zeigten postinterventionell Hinweise auf Gefäßspasmen, welche auch zur verzögerten Darstellung peripherer Gefäßabschnitte führten.

Durch die intraarterielle Gabe von 0,1 mg Nitroglycerin waren diese jedoch vollständig regredient.

In diesem Kollektiv trat kein Todesfall auf.

3.1.4 Quantitative Koronaranalyse

Der präinterventionelle minimale Lumendiameter (MLD) betrug $0,56 \pm 0,37\text{mm}$, die gemittelte minimale Lumenfläche (MLA) $0,35 \pm 0,42\text{mm}^2$. Postinterventionell vergrößerte sich der MLD von $0,56 \pm 0,37\text{mm}$ auf $2,20 \pm 0,53\text{mm}$. Daraus ergab sich ein unmittelbarer Lumengewinn von $1,72 \pm 0,91\text{mm}$. Die minimale Lumenfläche vergrößerte sich postinterventionell auf $4,03 \pm 1,94\text{mm}^2$. Der präinterventionelle Referenzdiameter lag bei $2,76 \pm 0,41\text{mm}$, woraus sich eine durchschnittliche prozentuale Stenosierung von $79,3 \pm 14,2\%$ errechnete. Postinterventionell betrug der Referenzdiameter $2,94 \pm 0,45\text{mm}$, der prozentuale Stenosegrad verringerte sich auf $26,3 \pm 10,8\%$.

3.1.5 Quantitative IVUS Analyse

Im IVUS betrug der Lumendiameter prä PTCA $1,56 \pm 0,65\text{mm}$, nach Planimetrie ergab sich für die Lumenfläche $2,05 \pm 1,72\text{mm}^2$. Der Gefäßdiameter betrug $4,65 \pm 0,71\text{mm}$, was planimetriert $17,27 \pm 5,32\text{mm}^2$ für die Diameterfläche ergab. Der Vergleich der Werte zur postinterventionellen Situation ergab für den Lumendiameter $3,25 \pm 0,76\text{mm}$. Die Lumenfläche betrug $7,58 \pm 3,08\text{mm}^2$. Der Gefäßdiameter nahm nur wenig auf $5,11 \pm 0,86\text{mm}$ zu. Die Gefäßfläche stieg auf $19,83 \pm 5,27\text{mm}^2$.

3.1.6 Ein Jahres Follow-up

Nach 14 Monaten konnte von allen Patienten der klinische Status erhoben werden. Die Befragung ergab für 27 Patienten (47%) ein auch bei maximaler

körperlicher Belastung beschwerdefreies Leben, 14 Patienten (24%) waren auch bei mittlerer körperlicher Belastung symptomlos. Für 13 Patienten (23%) ergaben sich durch mittlere Anstrengung und für zwei Patienten (3%) durch leichte Anstrengung Beschwerden. Nur bei zwei Patienten (3%) lag wieder eine instabile Angina pectoris vor.

Zwei Patienten (3%) erlitten während dieser 14 Monate einen Myokardinfarkt, welcher durch das zuvor dilatierte Gefäß bedingt war.

Bei sieben Patienten (22%) mußte im Beobachtungszeitraum aufgrund einer erneut aufgetretenen Angina pectoris Symptomatik eine Re-Koronarangiographie mit anschließender PTCA durchgeführt werden. In vier Fällen war dies durch ein Rezidiv im Zielgefäß verursacht, bei drei Patienten mußten andere Läsionen dafür verantwortlich gemacht werden.

Ein Patient (2%) mußte wegen einer erneuten Angina pectoris Symptomatik Reangiographiert werden. Hierbei zeigte sich ein hämodynamisch wirksames Zweitrezidiv. Die daraufhin durchgeführte erfolglose PTCA führte zu einer elektiven ACVB Operation.

Ein weiterer Patient (2%) mit bekannter Mehrgefäßerkrankung und stabiler Angina pectoris wurde einer elektiven ACVB OP zugeführt, ohne daß jedoch ein Rezidiv vorlag.

Im Beobachtungszeitraum verstarb kein Patient des Kollektivs.

Quantitative Koronaranalyse

Es konnten 36 von 58 Patienten angiographisch untersucht werden, welches einer angiographischen Follow-up Rate von 62% entspricht.

Die QCA ergab für den MLD $1,88 \pm 0,85\text{mm}$, für die MLA $3,31 \pm 2,72\text{mm}^2$; der Stenosediameter lag bei $30,8 \pm 24,7\%$, die Diameterfläche bei $46,8 \pm 28,9\%$. Für die Referenzwerte ergaben sich nur geringfügig geringere Werte, so lag der

Referenzdiameter bei $2,62 \pm 0,57\text{mm}$ und die Referenzfläche bei $5,83 \pm 2,56\text{mm}^2$.

In den Tabellen 3 und 4 sind vergleichend die angiographischen Interventions- und Follow-up Parameter dargestellt.

Tabelle 3: Parameter der Quantitativen Koronaranalyse

Parameter	prä PTCA	post PTCA	Follow-up
Angiographie			
MLD (mm)	0,56 ± 0,37	2,20 ± 0,53*	1,88 ± 0,85
MLA (mm ²)	0,35 ± 0,42	4,03 ± 1,94*	3,31 ± 2,72
DS (%)	79,3 ± 14,2	26,3 ± 10,8*	30,8 ± 24,7
DA (%)	93,8 ± 8,10	44,9 ± 15,4*	46,8 ± 28,9
RD (mm)	2,76 ± 0,41	2,94 ± 0,45	2,62 ± 0,57
RA (mm ²)	6,17 ± 1,85	6,98 ± 2,13	5,83 ± 2,56
IVUS			
Lumendiameter (mm)	1,56 ± 0,65	3,25 ± 0,76	
Lumenfläche (mm ²)	2,05 ± 1,72	7,58 ± 3,08	
Gefäßdiameter (mm)	4,65 ± 0,71	5,11 ± 0,86	
Gefäßfläche (mm ²)	17,3 ± 5,32	19,8 ± 5,27	

PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, MLD = minimaler Lumendiameter, MLA = minimale Lumenfläche, DS = Diameter Stenose, DA = Diameter Fläche, RD = Referenzdiameter, RA = Referenzfläche, IVUS = intravaskulärer Ultraschall, * p<0,001 prä- vs. post PTCA

Tabelle 4: Änderungen der Lumenparameter

Parameter	MLD (mm)	Stenosegrad (%)
Initialer Gewinn	1,69 ± 0,65	54,9 ± 18,4
Später Verlust	0,60 ± 0,68	19,0 ± 16,4
Nettogewinn	1,34 ± 0,87	48,7 ± 24,6

MLD = minimaler Lumendiameter

Auf den folgenden Seiten werden beispielhaft die angiographischen und ultrasonographischen Aufnahmen einer Rezidivläsion gezeigt.



Abb. 2: Rezidivstenose im Ramus circumflexus, Referenzdiameter angiographisch: 3,00mm.

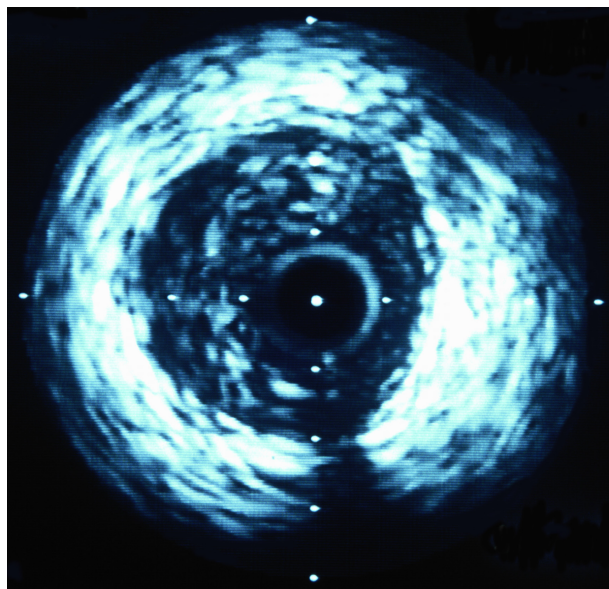


Abb. 3: Intravaskulärer Ultraschall der Rezidivstenose, Gefäßdiameter ultrasonographisch: 4,33mm.

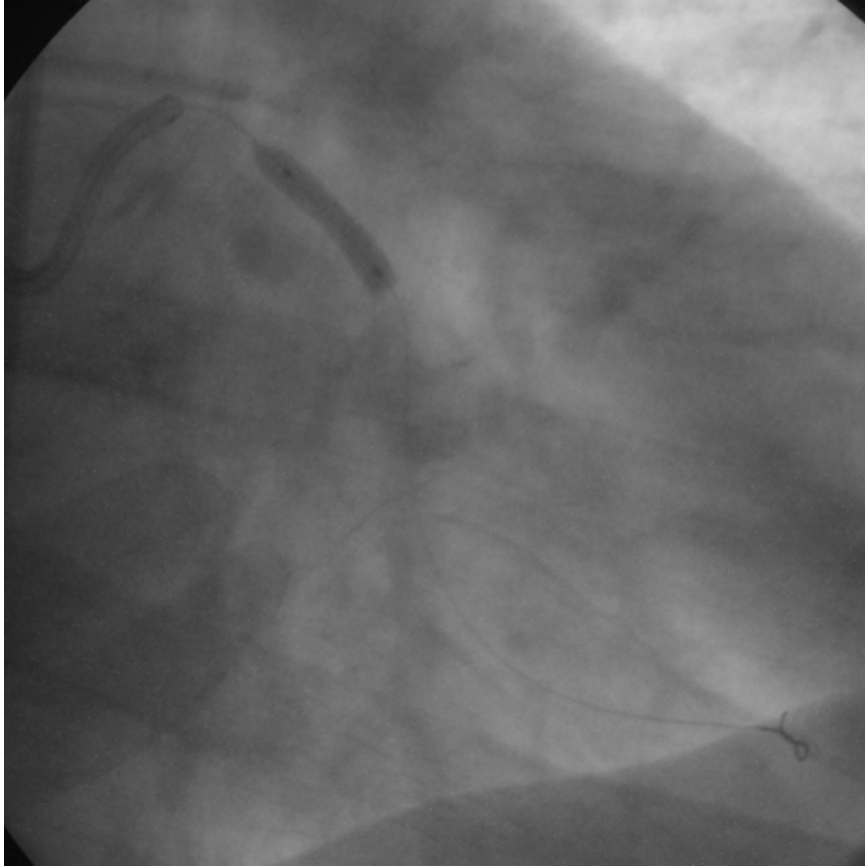


Abb. 4: Insufflierter 3,5 mm Ballon.

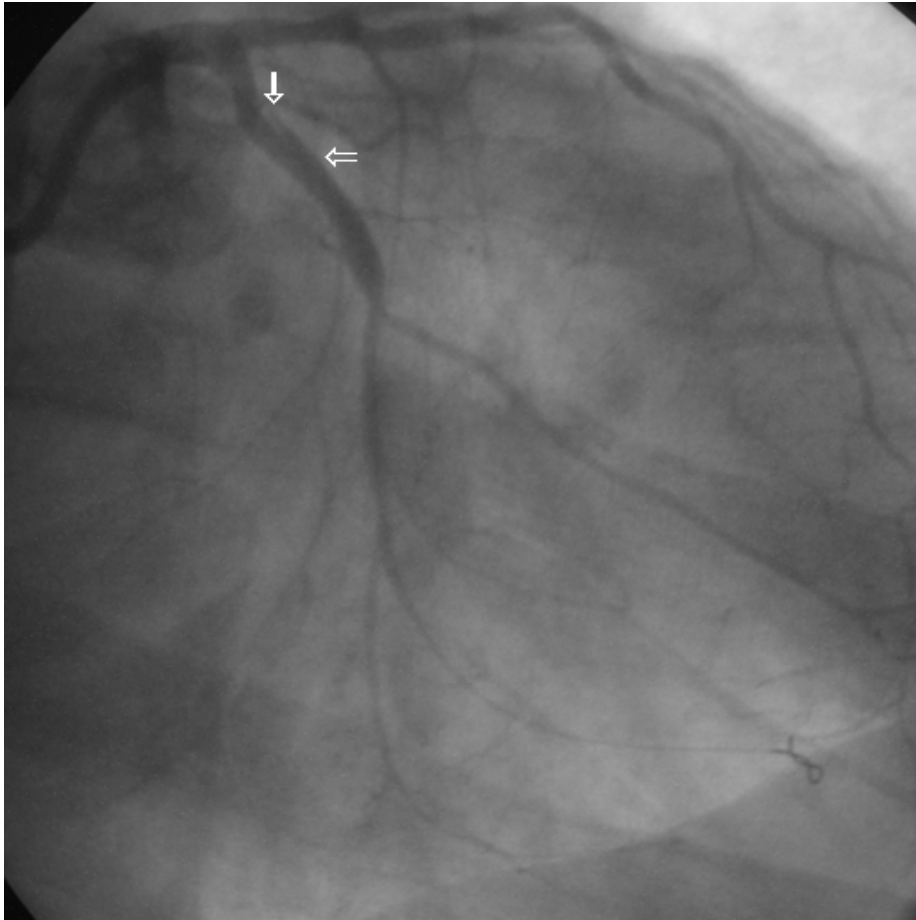


Abb. 5: Postinterventionelle Darstellung des Ramus circumflexus,
⇒ vormaliges Dilatationsareal, → Dissektion.

