

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(Direktor: Univ. – Prof. Dr. A. Schömig)

Der Einfluss der inflammatorischen Reaktion auf die angiographische und klinische
Restenosierung nach intrakoronarer Stentimplantation, gemessen am
postinterventionellen CRP – Anstieg

Julia Martina Volk

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. A. Kastrati

2. Priv.-Doz. Dr. H.H.E. Baum

Die Dissertation wurde am 19.01.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2006 angenommen.

Meinen Eltern, meiner Oma und meinen Geschwistern gewidmet

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AHA:	American Heart Association
ACC:	American College of Cardiology
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
CK:	Creatinkinase
CRP:	C-reaktives Protein
Δ CRP:	Postinterventionelle CRP – Spitzenwerte / Basales CRP
DHM:	Deutsches Herzzentrum München
HR:	Hazard ratio
KHK :	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenz-Intervall
MLD:	minimaler Lumendurchmesser
Mace:	Major adverse cardiac events
OR :	Odds ratio
LAD :	linke Koronararterie
RCA :	rechte Koronararterie
RIVA:	Ramus interventricularis anterior
RCX:	Ramus circumflexus
RD :	Referenzdurchmesser
PCI:	perkutane Koronarintervention
PTCA:	Perkutane transarterielle Koronarangioplastie
SD:	Standardabweichung
TVR :	Zielgefäßrevaskularisierung

Inhaltsverzeichnis

I . Einleitung

1 .	Die koronare Stentimplantation	Seite 4
2 .	Klinische Parameter und Restenose	Seite 5
3 .	Angiographische Parameter und Restenose	Seite 6
4 .	Stentdesign und Restenose	Seite 6
5 .	Pathophysiologie der Restenose	Seite 7
5 . 1 .	Experimentelle und histopathologische Untersuchungen zur Restenoseentstehung	Seite 9
5 . 2 .	Klinische Untersuchungen zur Restenoseentstehung	Seite 12
6 .	Das C – reaktive Protein	Seite 13

II . Zielsetzung der Arbeit

Seite 15

III . Methodik

1 .	Studienpopulation	Seite 16
2 .	Studiendesign	Seite 16
3 .	Die koronare Stentimplantation	Seite 17
4 .	Pharmakologische Therapie	Seite 18
5 .	Vorgehensweise bei Blutentnahme und CRP- Messung	Seite 18
6 .	Qualitative angiographische Beurteilung	Seite 19
7 .	Quantitative angiographische Beurteilung	Seite 19
8 .	Endpunkte der Studie	Seite 20
9 .	Definitionen	Seite 21
10 .	Statistische Analyse	Seite 23

IV . Ergebnisse

1 .	Patientencharakteristika	Seite 24
2 .	Ergebnisse nach 30 Tagen	Seite 29
3 .	Ergebnisse nach 6 Monaten	Seite 31
3 . 1.	Angiographische Ergebnisse	Seite 31
3 . 2 .	Klinische Ergebnisse	Seite 35
V .	Diskussion	Seite 39
VI .	Schlussfolgerung	Seite 45
VII.	Zusammenfassung	Seite 46
VIII.	Literaturverzeichnis	Seite 47
IX.	Danksagung	Seite 53

Tabellen

Tabelle 1	Demographische und klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme	Seite 25
Tabelle 2	Angiographische Charakteristika bei Patientenaufnahme	Seite 26
Tabelle 3	Prozedurale Charakteristika	Seite 27
Tabelle 4	Verwendete Stents	Seite 28
Tabelle 5	Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage	Seite
29		
Tabelle 6	Angiographische Ergebnisse zum Zeitpunkt des Follow-up	Seite 34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gegenüberstellung PTCA vs Stentimplantation bei der Restenoseentstehung	Seite 4
Abbildung 2 Vereinfachte Darstellung der Kaskade von Ereignissen, die zur Restenose nach perkutanen Koronarinterventionen führen.	Seite 8
Abbildung 3 Ablauf der Studie	Seite 17
Abbildung 4 Zusammenhang zwischen präinterventionellem basalen CRP – Wert und frühen schweren kardialen Ereignissen (MACE)	Seite 30
Abbildung 5 Gesamtaufreten einer Restenose nach 6 Monaten	Seite 31
Abbildung 6 Zusammenhang zwischen basalen CRP – Spiegeln und Restenose	Seite 32
Abbildung 7 Zusammenhang zwischen postinterventionell erhöhtem Δ CRP und angiographischer Restenose (Diameterstenose ≥ 50 %)	Seite 33
Abbildung 8 Zusammenhang zwischen postinterventionell erhöhtem Δ CRP und klinischer Restenose (T V R)	Seite 35
Abbildung 9 Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres	Seite 36
Abbildung 10 Multivariate Analyse zur Restenose	Seite 38

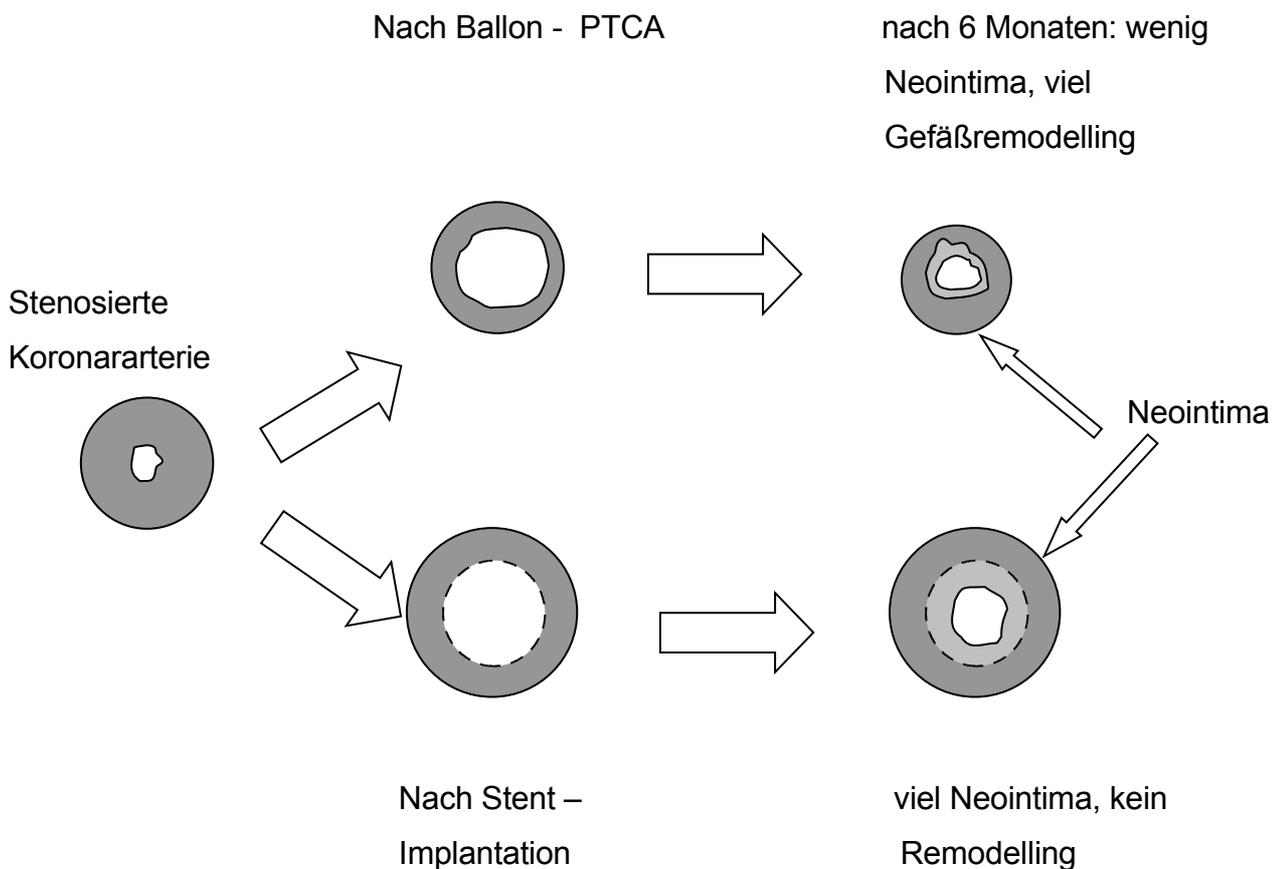
I . Einleitung

1. Die koronare Stentimplantation

Die intrakoronare Stentimplantation ist mittlerweile die etablierte Methode bei der Behandlung symptomatischer arteriosklerotischer Herzerkrankungen und erfreut sich einer weitverbreiteten Akzeptanz^{54,18}. Der hauptsächliche Benefit des Stentings verglichen mit PTCA besteht vor allem in der Reduktion der Restenoserate. Letztendlich ist diese Reduktion fast ausschließlich darauf zurückzuführen, daß durch das Stenting initial ein größeres Lumen erreicht wird. Dieser initiale Zugewinn ist mehr als ausreichend, die ausgeprägtere Neointimaproliferation, die durch den Stent verursacht wird, zu kompensieren³⁸.

Abbildung 1

Gegenüberstellung PTCA vs Stentimplantation bei der Restenoseentstehung



(nach Bestehorn 1998)⁴

Nichtsdestotrotz schmälern die erhöhte Thrombogenität und vermehrte Proliferation von glatten Muskelzellen die Vorteile der Koronarstents²⁹. Das Problem der frühen Stentokklusion konnte durch ein besseres antithrombotisches Therapieschema nach PCI minimiert werden⁵⁰. Dennoch bleibt die In-stent – Restenose ein weiterhin ungelöstes Problem und stellt heute die wesentliche Limitation perkutaner Koronarinterventionen dar^{54,18,31}. Abhängig von der Art der Intervention und von Patientencharakteristika entwickeln 20 bis 50% der Patienten eine signifikante Restenosierung³¹.

2 . Klinische Parameter und Restenose

Eine Vielzahl klinischer, angiographischer und prozeduraler Risikofaktoren für die Entstehung einer Restenose konnte in den letzten Jahren identifiziert werden¹⁰. Unabhängige Risikofaktoren für schwere kardiale Ereignisse sind höheres Alter, Diabetes, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina, herabgesetzte linksventrikuläre Funktion, residuale Dissektion und eine fehlende postinterventionelle Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern⁵¹.

Patienten mit Diabetes haben eine deutlich schlechtere Langzeitprognose nach Stentimplantation als Nicht – Diabetiker. Dies gilt nicht nur hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Restenose, sondern auch für schwere vaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation und Tod.¹⁶

Sowohl Diabetes als auch Hypertension sind mit endothelialer Dysfunktion und einer Überexpression verschiedener Wachstumsfaktoren assoziiert, die dafür verantwortlich sind, daß glatte Muskelzellen proliferieren und das Lumen nach PCI einengen³².

3 . Angiographische Parameter und Restenose

Auch Läsionscharakteristika sind entscheidende Prädiktoren für das Risiko, eine Restenose zu entwickeln. Ein höheres Risiko wurde bei schmalerem Gefäßdurchmesser, komplexen Läsionen und längeren Läsionen festgestellt ³².

Weitere wichtige angiographische Prädiktoren für das Auftreten einer Restenose sind der Einsatz mehrerer Stents, längere gestentete Segmente sowie ein kleiner minimaler Gefäßdurchmesser (MLD < 3 mm) nach Intervention. Darüberhinaus sind Läsionen der LAD, vorausgegangene PTCA's und ein kleiner Referenzdurchmesser Risikofaktoren für eine Restenose ³⁴.

Prozedurale Faktoren sind wesentlich stärkere Prädiktoren als Operations- unabhängige patientenbezogene Variablen vor der Behandlung. Dies weist darauf hin, wie wichtig optimale angiographische Ergebnisse sind ⁵¹.

4 . Stentdesign und Restenose

Ganz entscheidend für die Prognose ist auch der Stent – Typ.

So betrug das Risiko einer Restenose bei dem Inflow Gold – Stent 50,3 % , dagegen bei dem Multi – Link Stent nur 20 % ³² .

Gerade die goldbeschichteten Stents zeigten trotz guter tierexperimenteller Ergebnisse in klinischen Studien signifikant schlechtere Verläufe ³⁰.