Abbildung 6 auf der nächsten Seite zeigt das dazugehörige Ultraschallbild.

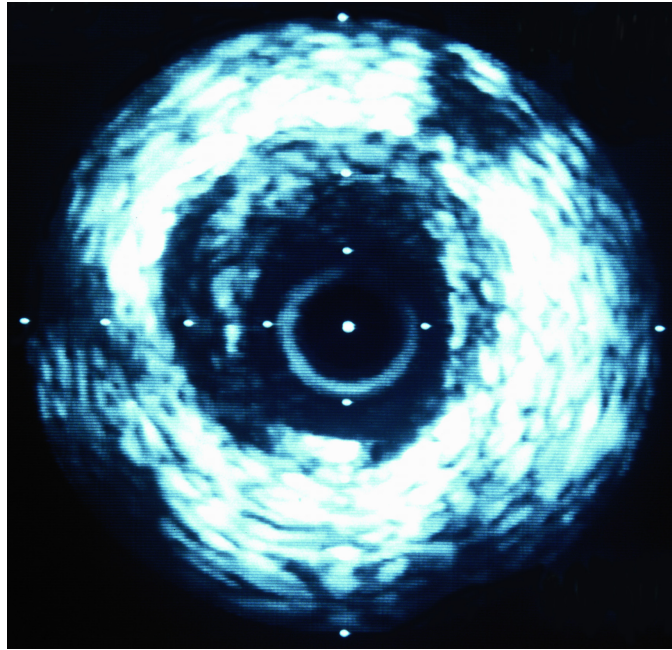


Abb. 6: Postinterventionelles Ergebnis im intravaskulären Ultraschall.

3.2 Chronische Totalverschlüsse

3.2.1 Klassifikation der Läsionen

Bei den 61 Patienten mit chronischem Totalverschluß wurden nur Typ C Läsionen identifiziert.

3.2.2 Prozedurale PTCA Parameter

Durchschnittlich waren für die 61 Läsionen $2,7 \pm 1,8$ Dilatationen notwendig. Vor der postinterventionellen IVUS Untersuchung wurde dabei 14 mal nachdilatiert, während nach der Ultraschalluntersuchung noch 21 mal nachdilatiert werden mußte.

Die durchschnittliche Dilatationszeit lag bei 128 ± 58 s, Spanne 30 – 300s, die durchschnittlichen Inflationsdrücke lagen bei 7 ± 3 atm, Spanne 4 – 15atm, wobei durchschnittliche Ballondiameter von $4,01 \pm 0,41$ mm bei einer Spanne von 2,5 - 5mm verwendet wurden. Die normierten Ballondiameter ergaben $4,01 \pm 0,42$ mm, Spanne von 2,7 - 4,8mm.

Das Verhältnis von Ballondiameter zu Gefäßdiameter betrug $0,82 \pm 0,12$, das von Ballondiameter zu Referenzdiameter $1,76 \pm 0,65$. Die Relation von normiertem Ballondiameter zu Gefäßdiameter betrug $0,82 \pm 0,13$ und die von normiertem Ballondiameter zu Referenzdiameter $1,76 \pm 0,66$.

3.2.3 Angiographische und klinische Komplikationen

Die angiographisch identifizierten Dissektionen verteilen sich wie folgt: insgesamt 36 Dissektionen (60%), davon 5 Typ A (14%), 7 Typ B (19%), 19 Typ C (53%), und 5 Typ D Dissektionen (14%).

Bei fünf Patienten (8%) mußte aufgrund eines nicht akzeptablen antegraden Flußes zusätzlich ein Stent implantiert werden. Bei vier Patienten (6%) war dies wegen großer Dissektionen indiziert. In einem Fall (2%) war zusätzlich eine Thrombusformation zu erkennen, weswegen ReoPro® appliziert wurde.

Ein Patient (2%) wurde am Ende der Interventionsphase aufgrund einer großen Dissektion und dem Verdacht auf intrakoronare Thromben nachdilatiert. Am Ende der Nachdilatation zeigte die Kontrollangiographie dann ein gutes Dilatationsergebnis, jedoch auch eine ausgedehnte Perikardanfärbung mit massiver Extravasation von Kontrastmittel. Daraufhin wurde der Patient reanimationspflichtig.

Bei einem Patienten (2%) wurde über ca. 2 Minuten das Ausdringen von Kontrastmittel in das Pericard beobachtet. Da die Extravasation von selbst sistierte, blieb sie ohne Konsequenzen.

Bei einem weiteren Patienten (2%), bei welchem der RIVA zunächst erfolgreich rekanalisiert wurde, trat konsekutiv der Verschuß eines kräftigen Ramus diagonalis auf. Aufgrund dieses Befundes entwickelte sich kurze Zeit später ein kardiogener Schock, weshalb der Patient wieder interventionell behandelt werden mußte. Die Angiographie zeigte nun 2 neue Stenosen, welche kurz nach der Dilatation schon wieder verschlossen waren. Nachdem ein Bolus von 9 ml ReoPro® appliziert wurde, zeigte die anschließende Dilatation ein exzellentes Ergebnis. Leider kann es wieder zu einem Kreislaufversagen mit konsekutiver Reanimationspflicht. Es gelang die Stabilisierung eines Minimalkreislaufes.

Bei acht Patienten (13%) konnten geringgradige, reversible Spasmen nachgewiesen werden, die nur in einem Fall durch die intrakoronare Gabe von Nitroglycerin beseitigt werden mußten.

Bei zehn Patienten (16%) zeigten sich intrakoronare Thromben, die in zwei Fällen (3%) zur Applikation von ReoPro® führten.

Kein Patient des Kollektivs verstarb.

3.2.4 Quantitative Koronaranalyse

Aufgrund zweier erfolgloser Rekanalisationen (3%) betrug die primäre Erfolgsrate bei den chronischen Verschlüssen 97%. Bei einem Patienten konnte die Okklusion auch mit verschiedensten Mandrins nicht passiert werden. Bei dem anderen Patienten ließ sich auch nach wiederholtem Dilatieren kein Lumen mit ausreichendem antegraden Fluß etablieren, so daß in diesem Fall auf den Verzicht weiterer Manipulationen entschieden wurde, da der Patient vollkommen beschwerdefrei war.

Der Referenzdurchmesser in diesem Kollektiv betrug $2,53 \pm 0,77\text{mm}$. Postinterventionell erhält man für den minimalen Lumendiameter $2,25 \pm 0,64\text{mm}$ und für die minimale Lumenfläche $4,28 \pm 2,39\text{mm}^2$. Aus dem Referenzdurchmesser von nun $2,93 \pm 0,45\text{mm}$ ergab sich jetzt eine prozentuale Senosierung von $25,9 \pm 15,2\%$. Der unmittelbare Lumengewinn betrug also $2,25 \pm 0,64\text{mm}$.

3.2.5 Quantitative IVUS Analyse

Der präinterventionelle Lumendiameter betrug $1,38 \pm 0,53\text{mm}$, die Lumenfläche $1,56 \pm 1,24\text{mm}^2$. Für den Gefäßdiameter ergaben sich $5,04 \pm 0,88\text{mm}$, woraus für die Gefäßfläche $19,3 \pm 6,54\text{mm}^2$ folgten. Post PTCA betrug der Lumendiameter $3,17 \pm 1,00\text{mm}$, die Lumenfläche $6,45 \pm 2,93\text{mm}^2$. Der Referenzdurchmesser nahm mäßig auf $5,58 \pm 1,50\text{mm}$ zu, die Gefäßfläche lag nun bei $20,8 \pm 6,6\text{mm}^2$.

3.2.6 Ein Jahres Follow-up

Ebenfalls nach 12 Monaten wurde bei den Patienten mit chronischen Verschlüssen der klinische Befund erhoben. Dies gelang bei 60 Patienten (98%). Ein Patient konnte nicht mehr eruiert werden, da dieser unbekannt verzogen war. 24 Patienten (39%) waren komplett beschwerdefrei, weitere 24 Patienten (39%) hatten nur bei sehr starker Belastung auftretende Angina pectoris Beschwerden. Bei mittlerer Belastung gaben 12 Patienten (20%) und bei leichter Belastung ein Patient (2%) Angina pectoris Beschwerden an. Eine instabile Angina pectoris gab kein Patient an.

Ein Patient (2%) erlitt einen Myokardinfarkt, der nicht mit dem Zielgefäß in Verbindung gebracht werden konnte.

Bei acht Patienten (13%) wurde wegen subjektiv belastender Symptomatik eine erneute Koronarangiographie mit konsekutiver PTCA durchgeführt. Hierbei war in fünf Fällen (8%) das Zielgefäß für die Symptomatik verantwortlich, in drei Fällen (5%) waren de novo Stenosen ursächlich.

Bei einem Patienten (2%) wurde bei einer vorliegenden 3 Gefäßerkrankung und entsprechender Symptomatik die Indikation zur chirurgischen Revaskularisation gestellt.

Ein Patient (2%) verstarb im Beobachtungszeitraum aufgrund einer nicht kardialen Erkrankung.

Quantitative Koronaranalyse

Bei den Totalverschlüssen ließ sich mit 37 angiographisch kontrollierten Patienten eine angiographische Follow-up Rate von 63% erzielen. Der minimale Lumendiameter betrug $1,66 \pm 0,91\text{mm}$, die minimale Lumenfläche $2,80 \pm 2,31\text{mm}^2$. Die Stenosediameter lagen bei $41,8 \pm 29,4\%$, die Diameterfläche bei $58,0 \pm 30,4\%$. Wiederum nur geringe Abweichungen ergaben sich für den

Referenzdiameter mit $2,67 \pm 0,62\text{mm}$ und die Referenzfläche mit $6,08 \pm 2,36\text{mm}^2$.

In den Tabellen 5 und 6 sind vergleichend die angiographischen Interventions- und Follow-up Parameter dargestellt.

Tabelle 5: Parameter der Quantitativen Koronaranalyse

Parameter	prä PTCA	post PTCA	Follow-up
Angiographie			
MLD (mm)	0 ± 0	2,25 ± 0,64*	1,66 ± 0,91
MLA (mm ²)	0 ± 0	4,28 ± 2,39*	2,80 ± 2,31
DS (%)	100 ± 0	25,9 ± 15,2*	41,8 ± 29,4
DA (%)	100 ± 0	43,3 ± 18,7*	58,0 ± 30,4
RD (mm)	2,53 ± 0,77	2,93 ± 0,45*	2,67 ± 0,62
RA (mm ²)	6,04 ± 4,04	7,02 ± 2,06	6,08 ± 2,36
IVUS			
Lumendiameter (mm)	1,38 ± 0,53	3,17 ± 1,00	
Lumenfläche (mm ²)	1,56 ± 1,24	6,45 ± 2,93	
Gefäßdiameter (mm)	5,04 ± 0,88	5,58 ± 1,50	
Gefäßfläche (mm ²)	19,3 ± 6,54	20,8 ± 6,60	

PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, MLD = minimaler Lumendiameter, MLA = minimale Lumenfläche, DS = Diameter Stenose, DA = Diameter Fläche, RD = Referenzdiameter, RA = Referenzfläche, IVUS = intravaskulärer Ultraschall, * p<0,001 prä- vs. post PTCA

Tabelle 6: Änderungen der Lumenparameter

Parameter	MLD (mm)	Stenosegrad (%)
Initialer Gewinn	2,25 ± 0,64	74,1 ± 15,2
Später Verlust	0,85 ± 0,72	24,3 ± 23,2
Nettogewinn	1,66 ± 0,91	58,2 ± 29,4

MLD = minimaler Lumendiameter



Abb. 7: Chronischer Verschuß in der rechten Koronararterie, Referenzdurchmesser angiographisch: 3,33mm.

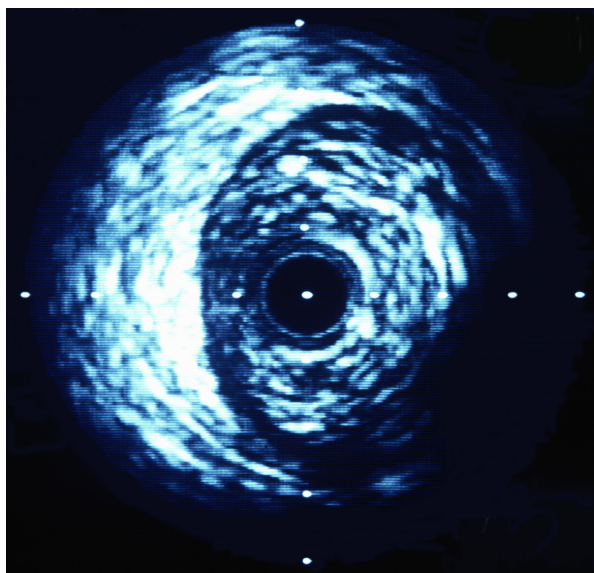


Abb. 8: Intravaskuläres Ultraschallbild des Verschußareals, Gefäßdiameter ultrasonographisch: 4,68mm.

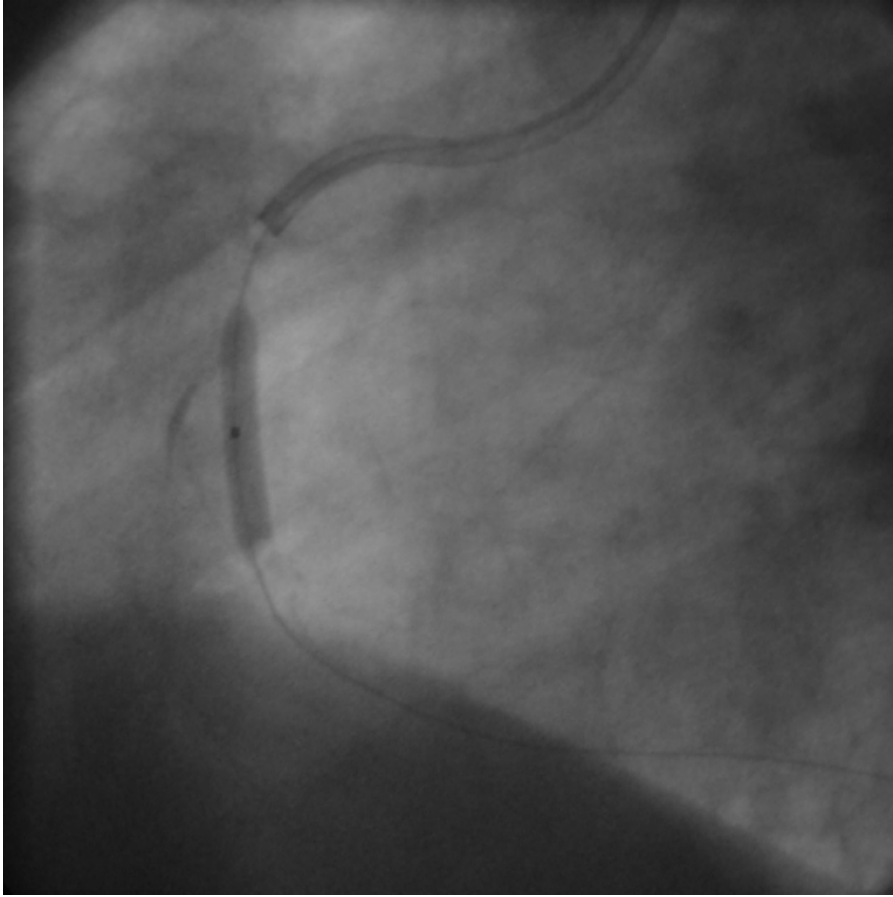


Abb. 9: Insufflierter 4,25 mm Ballon.

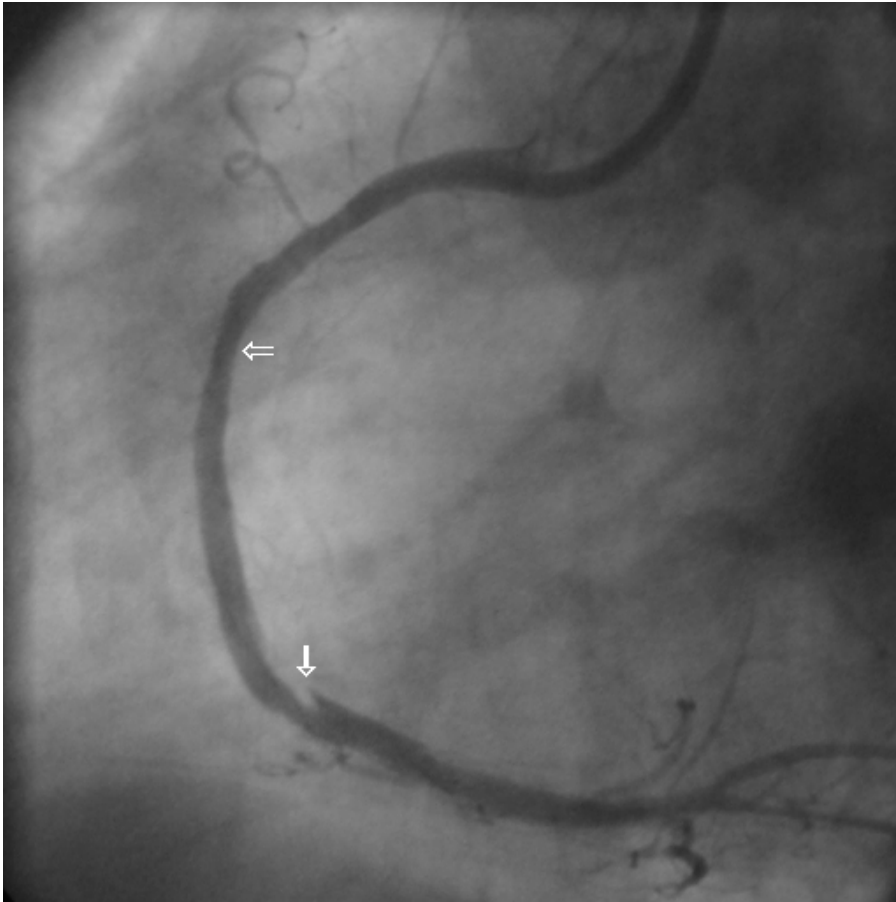


Abb. 10: Postinterventionelle Darstellung der rechten Koronararterie,
⇒ vormaliges Dilatationsareal, → Dissektion

Auf der folgenden Seite werden die beiden dazugehörigen Ultraschallbilder
gezeigt.

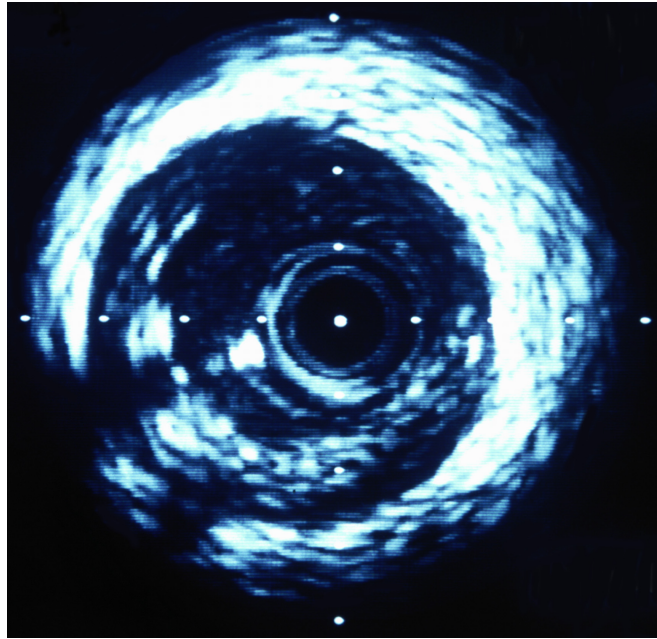


Abb. 11: Ultrasonographisches Bild des postinterventionellen Ergebnisses.

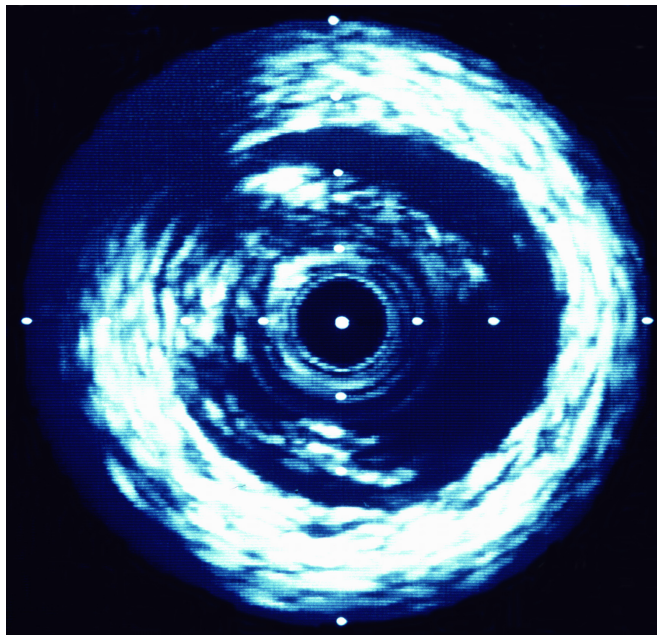


Abb. 12: Ultrasonographisches Bild der Dissektion

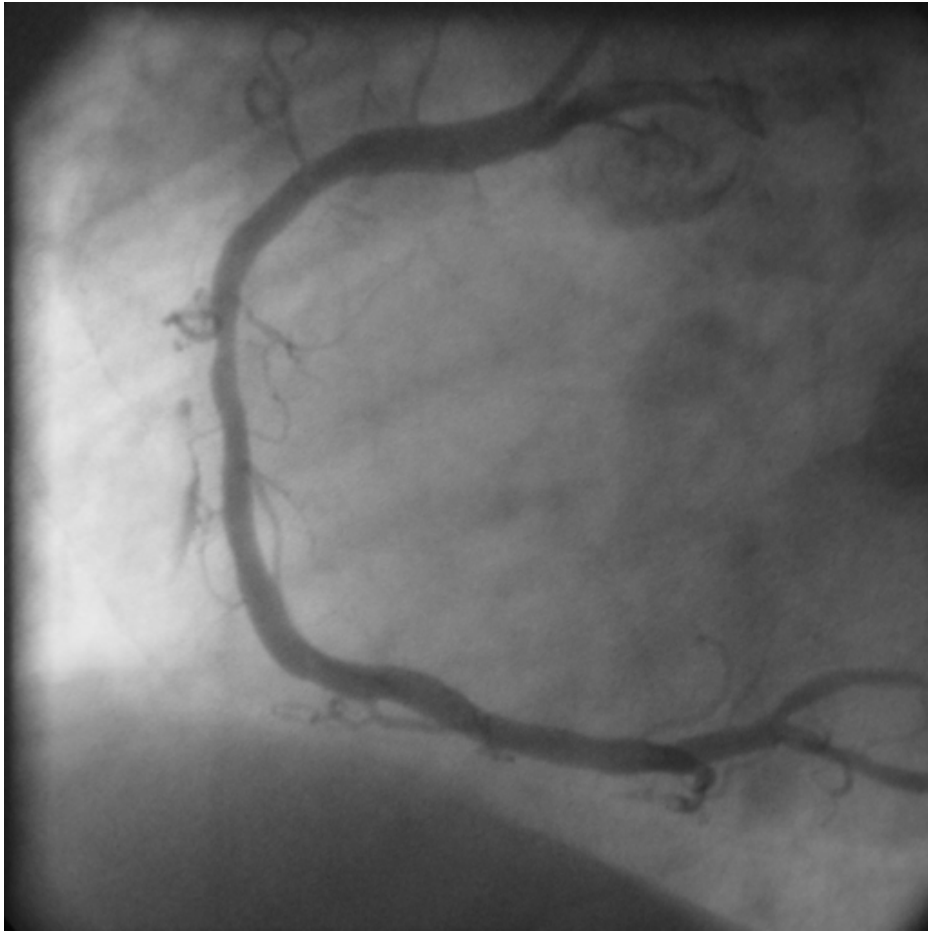


Abb. 13: 12 Monats Follow-up desselben Gefäßes.

3.3 Intra- und Interobservervariabilität

Quantitative Koronaranalyse

Zunächst die Werte der Intraobservervariabilität. Bei der Messung des minimalen Lumendiameters ergab sich eine Variabilität von 3,7%, der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,96$. Beim Referenzdurchmesser betrug die Variabilität 3,3%, der daraus berechnete Korrelationskoeffizient war $r = 0,94$. Die Variabilität für die Messung des prozentualen Stenosegrades lag bei 3,8%, für den entsprechenden Korrelationskoeffizienten berechnete sich $r = 0,95$.

Bei der Interobservervariabilität ergab sich für die Messung des MLD ein Wert von 2,3%, woraus sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,95$ ableitet. Die Abweichung des Referenzdiameters betrug 2,3% bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,96$. Die Variabilität des prozentualen Stenosegrades ergab 1,8%, woraus sich ein Korrelationskoeffizient von 0,96 ergab.

Quantitative IVUS Analyse

Für die Intraobservervariabilitäten ergaben sich folgende Werte. Die Abweichung beim Lumendiameter betrug 3,1%, der dazugehörige Korrelationskoeffizient war $r = 0,97$. Die Variabilität der Lumenfläche war 3,2%, der Korrelationskoeffizient belief sich auf $r = 0,96$. Beim Gefäßdiameter betrug die Abweichung auf 2,9%, was einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,98$ entspricht. Die Variabilität der Gefäßfläche betrug 3,3%, der Korrelationskoeffizient $r = 0,96$.

Die Interobservervariabilität des Lumendiameters war 3,0%, der Korrelationskoeffizient $r = 0,95$. Für die Lumenfläche ergab sich eine 3,2% Abweichung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,95$. Beim Gefäßdiameter betrug die Variabilität 3,1%, der Korrelationskoeffizient $r = 0,97$. Für die Gefäßfläche schließlich ergaben sich als Abweichung 3,5% bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,94$.

4 Diskussion

In der Diskussion soll ausgehend von der erfolgreichen Senkung der Rezidivrate bei nativen Läsionen auf 20% die Situation bei Restenosen und chronischen Verschlüssen erörtert und mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden.