Der Vergleich von Stents mit demselben Design, aber mit dünneren Struts (Stentgittern) ergab eine signifikante Reduzierung von angiographischer (15,0 % vs 25,8 %) und klinischer (8,6 % vs 13,8 %) Restenose ²⁹.

Auch der Vergleich von Stents mit unterschiedlichem Design und Strutsdicke zeigte, dass die Rate von angiographischer (P <0,001) und klinischer (P = 0,002) Restenose bei dünneren Struts (50 µm) im Gegensatz zu dicken Struts (140 µm) signifikant reduziert werden konnte ⁴¹.

Mittlerweile liegt die Restenoserate bei den sogenannten Drug Eluting Stents sogar bei unter 10 % ⁴³.

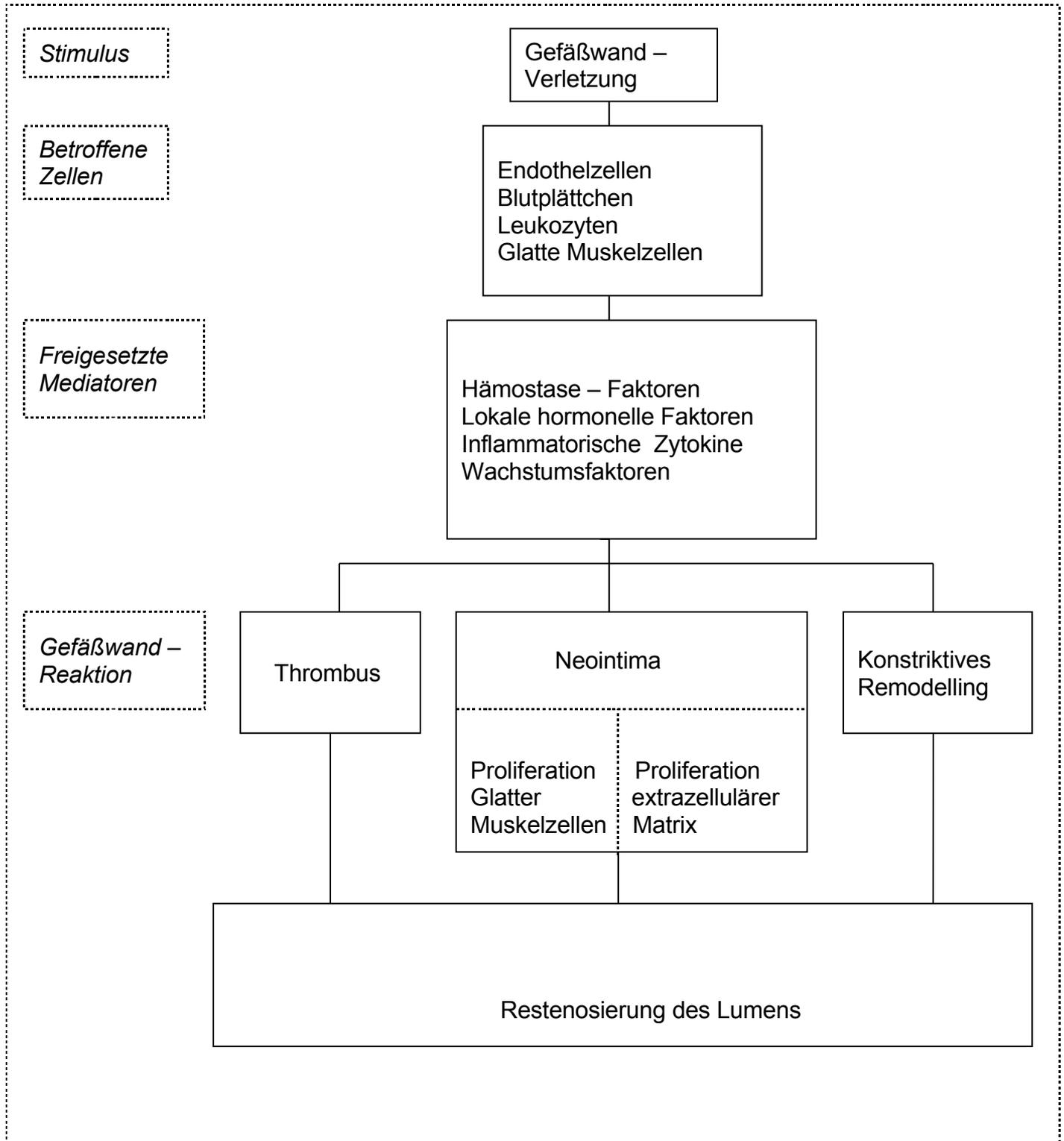
5 . Pathophysiologie der Restenose

Initial induziert jede PCI eine arterielle Gefäßwandverletzung. Dadurch wird die Integrität und somit die Schutzfunktion des Endothels gestört. Beim Menschen verursachen Stents einen Thrombus von Blutplättchen und Fibrin rund um die Struts herum sowie eine Freisetzung vasoaktiver, mitogener und entzündungsvermittelnder Substanzen. Dies führt zu einer akuten Inflammation innerhalb des ersten bis drei Tage nach PCI. Die Entzündungszellen migrieren aus der Zirkulation und den Vasa vasorum in den Thrombus hinein. Später wandern glatte Muskelzellen ein und proliferieren in der Neointima in einem Umfang und einer Proliferationsrate, die entsprechend der Schwere der frühen Inflammation ist ⁴⁶. Nach zwei bis vier Wochen lässt die akute Entzündung nach und wird durch chronische Entzündungszellen ersetzt ⁵⁸. In der frühen Neointima sieht man glatte Muskelzellen zusammen mit einem organisierten Thrombus und einer dünnen provisorischen extrazellulären Matrix. Die glatten Muskelzellen in der Neointima synthetisieren die Moleküle der extrazellulären Matrix. Diese besteht aus variierenden Anteilen von Proteoglykanen (Versican, Biglycan und Decorin) , Hyaluron und Kollagen (Typ I und III). Die extrazelluläre Matrix moduliert wichtige Ereignisse bei der Entstehung der Neointima, insbesondere bei der Zellproliferation, Migration, Expression von Wachstumsfaktoren sowie beim Remodelling. Die Restenose tritt dann sekundär zur Akkumulation der glatten Muskelzellen und der Bildung der extrazellulären Matrix auf. Experimentelle Studien zur Arterienverletzung zeigen, dass sich die Neointima mit der Zeit umwandelt, indem sich Proteoglykane auswechseln und es zu einem Austausch von Typ III in Typ I Kollagen kommt. Jenseits der dreißig Tage können Fibrin und chronische Inflammation persistieren und glatte Muskelzellen und extrazelluläre Matrix bilden weiterhin eine sich ausbreitende Neointima ^{18,23,58}.

Es kommt also bei der Restenoseentstehung zunächst zur Thrombusbildung und akuter Inflammation, gefolgt von Granulationsgewebe und Neovaskularisation, einer Migration glatter Muskelzellen und deren Proliferation , sowie dem Wechsel von akuten zu chronischen Entzündungszellen ⁹.

Abbildung 2

Vereinfachte Darstellung der Kaskade von Ereignissen, die zur Restenose nach perkutanen Koronarinterventionen führen.



(Kastrati A, et al. 2000)

5 . 1 . Experimentelle und histopathologische Untersuchungen zur

Restenoseentstehung

Die Entstehung der Restenose unterliegt einem multifaktoriellen Prozess. Eine zentrale Rolle bei der Restenosierung nach koronarer Intervention spielt die Inflammation⁶⁰. Sowohl tierexperimentelle Arbeiten als auch histologische Studien von menschlichen Koronarstents legen nahe, dass die Ballonangioplastie oder das Stenting verantwortlich sind für eine Entzündungsreaktion, der ein überschüssiges Wachstum von Neointima folgt²⁰. In zahlreichen Tiermodellen bestand ein Zusammenhang zwischen einer vaskulären Verletzung, die auf eine Ballondilatation folgte und erhöhten lokalen Werten von Entzündungsmarkern.^{7,24,35,40,62}

Diesen Zusammenhang zwischen Inflammation und Neointimabildung verdeutlichen beispielsweise Tiermodelle, bei denen Iliakalarterien von Kaninchen ohne Arteriosklerose mit dem Ballon verletzt und gestentet wurden. Hierbei zeigte sich nach 14 Tagen eine lineare Korrelation ($R^2 = 0.82$ bis 0.92) zwischen Monozytenadhärenz und einer Neointimabildung⁴⁷.

Darüberhinaus korreliert eine zunehmende vaskuläre Verletzung mit einem zunehmenden Wachstum von Neointima, Inflammation und Thrombusformation⁴⁶.

In einem Schweinmodell für In - Stent - Restenose fanden Kornowski und Kollegen eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der vaskulären Verletzung, dem Grad der Entzündungsreaktion und der Bildung von Neointima.³⁵ Darüberhinaus demonstrierten Okamoto und Kollegen, daß eine Angioplastie in Schweinekoronararterien eine Entzündungsreaktion durch das gesamte perivaskuläre Gewebe auslöst, was zu einer Rekrutierung und / oder einer Proliferation von Myofibroblasten der Adventitia durch verschiedene Mechanismen beitragen kann. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien beschrieben.^{7,13,62}

Trotz des vermehrten Einsatzes von Stents haben sich nur wenigen Studien mit der Morphologie menschlicher Koronararterien früh und spät nach der Implantation beschäftigt. Die Pathologie liefert dabei wichtige Einblicke in die Biologie der Stent – Gefäßwandinteraktion nach Koronarstenting beim Menschen^{18,20}.

Allerdings scheint es wichtige Unterschiede zwischen der Entzündungsreaktion bei einer einfachen Ballonangioplastie in Vergleich zu einer Stentimplantation zu geben.

In Arterien, die durch einen Ballon verletzt wurden, war das Einwandern der Leukozyten auf eine frühe neutrophile Infiltration beschränkt.

IL – 8 und MCP – 1 mRNA Level hatten ihren höchsten Wert innerhalb von Stunden und waren nach 14 Tagen nicht mehr nachweisbar.

Im Gegensatz dazu folgte in gestenteten Arterien dem frühen neutrophilen Einstrom eine prolongierte Akkumulation von Makrophagen.

IL – 8 und MCP – 1 mRNA Spiegel hatten ebenfalls ihren höchsten Wert innerhalb von Stunden, waren aber auch noch nach 14 Tagen nachweisbar. Im Gegensatz zu einer Ballonverletzung läuft also eine Stent - induzierte Verletzung auf eine lang anhaltende Chemotaxinexpression und Leukozytenrecruitment hinaus ⁶⁰.

In einer anderen Studie fand man ebenfalls bei 12 von 14 Patienten akute Entzündungszellen (Neutrophile) \leq 3 Tage nach Implantation, bei 3 von 4 Patienten nach 12 bis 30 Tagen und bei keinem später als 34 Tage nach Implantation. Dagegen wurden chronische Entzündungszellen (Lymphozyten und Makrophagen) rund um die Stentstruts bei allen Patienten und zu jedem Zeitpunkt gesehen. Dies war auch noch mehr als sechs Monaten nach Stentimplantation der Fall¹⁸.

Experimentelle Tiermodelle mit Schweinen zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Entzündung kurz nach Stent- Implantation. Auch hier fanden sich 24 Stunden nach Stentimplantation akute Entzündungszellen, die auch noch 7 Tage später festzustellen waren. 14 bis 28 Tage später waren glatte Muskelzellen die dominierenden Zellen, aber auch chronische Entzündungszellen waren anwesend ⁹.

In einer anderen Studie war eine zunehmende Dicke der Neointima mit CD 44 zusammen mit neointimalen Makrophagen assoziiert, die sich tief in der hyaluronreichen Neointima bei den Stent – Struts befanden ¹⁹. CD 44 ist mit der Rekrutierung von Entzündungszellen und vaskulärer Zellaktivierung assoziiert und ist ein Zelloberflächenrezeptor für Hyaluron.

Die Expression von CD 44 auf aktivierten Makrophagen, die an Hyaluron gebunden haben, fördert die Tyrosinkinaseaktivität. Außerdem vermittelt sie den

Wachstumsfaktor von Makrophagen und die Synthese von Chemotaxinen, was zu einer kontinuierlichen Synthese von Proteoglykanen führt. Proteoglykane und Hyaluron werden von glatten Muskelzellen synthetisiert und sind an der Regulation von Gefäßpermeabilität, Fettmetabolismus und Thrombusbildung beteiligt ⁵⁶.