4.1 Interventionelle Methoden

Seit der Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch A. Grüntzig im Jahr 1977 war die Restenose die „Achilles Ferse“ dieser Methode (48, 90). Bei der konventionellen PTCA nativer Läsionen wurde von Restenoseraten von bis zu 50% berichtet (11, 60, 67, 89, 99). Um diese hohe Restenoserate zu senken, wurden verschiedene Verfahren entwickelt und klinisch angewandt. Interventionsmethoden wie die angiographiegesteuerte Atherektomie (137, 142) und Laserangioplastie (12, 41, 68, 71, 111) waren jedoch nicht in der Lage, die Restenoserate signifikant zu senken. Erst durch den Einsatz intrakoronarer Stents (30, 39, 82), der IVUS gesteuerten PTCA (123, 132) und der ultrasonographisch gesteuerten Atherektomie (71, 88, 92, 127, 135) gelang es die Rezidivrate nativer Läsionen auf bis zu 20% zu senken.

Bei der Atherektomie versucht man das Plaquematerial komplett zu entfernen. Dazu wird über den liegenden Führungsdraht der Atherektomiekatheter bis zur Stenose vorgeschoben und unter angiographischer bzw. ultrasonographischer Steuerung plaziert. Das abgetragene Plaquematerial wird über den Katheter geborgen. Dabei wird im Gegensatz zur PTCA ein nur geringes Barotrauma der Gefäßwand verursacht (92). Bisher wurde die Atherektomie angiographiegesteuert durchgeführt. Die initialen Ergebnisse waren mit denen der konventionellen PTCA vergleichbar, jedoch konnte eine Rezidivrate von 32% keinen Vorteil zur konventionellen PTCA vorweisen (142). Dies war auch dadurch bedingt, daß das Atherektomieergebnis angiographisch beurteilt wurde und somit die bereits besprochenen Limitationen, wie die Unterschätzung von Stenose und Gefäß möglich waren (3, 25, 49, 81). Folglich war das geschaffene

Lumen also zu klein, um reaktive Mechanismen und die durch die Atherektomie entstandene Zellproliferation zu kompensieren (75, 144). Die angiographische Steuerung der Atherektomie ist ebenfalls Limitationen unterlegen. Dem Untersucher ist es durch visuelle Kontrolle nicht möglich, der Vorgang der Atherektomie zu beobachten. Somit können unkontrollierte Gefäßtraumata resultieren. Durch die Kombination der Atherektomie mit dem intravaskulären Ultraschall konnte neben einer besseren Steuerung demonstriert werden, daß angiographisch optimale postinterventionelle Ergebnisse im Ultraschallbild deutlich schlechter beurteilt werden mußten (97). So fanden sich im intravaskulären Ultraschall große Plaquereste, die angiographisch nicht sichtbar waren. Vor allem bei nicht kalzifizierten Plaques war nach der Atherektomie eine sehr raue Gefäßoberfläche zu sehen, die das Langzeitergebnis beeinträchtigen kann (92). Aufgrund der im intravaskulären Ultraschall genau beurteilbaren Größe des Restplaques und dessen adäquater Abtragung konnten Rezidivraten mit ultraschallgesteuerter Atherektomie von 20 – 23% erzielt werden (135).

Neben der ultrasonographisch gesteuerten Atherektomie konnte auch durch die Implantation intrakoronarer Stents die Rezidivrate auf 25% gesenkt werden (30, 82, 124). Hierbei wird nach der PTCA eine über einen Ballon expandierbare Gefäßprothese an der Stelle der vormaligen Stenose implantiert. Die zugrundeliegende Idee ist die Schaffung eines möglichst großen postinterventionellen Lumens und die dadurch verminderte Rezidivrate (30, 126). Zunächst wurden diese Erfolge jedoch von einer hohen Zahl von Akutkomplikationen begleitet (20, 30, 86, 125). Die Weiterentwicklung der Stents und die Umstellung der begleitenden Antikoagulation führten zu einer Senkung dieser Akutkomplikationen (82, 124, 125). Heute erscheint eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalizylsäure oder Ticlopidin ausreichend zu sein (94).

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg einer Stentimplantation ist die volle Expansion, die richtige Größe und die richtige Platzierung des Stents (37, 57, 121, 126). Die postinterventionelle ultrasonographische Untersuchung von

Stentarealen zeigte, daß bis zu 87% aller Stents nicht richtig entfaltet waren, somit also ein nicht maximales Lumen geschaffen war (17, 18, 45). Dies führte dazu, daß die bisher angiographische Kontrolle mit ihren bereits erwähnten Nachteilen seit 1996 durch eine periinterventionelle Kontrolle mit intravaskulärem Ultraschall ergänzt wird. Durch diese IVUS gesteuerte Stentimplantation konnte die Rezidivrate auf 20% gesenkt werden (14). Dieser Erfolg beruht einerseits auf der präinterventionellen Ultraschallanalyse der Stenose und der dadurch besseren Stentauswahl, andererseits aber auch auf der genaueren Plazierung des Stent und der postinterventionellen ultrasonographischen Kontrolle des Stentareals mit gegebenenfalls der Nachexpansion des Stents mit höheren Drücken (14, 37, 57, 69). Trotz dieser Verbesserungen war eine Senkung der Rezidivrate auf unter 20% bisher nicht möglich, da das Problem der „in-stent Restenose“ nicht gelöst werden konnte.

Ein weiteres Verfahren, welches die Rezidivrate senken konnte, ist die IVUS gesteuerte PTCA (2, 51, 132). Wie bereits besprochen kann bei der ausschließlich angiographisch gesteuerten PTCA nur der Lumendiameter, nicht aber der Gefäßdiameter bestimmt werden. Da man postinterventionell ein möglichst großes Lumen erhalten möchte, ist es aber wichtig, ein Verhältnis von Ballondiameter zu Gefäßdiameter von 1 zu erhalten, welches nur mittels einer IVUS Untersuchung möglich ist. A. Grüntzig et al. führte bereits 1988 erste Versuche durch, anhand von angiographischen Kriterien einen maximal großen Ballon zu verwenden. Diese führten jedoch nur zu höheren Akutkomplikationen bei gleichbleibender Rezidivrate (112). Andere Studien, die auch nach angiographischen Kriterien den Ballon maximal groß wählten, postulierten ebenfalls, daß ein großer Ballon zwar die Akutkomplikationen erhöht, nicht aber das Rezidiv senkt (74, 90, 91).

Erst vor wenigen Jahren konnte gezeigt werden, daß sich eine prä – und postinterventionelle IVUS Untersuchung in den Interventionsablauf integrieren läßt (36). Aufgrund der IVUS Untersuchung konnte ein größerer Ballon gewählt und das Ergebnis der Intervention hinsichtlich des initialen Lumengewinns verbessert werden (1, 2, 37). Dabei kam es zu keiner signifikanten Häufung der

Akutkomplikationen (2, 36). Weitere Studien zur IVUS gesteuerten PTCA bestätigten diese Ergebnisse und konnten zeigen, daß neben dem verbesserten Akutergebnis auch die Rezidivrate gesenkt werden konnte (2, 51, 132). Die ultraschallgesteuerte PTCA stellt also eine breit einsetzbare Interventionsmethode mit guten Langzeitergebnissen dar.

Auf den folgenden Seiten soll die ultraschallgesteuerte PTCA von Restenosen und chronischen Verschlüssen im Hinblick auf die Komplikationsrate und den Langzeiterfolg erörtert werden.

4.2 Restenosen

Nach der Dilatation einer nativen Läsion kommt es in dem betroffenen Gefäßabschnitt zu reaktiven Heilungsprozessen (16, 62, 127). Zu diesen Heilungsprozessen zählt man ein eventuelles Remodeling, die Intimahyperplasie und andere, noch teils unverstandene Prozesse (62). Der Gefäßdurchmesser des dilatierten Segments nimmt innerhalb des ersten Monats etwas zu, um dann bis zum vierten Monat wieder abzunehmen (127). Danach scheinen die multifaktoriellen Heilungsprozesse abgeschlossen zu sein, so daß nach diesem Zeitraum nur noch selten eine Restenose entsteht (74, 127).

Wie bei jeder PTCA sind die drei Kriterien Akuterfolgsrate, Komplikationsrate und Rate der Restenose von Bedeutung. Die Akuterfolgsrate bei der Dilatation von Rezidivläsionen ist mit über 95% mit der nativer Läsionen vergleichbar (8, 42, 104, 122). Man könnte annehmen, daß die Akuterfolgsrate aufgrund der positiven Selektion einer bereits erfolgreich dilatierten nativen Läsion höher ist. Dieser Selektion stehen jedoch andere Faktoren, wie die mögliche Progredienz der Grundkrankheit entgegen (22, 122). Die Akutkomplikationsrate von dilatierten Rezidivläsionen beträgt 4% (8, 104). Bei einer dritten PTCA scheint diese Zahl tendenziell sogar noch zu sinken (122).

Nach der Dilatation von Restenosen muß mit einer höheren Rezidivrate als bei nativen Läsionen gerechnet werden. Die Restenoserate kann zwischen 35% - 45% betragen (8, 26, 28, 104). Die Gründe für diese höhere Rate des Zweitrezidivs sind bisher ungeklärt. Es kommen dafür ebenfalls die bereits erwähnten multifaktoriellen Prozesse in Betracht. Jedoch kann angenommen werden, daß ein bereits traumatisiertes Gewebe bei einer zweiten Dilatation stärker reagiert. Der klinische Langzeitverlauf der interventionell therapierten Restenose ist günstig (26, 122). Prognose und subjektives Wohlbefinden hängen vor allem von der linksventrikulären Funktion und der Progression der Grundkrankheit ab (42, 122). Es läßt sich also feststellen, daß die konventionelle Dilatation der Restenose ein kosten- und zeitgünstiges

Verfahren mit hoher Erfolgsrate, niedriger Akutkomplikationsrate jedoch unbefriedigender Zweitrezidivrate ist.

Die Dilatation der Restenose mittels konventioneller PTCA wird nun im Folgenden mit der ultrasonographisch gesteuerten Dilatation und der Stentimplantation verglichen.

Bei der ultraschallgesteuerten PTCA der Restenosen in diesem Kollektiv wurde bei 53% der dilatierten Läsionen angiographisch eine Dissektion identifiziert. Aufgrund einer Dissektion wurde bei 5 Patienten die Indikation zur Stentimplantation gestellt. Ein weiterer Patient mußte einer notfallchirurgischen ACVB OP zugeführt werden. Es ergab sich eine klinische Akutkomplikationsrate von 5%. Die Anzahl an Dissektionen ist im Vergleich zu anderen Studien deutlich erhöht. Die klinische Akutkomplikationsrate der konventionellen zweiten PTCA liegt bei 2,4 – 4% (8, 26, 83, 104, 122), die der Stentimplantation bei Rezidiven bei 10% (20, 28). Durch die ultraschallgesteuerte PTCA kommt es also im Vergleich zu konventionellen PTCA zu keinem Anstieg der klinischen Akutkomplikationen. Die Stentimplantation weist jedoch wesentlich mehr Akutkomplikationen auf (20, 28, 122).

Der angiographisch gemessene initiale Lumengewinn der ultraschallgesteuerten PTCA beträgt $1,69 \pm 0,65\text{mm}$. Der Vergleich mit der Rezidivpopulation der STRESS Studie zeigt, daß dieser Wert dem initialen Gewinn der konventionellen PTCA mit $1,20 \pm 0,52\text{mm}$ deutlich überlegen ist (8, 26, 28), jedoch den Akutgewinn von $1,98 \pm 0,49\text{mm}$ des Stent nicht erzielen kann (21, 28, 104). Die Reduktion des Stenosegrades von $79,3 \pm 14,2\%$ auf $26,3 \pm 10,8\%$ ist dem der konventionellen PTCA mit einer Reduktion von $66,0 \pm 13,0\%$ auf $30 \pm 17\%$ wiederum überlegen. Der Stent ermöglicht eine Stenosereduktion von $64,0 \pm 14,0\%$ auf $6,0 \pm 14\%$ (20, 21, 28).

Die Auswahl eines großen Ballons bei der IVUS gesteuerten PTCA kann also im Vergleich zur konventionellen PTCA einen deutlich größeren Lumengewinn erzielen, wobei die Rate der Akutkomplikationen etwas zunimmt. Der im

Vergleich zur ultraschallgesteuerten PTCA noch größere Lumengewinn beim Stent kann durch eine höhere Anzahl an Akutkomplikationen, vor allem subakuten Thrombosen überschattet sein (20, 21, 28).

Die angiographische Restenoserate nach den Kriterien des NHLBI (60) beträgt 27%. Bei konventioneller PTCA erreicht man eine Restenoserate nach einem Jahr von 32% - 45% (8, 22, 104). Implantiert man bei Rezidiven einen Stent, so wurde nach 8 Monaten eine Zweitrezidivrate von 18% erreicht. Da in der vorliegenden Studie die Rate des zweiten Rezidivs jedoch nach 12 Monaten evaluiert wurde, müssen diese Zahlen relativiert werden (20, 21, 28).

In der vorliegenden Studie traten im Langzeitverlauf klinische Ereignisse mit einer Häufigkeit von 14% auf das Zielgefäß bezogen und 19% auf alle Patienten bezogen auf. Studien mit konventioneller PTCA haben auf 12 Monate eine Ereignisrate von 23% - 55% (63, 114). Bei Stentimplantationen traten nach nur 6 Monaten Ereignisse in 24% - 30% der behandelten Patienten auf (46, 93, 134).

Es läßt sich zusammenfassen, daß eine Zweitrezidivrate von 27% mit der konventionellen PTCA bisher nicht erreicht werden konnte. Die Stentimplantation bei Rezidivläsionen ergab bei einen Beobachtungszeitraum von 6 oder 8 Monaten eine Zweitrezidivrate von 18%. Diese war jedoch von einer hohen klinischen Akutkomplikationsrate überschattet. Ferner ist die Implantation eines Stent zeit- und kostenaufwendiger. Bemerkenswert in der vorliegenden Studie ist die niedrige kumulative Ereignisrate von 19% im Langzeitverlauf. Es läßt sich also postulieren, daß durch die Auswahl großer Ballons eine Senkung der Zweitrezidivrate, sowie die erhebliche Senkung der Rate der klinischen Ereignisse im Langzeitverlauf erreicht werden kann.

4.3 Chronische Verschlüsse

1982 berichtete Savage et al. erstmals über die erfolgreiche Dilatation von 29 Patienten mit chronisch verschlossenen Koronararterien (120). Bis zu diesem Zeitpunkt galten chronische Totalverschlüsse als Kontraindikation einer PTCA (10, 118). In der darauffolgenden Zeit konnte dann gezeigt werden, daß Patienten nach einer PTCA eine bessere linksventrikuläre Herzfunktion (10, 29, 145) hatten und seltener einer Bypassoperation (64, 118, 133) zugeführt werden mußten. Heute stellt die PTCA eine etablierte Methode in der Therapie der chronischen Okklusion dar, so daß auf diese 10% aller Dilatationen entfallen (108, 109).

Die primäre Erfolgsrate hängt insbesondere von der Dauer des Verschlusses ab. Anfänglich zeigten Okklusionen, die länger als 3 Monate bestanden eine primäre Erfolgsrate von nur 37%. Bestand die Okklusion hingegen weniger als 3 Monate, lag die Erfolgsrate bei über 75% (10, 64, 145). Diese Korrelation von Verschlusdauer und primärem Erfolg besteht immer noch, konnte jedoch auf 65% bzw. 95% gesteigert werden (47, 100, 108, 141). War eine Intervention erfolglos, so ist dies in 75% darauf zurückzuführen, daß die Läsion nicht mit dem Führungsdraht passiert werden konnte. Von untergeordneter Bedeutung bei fehlgeschlagenen Dilatationen ist die erfolglose Passage der Läsion mit dem Ballon oder die sofortige Reokklusion (109).

Im Gegensatz zu nativen Läsionen konnte die Rezidivrate von chronischen Verschlüssen bisher nicht auf 20% gesenkt werden, vielmehr muß mit Restenoseraten von 50% bis zu 90% gerechnet werden (109). Für den Akut- und Langzeitverlauf sind verschiedene Faktoren wichtig.

Das Vorhandensein von Kollateralen wirkt sich nach der Dilatation negativ auf die Rezidivrate aus (73, 109). Da immer noch Blut über diese Umgehungskreisläufe fließt, ist der Druckgradient Δp von prä- zu poststenotisch wesentlich kleiner als ohne Kollateralen (63, 64, 73). Dieser verminderte Druckgradient führt zu einem langsameren Blutfluß und ermöglicht eher die

Anlagerung von Thrombozyten an die Gefäßwand und führt somit schneller zur Restenosierung (16).

Die Länge der Läsion ist ebenfalls wichtig für den Erfolg der Dilatation. So haben Verschlüsse mit einer Länge von über 1,5cm eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose als kurzstreckige Läsionen (109).

Auch das Gefäß selber scheint ein Prädiktor für das Ergebnis der Dilatation zu sein. So fanden Ivanhoe et al. erstmals 1985, daß die rechte Koronararterie mit einem geringeren primären Erfolg bzw. Langzeiterfolg korreliert ist (64). Die Lokalisation der Läsion selber hat keinen Einfluß auf den Erfolg der Dilatation, wohl aber der Gefäßdiameter an der Stelle der Läsion. Gefäße von über 3 Millimeter Lumendiameter haben eine höhere Erfolgsrate als kleinere Gefäße (64).

Heine et al. identifizierten eine instabile Symptomatik und eine kurze Symptomdauer als prognostischen Einflußfaktor (52).

Die Möglichkeit mit der Ultraschallsonde auch die Plaquequalität beurteilen zu können, führte zu der Entdeckung, daß Läsionen mit einem hohen Anteil an Kalk eine niedrigere primäre Erfolgsrate haben. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, daß ältere Läsionen öfter kalzifizieren als jüngere Läsionen (109).

Diese verschiedenen Komponenten zeigen, daß neben elastischen Rückstellkräften und proliferativen Vorgängen der Gefäßwand die Genese des Rezidivs als ein multifaktorieller Vorgang angesehen werden muß, der noch immer nicht ganz verstanden ist (25, 62).

Bis zur endgültigen Klärung dieser Vorgänge ist es also wichtig bei der Dilatation ein möglichst großes Lumen zu schaffen, um so einen Reserveraum für diese Vorgänge zu erhalten (50, 123).

Auch bei den chronischen Verschlüssen ist das Auftreten einer Dissektion bei der ultrasonographisch gesteuerten Dilatation in 60% der Fälle als häufig anzusehen. Bei der konventionellen PTCA treten Dissektionen mit einer Häufigkeit von 5% - 31% auf (73, 113, 114). Bei der angiographiegesteuerten Atherektomie war keine Dissektion verzeichnet (19, 77).

Im Folgenden die Betrachtung, ob sich aus der größeren Zahl an Dissektionen eine höhere Rate an Akutkomplikationen ergab. Wegen einer Dissektion mussten 4 Patienten mit einem Stent versorgt werden. Die Rate der klinischen Akutkomplikationen betrug in der vorliegenden Studie 5%, im Vergleich bis zu 12% bei konventioneller PTCA (28, 63, 64, 119, 129), bis zu 10% bei Stentimplantation (28, 46, 113, 134) und bis zu 5% bei Laserangioplastie (15, 55, 101, 146).

In der vorliegenden Studie konnte durch die IVUS gesteuerte PTCA ein angiographisch bestimmter Lumengewinn von $2,25 \pm 0,64\text{mm}$ erzielt werden. Mit der konventionellen PTCA konnten Ozaki et al. (102) lediglich einen Lumengewinn von $1,61 \pm 0,34\text{mm}$ erzielen. Stent Studien, wie die GISSOC Studie oder die SARECCO Studie erzielen mit $2,54 \pm 0,53\text{mm}$ bzw. $2,46 \pm 0,50\text{mm}$ einen etwas größeren initialen Lumengewinn (113, 129). Bei der ultraschall gesteuerten PTCA ließ sich der prozentuale Stenosegrad von $100 \pm 0\%$ auf $25,9 \pm 15,2\%$ senken, die konventionelle PTCA kann eine Senkung auf $34,2 \pm 8,5\%$ erreichen (88), der Stent senkt den Stenosegrad auf $3 \pm 14\%$ bzw. $18,2 \pm 11,2\%$ (113, 129).

Aus der größeren Zahl an Dissektionen resultiert bei der ultraschallgesteuerten PTCA keine Zunahme der Akutkomplikationen. Vielmehr führt die Auswahl großer Ballons im Vergleich zur konventionellen PTCA zu einer erheblichen Lumenzunahme. Der Stent kann jedoch beim akuten Lumengewinn und bei der prozentualen Stenosereduktion einen Vorteil gegenüber der IVUS gesteuerten PTCA erzielen, ohne eine höhere Rate an Akutkomplikationen zu verursachen. Die Rezidivrate betrug bei der vorliegenden Studie 37%. Die Restenoserate bei GISSOC oder SARECCO lag bei 40% bzw. 28% (113, 129). Ozaki et al. erzielten mit der konventionellen PTCA nach nur 6 Monaten eine Rezidivrate von 45% (102). Betrachtet man jedoch die Rate der klinischen Ereignisse im Langzeitverlauf, so zeigt sich, daß bei der IVUS gesteuerten PTCA die Ereignisrate mit 15% sehr gering ist. Bei Stent Studien mußten Ereignisraten

von 26% - 28% hingenommen werden (113, 129). Bei der konventionellen PTCA lagen sie bei 29% (102).

Es läßt sich beurteilen, daß durch die ultrasonographisch gesteuerte PTCA die Rate der klinischen Ereignisse auf nur 16% gesenkt werden konnte, die Rezidivrate ist mit 37% im Vergleich zu anderen Verfahren bei chronischen Totalverschlüssen als gut anzusehen.

4.4 Schlussfolgerungen

Aus der bisherigen Diskussion der Studienergebnisse ergeben sich die folgenden Schlussfolgerungen.

Die große Anzahl an Dissektionen in beiden Kollektiven, die zunächst eine hohe Komplikationsrate erwarten läßt, beeinflußt die Akutkomplikationsrate nicht. Man kann vermuten, daß bei einem ausreichend großen postinterventionellen Lumen eine Dissektion keine oder geringere hämodynamische Auswirkungen hat.

Durch die Auswahl des Ballons nach den Kriterien der IVUS Untersuchung wurden in beiden Kollektiven nur geringfügig kleinere Lumenverhältnisse als beim Stent und wesentlich größere Lumenverhältnisse als bei der angiographisch gesteuerten PTCA geschaffen. Der Stent weist neben seinem durchschnittlich etwas größeren Lumendiameter bei den postinterventionellen angiographischen Koronaranalysen eine fast doppelt so hohe Rate an Akutkomplikationen auf.

Zusätzlich zur quantitativen Analyse der Gefäßparameter gewinnt man durch den IVUS auch qualitative Informationen, wie z. B. bezüglich der Plaquebeschaffenheit.

Die im Follow-up vergleichbaren klinischen Ereignisraten sind sowohl für die Restenosen, als auch für die chronischen Verschlüsse niedriger als bei anderen Verfahren.

Die Restenoserate bei den Rezidivläsionen ist mit 27% als sehr gut anzusehen, die Restenoserate bei den chronischen Verschlüssen ist mit 37% ein Fortschritt, jedoch optimierungswürdig.

Bei der kausalen Herleitung dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, warum durch einen großen Ballon, der besonders aggressiv die Plaquebestandteile in die Gefäßwand preßt, die Akutkomplikationsrate niedrig und die Rezidivrate akzeptabel ist. Bisher geht man davon aus, daß es durch die Traumatisierung der Gefäßwand zu reaktiven, proliferativen, immer noch nicht vollständig geklärten Reparaturprozessen kommt. Diese sind ursächlich für das Rezidiv (34, 79, 88). Man kann nun die Hypothese aufstellen, daß nach der Schaffung eines ausreichend großen Lumens die Migration bzw. Proliferation der glatten Muskelzellen und die Gesamtreaktion der Gefäßwand kompensieren werden kann (105).

Da jedoch auch Restenosen ohne Proliferation glatter Muskelzellen beobachtet wurden, muß auch an andere Ursachen einer Restenose gedacht werden (16, 29, 61, 62, 147).

So werden als weitere Ursache einer Restenose in Kombination mit den oben genannten Faktoren die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand genannt. Hier führen elastische Elemente der Gefäßwand zu einer langsamen Retraktion der Gefäßwand nach lumenwärts. Interessant wäre die Untersuchung, ob durch das starke Aufdehnen der Gefäßwand diese Retraktionskräfte dauerhaft unterbunden werden.

Offensichtlich ist jedoch, daß durch das große Lumen die Gefahr einer kritischen Lumeneinengung durch kleine Dissektionen und Thromben verringert wird.

Da man die definitive Antwort bezüglich der histologischen Fragen auf das Ergebnis dieser hier vorliegenden Pilotstudie nicht geben kann, muß man eine multifaktorielle Beteiligung aller Prozesse annehmen.

Eindeutig nachweisbar ist jedoch, daß das angiographisch gute Dilatationsergebnis in beiden Kollektiven teilweise durch den postinterventionellen IVUS Befund optimiert werden mußten. So wurde also bei den Restenosen durch 9 und bei den chronischen Verschlüssen durch 21 Dilatationen nach der postinterventionellen Ultraschalluntersuchung sichergestellt, daß die Intervention diesbezüglich fehlerfrei war und angiographisch versteckte Reststenosen beseitigt wurden.

4.5 Limitationen

Zunächst ist zu bemerken, daß keine doppelblind Studie durchgeführt werden kann. Somit kann das Wissen des Untersuchers, daß der Patient mit einer bestimmten Methode behandelt wird, Auswirkungen auf den Interventionsprozeß haben.

Ferner ist das Kollektiv der Studie recht klein. Im Gegensatz zu anderen Studien ist das Patientengut jedoch nicht hoch selektiert, so daß eine allgemeine Gültigkeit der Ergebnisse angenommen werden kann.

Eine Verzerrung der angiographischen Langzeitergebnisse kann durch den Umstand hervorgerufen werden, daß beschwerdefreie Patienten weniger zu einer Kontrollangiographie bereit waren, als Patienten mit Beschwerden. Dadurch wäre die tatsächliche Restenoserate geringer als die jetzige (114). Eine absolute Restenoserate kann nur bei einem 100% angiographischen Follow-up ermittelt werden (114). Da die Ermittlung eines optimierten Interventionssystems jedoch eine relative und keine absolute Frage ist, sind die verschiedenen Studien sehr wohl vergleichbar.

Die Ermittlung der quantitativen Ergebnisse war von der Auswahl gleicher Gefäßabschnitte in sowohl im prä-, als auch im postinterventionellen IVUS abhängig. Durch den gleichmäßigen manuellen bzw. maschinellen Rückzug unter Beachtung anatomischer Landmarken konnte dieses Problem minimiert werden, was auch in der geringen Variabilität zum Ausdruck kommt.