Eine histologische Studie von menschlichen Koronarstents konnte ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen arterieller Verletzung, Inflammation und Wachstum von Neointima demonstrieren. So ließ sich nachweisen, daß ein Koronarstenting, das eine

Mediaverletzung oder Penetration des Stents in einen Lipidkern verursacht, eine gesteigerte arterielle Inflammation induziert, die wiederum mit einem vermehrten Wachstum von Neointima assoziiert ist. Die Anwesenheit von Makrophagen in der Neointima war dreimal höher bei den restenosierten Fällen als bei den nicht stenosierten.

Die Dicke der Neointima ($P = 0,0001$) sowie die Dichte der Entzündungszellen ($P < 0,0001$) war größer wenn die Struts Kontakt zu einer rupturierten Media hatten im Vergleich zu einer fibrösen Plaque oder einer intakten fibrösen Kappe: die Dichte der Entzündungszellen in der Neointima korrelierte mit einer gesteigerten Dicke der Neointima ($r^2 = 0.24, P < 0.0001$), und die durchschnittliche Anzahl von Entzündungszellen pro vier · 200 Felder war 2.4 fach höher in Restenosen als in nicht stenosierten Fällen. Die Dichte der Entzündungszellen um die Struts herum war höher in Regionen mit verletzter Media verglichen mit Struts, die Kontakt mit fibröser Plaque oder einer intakten fibrösen Kappe hatten ($P < 0.0001$). Die Penetration der Struts in einen Lipidkern war mit einer gesteigerten Dicke der Neointima ($P = 0.04$) sowie einer höheren Entzündungszelldichte ($P = 0.03$) assoziiert. Diese lipidreichen Plaques sind vermutlich prädisponiert für ein gesteigertes Wachstum von Neointima wegen der ständigen Anwesenheit zahlreicher chronischer Entzündungszellen, die mit dem Lipidkern verbunden sind. Die entzündlichen Infiltrate, die mit dem Stenting assoziiert waren, setzten sich vor allem aus Makrophagen zusammen sowie einer geringeren Anzahl von T – Zellen und wenigen B- Zellen.

Die Inflammation war zudem assoziiert mit einer gesteigerten Neoangiogenese²⁰. Im Bezug auf frühe Entzündung (≤ 3 Tage nach Implantation) zeigte sich auch in einer anderen histologischen Untersuchung menschlicher Koronarstents eine Abhängigkeit von Entzündung nach Stentimplantation und unterliegender Morphologie der Arterienwand. Bei dieser Studie wurden menschliche gestentete Koronararterien im Ganzen in Methylmethacrylat eingebettet oder in Paraffinschnitte zerteilt. Die histologischen Untersuchungen konzentrierten sich auf Plaque – Stent - Interaktionen, Thrombusformationen, Entzündung und die Anwesenheit von Neointima. Die Studie ergab, dass eine ausgeprägtere Neointimabildung in den Struts bei verletzter Media vorlag im Vergleich zu Struts, die Kontakt mit einer fibrösen Plaque oder einer intakten Media hatten. So hatten zwar 71 % der Stentstruts Kontakt mit einem fibrösen Plaque, aber nur 3 % davon mehr als 20 Entzündungszellen. Im Gegensatz dazu hatten die 11 % der Struts, die in den nekrotischen Kern eines lipidreichen Plaques eingedrungen waren, in 44 % der Fälle mehr als 20 Entzündungszellen. Auch die restlichen 19 %, die Kontakt zu einer verletzten Media

hatten, zeigten in 36 % mehr als 20 Entzündungszellen und somit eine hochgradige Entzündung ($P < 0,001$)¹⁸.

Diese Studien liefern wichtige morphologische Ursachen (Mediaverletzung, Inflammation und Neoangiogenese) zu der Liste klinischer und angiographischer Variablen, die mit der Prognose nach Koronarstenting assoziiert sind²⁰.

Da die für diese Studien verwendeten Materialien aber aus Autopsien stammen, sind die Ergebnisse vielleicht nicht repräsentativ für die Personen, die Stents erhielten und überlebten^{18,19,20}.

Die Beobachtungen aus experimentellen, klinischen und histologischen Arbeiten zeigen also eine Korrelation zwischen arterieller Verletzung, Inflammation und Neointima. Da eine hohe Entzündung mit Stent – Struts, die in der Nähe von verletzter Media lagen, assoziiert ist und auch eine zunehmende Intimadicke mit einer Mediaverletzung im Zusammenhang steht, hat die Verhinderung schwerer Arterienverletzungen während der Intervention wahrscheinlich einen positiven Effekt auf das spätere neointimale Wachstum¹⁸.

5 . 2 . Klinische Untersuchungen zur Restenoseentstehung

Die klinische Erforschung hinsichtlich eines Zusammenhangs von Entzündung und Restenose konzentrierte sich hauptsächlich auf die Auswirkung der Entzündung vor der PCI. Sie wurde mit Hilfe verschiedener Entzündungsmarker gemessen. Jedoch zeigten mehrere Untersuchungen hinsichtlich dieses Zusammenhangs bei Patienten, die mit PCI behandelt wurden, negative Ergebnisse.^{6,14,25,63} Auf der anderen Seite fanden zwei Studien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten heraus, daß erhöhte CRP –Werte nach einem Koronarstenting prädiktive Aussagekraft hatten im Bezug auf In - Stent Restenose.^{21,22} In einer anderen Studie wurden bei der Patientennachsorge höhere CRP – Werte bei denen mit In – Stent Restenose festgestellt als bei denen ohne.²

Bei Patienten mit koronarer und peripherer Gefässerkrankung zeigte sich, dass die Ballonangioplastie sowohl eine lokale als auch eine systemische Entzündungsreaktion verursacht.^{11,37,49,53} Diese Befunde wurden nicht bei Patienten festgestellt , die sich nur einer Koronarangiographie unterzogen.^{1,3}

Sowohl die Ballonangioplastie als auch die Stentimplantation lösen also eine systemische Entzündungsreaktion aus, die durch eine Erhöhung der CRP-Werte gekennzeichnet ist.

6 . Das C – reaktive Protein

Das C - reaktive Protein wurde 1930 identifiziert und später als sogenanntes " akute Phase – Protein " bezeichnet, ein früher Indikator für ein infektiöses oder inflammatorisches Ereignis ¹².

Seinen Namen verdankt das C - reaktive Protein seiner Eigenschaft, mit dem Phosphocholin des C – Polysaccharids in der Kapsel von Pneumokokken zu reagieren. Gebildet wird es in der Leber und besteht aus einem symmetrischen pentameren Molekül. Es bindet an das Phosphocholin geschädigter Zellmembranen und aktiviert auf diese Weise das Komplementsystem. Darüber hinaus interagiert es bei entzündlichen Gewebeschädigungen mit neutrophilen Granulozyten, Monozyten sowie Makrophagen. Es erhöht die Zytotoxizität der Lymphozyten und steigert die Aggregation von Blutplättchen. Der Anstieg des CRP – Wertes gilt als direktes Maß für die Gewebeschädigung ³⁹. Verbesserte Methoden zur Quantifizierung des CRP haben zu einer immer häufigeren Verwendung des CRP in der klinischen Medizin geführt. Seit seiner Entdeckung wurde das CRP hinsichtlich seiner Tauglichkeit als Screeningmethode für Inflammation, als Marker für Krankheitsaktivität und als diagnostischer Wegweiser untersucht ¹².

Begrenzt wird seine Aussagekraft dadurch, dass das C - reaktive Protein nicht spezifisch für eine Erkrankung ist. Zahlreiche Krankheitszustände führen zu einer Erhöhung des CRP, wie beispielsweise bakterielle, rheumatische oder neoplastische Erkrankungen. Virale Infekte verursachen in der Regel keine oder nur geringe CRP – Erhöhungen, jedoch gibt es auch hier mit den Adenoviren Ausnahmen. Deshalb muß der CRP – Wert immer im klinischen Zusammenhang betrachtet werden; ein einzelner Wert kann keine Diagnose festlegen oder ausschließen ³⁹.

Daß aber das CRP sehr wohl ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist, konnten Ridker et al. in der großen Womens Health Studie und der Physicians' Health Studie nachweisen. Sie bestimmten bei scheinbar gesunden Männern und Frauen den basalen CRP – Spiegel und beobachteten sie über einen Zeitraum von acht Jahren hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Dabei stellte sich eine starke lineare Relation zwischen der Höhe des CRP – Werts und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse heraus. Das Risiko war in der Terzile mit den höchsten CRP – Werten 2,9 fach (Männer) bzw 2,3 fach (Frauen) zur untersten Terzile und damit signifikant erhöht ($P < 0,001$)^{44,45}. Auch konnten Liuzzo et al zeigen, dass Patienten mit instabiler Angina Pectoris bei nachgewiesenen hohen CRP – Spiegeln eine schlechtere Prognose haben, als die mit niedrigen CRP – Werten. Dies weist auf eine wichtige inflammatorische Komponente in der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms hin³⁶. CRP ist somit ein günstiger und einfach zu bestimmender Parameter zur Risikoabschätzung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankungen.

II . Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Studie soll die Hypothese überprüfen, welchen Einfluß die inflammatorische Reaktion nach intrakoronarer Stentimplantation auf die angiographische und klinische Restenose hat.

Gemessen wird die Inflammation als Differenz aus postinterventionellem und basalem CRP – Serumspiegel.

III . Methodik

1 . Studienpopulation

Im Zeitraum von Januar 2000 bis März 2002 wurden 1800 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, die sich einem Koronarstenting im Deutschen Herzzentrum und in der 1. Med. Klinik Rechts der Isar unterzogen, in diese Studie eingeschlossen. Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen und solche mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (< 1 Monat) wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Alle Patienten gaben ihr Einverständnis zu einer Kontrollangiographie – Untersuchung nach 6 Monaten. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2 . Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als prospektive Studie geplant, um die prognostische Aussagekraft des basalen CRP - Wertes und der postinterventionellen CRP- Wert - Änderung (Δ) zu untersuchen.

Zunächst wurde der basale CRP – Wert aus venösen Blutproben gemessen, die gleich bei der Patientenaufnahme entnommen wurden. Für die Bestimmung der postinterventionellen Spitzen – CRP – Werte wurden venöse Blutproben 8 und 16 Stunden nach der Intervention abgenommen, danach täglich bis zur Entlassung.

Davon abhängig wurden die Patienten in drei Terzilen eingeteilt :

Die untere Terzile beinhaltete Patienten mit Δ CRP –Werten < 3,0 mg / l.

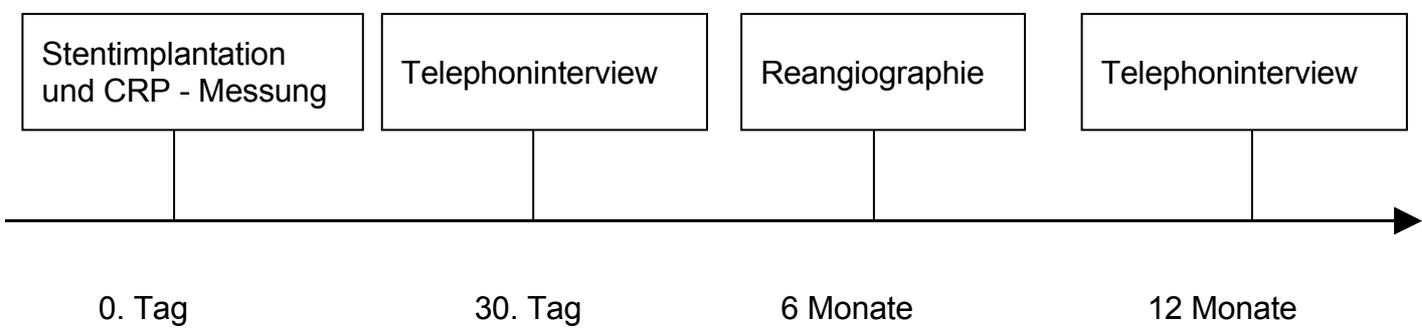
Die mittlere Terzile schloss Patienten mit Δ CRP –Werten zwischen 3 und 11,8 mg / l ein

und die obere Terzile enthielt Patienten, die Δ CRP –Werte > 11,8 mg/l hatten.