Da ein unterschiedlicher Gefäßtonus nicht die wahren Gefäßdiameter wiedergibt, wurden die Messungen immer nach der Gabe von Glycerolnitrat vorgenommen.

4.6 Klinische Implikationen

Bisher wurde die Restenose durch die konventionelle PTCA behandelt. Hierbei mußte in bis zu 45% der Fälle mit einem Zweitrezidiv gerechnet werden (8, 26, 28, 104). Neben der interventionellen Behandlung wurden auch medikamentöse Therapiestrategien erforscht (30).

Die hier vorliegende Studie konnte zeigen, daß die ultrasonographisch gesteuerte PTCA der Restenose mit einer niedrigen Akutkomplikationsrate (5%), hohem primärem Erfolg (100%) und einer Senkung des Rezidivs auf 27% verbunden ist. Dies spricht für den Einsatz der IVUS gesteuerten PTCA bei der Intervention von Restenosen. Die Stentimplantation beinhaltet neben dem nicht vollständig gelösten Problem der in-Stent Restenose eine eventuell höhere Zahl an Komplikationen, so daß hier die ultraschall optimierte PTCA vorzuziehen ist.

Bei den chronischen Totalverschlüssen zeigt die vorliegenden Studie, daß im Einzelfall die IVUS gesteuerte PTCA und die Stentimplantation diskutiert und abgewogen werden müssen. Die Stentimplantation zeigt Vorteile bezüglich der Rezidivrate, hier wurden bereits 28% erreicht (125), während die vorliegende Studie 37% erzielt. Die IVUS optimierte PTCA weist jedoch wesentlich weniger Komplikationen auf, so zeigte sich bei der vorliegenden Studie eine nur 16% Komplikationsrate im Langzeitverlauf, während bei der Stentimplantation 26 – 28% hingenommen werden müssen (110, 125).

Gleichwohl ist nicht nur die Methode, sondern auch die Erfahrung des Untersuchers von großer Bedeutung und mitverantwortlich für den Erfolg der Intervention (10, 85, 133). Es liegt auf der Hand, daß es wichtig ist, die Interventionsmethode zu optimieren. Sie ist gut beeinflussbar, während an anderen Faktoren, wie Länge der Läsion und deren Alter, Kollateralen, Compliance des Patienten und der „stump“ Morphologie entweder gar nichts oder nur wenig verändert werden kann (84, 131).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte die ultrasonographisch gesteuerte PTCA von Rezidivläsionen und chronischen Totalverschlüssen im Hinblick auf die Akuterfolgsrate, die Komplikationsrate und die Restenoserate evaluiert werden.

Nachdem die Rezidivrate bei nativen Läsionen durch den Einsatz der IVUS gesteuerten PTCA, der Stentimplantation und der ultrasonographisch gesteuerten Atherektomie auf 20% gesenkt werden konnte, galt es zu eruieren, ob sich durch die ultraschallgesteuerte PTCA die Rezidivrate von Restenosen und chronischen Verschlüssen ebenfalls senken ließ.

Das Kollektiv der 58 Patienten mit Restenosen konnte mit einem 100% Primärerfolg bei einer 5% Akutkomplikationsrate dilatiert werden. Hierbei waren ein angiographischer Lumengewinn von $1,69 \pm 0,65\text{mm}$ und ein Nettogewinn von $1,34 \pm 0,87\text{mm}$ zu verzeichnen. Das angiographische Follow-up konnte zu 62%, das klinische Follow-up zu 100% erhoben werden. Die dabei festgestellte angiographische Restenoserate betrug 27%. Die klinische Komplikationsrate im Follow-up belief sich auf 19%.

Das Kollektiv der 61 Patienten mit chronischem Totalverschluß wurde mit 98% Primärerfolg revaskularisiert. Zwei Verschlüsse konnten nicht überwunden werden. Die Akutkomplikationsrate betrug 5%; der initiale angiographische Lumengewinn lag bei $2,25 \pm 0,64\text{mm}$ und der Nettogewinn bei $1,66 \pm 0,91\text{mm}$. Beim angiographischen Langzeitverlauf konnte eine Follow-up Rate von 63% erzielt werden, beim klinischen Langzeitverlauf 98%. Die angiographische Restenoserate lag bei 37%, die klinische Komplikationsrate bei 16%.

Die erhobenen Daten zeigen, daß die Beurteilung der Gefäßsituation durch den intravaskulären Ultraschall zur Auswahl größerer Ballons führt. Hierbei betrug die Ballondiameter im Kollektiv der Rezidivläsionen $3,89 \pm 0,53\text{mm}$ und im Kollektiv der chronischen Totalverschlüsse $4,01 \pm 0,41\text{mm}$. Trotz eines

angiographisch guten postinterventionellen Resultats führte die ultrasonographische Kontrolle nach der abschließenden Dilatation bei Restenosen in 9, bei chronischen Totalverschlüssen in 21 Fällen zur nochmaligen postinterventionellen Optimierung. Die durch die hohe Anzahl an Dissektionen befürchtete hohe Akutkomplikationsrate trat nicht ein, so daß angenommen werden kann, daß bei einem maximal großen Lumen die hämodynamischen Konsequenzen einer Dissektion deutlich reduziert werden.

Durch die vorliegende Studie konnte gezeigt werden, daß die ultraschallgesteuerte PTCA eine effiziente Interventionsmethode bei Restenosen ist, die zu guten Akut- und Langzeitergebnissen führt. Der sichere klinische Einsatz wurde durch diese Studie bestätigt.

Für chronische Totalverschlüsse sollte neben der IVUS optimierten PTCA die Implantation eines Stent diskutiert werden. Hierbei muß jedoch im Einzelfall unter Berücksichtigung aller Kontraindikationen abgewogen werden, da die in-Stent Restenose ein nicht abschließend geklärter Faktor ist.

6 Anhang

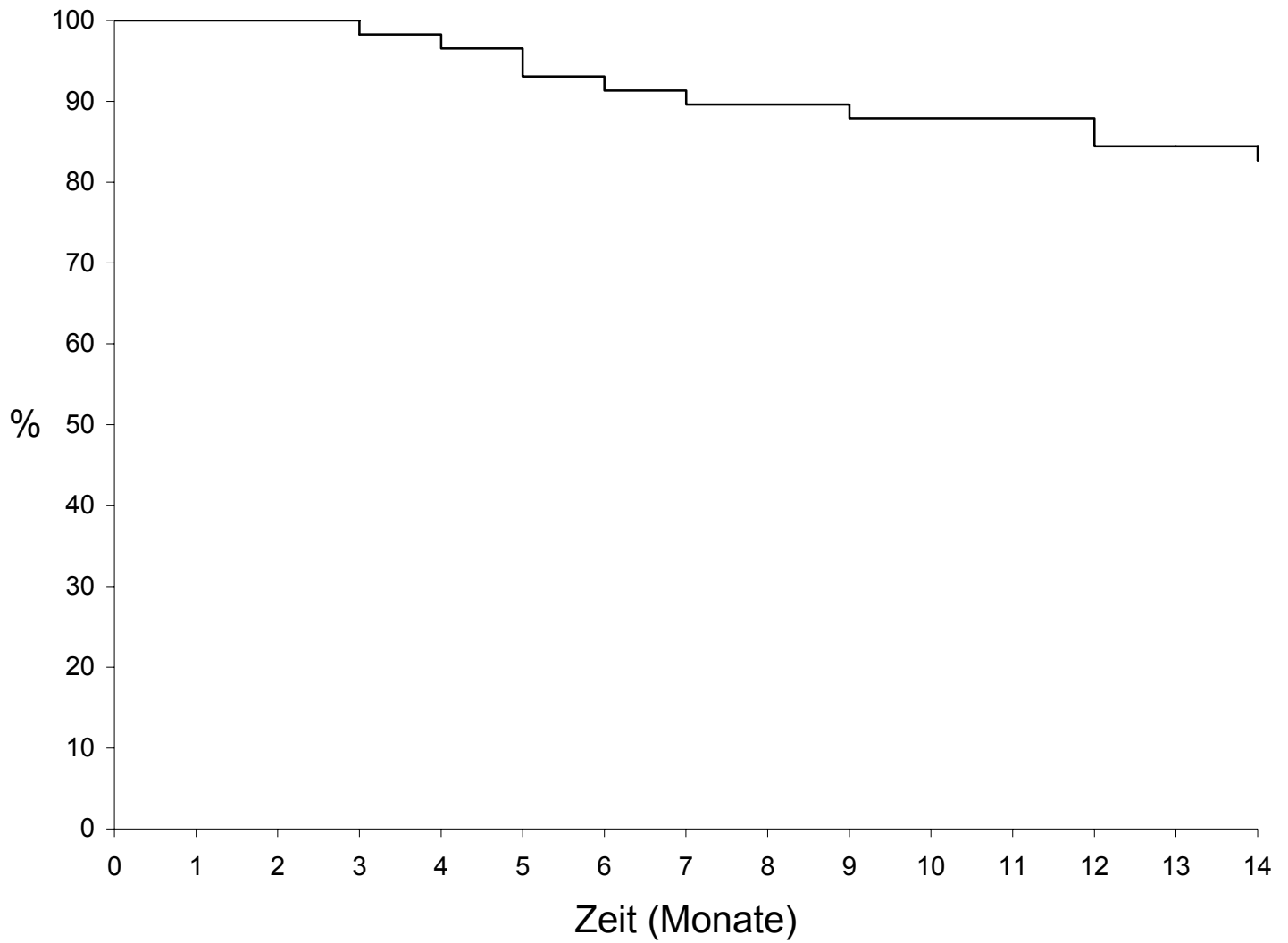


Abb. 14: Darstellung des ereignisfreien Intervalls der Patienten mit Restenose als Kaplan-Meier Kurve.

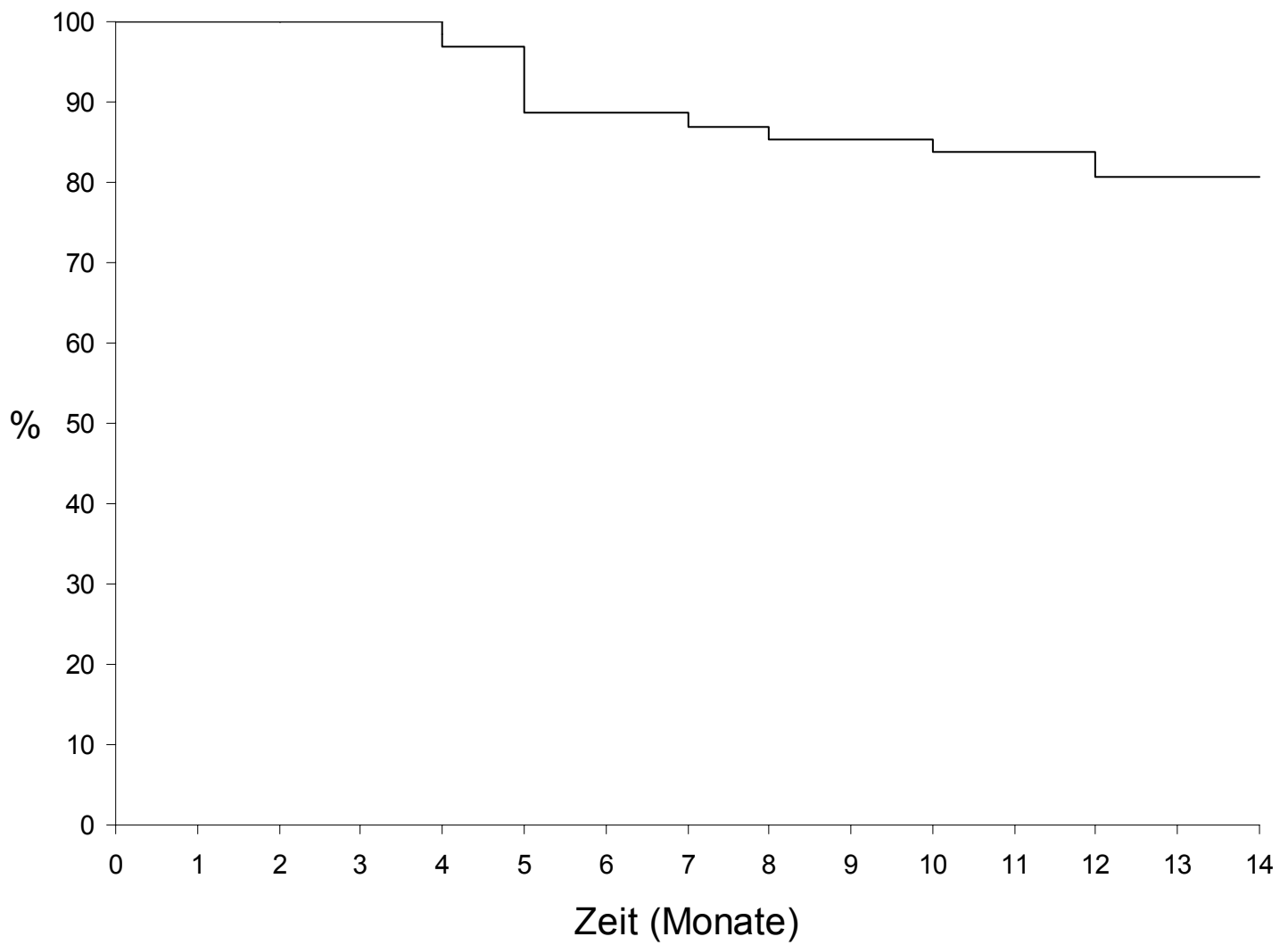


Abb. 15: Darstellung des ereignisfreien Intervalls der Patienten mit chronischem Totalverschuß als Kaplan-Meier Kurve.

7 Literatur

1. Abizaid A, Pichard AD, Mintz GS, Abizaid AS, Klutstein MW, Satler LF, Mehran R, Leibhoff B, Kent KM, Leon MB. Acute and long – term results of an intravascular ultrasound – guidet percutaneous transluminal coronary angioplasty / provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84(11): 1298-1303
2. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Pappas C, Kent KM, Leon MB. Long – term follow – up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100(3): 256-261
3. Alfonso F, Macaya C, Goicoolea J, Hernandez R, Segovia J, Zamorano J, Banuelos C, Zarco P. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 127: 536-544
4. Alison HW, Russel RO, Mantle JA, Kouchoukos NT, Morasaki RE, Rackley CE. Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1978; 41: 204-209
5. Athanasiadis A, Haase KK, Wullen B, Treusch AW, Mahrholdt H, Voelkert W, Baumbach A, Oberhoff M, Karsch KR. Lesion morphology assessed by pre-interventional intravascular ultrasound does not predict the incidence of severe coronary artery dissections. *Eur Heart J* 1998; 19: 870-878
6. Avedissian MG, Killeavy ES, Garcia JM, Dear WE. PTCA a review of current ballon dilatation systems. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 263-275
7. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound. Data from a multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38: 238-241
8. Bauters C, McFadden EP, La Branche JM, Quandalle P, Bertrand ME. Restenosis rate after multiple percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures at the same site, a quantitative angiographic study in censecutive patients undergoing a third angioplasty procedure for a second restenosis. *Circulation* 1993; 88: 969-974
9. Bayer H. Entwicklung eines computergestützten Systems zur quantitativen Analyse von Koronarangiographien. *VDI Nachrichten Bio- und Medizintechnologie* 1991; 13: 102-108

10. Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, Reeder GS, Bailey KR, Holmes DR Jr. Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 1992; 85: 1003-1011
11. Bertrand ME, Lablanche JM, Thieluleux FA, Fourrier JL, Trainel G, Assermann P. Comparative results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with dynamic versus fixed coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 504-508
12. Bittl JA, Sandborn TA. Excimer laser-facilitated coronary angioplasty: relativ risk analysis of acute and follow-up results in 200 patients. *Circulation* 1992; 86: 71-80
13. Bittl JA. Excimer laser angioplasty: Focus on total occlusios. *Am J Cardiol* 1996; 78: 823-833
14. Blasini R, Neumann FJ, Schmitt C, Walter H, Schomig A. Restenosis rate after intravascular ultrasound – guidet coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 44(4): 380-386
15. Buchwald AB, Werner GS, Unterberg C, Voth E, Kreuzer H, Wiegand V. Restenosis after excimer laser angioplasty of coronary stenoses and chronic total occlusions. *Am Heart J* 1992; 123: 878-885
16. Chesbro JH, Lam JYT, Badmion J, Fuster V. Restenosis after arterial angioplasty: a hemorrheologic response to injury. *Am J Cardiol* 1987; 60: 10B-16B
17. Colombo A, Hall P, Nakamura S. Intracoronary stenting without anticoagulation with intravascular ultrasound giudance. *Circulation* 1995; 91: 676-688
18. Cowley MJ, Dorros G, Kelsey SF, van Raden M, Detre KM. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 53: 12C-16C
19. Danchin N, Cassagnes J, Juillièrè Y, Machecourt J, Bassand JP, Lablanche JM, Cherrier F. Balloon angioplasty versus rotational angioplasty in chronic coronary occlusions (The BAROCCO Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 330-334
20. De Jaegere P, Serruys PW, Bertrand M, Wiegand V, Kober G, Marquis JF, Valeix B, Uebis R, Piessens J. Wiktor stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol* 1992; 69: 598-602

21. De Jaegere P, Serruys PW, Bertrand M, Wiegand V, Marquis JF, Vrolicx M, Piessens J, Valeix B, Kober G, Bonnier H, Rutsch W, Uebis R. Angiographic predictors of recurrence of restenosis after Wiktor Stent implantation in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 72: 165-170
22. Deligonul H, Vandormael M, Kern MJ, Galan K. Repeat coronary angioplasty for restenosis: results and predictors of follow-up clinical events. *Am Heart J* 1989; 117: 997-1002
23. Dervan JP, Baim DS, Cherniles JC, Grossman W. Transluminal angioplasty of occluded coronary arteries. Use of a movable guidewire system. *Circulation* 1983; 43: 776-784
24. Detre KM, Holubkov, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D Jr, Bourassa M, Block P, Gosselin A, Bentivoglio L, Leatherman L, Dorros G, King SB III, Galichia J, Al-Bassam M, Leon M, Robertson TH, Passamani E. Percutaneous transluminal angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N Engl J Med* 1988; 318: 265-270
25. Di Mario C, Gil R, Camenzid E, Ozaki Y, Birgelen C, Umans V, deJaegere P, De Feyter PJ, Roelandt JRTC, Serruys PW. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after PTCA and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 772-777
26. Dimas AP, Grigera F, Arora RR, Simpfendorfer CC, Hollman JL, Frierson JH, Franco I, Withlow PL. Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1310-1314
27. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Delingonul U, Topol EJ, Bulle TM and the Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-1202
28. Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-1678
29. Finci L, Meier B, Favre J, Righetti A, Rutishauser W. Long-term results of successful and failed angioplasty for chronic total arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1990; 66: 660-662

30. Fishman DL, Leon MB, Blaim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Tierstein PS, Fish D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovic A, Hirshfield J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495
31. Fitzgerald PJ, St. Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries: is three layers the norm? *Circulation* 1992; 86: 154-158
32. Fleck E, Maier R, Oswald H. Coronary angiography and interventional cardiology. *Curr Opin Radiol* 1991; 3: 550-556
33. Foley DP, Hermans WM, Rensing BJ, de Feyter PJ, Serruys PW. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Herz* 1992; 17(1): 1-17 Review
34. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology; clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 275-277
35. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wschr* 1929; 2: 2085
36. Frey AW, Müller C, John Mc B, Hodgson H, Roskamm H. Ultraschall (ICUS) – geführte PTCA und Stentimplantation führt zu besseren angiographischen Ergebnissen: QCA – Analyse der Akutphase von SIPS. *Z Kardiol* 1997; 63: Suppl I. 143
37. Fuesl RT, Hoepf HW, Sechtem U. Intravascular ultrasonography in the evaluation of results of coronary angioplasty and stenting. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14(6): 471-479
38. Gambhir DS, Sudha R, Singh S, Jain R, Trehan V, Kaul UA, Arora R. Elective coronary stenting after recanalization for chronic total occlusion: clinical and angiographic follow-up results. *Indian Heart J* 1997; 49: 163-168
39. George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fishman DL, Goldberg S, Holubkov R, Kennard ED, Veltri L, Detre KM. One-year follow-up of the Stent Restenosis (STRESS I) Study. *Am J Cardiol* 1998; 81(7): 860-865
40. Gerber TC, Erbel R, Görge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Classification of morphologic effects of PTCA assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1546-1554

41. Ghazzal ZMB, Burton EM, Klein IJ, Rothbaum DA, Litvack F, King SB, Tao X, Weintraub WS. Predictors of restenosis following excimer laser: Multicenter angiographic analysis. *Circulation* 1992; 84: Suppl. II 361 (Abstract)
42. Giokoglu K, Preusler W, Störger H, Hofmann M, Klöpfer JW, Schwarz F, Reifart N. Rezidiv nach perkutaner Koronarangioplastie (PTCA) bei chronischem Koronarverschluß: Lohnt sich die Re-PTCA?. *Herz/Kreislauf* 1996; 28: 300-304
43. Glazier JJ, Varricchione TR, Ryan TJ, Ruocco NA, Jacobs AK, Faxon DP. Factors predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 63: 902-905
44. Gleichmann U, Lichtlen P. Percutane transluminale Koronarangioplastie. Qualifikation des Operateurs und Patientensicherheit, logische Überlegungen. *Z Kardiol* 1987; 76: 319-322
45. Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, Borrione M, Finci L, Almagor Y. Intracoronary stent insertion after ballon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 713-719
46. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis J. Benefits of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 996-1003
47. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Mintz GS, Kornowski R, Lansky A, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Effect of plaque debulking and stenting an short- and long-term outcomes after revascularization of chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 151-156
48. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1978; 41: 204-209
49. Gussenhoven WJ, Essed CE, Frietman P, Mastik F, Lancee C, Slager C, Serruys PW, Gerritsen P, Pieterman H, Bom N. Intravascular echographic assessment of vessel wall characteristics: a correlation with histology. *Int J Cardiol Imag* 1989; 4: 105-116
50. Haase KK, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Treusch A, Wullen B, Jaramillo C, Baumbach A, Voelker W, Meisner C, Karsch KR. Acute and one year follow-up results after vessel size adaptet PTCA using intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19: 263-272

51. Haase KK, Karsch KR. Coronary stents – implantation of foreign bodies into stenotic human coronary arteries: dream or nightmare?. *Eur Heart J* 1997; 18: 552-553
52. Haine E, Urban P, Dorsaz PA, Meier B. Outcome and complications of 500 consecutive chronic total occlusion coronary angioplasties. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:138A
53. Hall DP, Grüntzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. An update of indications, techniques and results. *Cardiol Clin* 1985; 3: 37-41
54. Hamburger JN, Gijssbers GHM, Ozaki Y, Ruygrok PN, De Feyter PJ, Serruys PW. Recanalization of chronic total coronary occlusions using a laser guide wire: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 649-656
55. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, Mathey D, Sievert H, Rutsch W, Buchwald A, Marco J, Al-Kasab SM, Pizulli L, Hamm C, Corcos T, Reifart N, Hanrath P and Taeymans Y on behalf of the European TOTAL Investigators. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (The European TOTAL surveillance study). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1419-1423
56. Hausmann D, Erbel R, Alibelli, Chermarin MJ. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-630
57. Hausmann D, Fischer D, Sturm M, Schaefer A, Hornig B, Drexler H. Stent underexpansion with intermediate inflation pressures. *J Am Coll Cardiol* 2000; Abstract
58. Hermans WR. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR Study Groups. *Am J Cardiol* 1993; 72(1): 14-20
59. Hermiller JB, Cusma JT, Spero LA, Fortin DF, Harding MB, Bashore TM. Quantitative and qualitative coronary analysis: review of methods, utility and limitations. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 25(2): 110-131
60. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowly MJ, Faxon D, Grüntzig AR, Kelsey SF, Detre KM, van Raden M, Mock MB. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report from the PTCA registry of the NHLBI. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77C-81C

61. Honye J, Mahon DJ, Jain A, White CJ, Ramee SR, Wallis JB, Al-Zarka A, Tobis JM. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85: 1012-1025
62. Ip JH, Fuster V, Israel D, Badmion L, Badmion J, Chesbro JH. The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 77B-88B
63. Ishizaka N, Issiki T, Saeki F, Ishizaka Y, Ikari Y, Abe J, Soumitsu Y, Hashimoto H, Masaki K, Yamaguchi T. Angiographic follow-up after successful percutaneous coronary angioplasty for chronic total coronary occlusion: experience in 110 consecutive patients. *Am Heart J* 1994; 127: 8-12
64. Ivanhoe RJ, Weintraub WS, Douglas JS Jr, Lembo NJ, Furman M, Gershony G, Cohen CL, King SB III. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up. *Circulation* 1992; 85: 106-115
65. Judkins MP. Selective coronary arteriography. Part I: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89: 815-824
66. Kaltenbach M, Korber G, Schere D, Vallbracht C. Recurrence rate after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1985; 6: 276-282
67. Kaltenbach M. Neue Technik zur steuerbaren Ballondilatation von Kranzgefäßverengungen. *Z Kardiol* 1984; 73: 669-673
68. Karsch KR, Haase KK, Wehrmann M, Hassenstein S, Hanke H. Smooth muscle cell proliferation and restenosis after stand alone coronary excimer laser angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 991-994
69. Kawata M, Okada T, Igarashi N, Okajima K, Domoto Y, Mizutani T. Assessment of intravascular ultrasound-bearing balloon catheter – guided percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting. *Heart Vessels* 1997; Suppl 12: 185-187
70. Kearney PP, Starkey IR, Sutherland GR. Intracoronary ultrasound. Current state of the art. *Br Heart J* 1995; 73: 16-25
71. Kent KM, Satler FL, Kehoe MK, Piachard AD. Stand alone excimer laser angioplasty. *Circulation* 1991; 84: Suppl. II 363
72. Kimura BJ, Bhargava V, DeMaria AN. Value and limitations of intravascular ultrasound imaging and characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Am Heart J* 1995; 130: 386-396