Das Follow – up – Protokoll beinhaltete ein Telefoninterview mit den Patienten oder ihrem Hausarzt nach 30 Tagen, in dem wir uns über den klinischen Verlauf erkundigten. Nach 6 Monaten folgte ein Klinikaufenthalt mit einer Reangiographie und ein weiteres Telefoninterview ein Jahr nach der Behandlung.

Abbildung 3

Ablauf der Studie



3 . Die koronare Stentimplantation

Die Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie und Stentimplantation erfolgte nach den lokalen Standard- Protokollen. Folgende Stentmodelle wurden eingesetzt: MULTI-LINK, AVE, BX Velocity, JOSTENT, CURARE, BiodivYsio und BeStent. Die korrekte Position des Stents wurde mit Hilfe von Röntgenkontrastmittel kontrolliert und der Stent unter Durchleuchtung expandiert. Das Ergebnis der Intervention wurde anschließend angiographisch durch den Interventionisten beurteilt; es wurde keine Untersuchung mit intravaskulärem Ultraschall durchgeführt.

Nach Abfall der partiellen Thromboplastinzeit unter 60 Sekunden, wurde die arteriell liegende Schleuse gezogen und die Punktionsstelle manuell bis zur lokalen Hämostase komprimiert. Anschließend wurde die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt, wobei dieser für mindestens 6- 12 Stunden belassen wurde⁵⁰.

4 . Pharmakologische Therapie

Allen Patienten wurde spätestens zwei Stunden vor Behandlung eine Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel gegeben. Während der Intervention erhielten die Patienten intravenös 15.000 I.E. Heparin sowie 500 mg Aspirin. Darüberhinaus erhielten Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko während der Behandlung Abciximab oder Tirofiban als Glycoprotein IIb / III a – Antagonisten. Nach der Behandlung erhielten die Patienten 75 mg Clopidogrel täglich, in Kombination mit 100 mg Aspirin zweimal täglich. Aspirin wurde auf unbestimmte Zeit weiter verabreicht.

5 . Vorgehensweise bei Blutentnahme und CRP- Messung

Allen Patienten wurde am Tag der Aufnahme vor der Intervention venös Blut abgenommen und der basale CRP – Spiegel bestimmt. Für die Messung der postinterventionellen Spitzen – CRP – Werte wurden venöse Blutproben 8 und 16 Stunden nach der Intervention abgenommen, dann täglich bis zur Entlassung. Zur Bestimmung der CRP – Konzentration wurde ein hochsensitives Verfahren (Tina-quant® CRP-HS) eingesetzt. Seine analytische Empfindlichkeit beträgt 0,03 mg / l. Die Schwankungen innerhalb des Verfahrens für den unteren Messbereich liegen bei < 10 %.

6 . Qualitative angiographische Beurteilung

Die Komplexität der Läsion wurde gemäß modifiziertem Klassifizierungssystem des American College of Cardiology /American Heart Association ^{17,33} folgendermaßen eingeteilt:

- Typ A Läsion: wenig oder keine Verkalkung, keine totale Okklusion, kurze Stenose (< 10 mm), konzentrisch, gut zugänglich und kein Thrombus vorhanden;
- Typ B Läsion: mäßige bis starke Verkalkung, totale Okklusion (< 3 Monate alt), mittellange Stenose (10 – 20 mm), exzentrisch, Thromben vorhanden; bei nur einem Kriterium Typ B 1, bei zwei oder mehr Typ B 2
- Typ C Läsion: Stenose in einem degenerativen Venenbypass, totale Okklusion (> 3 Monate alt), diffuse Stenosen (> 20 mm), starke Gefäßkrümmung, zerbrechliche Läsion

Die Entscheidung, welchem Typ die Läsion zuzuordnen war, wurde vom Operateur zum Zeitpunkt der Intervention getroffen.

Die linksventrikuläre Funktion wurde quantitativ durch Messung der Auswurffraktion bestimmt.

7 . Quantitative angiographische Beurteilung

Die quantitative Auswertung der digitalisierten Koronarangiogramme erfolgte mit Hilfe des computerisierten, automatischen Randerkennungsalgorithmus CMS (Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande).

Sie wurde von Untersuchern durchgeführt, denen die CRP – Werte der Patienten nicht bekannt waren. Es wurden dafür gleiche Projektionen von Angiogrammen, die vor der Intervention und zum Sechs- Monats – Follow up aufgezeichnet worden waren , ausgewählt. Für die Kalibrierung wurde die Spitze des Katheters verwendet.

Referenzdurchmesser (RD), minimaler Lumendurchmesser (MLD), Durchmesser der Stenose (DS) und Ballondurchmesser wurden direkt von der Software geliefert.

Der gewonnene Lumenzuwachs wurde aus der Differenz zwischen minimalem Lumendurchmesser zum Zeitpunkt des Follow up und minimalem Durchmesser vor dem Stenting berechnet. Er diente als kontinuierlicher Index für den Nutzen des Stentings.

8 . Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war die angiographische Restenose.

Als angiographische Restenose galt eine Durchmesserstenosierung von $\geq 50\%$ zum Zeitpunkt der 6 – Monats – follow up – Angiographie. Sie wurde an irgendeinem Punkt innerhalb des gestenteten Segments oder in den Segmenten, die 5 mm proximal oder distal an den Stent angrenzten, gemessen.

Der sekundäre Endpunkt war die klinische Restenose.

Die Notwendigkeit einer Zielgefäßrevaskularisierung (TVR) aufgrund angiographischer Restenose, sowie Zeichen oder Symptome einer myokardialen Ischämie galten als Index für die klinische Restenose.

Über ein Jahr nach der Intervention überwachten wir außerdem das Auftreten von Myokardinfarkt oder Tod.

9 . Definitionen

Die Differenz (Δ) zwischen dem höchsten CRP-Wert nach Intervention und dem CRP – Wert vor Intervention diente als eine Bewertung für die Entzündungsreaktion auf das Koronarstenting.

Die Patienten wurden, wie bereits im Studiendesign erwähnt, in Terzilen entsprechend ihrer CRP –Werte eingeteilt.

Myokardinfarkt, dringliche Zielgefäßrevaskularisation und Tod wurden als schweres kardiales Ereignis (MACE) definiert.

Ein Myokardinfarkt wurde bei typischen Thoraxschmerzen, entweder verbunden mit der Entwicklung neuer pathologischer Q – Wellen in zwei oder mehrerer benachbarter elektrokardiographischer Ableitungen oder einem Anstieg von Kreatinkinase (CK) oder seinen MB – Isoenzymen mindestens zweimal über die obere Normgrenze, diagnostiziert.

Eine Zielgefäßrevaskularisation (Ballonangioplastie oder Aortokoronare Bypass – OP) wurde bei Vorhandensein von angiographischer Restenose und Symptomen oder Zeichen einer Ischämie durchgeführt.

Das Follow – up – Protokoll beinhaltete ein Telefoninterview nach 30 Tagen, einen Klinikaufenthalt mit Reangiographie nach 6 Monaten und ein weiteres Telefoninterview ein Jahr nach der Behandlung. Bei allen Patienten, die bei dem Telefoninterview kardiale Symptome angaben, wurde mindestens eine klinische und elektrokardiographische Untersuchung von der Ambulanz einer Klinik oder ihrem behandelnden Arzt durchgeführt. Während der gesamten Follow - up - Periode wurden alle Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten , die wir von den Patienten selbst, von ihrem Hausarzt oder der weiterbehandelnden Klinik erhielten, kontinuierlich in die Datenbank eingegeben.

Als arterielle Hypertonie galt ein dauerhaft erhöhter Blutdruck von mindestens 140 / 90 mm Hg beziehungsweise die gegenwärtige Einnahme antihypertensiver Medikamente.⁶¹

Die Risikogruppe der Diabetiker umfasste alle Patienten, bei denen mehrfach erhöhte Nüchtern – Blutzuckerwerte von 140 mg / dl festgestellt oder bereits ein manifester Diabetes mellitus vordiagnostiziert worden war.

Hypercholesterinämie war definiert als ein Plasma – Cholesterinwert über 240 mg / dl.
Als Raucher galt nach WHO Kriterien, wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten geraucht hat.

Die Angina Pectoris wurde nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society) –
Klassifikation eingeteilt :

0: Stumme Ischämie

I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung

II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die Diagnose der instabilen Angina Pectoris stellte man bei jeder erstmalig aufgetretenen Angina, einer Crescendo- Angina, sowie einer Ruhe Angina.

10 . Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen werden als Median [25. , 75. Perzentile] und einzelne Variablen als Anzahl von Patienten (Prozent) angegeben. Bei Patienten mit Interventionen mehrerer Gefäße wurde nur eine Läsion pro Patient für die Analyse zufällig ausgewählt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden gemessen, indem man den nichtparametrischen Wilcoxon und Kruskal – Wallis –Rangsummen Test für kontinuierliche Daten und den χ^2 Test für kategoriale Daten verwendete. Eine multiple lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt um klinische und angiographische Ausgangsfaktoren zu bestimmen, die mit Δ CRP in Beziehung stehen. Der Trendtest wurde eingesetzt um den Unterschied zwischen den Terzilen im Hinblick auf Restenose und ungünstige klinische Ereignisse zu beurteilen. Um den unabhängigen prognostischen Wert von Δ CRP im Bezug auf das Auftreten von Restenose festzustellen, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das alle klinischen und angiographischen Ausgangsmerkmale sowie die klinischen Behandlungsvariabilitäten enthielt. P- Werte < 0,05 wurden als Zeichen für einen statistisch signifikanten Unterschied gewertet.

IV . Ergebnisse

1 . Patientencharakteristika

Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant im Hinblick auf klinische Merkmale wie Alter, die Häufigkeit instabiler Angina sowie der linksventrikulären Funktion.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Auch bei angiographischen Merkmalen wie Komplexität, Länge und Schweregrad der Läsion, maximalem Ballondruck, Stenttyp sowie Reststenose unterschieden sie sich signifikant.

Die angiographischen Charakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Eine multiple lineare Regressionsanalyse, die durchgeführt wurde um klinische und angiographische Ausgangsfaktoren, die in Beziehung mit Δ CRP stehen, zu ermitteln, ergab folgende Ergebnisse:

unabhängige Prädiktoren eines CRP – Anstiegs sind

- höheres Alter ($P < 0,001$)
- arterielle Hypertension ($P = 0,01$)
- männliches Geschlecht ($P = 0,04$)
- instabile Angina ($P = 0,03$)
- ein höherer CRP – Ausgangswert ($P = 0,002$) und
- eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($P = 0,002$) .

Es ergaben sich außerdem deutliche Hinweise darauf, dass die Komplexität der Läsion ein unabhängiger prädiktiver Faktor für einen CRP – Anstieg ist ($P = 0,07$).

Tabelle 1 Demographische und klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

Die Angaben sind Medianwerte [25. ; 75. Perzentile] bzw Prozentangaben

	Obere Terzile (n = 603)	Mittlere Terzile (n = 597)	Untere Terzile (n = 600)	P – Wert
Alter, Jahre	68 [60, 76]	66 [59, 74]	66 [59, 74]	0.004
Frauen, n (%)	160 (27)	150 (25)	182 (30)	0.11
Arterielle Hypertonie, n (%)	513 (85)	486 (81)	495 (83)	0.22
Diabetes n (%)	162 (27)	138 (23)	153 (26)	0.32
Raucher n (%)	125 (21)	107 (18)	117 (20)	0.47
Cholesterinspiegel, mg / dl	200 [170, 238]	200 [172, 232]	205 [172, 232]	0.44
Z. n. Myokardinfarkt, n (%)	200 (33)	185 (31)	178 (30)	0.42
Z. n. Bypass – Op., n (%)	49 (8)	55 (9)	55 (9)	0.75
Instabile Angina pectoris, n (%)	180 (30)	139 (23)	160 (27)	0.04
Basales CRP, mg / L	7 [1, 15]	7 [1, 13]	6 [0, 15]	0.45

Die Terzilen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres basalen präinterventionellen CRP – Wertes.

Tabelle 2 Angiographische Charakteristika bei Patientenaufnahme

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

Die Angaben sind Medianwerte [25. ; 75. Perzentile] bzw Prozentangaben

	Obere Terzile (n = 603)	Mittlere Terzile (n = 597)	Untere Terzile (n = 600)	P – Wert
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)	58 [46,66]	60 [50, 68]	60 [50, 68]	< 0.001
Mehrgefäßerkrankung , n (%)	463 (77)	433 (73)	427 (71)	0.07
Stenoselokalisierung:				0.21
LCA, n (%)	10 (2)	7 (1)	2 (1)	
LAD, n (%)	265 (44)	247 (41)	237 (39)	
RCX, n (%)	139 (23)	146 (25)	155 (26)	
RCA, n (%)	189 (31)	197 (33)	206 (34)	
Komplexe Läsionen (B 2 / C), n (%)	480 (80)	420 (70)	448 (75)	0.001
Chronische Verschlüsse, n (%)	47 (8)	43 (7)	32 (5)	0.21
Restenosen, n (%)	16 (3)	28 (5)	28 (5)	0.12
Läsionslänge, mm	13 [9, 18]	12 [8, 17]	11 [8, 17]	0.03
Gefäßgröße, mm	2.9 [2.6, 3.3]	2.9 [2.6, 3.2]	2.9 [2.6, 3.2]	0.55
Diameter der Stenose vor Intervention, %	66 [55, 82]	64 [52, 79]	68 [55, 81]	0.05

Tabelle 3 Prozedurale Charakteristika

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

Die Angaben sind Medianwerte [25. ; 75. Perzentile] bzw Prozentangaben

	Obere Terzile (n = 603)	Mittlere Terzile (n = 597)	Untere Terzile (n = 600)	P – Wert
Maximaler Ballon Diameter, mm	3.4 [3.1, 3.7]	3.4 [3.1, 3.7]	3.3 [3.1, 3.7]	0.73
Maximaler Ballon Druck, atm	13 [12, 14]	13 [12, 14]	12 [11, 14]	< 0.001
Diameter der Stenose nach PCI, %	6 [1, 10]	5 [- 1, 9]	4 [- 1, 9]	0.004
Glycoprotein IIb / IIIa Antagonisten- Therapie, %	386 (64)	352 (59)	319 (53)	< 0.001
Abciximab – Therapie, %	306 (51)	313 (52)	273 (46)	0.043
Tirofiban – Therapie, %	80 (13)	39 (7)	46 (7)	<0.001

Tabelle 4 Verwendete Stents

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

Die Angaben sind Medianwerte [25. ; 75. Perzentile] bzw Prozentangaben

	Obere Terzile (n = 603)	Mittlere Terzile (n = 597)	Untere Terzile (n = 600)	P – Wert
Stent Typ				< 0.001
MULTI-LINK*	279 (46)	266 (45)	263 (44)	
AVE†	88 (15)	114 (19)	133 (22)	
BX Velocity‡	78 (13)	73 (12)	107 (18)	
JOSTENT §	81 (13)	71 (12)	38 (6)	
CURARE	37 (6)	32 (5)	21 (4)	
BiodivYsio¶	27 (4)	32 (5)	26 (4)	
BeStent†	17 (3)	14 (2)	12 (2)	
Anzahl der eingesetzten Stents	1 [1, 2]	1 [1, 2]	1 [1, 2]	0.28

*Guidant Vascular Intervention Group, Santa Clara, CA, USA

† Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA

‡ Cordis, A Johnson&Johnson Company, Warren, NJ, USA

§ JOMED AB, Helsingborg, Sweden

|| Translumina GmbH, Hechingen, Germany

¶ Biocompatibles Ltd, Farnham, Surrey, UK

2 . Ergebnisse nach 30 Tagen

Die Spitzenwerte von postinterventionellem CRP wurden bei 54 % der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlung erreicht, bei 20 % zwischen 24 und 48 Stunden, und bei 26 % der Patienten zwischen 48 und 72 Stunden.

Während der ersten 30 Tage nach der Intervention hatten

- 36 Patienten der oberen Terzile (6,0 %) ,
- 14 Patienten der mittleren Terzile (2,4 %) und
- 11 aus der unteren Terzile (1,8 %)

mindestens ein schweres ungünstiges Ereignis (Myokardinfarkt, dringende Zielgefäßrevaskularisation oder Tod), $P < 0,001$. Diese 61 Patienten wurden als nicht geeignet für die Nachkontrollangiographie betrachtet.

Tabelle 5. Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

Die Daten in Anzahl der Patienten

	Obere Terzile 603 Patienten	Mittlere Terzile 597 Patienten	Untere Terzile 600 Patienten	P Wert
Angiographische Stent Thrombose	11	4	1	0.007
Tod	5	1	5	0.23
Tod oder Myokardinfarkt	32	10	10	<0.001
Tod, Myokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation	36	14	11	<0.001

Inwiefern der alleinige basale CRP – Wert schon eine Aussage über den weiteren klinischen Verlauf zulässt, wurde in folgender Analyse untersucht:

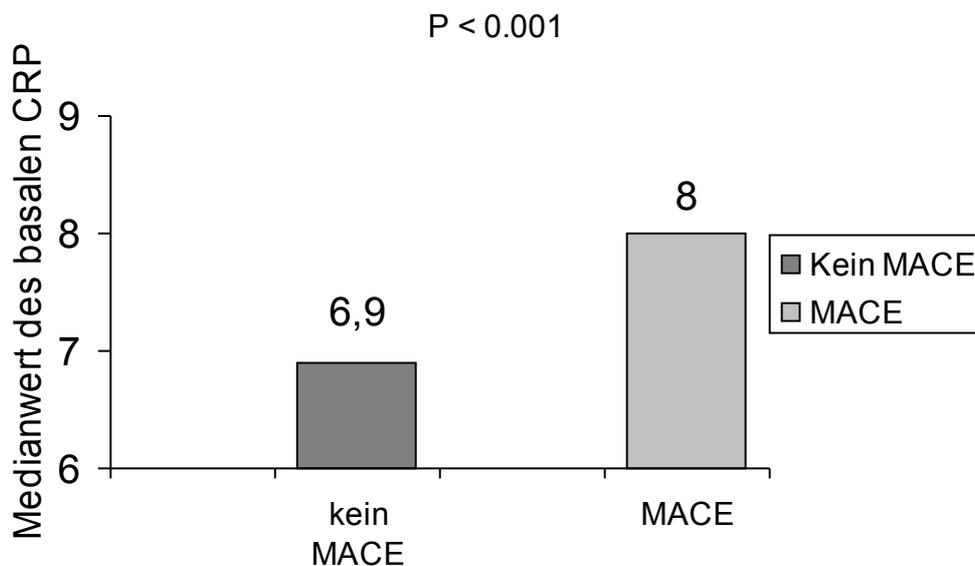
Der durchschnittliche basale CRP – Wert war bei diesen 61 Patienten mit frühen Ereignissen (MACE) signifikant höher ($P < 0.001$) als bei denen ohne MACE :

jeweils 8.0 mg / l [25. , 75. Perzentile: 1. 2, 13. 0] .

gegenüber 6.9 mg / l [25. , 75. Perzentile: 0.40, 14.0] $P < 0.001$

Abbildung 4

Zusammenhang zwischen präinterventionellem basalen CRP – Wert und frühen schweren kardialen Ereignissen (MACE)



3 . Ergebnisse nach 6 Monaten

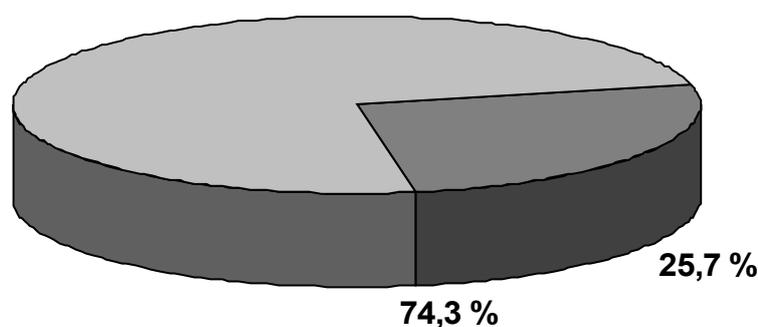
Von den 1739 für eine Recoro geeignete Patienten (ohne MACE < 30 Tage) unterzogen sich 1380 (79.4%) der Follow - up Angiographie durchschnittlich 194 Tage [25, 75 Perzentile: 160, 235 Tage] nach der PCI. Die Follow - up Angiographie - Raten waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Terzilen : 78.7 % in der oberen Terzile , 81.3 % in der mittleren Terzile und 78.1 % in der unteren Terzile (P=0.35).

3 . 1. Angiographische Ergebnisse

Das Gesamtaufreten von Restenose in der Kontrollangiographie betrug 25.7 %.

Abbildung 5

Gesamtaufreten einer Restenose nach 6 Monaten



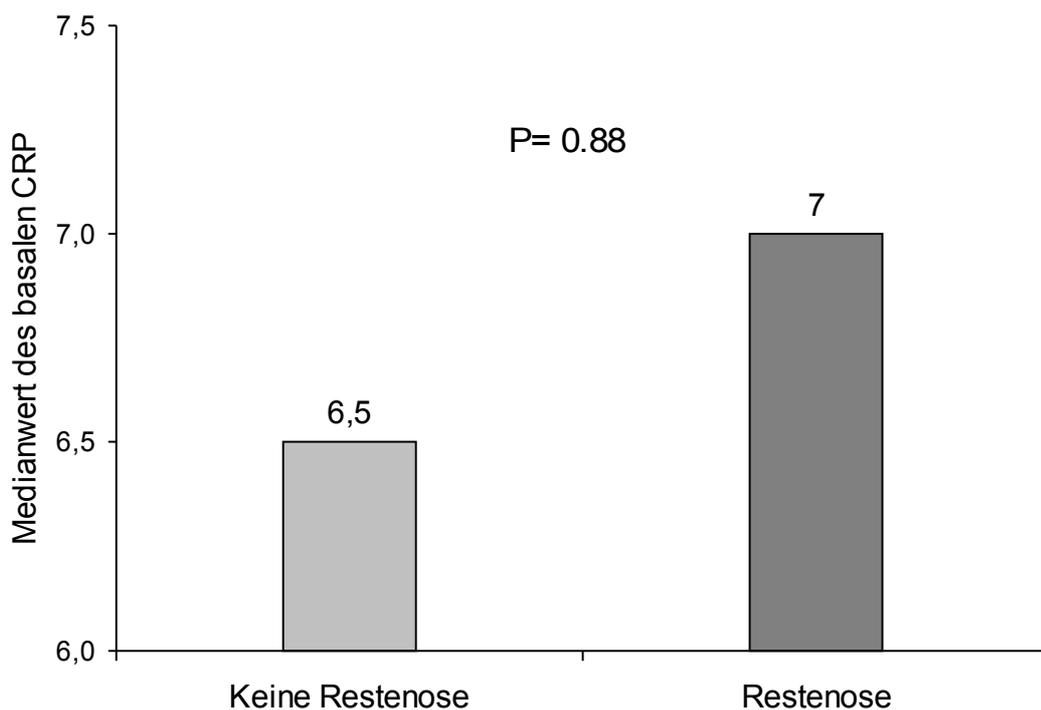
Das Auftreten einer Restenose wurde dann in Abhängigkeit zum basalen CRP – Wert und danach zur CRP – Änderung (Δ CRP) untersucht :

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit angiographischer Restenose im Hinblick auf die basalen CRP - Werte vor Intervention (Abb. 6) :

- Mit Restenose 7.0 mg / l [0.6, 13.3 mg/ l]
- Ohne Restenose 6.5 mg / l [0.2, 14.0 mg/l] ($P = 0.88$)

Abbildung 6

Zusammenhang zwischen basalen CRP – Spiegeln und Restenose



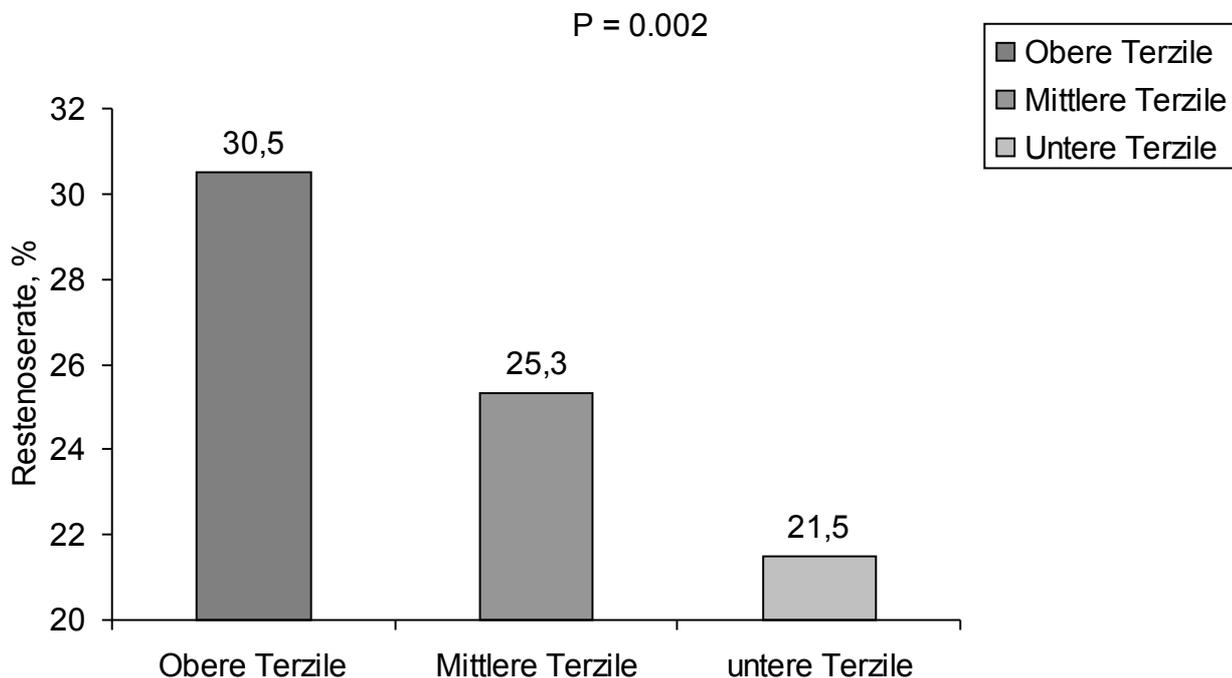
Demgegenüber bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen angiographischer Restenose und dem Anstieg von Δ CRP .

Das Auftreten einer angiographischen Restenose betrug

- 30,5 % in der oberen Terzile
- 25,3 % in der mittleren Terzile und
- 21,5 % in der unteren Terzile. (P= 0,002) .

Abbildung 7

Zusammenhang zwischen postinterventionell erhöhtem Δ CRP und angiographischer Restenose (Diameterstenose \geq 50 %)



Auch alle anderen angiographischen Parameter wie MLD, Durchmesserstenose, Nettolumengewinn und angiographische Restenose unterschieden sich signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 6. Angiographische Ergebnisse zum Zeitpunkt des Follow-up

(Einteilung der Patienten in 3 Terzilen entsprechend ihrer postinterventionellen Δ CRP –Werte)

	Obere Terzile 446 Patienten	Mittlere Terzile 474 Patienten	Untere Terzile 460 Patienten	P Wert
MLD, mm	1.82 [1.23, 2.35]	1.89 [1.39, 2.34]	1.99 [1.50, 2.42]	0.03
Durchmesserstenose, %	36 [23, 55]	35 [23, 50]	32 [20, 48]	0.008
Netto Lumengewinn, mm	0.80 [0.24, 1.43]	0.87 [0.28, 1.32]	0.99 [0.45, 1.55]	0.003
Angiographische Restenose, n (%)	136 (30.5)	120 (25.3)	99 (21.5)	0.002

Die Angaben sind Medianwerte [25. ; 75. Perzentile] bzw Prozentangaben

Eine Untergruppenanalyse ergab ähnlich Ergebnisse:

Als man die Analyse auf die Gruppe der Patienten mit stabiler Angina beschränkte, betrug das Auftreten einer angiographischen Restenose 30,4 % in der oberen Terzile, 25,9 % in der mittleren Terzile und 23,6 % in der unteren Terzile (P = 0,05)

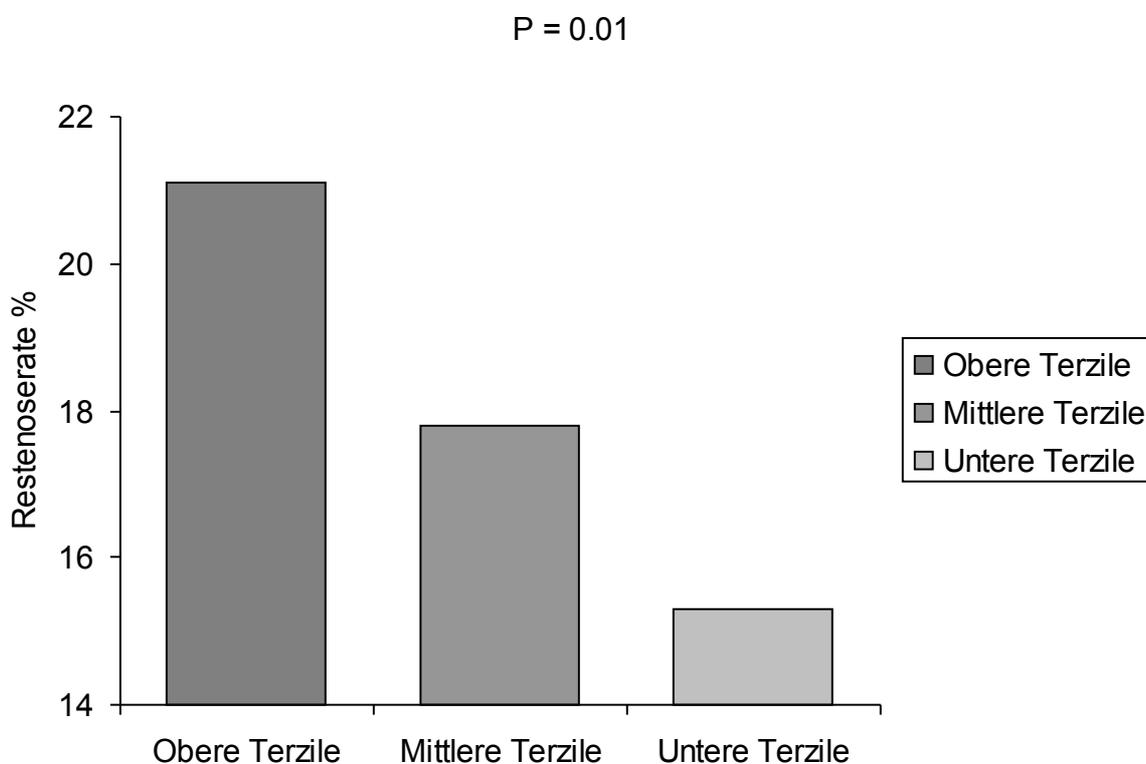
3 . 2 . Klinische Ergebnisse

Auch im Hinblick auf klinische Restenose (Notwendigkeit einer Zielgefäßrevaskularisation)
ergab sich ein deutlicher Zusammenhang : Die klinische Restenose betrug

- 21,1 % in der oberen Terzile,
- 17,8 % in der mittleren Terzile und
- 15,3 % in der unteren Terzile (P = 0,01).

Abbildung 8

Zusammenhang zwischen postinterventionell erhöhtem Δ CRP und
klinischer Restenose (T V R)

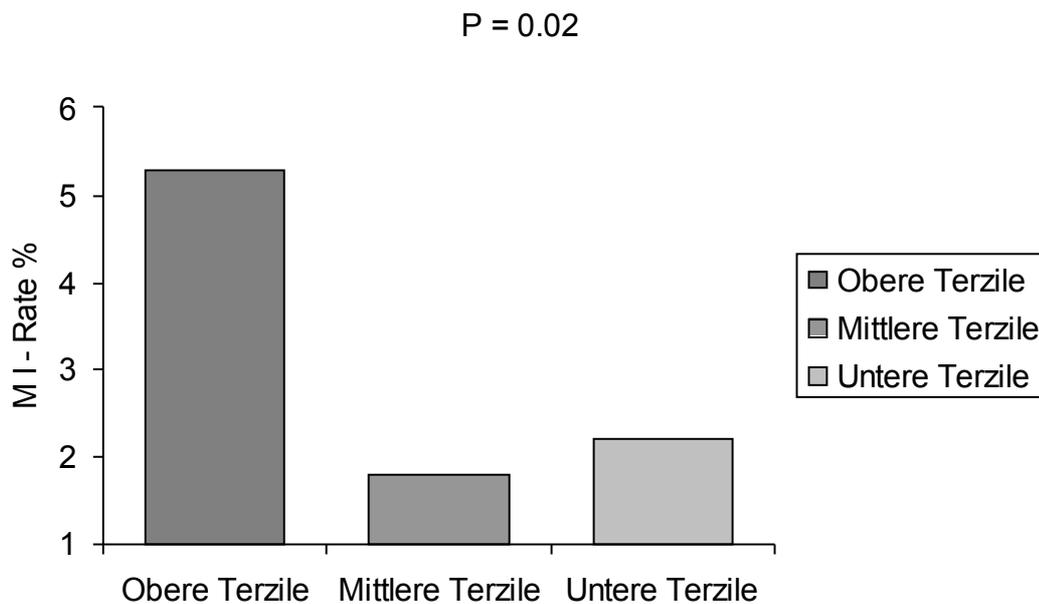


Der Trendtest zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Terzilen in Hinblick auf
1 Jahres Mortalität (4,6 % in der oberen Terzile, 2,4 % in der mittleren Terzile und 3,2% in

der unteren Terzile, $P = 0,16$), aber einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb eines Jahres (5,3% in der oberen Terzile 1,8% in der mittleren Terzile und 2,2 % in der unteren Terzile, $P = 0,002$).

Abbildung 9

Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres



Eine Untergruppenanalyse ergab ähnlich Ergebnisse:

Als man die Analyse auf die Gruppe der Patienten mit stabiler Angina beschränkte, betrug das Auftreten einer klinischen Restenose 20,1 % in der oberen Terzile, 17,7 % in der mittleren Terzile und 15,7 % in der unteren Terzile ($P = 0,09$)

Mit der angiographischen Restenose als eine Antwortvariable konstruierten wir ein logistisches Regressionsmodell, das alle Parameter beinhaltet, die zusätzlich zu der für jeden Patienten zugehörigen Terzile in Tabelle 1 und 2 aufgelistet sind.

Patienten, die zu der oberen Terzile gehörten, trugen ein 66 % höheres Risiko eine Restenose zu entwickeln im Vergleich zu Patienten aus der unteren Terzile:

OR 1.66 ($P = 0,002$)

Andere unabhängige Prädiktoren für Restenose waren Diabetes,

OR 1.39 ($P = 0,03$);

arterielle Hypertension,

OR 1.50 ($P = 0,03$);

Läsionskomplexität

OR 1.31 ($P = 0,04$);

Läsionslänge,

OR 1.16 pro 10 mm Zunahme, ($P = 0,04$),

Gefäßgröße,

OR 1.69 pro 1 mm Reduktion, ($P = 0,001$);

Durchmesser der Stenose vor Intervention,

OR 1.34 pro 10 % Zunahme, ($P = 0.03$);

Durchmesser der Stenose nach Intervention,

OR 1.48 pro 10 % Zunahme, ($P = 0,001$);

Stenttyp – Multilink (der Stent mit der geringsten Restenoserate) gegenüber

Biodivisio (der Stent mit der höchsten Restenoserate),

OR 0.36 , ($P < 0,001$);

Anzahl der implantierten Stents,

OR 1.20 pro Stent, ($P = 0.02$) .

Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 10 dargestellt.

Wenn man Δ CRP als konstante Variable in dasselbe Modell eingab, war es auch hier signifikant und unabhängig mit einer Restenose assoziiert ($P = 0.002$).

Als man Δ CRP durch postinterventionelle CRP – Spitzenwerte in demselben Modell ersetzte, gab es keine Assoziation zwischen letzterem Parameter und dem Auftreten von angiographischer Restenose ($P = 0.38$). Der Einschluss des Δ CRP - Levels in das multivariate Modell zusammen mit den anderen unabhängigen Prädiktoren für Restenose

V . Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir bei 1800 Patienten den Zusammenhang zwischen der postinterventionellen Entzündungsreaktion und der In-Stent – Restenose. Das Ausmaß der Inflammation auf ein Koronarstenting wurde anhand der Differenz von postinterventionellen CRP - Spitzen - und präinterventionellen CRP – Werten gemessen.

Dieser Anstieg der Inflammation war sowohl mit angiographischer als auch mit klinischer Restenose eng verbunden: je intensiver die Entzündungsreaktion war, desto höher war das Risiko einer Restenose.

Der Grad der Inflammation war etwas höher bei Patienten mit komplexerer Erkrankung, instabiler Angina, Diabetes und länger behandelten Läsionen. Nichtsdestotrotz fanden wir heraus, dass die Inflammation ein Prädiktor für Restenose war, unabhängig von all diesen Eigenschaften.

Die Studienergebnisse zeigen außerdem, daß dieser Zusammenhang weniger deutlich ist, wenn man die Analyse auf die Patientenuntergruppe mit stabiler Angina beschränkt, im Gegensatz zu Patienten mit instabiler Angina .

Außerdem fanden wir heraus, dass Patienten in der obersten Δ CRP Terzile die höchste Rate unerwünschter kardialer Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage hatten. Die meisten dieser Ereignisse bestanden aus Myokardinfarkten, was eine Verkettung zwischen dem Grad der Inflammation und dem Auftreten von frühen thrombotischen Ereignissen nahelegt.

Nach einem Jahr war die Rate der Myokardinfarkte wiederum am höchsten bei den Patienten in der obersten Terzile und vergleichbar geringer bei den Patienten in den unteren Terzilen. Auch hatten die Patienten in der obersten Terzile die höchste 1-Jahres Mortalität, auch wenn hier keine statistisch relevante Signifikanz erreicht wurde.

Diese Ergebnisse unterstützen vorhandene Daten über die Rolle der Inflammation bei der Entstehung von Restenose nach Koronararterienstenting.

Die meisten Studien, die im Zusammenhang zwischen Restenose und Inflammation durchgeführt wurden und die sich auf präinterventionelle Entzündungsmarker konzentrierten, ergaben voneinander abweichende Ergebnisse.

Buffon et al.⁸ und Jeong et al.²⁸ fanden heraus, daß präinterventionelle CRP Werte bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina, die mit einer PCI behandelt wurden, im Zusammenhang mit Restenosierung stehen. Bei Buffons Studie entwickelten 63 % der Patienten mit hohen CRP – Werten und nur 27 % der Patienten mit normalen CRP – Werten eine klinische Restenose ($p < 0,001$). Buffon vermutet, dass letztendlich zwei Faktoren bei der Entstehung der Restenose eine Rolle spielen: zum einen eine mechanische Komponente bei Patienten mit einer suboptimalen Dilatation der Läsion und einer Reststenose am Ende der PCI.

Zum anderen eine inflammatorische Komponente, die bei Patienten mit präinterventionell erhöhten CRP – Werten zum Tragen kommt und möglicherweise eine überschüssige Gefäßwandreaktion auf die Ballonverletzung verursacht.

Ebenso berichteten Walter und Kollegen⁵⁹, dass erhöhte CRP Ausgangswerte bei einer Reihe von Patienten, die mit Koronarstenting behandelt wurden, prädiktiv für eine höhere Restenoserate waren. In dieser Studie wurden 276 Patienten in drei Terzilen hinsichtlich ihrer präinterventionellen CRP – Werte eingeteilt und sechs Monate nach Stentimplantation auf klinische und angiographische Langzeitergebnisse untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Restenoserate signifikant höher in den beiden oberen Terzilen war verglichen mit der unteren Terzile (45,5% vs. 38,3% vs. 18,5%, $p = 0,002$).

Walter schließt daraus, dass die Inflammation, die durch erhöhte präinterventionelle Serum CRP – Werte nachgewiesen wird, ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Langzeitergebnis nach koronarer Stentimplantation ist. Er vermutet, dass eine systemisch nachweisbare Entzündungsaktivität mit einer Proliferation innerhalb implantierter Stents assoziiert ist.

Ähnlich war es bei einer anderen kleinen Gruppe von Patienten mit instabiler Angina, die sich einem Koronarstenting unterzogen. Bei ihnen waren hohe CRP-Werte vor der Behandlung prädiktiv für ein vermehrtes Auftreten von klinischer Restenose⁵⁷.

Andere Studien berichteten über Ergebnisse, die im Widerspruch zu den oben genannten Daten stehen:

Erhöhte basale CRP-Werte waren bei einer großen Gruppe von Patienten, die mit koronarer Ballonangioplastie, Rotationsatherektomie oder Stenting behandelt wurden, nicht mit vermehrter Restenose assoziiert: ²⁵.

Ähnlich negative Ergebnisse wurden auch bei Patienten beobachtet, die mit koronarer Arterienatherektomie, gefolgt von Ballonangioplastie oder Stenting, behandelt wurden ⁶³.

Die Restenosierung wurde auch nicht bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, die sich einem Koronarstenting unterzogen, von präinterventionellen CRP-Werten beeinflusst. In einer Studie von Dibra et al. wurde bei 117 von 465 Patienten mit erhöhten CRP - Werten und 88 von 369 Patienten mit normalen CRP – Werten eine angiographische Restenose festgestellt . Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf Restenose ($P = 0,66$). Allerdings war das Myokardinfarkt - freie Überleben bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten deutlich schlechter ¹⁵.

So berichtet auch De Winter und Kollegen, dass das Überleben ohne Tod, Myokardinfarkt, oder dringlicher Revaskularisierung signifikant niedriger war bei Patienten mit erhöhten CRP – Werten gegenüber Patienten mit normalen CRP - Werten ($p < 0,001$). Auch in dieser Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen Restenose – assoziierter stabiler Angina pectoris und präinterventionellen CRP – Werten ¹⁴.

Im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen analysierten zwei frühere Studien den Zusammenhang zwischen postinterventionellen Entzündungsmarkern und Restenose. Sie untersuchten eine kleine Gruppe von Patienten mit stabiler Angina, normalen CRP - Werten und einer Eingefäßerkrankung, die mit Koronarstenting behandelt wurden. Beide Studien fanden heraus, daß erhöhte CRP - Level nach der Behandlung prädiktiv für ein erhöhtes Risiko einer Restenose waren ^{21,22} . Die CRP – Spitzenwerte der Patienten, die im Laufe eines Jahres eine Restenose entwickelten, waren signifikant höher und die Erhöhung war deutlich länger nachweisbar, als bei den Patienten ohne Restenose. Gaspardone berichtet, dass kardiovaskuläre Ereignisse ausschliesslich bei den Patienten auftraten, deren CRP – Werte länger als 72 Stunden postinterventionell erhöht waren, dagegen bei keinem der Patienten, deren CRP – Werte sich nach Intervention innerhalb von 72 Stunden wieder normalisierten.

Obwohl alle Patienten die gleichen klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika hatten und alle nach demselben Protokoll behandelt wurden, war die Intensität und Dauer der Entzündungsreaktion extrem variabel und unvorhersehbar. Dies mag sowohl auf ein unterschiedliches Ausmaß an stentinduzierter Arterienwandverletzung als auch auf eine individuell verschiedene Empfindlichkeit auf inflammatorische Stimuli zurückzuführen sein.

Unsere Studie untersucht als erste den Zusammenhang zwischen postinterventionell erhöhtem Δ CRP und Restenose.

Darüberhinaus liefert unsere Studie durch die sorgfältige Messung der postinterventionellen CRP-Werte einer großen Population von Patienten mit fortgeschrittener Koronararterienkrankung die Bestätigung der Ergebnisse der oben genannten Studien.

Es hat sich gezeigt, daß eine Entzündungsreaktion nach Ballonangioplastie oder Stenting bei Patienten mit Koronararterienkrankung auftritt. Inoue et al. berichteten über eine Up-Regulation von polymorphonuklearen Mac- 1 Leukozyten nach koronarer Ballonangioplastie.²⁶

In einer anderen Studie zeigten Serrano et al., daß die Ballonangioplastie einen Anstieg von Neutrophilen, Monozyten und die Expression von Thrombozytenadhäsionsmolekülen verursacht.⁵³ Man hat darüber hinaus herausgefunden, daß die Angioplastie mit der Up-Regulation der Genexpression von MCP - 1 (Monozyten - chemovermittelndes Protein - 1) assoziiert ist, das zu einer Rekrutierung von Monozyten und Gewebemakrophagen in die Arterienwand führt.¹¹

Koronare Ballonangioplastie bei Patienten mit stabiler Angina löst eine systemische Entzündungsreaktion aus, die einen Anstieg von CRP - Werten verursacht, ein Phänomen, das bei einer Kontrollgruppe, die sich nur einer Koronarangiographie unterzog nicht beobachtet wurde.³

Somit legt eine umfassende Reihe von Beweisen nahe, daß die PCI sowohl mit einer lokalen als auch systemischen Entzündungsreaktion assoziiert ist.

Mehrere Studien zeigten, dass Therapiestrategien, die die Inflammation und die Adhäsion von Entzündungszellen verhindern, zu einer Reduktion des intimalen Wachstums führen. Bei Iliakalarterien von Kaninchen reduzierte M1/70, ein monoklonaler Antikörper für das Adhäsionsmolekül Mac- 1, das Leukozytenrecruitment um mehr als das doppelte und reduzierte außerdem intimales Gewebe.⁴⁸ Hayashi et al. beobachteten in einem Rattenmodell für Ballonverletzungen durch die Hemmung des P-Selektin vermittelten Rekrutments eine Verhinderung der Entzündung der Adventitia sowie der Proliferation von Neointima.²⁴

Da zu einem gewissen Grad die vaskuläre Verletzung während des Stentings nicht zu vermeiden ist, sind Therapieansätze, die darauf abzielen, die lokale Inflammation zu verhindern, wie zum Beispiel mit Statinen oder Kortikosteroiden die logische Konsequenz, um das Wachstum einer Neointima zu reduzieren⁴².

Ein möglicher Ansatz zur Vermeidung der In-Stent Restenose zeigt sich in der Einführung der Drug-eluting Stents. Weltweit werden immer häufiger diese Stents den konventionellen Edelstahlstents vorgezogen. Lediglich Deutschland hinkt dieser Entwicklung aufgrund der finanziellen Mehrkosten der medikamentenfreisetzenden Stents noch hinterher. Zahlreiche Studien mit dem Sirolimus - beschichteten Cypher – Stent und dem Paclitaxel – freisetzenden Taxus – Stent (SIRIUS, TAXUS – IV, TAXUS – VI) weisen darauf hin, dass Rezidivstenosen mit diesen Drug eluting Stents signifikant gesenkt werden konnten. So zeigen aktuelle experimentelle Studien und Studien am Menschen geringere In – Stent Restenoseraten bei Rapamycin- beschichteten Stents, was sowohl auf seine antiproliferative als auch antiinflammatorische Wirkung zurückzuführen ist.⁵⁵ Nachteil dieser neuen Stents ist allerdings, dass sie wegen der verzögerten Endothelialisierung offensichtlich länger als die reinen Metall Stents thrombogen wirken. Es gibt Hinweise darauf, dass dadurch einfach zeitlich verzögert Stent - Thrombosen und Restenosen auftreten können, dieses Problem also lediglich nach hinten verschoben ist. Verhindert werden können diese subakuten Stent- Thrombosen möglicherweise, indem zusätzlich zu ASS Thrombozyten – hemmende Medikamente wie Clopidogrel für 6 Monate oder länger statt wie bisher 3 Monate, gegeben werden. In den kürzlich veröffentlichten PCI - Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird sogar eine Therapiedauer mit Clopidogrel von 6- 12 Monaten empfohlen.

Ein anderer interessanter Therapieansatz, sogenannte selbstauflösende Stents, sind derzeit in einer Phase III – Studie (PROGRESS) in Erprobung. Bisher waren und blieben die Stents Fremdkörper in den Koronararterien mit den bekannten Problemen. Der neue sogenannte „Biotronik Lektin Magic“ – Stent besteht aus Magnesium, einem physiologischen antiarrhythmischen, antithrombotischen und antiproliferativen Material. Er bleibt nur solange im Körper wie nötig und löst sich dann nach ca 4 – 6 Wochen vollständig auf. Nach dem Eingriff stützt er das Gefäß, das durch den Ballon und die Stenteinlage verletzt wurde, ermöglicht die Abheilung und wird dann vollständig resorbiert. Inwiefern sich dieses Verfahren bewährt und ob auch bei diesen Magnesiumstents eine zusätzliche Medikamentenbeschichtung sinnvoll sein könnte, werden die Studienergebnisse in einigen Monaten ergeben.

VI . Schlussfolgerung:

In dieser Studie konnten wir nachweisen, daß der Grad der postinterventionellen Inflammation stark mit dem Risiko einer Restenose assoziiert ist.

Die Messung des CRP – Spiegels vor und nach einer PCI kann also dazu beitragen, die Patienten zu identifizieren, die mit einem besonders hohen Anstieg und somit einer ausgeprägten Entzündungsreaktion auf die PCI reagieren. Dadurch könnte man gezielt diese Patienten mit antiinflammatorischer Medikation behandeln und somit die Entstehung einer Restenose verhindern. Umgekehrt könnte Patienten, bei denen eine solche Reaktion nicht auftritt, eine Überbehandlung mit all ihren unerwünschten Nebenwirkungen erspart bleiben.

Dieses Ergebnis liefert zum einen wichtige pathophysiologische Schlussfolgerungen im Hinblick auf das Verständnis von In-Stent Restenosen. Zum anderen verdeutlicht es die Bedeutung der Restenose - Prävention und therapeutischer antiinflammatorischer Behandlungsstrategien besonders gefährdeter Patienten.

VII . Zusammenfassung

Gegenstand der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Inflammation infolge einer PCI mit dem erhöhten Risiko einer In-Stent Restenosierung zu untersuchen.

Die Inflammation wurde anhand der Änderung des C-reaktiven Proteinwertes (CRP) nach Intervention bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina gemessen.

Dazu haben wir 1800 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina, die ein Koronarstenting bekamen, untersucht. Die CRP-Werte wurden sowohl vor als auch nach der Intervention gemessen. Die Differenz (Δ) zwischen den höchsten CRP-Werten nach Intervention und den CRP-Werten vor Intervention wurde berechnet. Die Patienten wurden in Terzilen entsprechend ihrer Δ CRP –Werte eingeteilt.

Der erste Endpunkt war die angiographische Restenose (≥ 50 % Stenose des Lumendurchmessers in der Angiographie nach sechs Monaten) .

Der zweite Endpunkt war die klinische Restenose. Sie stellte sich als Zielgefäßrevaskularisation, Vorhandensein von angiographischer Restenose und Symptomen oder Zeichen einer Ischämie dar.

Es wurde kein Zusammenhang zwischen CRP- Ausgangswerten und angiographischer Restenose ($P=0.88$) gefunden. Auf der anderen Seite korrelierte die Differenz aus postinterventionellen CRP – Spitzen – und präinterventionellen Ausgangswerten sowohl signifikant mit der angiographischen Restenose (30.5 % in der oberen Terzile mit Δ CRP- Werten > 11.8 mg/L, 25.3 % in der mittleren Terzile mit Δ CRP- Werten 3.0 - 11.8 mg/L, und 21.5 % in der unteren Terzile mit Δ CRP –Werten < 3.0 mg/L, $P = 0.002$) als auch mit der klinischen Restenose ($P = 0.01$). Patienten in der oberen Terzile hatten das höchste Risiko einer Restenosierung. Die postinterventionelle Entzündungsreaktion, gemessen an der Änderung des C- reaktiven Proteins, korreliert also mit der Entstehung einer In - Stent Restenose. Diese Erkenntnis spricht für die wichtige Rolle, die die Entzündung bei der Entstehung einer Restenose spielt.

VIII . Literaturverzeichnis

1. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;145:248-53.
2. Angioi M, Abdelmouttaleb I, Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Adjalla C, Gueant JL, Danchin N. Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications; *Am J Cardiol* 2001;87:1989-93; A4.
3. Azar RR, McKay RG, Thompson PD, Hirst JA, Mitchell JF, Fram DB, Waters DD, Kiernan FJ. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997;80:1476-8.
4. Bestehorn H. - P., Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge; 2. Aufl. – Stuttgart; New York: Thieme, 2001
5. Biasucci, L. M. (2001). "C-Reactive Protein and secondary prevention of coronary events." *Clinica Chimica Acta* **311**(1): 49-52.
6. Blum A, Vardinon N, Kaplan G, Laniado S, Yust I, Burk M, Miller H. Autoimmune and inflammatory responses may have an additive effect in postpercutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998;81:339-41.
7. Breuss JM, Cejna M, Bergmeister H, Kadl A, Baumgartl G, Steurer S, Xu Z, Koshelnick Y, Lipp J, De Martin R, Losert U, Lammer J, Binder BR. Activation of nuclear factor-kappa B significantly contributes to lumen loss in a rabbit iliac artery balloon angioplasty model. *Circulation* 2002;105:633-8.
8. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, Crea F, Maseri A. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512-21.
9. Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1398-1405
10. **Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG.** Incremental prognostic Value of elevated baseline C-reactive Protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001 Aug 28;104(9):992-7
11. Cipollone F, Marini M, Fazio M, Pini B, Iezzi A, Reale M, Paloscia L, Materazzo G, D'Annunzio E, Conti P, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:327-34.
12. Clyne, B. and J.S. Olshaker (1999). " The C- reactive protein 1 " *Journal of Emergency Medicin* **17** (6): 1019-1025

13. Danenberg HD, Fishbein I, Gao J, Monkkonen J, Reich R, Gati I, Moerman E, Golomb G. Macrophage depletion by clodronate-containing liposomes reduces neointimal formation after balloon injury in rats and rabbits. *Circulation* 2002;106:599-605.
14. de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Piek JJ, Tijssen JG. The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002;23:960-6.
15. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schühlen H, Schomig A, Kastrati A. Association between C-Reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003;114:715-22.
16. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Diabetes Mellitus and the Clinical and Angiographic Outcome After Coronary Stent Placement *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-73.
17. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-1202
18. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans *Circulation*. 1999; 99: 44 – 52
19. Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R. Extracellular Matrix Changes in Stented Human Coronary Arteries. *Circulation*. 2004;110:940-947.
20. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974-80.
21. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Gioffre PA. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515-8.
22. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, Zorn G, Glogar D, Probst P, Maurer G, Huber K. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000;21:1152-8.
23. Hay ED. *Cell Biology of extracellular Matrix*. New York, NY: Plenum Press; 1991.

24. Hayashi S, Watanabe N, Nakazawa K, Suzuki J, Tsushima K, Tamatani T, Sakamoto S, Isobe M. Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation* 2000;102:1710-7.
25. Horne BD, Muhlestein JB, Strobel GG, Carlquist JF, Bair TL, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Greater pathogen burden but not elevated C-reactive protein increases the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2002;144:491-500.
26. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Takabatake Y. Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1127-33.
27. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:1057-62.
28. Jeong WK, Jeong MH, Kim KH, Lee SR, Park OY, Yum JH, Kim JH, Kim W, Rhew JY, Ahn YK, Cho JG, Ahn BH, Suh SP, Park JC, Kim SH, Kang JC. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003;18:154-60.
29. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary Stenting and angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-Stereo) Trial *Circulation*.2001;103:2816-2821
30. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schuhlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-2483.
31. Kastrati A, Dirschinger J, Schömig A. Genetic Factors and Restenosis *Herz*. 2000 Feb;25(1):34-46. Review. Erratum in: *Herz* 2000 Mar;25(2):153.
32. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis After Coronary Placement of Various Stent Types *Am J Cardiol* 2001;87:34-39
33. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schuhlen H, Blasini R, Neumann FJ. Prognostic Value of the modified American College of Cardiology/ American Heart Association stenosis morphology classification for long term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 100 (12).1285-90.
34. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive Restenosis after Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 :1428-36

35. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
36. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994 Aug 18;331(7):417-24.
37. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:345-53.
38. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasounds to discern device- specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol*. 1996;78(suppl 3A):18-22
39. Oberholzer M.J., Pathologie verstehen: molekulare Grundlagen der allgemeinen Pathologie; Stuttgart, New York: Thieme,2001
40. Okamoto E, Couse T, De Leon H, Vinten-Johansen J, Goodman RB, Scott NA, Wilcox JN. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:2228-35.
41. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattlerberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary Stenting and angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-Stereo - 2) Trial *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1283 - 8.
42. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-HEART Group. *Circulation* 1990;81:1753-61.
43. Rau M, Maikowski C, Weber M, Keil E, Elsasser A, Mollmann H, Hamm C. Treatment of in-stent restenosis with sirolimus-eluting-stents - a six month clinical and angiographic follow-up. *Z Kardiol*. 2005 Nov;94(11):742-7.
44. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1557-65.
45. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Jul 31;337(5):356.
46. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995; 91:2995-3001

47. Rogers C, Welt FGP, Karnovsky MJ, Edelman ER. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits: coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1312-1318.
48. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the β_2 - leucocyte integrin Mac- 1 (CD 11/ CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stentimplantation in rabbits.*Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95: 10134-10139.
49. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, Wagner O, Minar E. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. *J Endovasc Ther* 2002;9:59-66.
50. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronar artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
51. Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schomig A. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation.* 1998 Jul 14;98(2):104-11.
52. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, Henderson M, Bonan R, David PR. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714-9.
53. Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, da Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276-83.
54. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon – expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease : Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-501
55. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus- eluting stents: one – year angiographic and intravascular ultrasound follow- up. *Circulation.* 2001; 104:2007-2011.
56. Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem.* 2002; 277: 4589-4592
57. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:92-5, A8.
58. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart.* 2003; 89:133-138.

59. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839-46.
60. Welt FG, Tso C, Edelman ER, Kjelsberg MA, Paolini JF, Seifert P, Rogers C. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med*. 2003; 8 (1) :1-7
61. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada and the United States, *Jama* 2003; 289:2363-9
62. Zhou Z, Lauer MA, Wang K, Forudi F, Zhou X, Song X, Solowski N, Kapadia SR, Nakada MT, Topol EJ, Lincoff AM. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha polyclonal antibody on restenosis after balloon angioplasty in a rabbit atherosclerotic model. *Atherosclerosis* 2002;161:153-9
63. Zhou YF, Csako G, Grayston JT, Wang SP, Yu ZX, Shou M, Leon M, Epstein SE. Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-reactive protein levels or seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Cardiol* 1999;84:595-8, A8.

IX . Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig.

Bei Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem Frau Holle und Frau Hösl, möchte ich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie danken.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Meinen persönlichen Betreuern, Frau Priv. Doz. Dr. med. Julinda Mehilli sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jürgen Pache, danke ich herzlichst für die enge Zusammenarbeit während meiner Doktorandenzeit. Sie vermittelten mir die Grundlagen der Koronarangiographie und das Verständnis klinischer Studien. Neben ihrer klinischen Arbeit waren sie immer freundliche und geduldige Ansprechpartner für alle meine Fragen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester Amelie und Wolfgang Schwarz, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Julia Martina Volk
Geburtsdatum: 07.07.1976
Geburtsort: Sigmaringen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

Von – bis	Institution
1987 – 1997	Gymnasium München mit Abschluss Abitur
04/ 1999 – 03/ 2001	Johannes Gutenberg – Universität Mainz
04/ 2001 – 03/ 2005	Technische Universität München
03/ 2001	Physikum
03/ 2002	1. Staatsexamen
03/ 2004	2. Staatsexamen
04/ 2004 – 3/ 2005	PJ : Chirurgie, Universitätsklinikum rechts der Isar, München PJ : Urologie, Universitätsklinikum rechts der Isar, München PJ : Innere, Universitätsklinikum rechts der Isar, München
04/2005	3. Staatsexamen

Tätigkeitsfeld:

17.05.2005 Approbation als Ärztin
seit 01.08.2005 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Julia Volk
Gollierstr.7
80339 München
Tel: 089/ 38859488
Dienstl: 4140-2551
Mobil: 0177 / 7451606
E –mail: juliavolk@web.de

München, 09.01.2006

An das
Dekanat der medizinischen Fakultät der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit teile ich ihnen mit, dass Teile meiner Promotionsarbeit, die ich beim Promotionsamt der Technischen Universität München eingereicht habe, bereits vorveröffentlicht wurden.

Die Ergebnisse meiner Promotionsarbeit wurden veröffentlicht in:

Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Schömig A, Kastrati A.

Inflammatory response after intervention assessed by serial C – reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting

American Heart Journal

Volume 150, Issue 2, August 2005, Pages 344 – 350

Mit freundlichen Grüßen,

Julia Volk