73. Kinoshita I, Katoh O, Nariyama J, Otsuji S, Tateyama H, Kobayashi T, Shibata N, Ishihara T, Ohsawa N. Coronary angioplasty of chronic total occlusions with bridging collateral vessels: immediate and follow-up outcome from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 409-415
74. Lafont A, Guzman L, Withlow P, Gormastic M, Cornhill J, Chisholm G. Restenosis after experimental angioplasty: intimal, medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995; 76: 1284-1293
75. Lansky AJ, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Baim DS, Kuntz RE, Simonton C, Bersin RM, Hinohara T, Fitzgerald PJ, Leon MB. Remodeling after directional coronary atherectomy (with and without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): a serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the Optimal Atherectomy Restenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(2): 329-337
76. Levin DC, Falloot JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenosis: histopathologic correlations. *Circulation* 1982; 66: 316-320
77. Levin TN, Carroll J, Feldman T. High-speed rotational atherectomy for chronic total coronary occlusions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; Suppl 3: 34-39
78. Liebson PR, Klein LW. Intravascular ultrasound in coronary atherosclerosis: a new approach to clinical assessment. *Am Heart J* 1992; 123: 1643-1660
79. Liu MW, Roubin GS, King SB III. Restenosis after coronary angioplasty: potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; 79: 1374-1387
80. Lockwood RG, Ryan LK, Gotlieb AI, Lonn E, Hunt JW, Liu P, Foster FS. In vitro high resolution imaging in muscular and elastic arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 153-160
81. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufmann J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to the progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89: 2570-2577

82. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns N, Danachin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one year clinical follow-up of the BENESTENT trial. BENESTENT study group. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 255-261
83. Mahrholdt H, Haase KK, Athanasiadis A, Wullen B, Treusch A, Baumbach A, Karsch KR. Vorteile des Einsatzes des intravaskulären Ultraschalls bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie. *Z Kardiol* 1998; 87: 1-8
84. Maiello L, Colombo A, Almagor Y, Bouzon R, Thomas J, Zerboni S, Finci L. Coronary stenting with a ballon-expandable stent after the recanalization of chronic total occlusions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 25: 293-296
85. Maiello L, Colombo A, Gianrossi R, et al. Coronary angioplasty of chronic occlusions, factors predictive of procedural success. *Am Heart J* 1992; 124: 581-584
86. Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 494-503
87. Mast EG, Plokker HWM, Ernst JMPG, Bal ET, Tjon Joe Gin RM, Ascoop CAPL. Percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions: experience with the direct Argon laser assisted angioplasty system (LASTAC). *Herz* 1990; 241-244
88. Mc Bride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty: pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1988; 318: 1734-1737
89. Meyer J, Schmitz HJ, Kiesslich T. Percutaneous coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris: analysis of early and late results. *Am Heart J* 1983; 106: 973-980
90. Mintz GS, Pompa JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound to discern device specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 18-22
91. Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chiu Wong S, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty. *Circulation* 1996; 94: 35-43

92. Mintz GS, Potkin BN, Keren G, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Popma JJ, Leon MB. Intravascular ultrasound evaluation of the effect of rotational atherectomy in obstructive atherosclerotic coronary artery. *Circulation* 1992; 86 (5): 1383-1393
93. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, Yasaka Y, Ohta S, Kajiya T, Takarada A, Yoshida A, Matsuda Y, Nakagawa K, Murata T, Yoshida Y, Yokoyama M. Comparison of results of intracoronary implantation of the Palmaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 985-989
94. Morice MC, Bourdonnec C, Benevise E. Coronary stenting without cumadin; one month results of a french multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 1-7
95. Moussa I, Di Mario C, Moses J, Reimers B, Di Francesco L, Blengino S, Colombo A. Comparison of angiographic and clinical outcomes of coronary stenting of chronic total occlusions versus subtotal occlusions. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1-6
96. Muhlestein JB, Karagounis LA, Treehan S, Andersan JL. „Rescue“ utilisation of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7): 1729-1734
97. Nakamura S, Mahon DJ, Leung CY, Maheswaran B, Gutfinger DE, Yang J, Zelman R, Tobis JM. Intracoronary ultrasound imaging before and after directional coronary atherectomy: in vitro and clinical observations. *Am Heart J* 1995; 129 (5): 841-851
98. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Tajik DJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: in-vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 145-154
99. Nobuyoshi M, Kinura T, Nosaka H, Mioccka S, Uneo K, Yokoi K, Hamasaki N, Horiuchi H, Oshishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616-623
100. Noguchi T, Miyazaki S, Morii I, Daikoku S, Goto Y, Nonogi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 49: 258-264
101. Oesterle SN, Bittl JA, Leon MB, Hamburger J, Tchong JE, Litvack F, Margolis J, Gilmore P, Madsen R, Holmes D, Moses J, Cohen H, King S III, Brinker J, Hale T, Geraci DJ, Kerker WJ. Laser wire for crossing chronic total occlusions: „learning phase“ results from the U. S. TOTAL trial. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 44: 235-243

102. Ozaki Y, Violaris AG, Hamburger J, Melkert R, Foley D, Keane D, De Feyter P, Serruys PW. Short- and long-term clinical and quantitative angiographic results with the new, less shortening wallstent for vessel reconstruction in chronic total occlusion: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 354-360
103. Pandian NG, Kreis A, Weintraub A, Kumar R. Intravascular ultrasound assessment of arterial dissections, intimal flaps and intraarterial thrombi. *Am J Cardiol* 1991; 5: 72-77
104. Pissens JH, Stammen F, Desmet W, Descheerder IK, Willems JL. Immediate and six month follow-up results of coronary angioplasty for restenosis: analysis of factors predicting recurrent clinical restenosis. *Am Heart J* 1993; 126: 565-570
105. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2816-2821
106. Potkin NB, Bartorelli AL, Gessert GM, Neville RF, Almgor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81: 1575-1585
107. Potkin NB, Keren G, Mintz GS, Douek PC, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. Arterial responses to balloon coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:942-951
108. Prati F, Di Mario C, Hamburger JN, Gil R, von Birgelen C, Serruys PW. Perforation of chronic total occlusion with laser guide wire followed by multiple stent deployment: Usefulness of three-dimensional intracoronary ultrasound guidance. *Am Heart J* 1995; 130: 1285-1289
109. Puma JA, Sketch MH, Tcheng JE, Harrington RA, Phillips HR, Stack RS, Cliff RM. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1-11
110. Quigley PJ, Hlatky MA, Hinohara T, Rendall DS, Perez JA, Phillips HR, Califf RM, Stack RS. Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis. *Am J Med* 1989; 63: 409-413
111. Rothbaum D, Linnemeier T, Landin R, Ball M, Hodes Z, Riddell R, Morgan S. Excimer laser coronary angioplasty. Acute success and six month follow-up result. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 346a (Abstract)

112. Roubin GS, Douglas JS, King SB III, Lin S, Hutchinson N, Thomas RG, Gruentzig AR. Influence of balloon size on initial success, acute complications and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 557-565
113. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 90-96
114. Ruocco NA, Ring ME, Holubkov R, Jacobs AJ, Detre KM, Faxon DP. Results of coronary angioplasty of chronic total occlusions (NHLBI 1985-1986 percutaneous transluminal angioplasty registry). *Am J Cardiol* 1992; 69: 69-76
115. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, Fisch C, De Sanctis RW, Dodge HT, Weinberg SL. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty) *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 529-545
116. Ryan TJ, Klocke FJ, Reynolds WA. Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1469-1474
117. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 7. Auflage Berlin, Springer Verlag 1990
118. Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, McKay RG, Baim DS. Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenoses. *Am J Cardiol* 1988; 61: 23G-28G
119. Sathe S, Alt C, Black A, Manolas E, Warren R, Valentine P. Initial and long-term results of percutaneous transluminal balloon angioplasty for chronic total occlusions: an analysis of 184 procedures. *Aust NZ J Med* 1994; 24: 277-281
120. Savage R, Holiman J, Gruentzig AR, King S, Douglas J, Tankersley R. Can percutaneous transluminal coronary angioplasty be performed in patients with total occlusion? *Circulation* 1982; 66: Suppl II: 222-330

121. Schiele F, Meneveau N, Vuillemenot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP. 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 guidet STenting. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(2): 320-328
122. Schrader R. Repeat coronary angioplasty for treatment of restenosis. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl. 1: 99-101
123. Schroeder S, Baumbach A, Haase KK, Oberhoff M, Mahrholdt H, Herdeg C, Athanasiadis A, Karsch KR. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 875-879
124. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M-A. For the Benestent study group. A comparison of the balloon expandable stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495
125. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn CA, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Materne P, Bonnier H, Morice MC, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel MA. On behalf of the Benestent II study group. Heparin coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: early outcome of the Benestent II pilot study. *Circulation* 1996; 93: 412-422
126. 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): 1067-1074
127. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at one, two, three and four months. *Circulation* 1988; 1977: 361-371

128. Sievert H, Rohde S, Ensslen R, Merle H, Scherer D, Spies H, Schulze R, Utech A. Recanalization of chronic coronary occlusions using a laser wire. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 220-222
129. Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, Ensslen R, Schröder R, Spies H, Fach A. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? The SARECCO Trial. *Am J Cardiol* 1999; 84: 386-390
130. Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Garrison DC. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1216-1222
131. Stewart JT, Denne L, Bowker TJ, Mulcany DA, Williams MG, Buller NP, Sigwart U, Rickards AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1371-1376
132. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, Frey A, Mudra H, Sheehan H, Linnemeier TJ. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing. *Circulation* 1997; 95: 2044-2052
133. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Ligon RW, Hartzler GO. Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 849-856
134. Suttorp MJ, Mast EG, Plokker HWT, Kelder JC, Ernst SMPG, Bal ET. Primary coronary stenting after successful balloon angioplasty of chronic total occlusions: a single-centre experience. *Am Heart J* 1998; 135: 318-322
135. Suzuki T, Hosokawa H, Katoh O, Fujita T, Ueno K, Takase S, Fujii K, Tamai H, Aizawa T, Yamaguchi T, Kurogane H, Kijima M, Oda H, Tsuchikane E, Hinohara T, Fitzgerald PJ. Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional coronary atherectomy: the result of Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study (ABACAS). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4): 1028-1035
136. Tan KH, Sulke N, Taub NA, Watts E, Karani S, Sowton E. Determinants of success of coronary angioplasty in patients with a chronic total occlusion: a multiple logistic regression model to improve selection of patients. *Br Heart J* 1993; 70: 126-131
137. Tenaglia AN, Buller CE, Kisslo KB, Stack RS, Davidson CJ. Mechanisms of balloon angioplasty and directional coronary atherectomy as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 685-691

138. TIMI study group. The thrombolysis in myocardial infarction trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936
139. Timmis AD. Percutaneous coronary angioplasty. Catheter technology and procedural guidelines. *Br Heart J* 1990; 64 32-35
140. Tobis JM, Mallery JA, Gessert J, Mahon D, Bessen M, Moriuchi M, McLaevy L, McRea M, Henry WL. Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after angioplasty. *Circulation* 1989; 80: 873-882
141. Tsuchikane E, Katoh O, Nobuhisa A, Kobayashi T. Which is the best strategy for chronic coronary total occlusions; stenting or debulking or the other. *J Am Coll Cardiol* 2000; Abstract
142. Umans VM, Keane D, Foley D, Boersma E, Melkert R, Serruys PW. Optimal use of directional atherectomy is requires to ensure long term angiographic benefit: a study with matched procedural outcome after atherectomy and angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1652-1659
143. Van der Gest RJ, Morris KG, Cusma JT, Reiber JH. Postmortem validation of the automated coronary analysis software packages. *Int J Card Imag* 1994; 10(2): 95-102
144. Von Birgelen C, Mintz GS, De Vrey EA, De Feyter PJ, Kimura T, Popma JJ, Nobuyoshi M, Serruys PW, Leon MB. Successful directional atherectomy of de novo coronary lesions with three-dimensional intravascular ultrasound and angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 1997; 80 (15): 1540-1545
145. Warren RJ, Black AJ, Valentine PA, Manolas EG, Hunt D. Coronary angioplasty for chronic total occlusion reduces need for subsequent coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1990; 120: 270-274
146. Werner GS, Buchwald A, Unterberg C, Voth E, Kreuzer H, Wiegand V. Recanalization of chronic total coronary arterial occlusions by percutaneous excimer-laser and laser-assisted angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1445-1450
147. Willerson JT, Yao SK, McNatt J, Benedict CR, Anderson HV, Golino P, Murphree SS, Buja LM. Frequency and severity of cyclic flow alternations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci UNS* 1991; 99: 10624-10628
148. Yamagashi M, Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, Kojoma J, DeMaria AN. Coronary reactivity to nitroglycerine: intravascular ultrasound evidence for the importance of plaque distribution. *Am J Cardiol* 1995; 25: 224-230

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. K. R. Karsch für die freundliche Überlassung des Themas und die Einbindung in die kardiologische Abteilung.

Herrn Dr. A. Athanasiadis danke ich für die intensive Betreuung und die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

9 Lebenslauf

Zur Person

Torsten Beck, geboren am 11.12.1973 in Kirchheim/Teck, als erster Sohn von Professor Dr. Uwe Beck und Gabriele Beck, geborene Balbach.

Schulbildung

1980 – 1994 Grundschule und Gymnasium mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am Hölderlin – Gymnasium in Nürtingen

Wehrersatzdienst

1994 – 1995 Zivildienst im Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz in Nürtingen

Studium

1995 – 2002 Immatrikulation und Studium an der Universität Tübingen im Fach Humanmedizin

04.09.1997 Ärztliche Vorprüfung

27.08.1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

27.03.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

26.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung