

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. A. Schömig)

## Angiographische Ergebnisse nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus

Thomas Ludwig

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. Dr. A. Schömig

2. apl. Prof. Dr. R. Blasini

Die Dissertation wurde am 19.05.2000 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 10.01.2001 angenommen.

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I. Einleitung</b>	6
1. Die Bedeutung der Stentimplantation in der interventionellen Kardiologie	6
2. Möglichkeiten der Behandlung einer KHK bei diabetischen Patienten	8
2.1 Medikamentöse Therapie	8
2.2 ACVB	12
2.3 Transmyokardiale Laserrevaskularisation	14
2.4 Perkutane interventionelle Techniken	15
2.4.1 PTCA	15
2.4.2 Stent	18
2.4.3 Andere Techniken	22
<b>II. Zielsetzung der Arbeit</b>	26
<b>III. Patienten</b>	26
<b>IV. Methodik</b>	28
1. Koronare Stentimplantation	28
2. Angiographische Kontrolluntersuchungen	32
3. QCA	33
4. Angiographische Beurteilung	38
5. Statistische Methoden	39
<b>V. Ergebnisse</b>	40
1. Klinische Patientencharakteristik	40
2. Prozedurale Charakteristika	41
3. Ergebnisse des angiographischen „Follow-up“	44

	<b>Seite</b>
<b>VI. Diskussion</b>	48
1. Mögliche Mechanismen der Restenoseentstehung bei diabetischen Stentpatienten	50
1.1 „Elastischer Recoil“ und „Remodeling“	50
1.2 Hämatologische Veränderungen	50
1.2.1 Thrombozytenfunktion und Koagulation	50
1.2.2 Physiologische Inhibitoren der Koagulation	52
1.2.3 Fibrinolyse	52
1.2.4 Fettstoffwechselstörungen	52
1.3 Endotheliale Dysfunktion	54
1.4 Intimahyperplasie	55
1.5 Glykosilierung von Metaboliten	58
2. Folgerung	58
3. Einschränkungen der Studie	59
<b>VII. Zusammenfassung</b>	60
<b>VIII. Literaturverzeichnis</b>	62
<b>IX. Lebenslauf</b>	94
<b>X. Danksagung</b>	95

## Abkürzungen

ACVB = aortokoronarer Venenbypass

AT-III = Antithrombin III

EDRF = endothelium derived relaxing factor

ET-1 = endothelin-1

IGF-1 = insulin-like growth factor-1

KHK = Koronare Herzkrankheit

LAD = left anterior descending artery (= Ramus interventricularis ant.)

LCA = left coronary artery (= Hauptstamm der linken Koronararterie)

LCx = left circumflex artery (= Ramus circumflexus)

MLD = minimaler Lumendurchmesser

PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1

PCNA = proliferating cell nuclear antigen

PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

RCA = right coronary artery (= rechte Koronararterie)

RD = Referenzdurchmesser

TFPI = tissue factor pathway inhibitor

TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$

tPA = tissue plasminogen activator

## I. Einleitung

### 1. Die Bedeutung der Stentimplantation in der interventionellen Kardiologie

Über 20 Jahre sind vergangen, seit die erste Dilatation eines stenosierten Koronargefäßes mit einem Ballonkatheter 1977 am Menschen durch A. Grüntzig erfolgreich durchgeführt wurde.<sup>64</sup> Im Laufe der Zeit hat sich dieses Verfahren als ein Meilenstein der interventionellen Kardiologie erwiesen. Mittlerweile unterziehen sich jedes Jahr mehr als 400.000 Patienten allein in den USA einer PTCA.<sup>119</sup> Die ständige Verbesserung des Kathetermaterials, die Einführung steuerbarer koronarer Führungsdrähte und die zunehmende Erfahrung der Operateure haben dazu geführt, daß inzwischen auch sehr komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen interventionell behandelt werden können und eine erhebliche Ausweitung der Indikationsstellung erfolgte. Während in der Zeit von 1977 bis 1981 ungefähr 9% der Patienten, die sich einer Koronarangioplastie unterzogen, Diabetiker gewesen sind, war dieser Anteil bis Ende 1986 schon auf 14% angestiegen.<sup>101</sup> Neuere Studien gehen davon aus, daß der Anteil weiter angewachsen ist. Die Zahlen der Studien sprechen heute von einem Diabetikeranteil bei der koronaren Angioplastie zwischen 17% bis 19%.<sup>3,123,172</sup> Nach der Erkenntnis, daß eine alleinige Ballondilatation des verengten Gefäßes oft nicht die erhofften Ergebnisse erbrachte, sondern häufig Restenosen auftraten, etablierte sich in den letzten Jahren die Implantation eines intrakoronaren Stents als Gefäßstütze. Bei der intrakoronaren Stentimplantation konnte eine signifikant geringere Restenoserate in Studien nachgewiesen werden.<sup>54,154</sup> Auch der postakute Verlauf verbesserte sich durch das Implantieren von Stents.<sup>60,151</sup>

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Krankheiten mit mehr als 100 Millionen Fällen weltweit, wobei mehr als 90% davon dem Typ 2 zuzuordnen sind.<sup>117</sup> Entsprechend der Tatsache, daß die Anzahl der Typ 2 Diabetiker in einer Population mit der Zunahme von Überernährung und einem steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung wächst, nahm auch

die Inzidenz von Diabetes mellitus in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten konstant zu. Damit rückten auch die Komplikationen mehr in das Bewußtsein. Diabetes mellitus ist, egal, ob ein Typ 1 oder 2 vorliegt, neben Nikotinabusus, arterieller Hypertonie, genetischer Disposition und Hypercholesterinämie, einer der großen unabhängigen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung. Menschen mit einer diabetischen Belastung haben ein 2 bis 5fach erhöhtes Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln.<sup>17,111,122,189</sup> Die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus stellen mit 80% der Fälle Gefäßkomplikationen dar, wobei davon 75% koronar lokalisiert sind, die übrigen sind cerebral oder peripher gelegen.<sup>186</sup> Somit ist die koronare Herzkrankheit die wesentliche kardiale Manifestation und prognostisch bestimmende Komplikation bei Patienten mit Diabetes mellitus.<sup>61</sup> Ursache hierfür ist, daß Patienten mit diabetischer Belastung eine höhere Inzidenz zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung haben und somit auch die Gefahr eines Myokardinfarkts deutlich erhöht ist.<sup>69</sup> Erleiden diese Patienten einen Myokardinfarkt, so ist zudem die Prognose bedeutend schlechter als bei stoffwechselgesunden Patienten mit Myokardinfarkt, da bei Diabetikern häufiger Komplikationen auftreten.<sup>59,130</sup> Eine neue Studie<sup>1</sup> weist darauf hin, daß eine mögliche Ursache hierfür unter anderem eine verringerte Fähigkeit zur Bildung von neuen Kollateralgefäßen bei diabetischen Patienten sein könnte. Der klinische Stellenwert dieser Aussagen konnte durch eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod, mit großen epidemiologischen Längsstudien, etwa der Framingham-Studie<sup>85</sup>, bestätigt werden. Auch wenn die Koronargefäßerkrankung medikamentös behandelt wird, verschlechtert eine diabetische Belastung die Langzeitprognose dieser Patienten.<sup>158,175</sup> Diese Ergebnisse belegen die Notwendigkeit einer besonders intensiven medizinischen Betreuung diabetischer Patienten, sowohl im prophylaktischen Sinne, als auch bei manifester koronarer Herzkrankheit.

## 2. Möglichkeiten der Behandlung einer koronaren Herzkrankheit bei diabetischen Patienten

Die Therapie einer koronaren Herzkrankheit zielt auf die Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung. Dies kann durch eine medikamentöse Gabe oder durch interventionelle Techniken geschehen. Das therapeutische Ziel ist eine Abnahme der Myokardinfarkthäufigkeit, die Verhütung von bedrohlichen Herzrhythmusstörungen, die Verbesserung der Ventrikelfunktion, die Verlängerung der Lebenserwartung sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (Angina pectoris, Belastungstoleranz).

### 2.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beinhaltet neben der optimalen Behandlung der Risikofaktoren im Rahmen einer Primärprävention vor allen Dingen als Sekundärprävention eine gerinnungshemmende Therapie sowie eine Verbesserung der myokardialen O<sub>2</sub>-Versorgung.

Die wichtigste Therapiemaßnahme bei diabetischen Patienten mit Typ 1 basiert auf einer intensivierten Insulintherapie mit optimaler Blutzuckereinstellung. In dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wurden mehr als 1400 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus bezüglich des Effekts einer intensivierten antidiabetischen Behandlung untersucht. Unter dieser Therapie zeigte sich ein Rückgang der Mikroalbuminurie um 39%, der Albuminurie um 54% sowie eine Besserung einer vorhandenen Retinopathie und einer peripheren Neuropathie.<sup>170,171</sup> Gerade das Einsetzen einer Proteinurie ist mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und mit einer Zunahme kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, einem Anstieg der Cholesterin- und Fibrinogenkonzentration, Störungen der Fibrinolyse sowie der Thrombozytenfunktion verbunden.<sup>61,80</sup> Auch die



Konzentration von LDL und Triglyceriden nahm im Laufe des Therapieversuchs signifikant ab. Diese Ergebnisse wurden auch in früheren, kleineren Studien nachgewiesen.<sup>133,184</sup> Weiterhin konnte die DCCT-Studie belegen, daß durch eine intensivierete Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraumes beinahe signifikant reduziert werden können.<sup>171</sup>

Doch auch für Typ-2-Diabetiker konnte ein Zusammenhang zwischen der antidiabetischen Therapie und der kardial bedingten Mortalität gezeigt werden. Lag der Nüchternblutzucker aufgrund einer schlechten Stoffwechseleinstellung oberhalb von 240 mg/dl, so führte dies in einer Studie zu einer Verdopplung der kardiovaskulären Ereignisse während eines 7 Jahre langen Beobachtungsintervalles.<sup>100</sup>

Aufgrund einer gesteigerten Thrombozytenaktivierung mit vermehrter Adhäsions- und Aggregationstendenz (Kap. VI, 1.2.1) hat die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit des Diabetikers einen besonderen Stellenwert.<sup>61</sup> Die Wirkung besteht in einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase, wodurch eine Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese unterbunden wird, die eine Aggregation von Thrombozyten begünstigt. In der Metaanalyse der Antiplatelet Trialist Collaboration senkte Acetylsalicylsäure den Studienendpunkt, definiert durch die Rate an Apoplexen, Myokardinfarkten und kardiovaskulären Todesfällen, bei diabetischen Patienten auf 18,5%, gegenüber 22,3% in der Kontrollgruppe (2p<0,00001).<sup>9</sup>

Zudem ist bei stabiler Angina pectoris der Einsatz von  $\beta$ -Rezeptorenblockern zu empfehlen. Die  $\beta$ -Blockade wirkt sowohl über eine Verminderung der Herzfrequenz, als auch über eine Senkung des Blutdruckes.<sup>132</sup> Beides führt zu einer Reduzierung des kardialen O<sub>2</sub>-Bedarfs. Es konnte nachgewiesen werden, daß auch nach einem Myokardinfarkt eine Behandlung mit  $\beta$ -Blockern die Mortalität senken kann.<sup>73</sup> Obwohl der Einsatz von  $\beta$ -Blockern aufgrund einer reduzierten Sensitivität bei Hypoglykämie sowie der gestörten Gegenregulation durch Hemmung der Glukoneogenese kontrovers diskutiert wird, konnte für

Diabetiker mit koronarer Herzkrankheit neben dem klinischen Benefit durch die Langzeitgabe eines  $\beta$ -Blockers eine verbesserte Langzeitprognose erzielt werden.<sup>61,82</sup>

Auch die Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern hat sich als ein Grundpfeiler der Therapie einer koronaren Herzkrankheit bei diabetischen Patienten etabliert (Kap. VI, 1.2.4). Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase kommt es zu einer verstärkten Aufnahme von LDL aus dem Blut in die Hepatozyten, so daß in der Folge die Verweildauer von LDL im Blut abnimmt, womit eine Verminderung des LDL-Gehaltes im Blut erreicht werden kann. Neueren Erkenntnissen nach soll durch die Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern zudem eine Stabilisierung des Gefäßplaques und eine Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen erfolgen<sup>18,136</sup>, was neben der Normalisierung des Lipidstoffwechsels sowohl als Primär-, als auch als Sekundärprävention von großer Bedeutung ist. Mittlerweile wird sogar bei normalen Cholesterinwerten der Einsatz von HMG-CoA-Reduktasehemmern als Primärprävention in Erwägung gezogen.<sup>108,179</sup>

Weiterhin hat die Verabreichung von ACE-Hemmern heute einen festen Platz in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Während die veröffentlichten Ergebnisse der SAVE-Studie<sup>126</sup> und der GISSI-Studie<sup>65</sup> den Einsatz von ACE-Hemmern im Rahmen eines Myokardinfarktes etablierten, konnte durch jüngste Studien die Indikation noch ausgeweitet werden. Gerade die neue HOPE-Studie<sup>53</sup> zeigt, daß unabhängig von der Anwesenheit einer arteriellen Hypertonie oder einer Herzinsuffizienz ein breites Spektrum an kardialen Patienten von dem Einsatz der ACE-Hemmer profitiert. Die Inzidenz von Myokardinfarkt, Apoplex und Tod kardialer Ursache war in der Patientengruppe, die mit ACE-Hemmern (Ramipril) behandelt wurde, hochsignifikant unter dem Wert der Kontrollgruppe (13,9% vs 17,5%,  $p=0,000002$ ).<sup>53</sup> Zudem war bei den Patienten mit ACE-Hemmern eine Revaskularisierung signifikant seltener notwendig (16,0% vs 18,4%,  $p=0,0013$ ).<sup>53</sup> Der klinische Erfolg der Therapie mit ACE-Hemmern konnte auch in einer „subgroup Analyse“ bei diabetischen Patienten in dieser Studie bestätigt werden. Eine Wirkung der

ACE-Hemmer beruht auf der Senkung des Blutdruckes (vorwiegend durch Verhinderung der Angiotensin-II-Bildung, aber auch durch eine Hemmung des Abbaus vasoaktiver Kinine). Da sich die Differenz der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in der HOPE-Studie bei beiden Patientengruppen lediglich als gering herausstellte (3,0 mmHg bzw. 1,5 mmHg), wird vermutet, daß zudem die Wirkung der ACE-Hemmer zu einem großen Teil auf einem protektiven vaskulären Effekt beruhen könnte.<sup>53</sup> Ein wesentlicher Vorteil der ACE-Hemmer bei diabetischen Patienten ist ihr zusätzlicher nephroprotektiver Effekt. ACE-Hemmer haben einen positiven Einfluß auf die Progression einer Proteinurie, unabhängig von der Senkung des Blutdruckes, der Behandlungsdauer oder des Stadiums einer bereits bestehenden Nephropathie.<sup>186</sup> So konnte die HOPE-Studie bei diabetischen Patienten unter Ramiprilgabe eine Risikoreduzierung bezüglich einer Nephropathie um 24% ( $p=0,027$ ) aufweisen.<sup>53</sup>

Bei einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit ist eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie die Verordnung von organischen Nitraten. Durch Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße kommt es zu einer Abnahme des Rückstroms zum Herzen, wodurch der linksventrikuläre Füllungsdruck gesenkt wird.<sup>33</sup> Dies führt zu einer Abnahme des  $O_2$ -Bedarfs des Myokards. Die Folge des verminderten peripheren Widerstandes ist weiterhin eine geringgradige Abnahme des Aortendruckes (Nachlastsenkung), dessen Folge eine weitere Minderung des myokardialen  $O_2$ -Verbrauches ist.<sup>33</sup> Ein weiterer Grund der guten Wirksamkeit von Nitraten liegt in der Dilatation der epikardialen Leitungsgefäße im Bereich exzentrischer Koronarstenosen, sodaß es zu einer Reduktion des Stenosegrades mit Abnahme des Koronarwiderstandes und einer Verbesserung der poststenotischen Perfusion kommt.<sup>33</sup>

Eine zusätzliche mögliche medikamentöse Therapie ist die Verabreichung von Kalziumantagonisten. Die Wirkung beruht dabei auf einer Verminderung des arteriellen Blutdruckes und somit einer Reduzierung des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Zudem kann eventuell eine Relaxation exzentrischer Koronarstenosen bei der Verminderung der

Schmerzsymptomatik mitwirken.<sup>33</sup> Dihydropyridine wirken bevorzugt vasodilatatorisch, während Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp eine stärkere Wirkung auf die Herzfrequenz, die AV-Überleitung und die Kontraktilität ausüben.<sup>135</sup> So entfalten Nifedipin, Nisoldipin und Felodipin eine überwiegende Gefäßdilataion, mit einer leichten negativ inotropen Wirkung und nahezu keiner Auswirkung auf das Reizleitungssystem, während Verapamil negativ chronotrop wirkt, die AV-Überleitung verzögert und eine negativ inotrope Wirkung besitzt. Obwohl z.T. eine günstige Beeinflussung der koronaren Herzkrankheit gezeigt werden konnte, muß der Einsatz von Kalziumantagonisten als Antiangiosum bei diabetischen Patienten kritisch und nur bei stabiler Angina pectoris indiziert bewertet werden, da die Behandlung mit diesen Medikamenten in neueren Studien eine signifikant erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse zeigte.<sup>6,26,49,166</sup>

## 2.2 ACVB (aortokoronarer Venenbypass)

Ziel der Bypass-Operation bei Bestehen einer koronaren Herzkrankheit ist die Besserung der Angina-pectoris-Symptomatik und eine Erhöhung der Lebenserwartung. Bei der Operation wird eine möglichst komplette Revaskularisierung der Gebiete der Herzmuskulatur angestrebt, die durch Stenosen der Koronararterien nicht mehr adäquat versorgt werden können. Der aortokoronare Bypass wird mit einem Vena-saphena-magna-Implantat oder zunehmend mit einem IMA-Implantat (Arteria mammaria interna) durchgeführt. Im Langzeitverlauf erwiesen sich die arteriellen Bypässe als deutlich überlegen; nach 8-10 Jahren sind 80% der IMA-Implantate offen, jedoch nur 40-50% der Vena-saphena-magna-Segmente.<sup>19</sup>

Ergebnisse der unterschiedlichen Studien über die Bypass-Operationen bei diabetischen Patienten sind nur schwer vergleichbar, da es sich zum Teil um sehr kleine, um nicht-randomisierte oder um retrospektive Studien mit unvollständiger Nachbeobachtung handelt.<sup>110</sup> So erfolgte eine Randomisierung der diabetischen Patienten hinsichtlich einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion und Anzahl der Patienten

mit Dreifäßerkrankung nur bei BARI und Lawrie et al.<sup>13,61,98</sup>. In vielen weiteren Studien wurden jedoch signifikante Unterschiede zu den Vergleichskollektiven bezüglich der klinischen Merkmale wie LV-Funktion und Mehrgefäßerkrankung festgestellt<sup>15,70,132,187</sup>, die maßgeblich für den weiteren klinischen Verlauf dieser Patienten mitverantwortlich sind, so daß eine streng wissenschaftliche Bewertung der Ergebnisse schwer fällt. Auch die Definition der diabetischen Stoffwechselstörung ist in den jeweiligen Studien sehr unterschiedlich: So finden sich in der Arbeit von Risum et al.<sup>137</sup> unter den 45 operierten Diabetikern 20 mit rein diätetisch behandelter Stoffwechselstörung, Rao et al.<sup>132</sup> sowie Herlitz et al.<sup>70</sup> geben gar keine Definition, in der Diabetiker-Gruppe von Kurki et al.<sup>95</sup> sind alle diabetischen Patienten insulinpflichtig und die BARI-Untersucher<sup>13</sup> führen den unklaren Begriff des „behandelten“ Diabetes ein. Die Krankenhausmortalität der diabetischen Patienten lag, je nach oben genannter Studie, zwischen 1,2% und 7,1%.<sup>61</sup> Bei den nicht-randomisierten Studien bezüglich LV-Funktion und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit ergab sich eine signifikant erhöhte 30-Tage-Mortalität.<sup>70,132,187</sup> Bei den randomisierten Studien von BARI und Lawrie et al. konnte hingegen keine signifikant erhöhte Krankenhausmortalität verzeichnet werden. Die Langzeitmortalität der diabetischen Bypass-Patienten war sowohl in den randomisierten als auch in den nicht-randomisierten Studien im Vergleich zu der nichtdiabetischen Vergleichsgruppe erhöht. Da das Langzeitergebnis sowohl bei der PTCA (v.a. durch Entstehung von Restenosen)<sup>27,29</sup> als auch bei ACVB (bedingt durch Läsionsprogression, Bypassverschluß und kardialer Mortalität)<sup>32,46,106,109,180</sup> schon lange bei diabetischen Patienten als signifikant schlechter erkannt wurde, stellte sich die Frage, welches Revaskularisierungsregime für diese Patientengruppe das erfolgversprechendere ist. Bei der koronaren Eingefäßerkrankung ist eine Indikation zur Bypass-OP gemäß der CASS-Studie<sup>5</sup> streng zu stellen. Für Patienten mit Mehrgefäßerkrankung erfolgte in der BARI-Studie der Vergleich des Behandlungsergebnisses nach ACVB versus PTCA bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten. Während für die Patienten nach PTCA und ACVB insgesamt eine vergleichbare 5-Jahres Mortalität

von 13,7% bzw. 10,7% bestand, ergab die Subgruppenanalyse für 353 Diabetiker eine signifikant niedrigere Mortalität von 19,4% nach ACVB gegenüber 34,5% ( $p=0,003$ ) nach Ballonangioplastie bzw. 5,8% gegenüber 20,6% ( $p=0,0003$ ) für die kardiale Mortalität.<sup>13,14</sup> Die Auswertung der Daten durch Weintraub et al.<sup>188</sup> von 834 Diabetikern nach PTCA und 1805 Diabetikern nach ACVB zeigte primär eine vergleichbar hohe 5-Jahres- (22% vs 24%,  $p=0,47$ ) und 10-Jahres-Mortalität (55% vs 52%,  $p=0,47$ ), wobei die Bypass-operierten Patienten in dieser nicht randomisierten Studie signifikant gehäuft eine koronare Mehrgefäßerkrankung und reduzierte Ejektionsfraktion vor Myokardrevaskularisation aufwiesen; nach Korrektur dieser Unterschiede bestand in einer Subgruppenanalyse von 889 insulinpflichtigen Diabetikern für die 5-Jahres- (32% vs 25%) bzw. 10-Jahres-Mortalität (64% vs 53%) eine signifikante Differenz.<sup>61</sup>

Die größte Einschränkung dieser vergleichenden Studien besteht jedoch in den heutigen Möglichkeiten der Verwendung eines IMA-Bypasses in der Chirurgie und der Implantation von Stents in der Angioplastie. So konnte eine neue große randomisierte Studie (ARTS-Studie<sup>52</sup>) bei Mehrgefäßinterventionen in den Patientengruppen, die mit Stent bzw. ACVB versorgt worden waren, vergleichbare Ergebnisse nach einem Jahr bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkt, Apoplex und Tod feststellen. Lediglich die Anzahl an erneuten notwendigen Revaskularisierungen war bei den Patienten, denen ein Stent implantiert worden war, signifikant erhöht (12,2% vs 3,0%).<sup>52</sup>

### 2.3 Transmyokardiale Laserrevaskularisation

Bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation handelt es sich um ein neueres Verfahren mit dem Ziel, die Versorgung des Myokards mit sauerstoffreichem Blut mittels kleiner Kanäle zu schaffen. Dazu werden mit CO<sub>2</sub>- oder Holmium:YAG-Laser in das Myokard des linken Ventrikels 20-40 Kanäle ( $\approx 1$  Kanal/cm<sup>2</sup>) geschossen. Diese Kanäle sollen dann die O<sub>2</sub>-Versorgung des Myokards verbessern, wobei noch unklar ist, welcher

Mechanismus dafür verantwortlich gemacht werden kann. Während man früher davon ausging, daß diese Kanäle offen bleiben und somit eine bessere Durchblutung bewirken<sup>21,138</sup>, sprechen die neueren Studien dafür, daß die Kanäle sich mit der Zeit verschließen, aber möglicherweise eine Angiogenese triggern, d.h. die Einsprossung von neuen Blutgefäßen fördern.<sup>68,77,99</sup> Auch eine Denervation des Myokards als Folge der Laserbehandlung - mit einer Reduktion der sympathischen Innervation - wird heute als Ursache des Rückgangs der Angina-pectoris-Symptomatik diskutiert.<sup>8,93</sup> Dies könnte auch erklären, wieso es zu einer signifikanten Besserung der Angina pectoris und der Belastungsfähigkeit kommt<sup>7,87,112</sup>, während keine Änderung der Myokardperfusion nachweisbar ist.<sup>113</sup> Ein großer Nachteil dieses Verfahrens ist die erhebliche perioperative Mortalität von bis zu 12%.<sup>7,112,116</sup> Zur Anwendung kommt die transmyokardiale Laserrevaskularisation bisher nur bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, bei denen andere Formen der koronaren Angioplastie sowie ein ACVB nicht durchgeführt werden können.<sup>2,113</sup>

## 2.4 Perkutane interventionelle Techniken

### 2.4.1 PTCA

Die Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) im Jahre 1977 zeigte einen neuen Weg in der interventionellen Kardiologie auf. Seit dieser Zeit haben sich die Möglichkeiten der PTCA durch technische und prozedurale Fortschritte so stark verbessert, daß sich die Grenzen zwischen PTCA und Bypass-Chirurgie nahezu vollständig verschoben haben.<sup>94</sup> Nach den ersten erfolgreichen Dilatationen von stenosierten Koronargefäßen glaubte man, der Mechanismus der PTCA bestehe aus einer Kompression des atheromatösen Plaquematerials und dessen Verdrängung in die Arteriewand („wie ein Fußtritt im pappigen Schnee“, A. Grüntzig).<sup>63</sup> Histologische Untersuchungen an den Koronararterien obduzierter Patienten zeigten hingegen Einrisse im

arteriosklerotischen Beut, die teilweise bis in die Media reichten.<sup>135</sup> Es wird daher ein kombinierter Mechanismus aus einer Dehnung von Plaque und Arterienwand mit Folge einer Ruptur des Plaques sowie einer Spaltung der oberflächlichen Intima für den Therapieerfolg verantwortlich gemacht. Zudem wurden zirkuläre Einrisse zwischen arteriosklerotischem Plaque und normalen Wandbezirken, z.T. mit Hämatombildung, gefunden.<sup>135</sup> Welcher Mechanismus nun am Ende für den Effekt der Stenosereduktion wirklich verantwortlich gemacht werden kann, ist meist nicht genau zu klären und hängt vermutlich auch von der Zusammensetzung (weiche lipidreiche versus harte verkalkte Plaque) sowie der Lokalisation des Plaques im Gefäß ab.<sup>94</sup> Ein Problem der Aufdehnung sind die verbleibende unregelmäßige Oberfläche sowie in das Gefäßlumen hineinreichende Plaqueanteile („flaps“). Dieser Mechanismus wird als Ursache für die akute Hauptkomplikation der PTCA angesehen.<sup>94</sup> Durch ein Ablösen des Plaques von der Gefäßwand und durch große Intimaeinrisse (Dissektionen) können akute Gefäßverschlüsse entstehen. Neben der direkten mechanischen Flußbehinderung durch „flaps“ führt die Dissektion zu einer Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren, die einen Vasospasmus und eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit vermehrter Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung bewirken können.<sup>39,94</sup> Heute weiß man, daß der Einriß im Bereich der Stenosestelle einerseits zum normalen Wirkmechanismus der erfolgreichen Dilatation gehört, andererseits aber die Schwelle zu Komplikationen darstellt.<sup>135</sup> Dissektionen treten bei einer Dilatation der Koronararterien in ca. 20% bis 45% der Fälle auf.<sup>40</sup> Die Häufigkeit des akuten Gefäßverschlusses nach PTCA wird mit 1,8% bis zu 11% angegeben, wobei 75% der Fälle noch im Katheterlabor auftreten, die restlichen 25% innerhalb der ersten 24 Stunden nach der PTCA.<sup>28,38,94,103</sup> Manchmal gelingt es, durch den noch liegenden Katheter mit einer erneuten PTCA die Verletzungsstelle so umzuformen, daß wieder eine ausreichende Durchblutung ermöglicht wird (sog. „bail-out“-Verfahren). In der heutigen interventionellen Kardiologie hat aber vor allem die Einführung der intrakoronaren Stents viel für die Risikominimierung im Rahmen einer PTCA durch akute Verschlüsse beigetragen. Als Folge dieser Entwicklung



und der Einführung der kombinierten Thrombozyteninhibition (Kap. I, 2.4.2) sind akute Koronarverschlüsse nach abgeschlossener elektiver PTCA inzwischen relativ selten geworden (neue Studien sprechen von einer Häufigkeit  $<0,5\%$ <sup>94</sup>). Sollte eine Wiederherstellung eines adäquaten Blutflusses dennoch nicht möglich sein, wird der Patient gewöhnlicherweise notfallmäßig einer Bypassoperation zugeführt, um die Ischämiephase im Myokard möglichst gering zu halten. Der große Nachteil dieses Notfalleingriffs ist die hohe Mortalität von 12% im Vergleich von 1% nach elektiver ACVB-Operation.<sup>23</sup>

Ein weiterer einschränkender Faktor der PTCA ist das Problem der Restenosen. Die Restenoserate wurde je nach Studie mit bis zu 50% angegeben.<sup>94</sup> Da die Prozesse, die für eine Restenose verantwortlich gemacht werden, sofort nach der PTCA beginnen und nach 4-6 Monaten nachlassen, ist der Häufigkeitsgipfel für Restenosen 2-4 Monate nach der PTCA, während nach 6 Monaten eine Rezidivwahrscheinlichkeit von kleiner 1% zu erwarten ist.<sup>94</sup> Als Mechanismus der Restenose wird ein Zusammenspiel von mehreren Faktoren verantwortlich gemacht<sup>94</sup>: Eine elastische Retraktion der Gefäßwand (sog. „elastischer Recoil“), eine wandständige Thrombusbildung, eine neointimale Muskelhyperplasie, eine Progression der Arteriosklerose und ein verändertes „Remodeling“-Verhalten. Unter „Remodeling“ versteht man die kompensatorische Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers der Koronararterie bei progredienter lumenmindernder Arteriosklerose, wodurch die stenosierte Komponente des atherosklerotischen Plaques bis zu einem Stenosegrad von ca. 40% zum Teil kompensiert wird.<sup>94</sup> Bei Entstehung der Intimahyperplasie nach einer PTCA findet ein „Remodeling“ nicht in der gewohnten Weise statt. Man nimmt an, daß bis zu 60% des späteren Lumenverlustes nach PTCA durch die fehlende kompensatorische Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers bedingt sein kann.<sup>94,114</sup>

Die PTCA kann bei diabetischen wie nichtdiabetischen Patienten einen nahezu identischen Primärerfolg von etwa 90% verzeichnen.<sup>13,94,160</sup> Betrachtet man die Ergebnisse nach 6 bis 12 Monaten, so konnte in zahlreichen Studien eine deutlich erhöhte Restenoserate bei diabetischen

Patienten nachgewiesen werden.<sup>61</sup> Bei Stein et al. betrug sie 25% vs 21% ( $p < 0,001$ )<sup>160</sup> bei Holmes et al. 47% vs 32% ( $p < 0,05$ )<sup>76</sup> und bei van Belle 63% vs 36%, ( $p = 0,002$ )<sup>176</sup>. Die große Differenz der prozentualen Restenoseangaben mag durch unterschiedliche Definitionen der Restenose, durch ein unterschiedliches Patientenkollektiv und weitere prozedurale Unterschiede erklärt sein; der Trend der deutlich erhöhten Restenoserate ist jedoch bei allen Studien erkennbar. Mehrere Studien haben zudem im Langzeitverlauf nach PTCA bei Patienten mit Diabetes mellitus ein signifikant schlechteres klinisches Ergebnis aufzeigen können. Sowohl die Überlebensrate, als auch die Anzahl an erneuten Myokardinfarkten und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation zeigten signifikante Unterschiede in beiden Patientengruppen auf. So konnten Stein et al.<sup>160</sup> eine signifikant erhöhte 5-Jahres-Mortalität bei diabetischen Patienten nach PTCA feststellen (21% vs 17%,  $p < 0,001$ ). Eine weitere Studie zeigte zudem eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten von 29,0% gegenüber 18,5% beim Kontrollkollektiv sowie die hohe Notwendigkeit einer PTCA (43,7% vs 36,5%), bzw ACVB (36,7% vs 27,4%).<sup>90</sup>

#### 2.4.2 Stents

Im Jahre 1987 berichteten Sigwart et al. erstmals über die Implantation eines koronaren Stents beim Menschen.<sup>157</sup> Dabei handelte es sich um einen sog. Wallstent, der im komprimierten Zustand über einen Führungskatheter in das Gefäß vorgeschoben wurde und sich nach Entfernen einer Schutzhülle so entfaltete, daß er sich an die Gefäßinnenwand anpaßte und diese aufdehnte. Das Problem der Stentimplantation war jedoch eine hohe Rate an akuten Stentokklusionen<sup>155,156</sup>, sodaß Stents in den darauffolgenden Jahren eher zurückhaltend eingesetzt wurden. Durch eine Verbesserung des Stentdesigns, durch die Änderung der Implantationstechnik (möglichst vollständige Apposition an die innere Gefäßwand) als auch durch die

Verbesserung der antithrombotischen Therapie konnte das Problem der akuten Stentthrombose so weit reduziert werden, daß mittlerweile in manchen Zentren die Stentimplantation sogar wesentlich häufiger als die konventionelle Ballonangioplastie zum Einsatz kommt (teilweise Stentraten von >80-90%).<sup>94</sup>

Die Technik der ballonexpandierbaren Koronarstents wurde maßgeblich von J. R. Palmaz im Jahr 1986 geprägt. Diese Stents stellen gitterförmige Röhren aus Metall dar, die über einen Führungskatheter in das Gefäß gebracht werden und an der stenosierten Stelle durch den Ballon, auf dem sie zuvor aufgezogen wurden, aufgedehnt werden. Nach der Deflation und Entfernung des Ballons verbleibt der Stent an der Gefäßinnenwand der aufgeweiteten Stenose. Dieser Stenttyp stellt heute den größten Teil der implantierten Gefäßstützen dar. Nach dem Aufbau kann man zwei Grundformen unterscheiden, den „slotted tube“ Stent, bei dem der Stent aus einem Metallrohr mit ausgestanzter Gitterstruktur besteht, sowie den „coil“ Stent, bei dem gewickelte Drahtfilamente oder mehrere Drahtmodule den Stent bilden. Als Material wird Edelstahl, Gold, Tantalum oder eine andere Legierung verwendet.<sup>94</sup>

Die Wirkung des koronaren Stents kann durch drei Mechanismen erklärt werden.<sup>94</sup> Zum einen wird ein größeres, glattes Gefäßlumen durch die Beseitigung der Dissektion geschaffen. Als weiteres dient der Stent durch seine konstant verbleibende Form innerhalb des Lumens einer Verminderung des elastischen Recoils. Zudem soll ein negatives Gefäßremodeling im Langzeitverlauf verhindert werden. Bei den ersten klinischen Anwendungen von Palmaz-Schatz-Stents waren zunächst primäre Erfolgsraten von 90% zu beobachten.<sup>30,51,144,146,147</sup>

Im längeren Verlauf zeigte sich jedoch das Problem der Restenose. So ergaben sich Restenoseraten von 20-30%.<sup>54,145,154</sup> Als pathogenetischer Mechanismus scheint vor allem die Hyperplasie der Neointima neben anderen Faktoren dafür verantwortlich zu sein. Dies kann aufgrund von intravaskulären Ultraschalluntersuchungen vermutet werden.<sup>74</sup>

Die Indikationsstellung hat sich auch mit der Zeit deutlich ausgeweitet. Während früher die Stentimplantation vor allem als interkonventionelles

Verfahren in „bail-out“ Situationen Anwendung fand, werden heute Stents hauptsächlich elektiv bei nicht zufriedenstellenden Primärergebnissen implantiert. Dies bedeutet als Indikationsstellung meist eine Residualstenose von >30% und/oder eine verbleibende, wenn auch nicht unbedingt relevante Dissektion.<sup>94</sup> Kleine Gefäße (<2,5mm), sowie eine medikamentös nicht beherrschbare Thrombusbelastung des Gefäßes sind keine Indikation für eine Stentimplantation.<sup>94</sup>

Die Komplikationsrate bei Stentimplantationen bezüglich akuter Ereignisse hat sich durch Änderung der Implantationstechnik und der begleitenden medikamentösen Therapie zwar verringern lassen, trotzdem bleiben vor allem Stentthrombosen und vaskuläre Komplikationen an der Punktionsstelle von Bedeutung. Die ersten Studien mit Palmaz-Schatz-Stents gingen von subakuten Verschlüssen in 5% bis 30%<sup>50,51,89,144,149,150</sup> der Fälle aus. Auch der Einsatz von Acetylsalicylsäure in Kombination mit Heparin und oraler Antikoagulation konnte die Inzidenz akuter thrombotischer Stentverschlüsse nur ungenügend und mit einem erheblichen Risiko an vaskulären Komplikationen und Blutungen reduzieren.<sup>58</sup> Erst der synergistische Einsatz von Thienopyridinen (Ticlopidin, Clopidrogel) als antithrombozytäre Substanzen konnte die Häufigkeit der akuten Stentthrombosen beträchtlich vermindern. Die ISAR-Studie war die erste randomisierte Studie, die die Wirksamkeit einer kombinierten antithrombozytären Therapie (Ticlopidin plus Aspirin<sup>®</sup>) im Vergleich zu einer antikoagulatorischen Therapie (Phenprocuomon plus Heparin plus Aspirin<sup>®</sup>) bei 517 Patienten nach Stentimplantation untersuchte.<sup>58,152</sup> Das Auftreten eines subakuten Gefäßverschlusses war in der Ticlopidingruppe signifikant niedriger als in der Antikoagulationsgruppe (0,8% vs 5,4%, p=0,004). Ebenso konnte in der Patientengruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie eine Reduktion der vaskulären Komplikationen um 87% verzeichnet werden, während Blutungskomplikationen nur in der Patientengruppe mit Antikoagulation auftraten (6,5%).<sup>152</sup> Durch eine konsequente kombinierte Thrombozyteninhibition kann die Inzidenz von Stentthrombosen nach elektiver PTCA auf unter 2-3% gesenkt werden, während eine hohe

Thromboserate 10%-17% nur noch nach „bail-out“-Verfahren zu verzeichnen ist.<sup>94,105,118</sup> Meist wird durch eine Re-PTCA das Gefäß wiedereröffnet. Bei einer deutlichen Thrombusbelastung im Stentbereich empfiehlt sich die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatide), deren Nutzen bei der Reduktion akuter Gefäßverschlüsse in mehreren Studien nachgewiesen wurde.<sup>47,48</sup> Das anfängliche häufige Auftreten von schweren Blutungen (bis zu 14% der Patienten in der EPIC-Studie<sup>47</sup>) konnte durch eine Dosisreduktion der begleitenden Heparintherapie auf das Niveau der Placebogruppe in der EPILOG-Studie gesenkt werden.<sup>48</sup> Ein Nachteil der GP-IIb/IIIa-Antagonisten liegt jedoch in den vergleichsweise hohen Kosten. Im Einzelfall kann zur Thrombosebeseitigung eine intrakoronare Thrombolyse notwendig sein.<sup>94</sup> Koronare Stents wurden vor allem eingeführt, um die zwei großen Einschränkungen der alleinigen PTCA - akuter Gefäßverschuß und Restenose - zu beseitigen. Von der Fähigkeit der Stents, dem elastischen Recoil entgegenzuwirken, losgelöste „flaps“ wieder an die Gefäßwand zu drücken und einen nachteiligen vaskulären Remodeling-Prozeß zu verhindern, erwartete man eine Reduzierung der Akutverschlüsse und der Restenoserate nach PTCA. Die signifikante Abnahme von Akutverschlüssen nach PTCA mit zusätzlicher Stentimplantation wurde schon im Kapitel I, 2.4.1 beschrieben. Zwei große randomisierte Studien konnten weiterhin bestätigen, daß es im Vergleich zu einer alleinigen PTCA bei einer zusätzlichen Stentimplantation zu einer signifikanten Abnahme der Restenoserate kommt. Zum „Follow-up“ nach 6 Monaten zeigte sich bei der Benestent Study Group<sup>154</sup> ein mittlerer Lumendurchmesser von  $1,82\pm 0,64$ mm in der Stentgruppe, der mittlere Lumendurchmesser bei der Patientengruppe mit alleiniger PTCA war erniedrigt ( $1,73\pm 0,55$ mm,  $p=0,09$ ), die Restenoserate zeigte signifikante Unterschiede (22% vs 32%,  $p=0,02$ ). Auch Fischman et al.<sup>54</sup> konnten nach sechs Monaten den Trend einer erniedrigten Restenoserate bei den zusätzlich mit Stent versorgten Patienten beobachten (31,6% vs 42,1%,  $p=0,046$ ). Ebenso war das angiographische Ergebnis nach sechs Monaten in der Stentgruppe

signifikant besser (Lumendurchmesser  $1,74 \pm 0,60$  vs  $1,56 \pm 0,65$ mm,  $p=0,007$ ).

Analysen über den ökonomischen Vorteil der Stentimplantation im Vergleich mit der alleinigen PTCA anhand der STRESS Studie von Cohen et al.<sup>34</sup> zeigte, daß primäres Stenting mit signifikant höheren Kosten während des Klinikaufenthaltes (US \$ 9738 vs US \$ 7505,  $p<0,001$ ) assoziiert war. Ursächlich sind vor allem die längere stationäre Verweildauer (7,5 vs 4,8 Tage,  $p<0,001$ ) sowie die höheren Kosten im Herzkatheterlabor (US \$ 4705 vs US \$ 3643,  $p<0,001$ ). Vergleich man jedoch die Kosten, die bereits im ersten Jahr nach der Stentimplantation oder alleiniger PTCA im Rahmen des „Follow-up“ unter anderem durch erneute invasive Therapien entstanden, so stellte sich die Stentimplantation bereits kostengünstiger dar (US \$ 1918 vs US \$ 3359,  $p<0,21$ ). Auch eine jüngere Studie von Peterson et al. konnte belegen, daß die Kosten der Stentimplantation zwar primär höher sind als die der PTCA, sich die kumulativen Kosten nach 6 Monaten jedoch schon wieder angeglichen hatten (\$ 19598 vs \$ 19820,  $p=0,18$ ).<sup>125</sup>

Zusammenfassend zeigt sich in der derzeitigen Anwendung von Stents ein besseres klinisches Resultat bei nahezu gleichen kumulativen Kosten.

#### 2.4.3 Andere Techniken

- Hochfrequenzrotablation

Das Wirkprinzip der Hochfrequenzrotablation ist das Abtragen und die Zerkleinerung von arteriosklerotischem Material, das sich an die Gefäßwand angelagert hat.<sup>94</sup> Durch Vorschieben des Bohrkopfes über einen Führungsdraht kann der harte, unelastische Plaque der Gefäßwand abgetragen und in feinste Teilchen (5-10µm) zerkleinert werden.<sup>94</sup> Diese werden im koronaren Gefäßbett abgeschwemmt und im retikuloendothelialen System resorbiert.<sup>4</sup> Als spezifische Komplikation kann ein „slow-flow“-Phänomen auftreten. Dieses Phänomen bezeichnet die

erhebliche Verzögerung des Koronarflusses nach Rotablation, die in 1,8%-9,5% der Fälle auftritt und sowohl mit transmuralen als auch nicht-transmuralen Myokardinfarkten einhergehen kann.<sup>42,94,181</sup> Ursächlich wird dafür eine Überladung des Gefäßbettes mit Plaquepartikeln, Gefäßspasmen oder Mikrokavitationen (Entstehung von kleinsten Bläschen bei schnellen Umdrehungen des Bohrkopfes) diskutiert.<sup>191</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse wird die Rotablation in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur bei Patienten mit komplexer Stenosemorphologie angewendet.<sup>94</sup> Da zudem in vielen Fällen nach Rotablation eine PTCA angeschlossen wird, ist die Beurteilung der Einzelmethode schwierig.<sup>42,104</sup> Die angiographische Restenoserate liegt bei 30%-46%, wobei die bisherigen Studien widersprüchliche Resultate aufweisen, ob eine zusätzliche PTCA bessere Ergebnisse garantieren würde.<sup>20,94,185</sup> In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte eine deutlich geringere Restenoserate nach Rotablatortherapie mit nachfolgender Stentimplantation nachgewiesen werden.<sup>91</sup>

- Cutting-Ballon

Zu den neueren Methoden zählt der Cutting-Ballon. Ziel dieses Verfahrens ist, das Atherom mittels eines non-compliant Ballons, auf dem Klängen aufgetragen sind, längsseitig zu inzidieren und abzutragen. Davon erhofft man sich eine besonders niedrige Restenoserate.<sup>94</sup> In einer Studie von Kondo et al. war die Restenoserate signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit PTCA (23,1% vs 42,1%).<sup>92</sup> Diese Methode ist jedoch zu neu und große Studien fehlen bislang, sodaß nur bedingte Aussagen über die Indikation und den klinischen Erfolg gemacht werden können.

- Atherektomie

Bei diesem Verfahren wird durch Verschieben des Atherektomie-Katheters während des Eingriffs Plaquematerial in dessen Öffnungsschlitz gedrückt und durch ein Messer abgetragen.<sup>94</sup> Im Vergleich zur konventionellen Ballonangioplastie sind bei der direktionalen Atherektomie geringere Residualstenosen und Dissektionen zu verzeichnen<sup>11,12,139,174</sup>, während die primäre Erfolgsrate von über 90% mit der einer PTCA vergleichbar ist.<sup>94</sup> Die Erwartungen bezüglich einer besonders geringen Restenoserate konnten jedoch nicht bestätigt werden. Die Restenoserate nach direktonaler Atherektomie ist abhängig vom Ausmaß der erzielten Lumenerweiterung, d.h. der Tiefe der Abtragungen in Media und Adventitia, und liegt zwischen 30% und 63%.<sup>36,71,75,94</sup> Als Ursache für diese doch erhebliche Restenoserate wird angenommen, daß die durch die Atherektomie erzielte Lumenvergrößerung nur zu etwa 25% auf die Entfernung von Plaquematerial zurückzuführen ist und zu ca. 75% durch die Dotterung oder Ballondilatation des Gefäßes mit dem Atherektomie-Katheter zustande kommt.<sup>94,124,141</sup> Bei diabetischen Patienten konnte zudem eine erhöhte Restenoserate im Vergleich zu nichtdiabetischen Patienten durch Levine et al. festgestellt (59,7% vs 47,4%)<sup>101</sup> werden. Auch die Komplikationsrate ist höher als bei der PTCA, schwere Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt, Notfall-OP) treten in ca. 4-5% der Fälle auf.<sup>35,71,94,129</sup> Ein Nachteil ist zudem die Notwendigkeit von relativ großen, steifen Kathetern, die somit den Einsatz auf bestimmte Stenosemorphologien und -lokalisationen beschränken.<sup>143,174</sup>

- Transluminale Extraktions-Atherektomie

Ein neues Atherektomieverfahren ist die transluminale Extraktions-Atherektomie (TEC), bei der an der Spitze des Hohlkatheters zwei rotierende Messer die Plaque von der Gefäßwand schälen. Das Einsatzgebiet dieser Methode sollen v.a. degenerative Venen-Bypässe und



große intrakoronare Thrombenmassen darstellen.<sup>94</sup> Ob sich dieses Verfahren wegen der hohen prozederalen Komplikationsrate und der hohen Rezidivrate<sup>79,128</sup> etablieren kann, muß vor dem Hintergrund anderer interventioneller Methoden der intrakoronaren Thrombusentfernung (z.B. Angiojet)<sup>66</sup> abgewartet werden.<sup>94</sup> Neuere Studien deuten darauf hin, daß die Inzidenz von Embolisationen der distalen Koronararterie (zwischen 8,3% und 11,9%) und Restenosen (bis zu 69%) bei der TEC sehr hoch ist.<sup>115,142</sup>

- Laserangioplastie

Bei der Laserangioplastie setzte man in den letzten Jahren große Hoffnungen auf das Verfahren mit Excimer-Laser. Dabei werden unter Verwendung von XeCl Laserstrahlen mit einer Wellenlänge von 300nm in gepulster Form erzeugt, die ein Abtragen des Plaques durch Aufbrechen chemischer Bindungen mit Fragmentierungen der Oberflächenmoleküle bewirken.<sup>94,177,178</sup> Nach Stenosenaufweitung mittels Laserablation wird anschließend meist noch eine PTCA (evtl. mit Stent) durchgeführt. Studien konnten jedoch zeigen, daß eine Laserangioplastie mit anschließender PTCA im Vergleich zu alleiniger PTCA keinerlei signifikanten Vorteil in Bezug auf Langzeitergebnisse bringt, während klinische Komplikationen gehäuft auftreten.<sup>10,162</sup> So ist die Komplikationsrate der Laserangioplastie, v.a. die Inzidenz von Dissektionen, höher als bei allen anderen interventionellen Verfahren.<sup>16,22,94</sup>

## **II. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, das angiographische Ergebnis von diabetischen Patienten zu untersuchen, bei denen eine Koronarstentimplantation erfolgt war. Dabei wurde besonders auf die Unterschiede der Ergebnisse im Vergleich zum nichtdiabetischen Kontrollkollektiv Wert gelegt. Durch die Verwendung des sehr großen Patientenkollektivs des Klinikums rechts der Isar und des Deutschen Herzzentrums sollten auch geringe Unterschiede bezüglich der angiographischen Ergebnisse als signifikant identifiziert werden.

## **III. Patienten**

Das Patientengut dieser Studie bestand aus insgesamt 3639 Patienten, die sich in dem Zeitraum von Mai 1992 bis September 1997 einer Stentimplantation im Deutschen Herzzentrum oder im Klinikum rechts der Isar unterzogen hatten. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine erfolgreich verlaufene Stentimplantation, wie es bei 3554 Patienten (97,7%) der Fall war. Als nicht erfolgreich wurde der Eingriff gewertet, wenn beispielsweise der Stent nicht an der gewünschten Stelle plaziert werden konnte oder das angiographische Ergebnis nach dem Eingriff nicht zufriedenstellend war (verbleibende Stenose >30%). Der Anteil der nicht erfolgreichen Eingriffe war unabhängig davon, ob die Patienten der diabetischen Patientengruppe zuzuordnen waren oder nicht. Bei den diabetischen Gruppen waren 17 Implantationen (2,3%), bei den nichtdiabetischen Patienten 68 Implantationen (2,3%) nicht erfolgreich. Diese 85 Patienten wurden aus der Wertung genommen, die Studie umfaßte damit 3554 Patienten. An diesen Patienten wurden insgesamt

4772 Eingriffe an den Koronargefäßen durchgeführt, 991 bei diabetischen und 3781 bei nichtdiabetischen Patienten.

Die Personen wurden bei dieser Studie in zwei Gruppen eingeteilt, gemäß dem Vorhandensein einer diabetischen Stoffwechsellage. Die Patienten wurden dann als Diabetiker eingestuft, wenn diese Diagnose anhand von Arztbriefen dokumentiert war, wenn sie insulinpflichtig waren, orale Antidiabetika einnahmen oder wenn während des Klinikaufenthaltes bei zwei stressfreien Blutentnahmen (nüchtern) erhöhte Blutzuckerwerte (>140mg/dl) festgestellt worden waren. Zusätzlich wurden diese Patienten gemäß ihres antidiabetischen Therapieregimes in drei Untergruppen aufgeteilt (insulinpflichtig, mit oralen Antidiabetika eingestellt oder ausschließlich diätetisch behandelt).

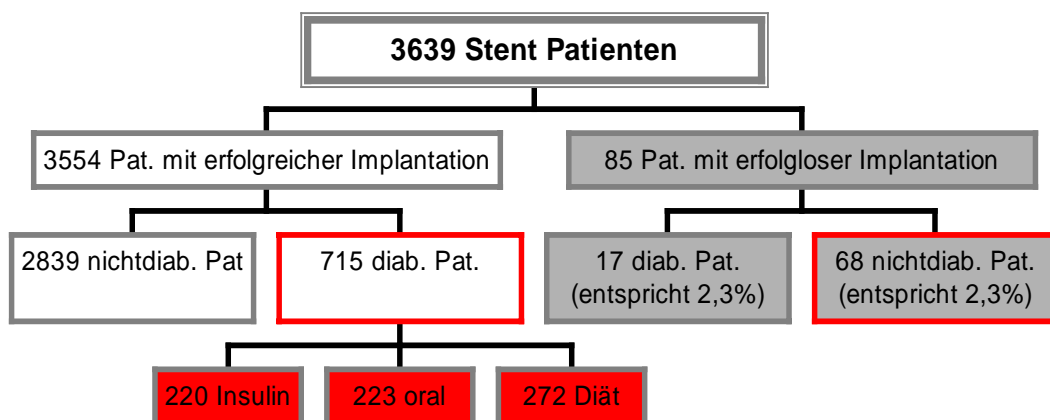


Abb.1: Darstellung des Patientenkollektivs der Studie

## IV. Methodik

### 1. Koronare Stentimplantation

Vor einer PTCA erhielten alle Patienten routinemäßig 15000 I.E. Heparin und 500mg Acetylsalicylsäure (Aspirin®). Bei der Implantation wurden verschiedene „slotted-tube“ Stenttypen verwendet. Folgende Stentmodelle kamen zum Einsatz: Palmaz-Schatz Stents (Johnson and Johnson, Warren, NJ), Pura A Stents (Devon Medical, Hamburg, Deutschland), ID Stents (Inflow Dynamics, München, Deutschland), Nir Stents (Boston Scientific, Watertown, NJ), Multilink Stents (Guidant, Teemcula, CA).

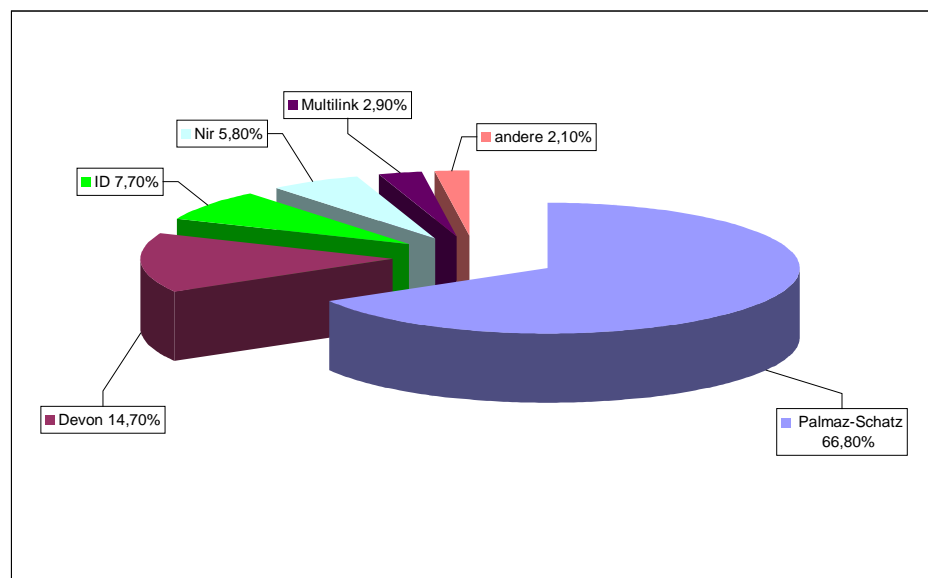


Abb.2: Häufigkeit der Implantation der unterschiedlichen Stents

Die Arteria femoralis wurde in der Leiste in Judkinstechnik punktiert und der Führungskatheter über die Arteria femoralis und Aorta bis ins Koronarostium vorgeschoben. Alle Stents wurden mit der Hand auf den nicht expandierten Angioplastie-Ballon gefädelt und manuell fixiert. Über den Führungskatheter wurde dann der Ballonkatheter mit dem Stent in das Gefäß vorgeschoben. Nach Kontrolle der richtigen Position des Stents

innerhalb der Koronararterie durch Kontrastmittelapplikation unter röntgenologischer Durchleuchtungstechnik wurde der Ballon expandiert und der Stent somit an die Gefäßwand gepresst. Sowohl die Wahl der Ballongröße als auch der maximale Druck, mit dem dieser aufgeblasen wurde, war Ermessenssache des Operateurs. Falls mehrere Stents erforderlich waren, um die gewünschte Durchblutung zu erreichen, wurde an der am weitesten distal gelegenen Stelle mit der Implantation begonnen („distal first“), da bei proximalem Beginn der Stentimplantation das weitere Einbringen eines Stents erschwert ist und die Gefahr von Dislokationen mit sich bringt.<sup>183</sup>

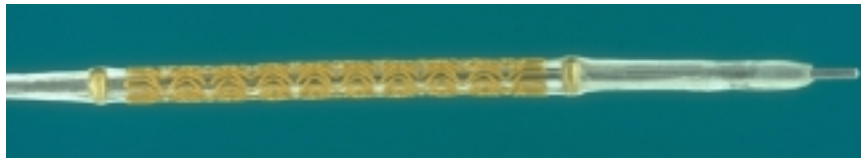


Abb.3a: ID Koronarstent im ungedehnten Zustand auf dem Ballonkatheter

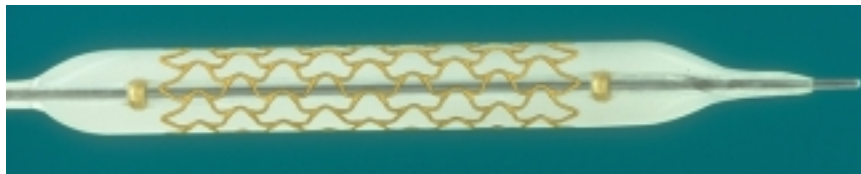


Abb.3b: ID Koronarstent im aufgedehntem Zustand auf dem expandierten Ballonkatheter

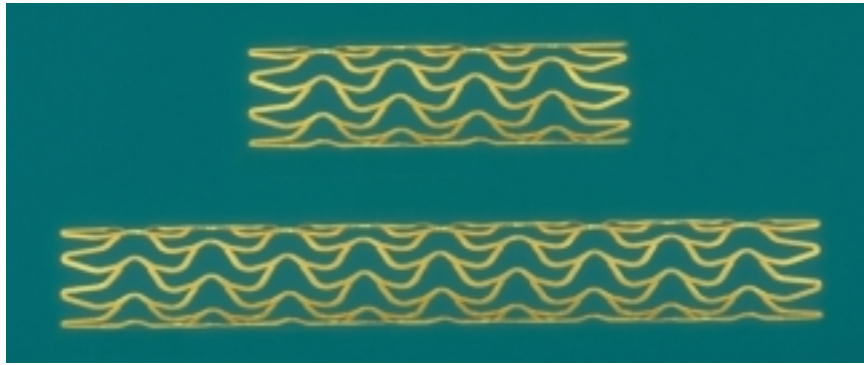


Abb.3c: ID Koronarstents (Länge 8mm und 16mm) im aufgedehnten Zustand nach Entfernung des Katheters

Ob das Ergebnis dann angemessen war, wurde allein durch die angiographischen Daten ermittelt.

Bei Erreichen eines PTT-Wertes von unter 60 Sekunden (dieser Wert war im Durchschnitt 3 Stunden nach dem Eingriff erreicht) wurde die Schleuse entfernt. Nach deren Entfernung wurde für weitere 12 Stunden Heparin über Perfusor verabreicht. Zudem erhielten alle Patienten zwei mal täglich je 100mg Aspirin<sup>®</sup> oral auf unbestimmte Zeit. Die Wahl des antikoagulatorischen Regimes erfolgte wiederum randomisiert und unabhängig von der diabetischen Belastung der Patienten. 16,7% der Patienten bekamen für insgesamt 5-10 Tage weiter Heparin sowie Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), während die restlichen 83,3% mit einer kombinierten antithrombozytären Therapie aus Ticlopidin 250mg (Tiklyd<sup>®</sup>, Sanofi Winthrop, München, Deutschland) zweimal täglich in Verbindung mit Aspirin<sup>®</sup> behandelt wurden. Diese kombinierte Thrombozyteninhibition erhielten 83,5% der diabetischen Patienten und 83,2% der nichtdiabetischen Patienten (p=0,831).

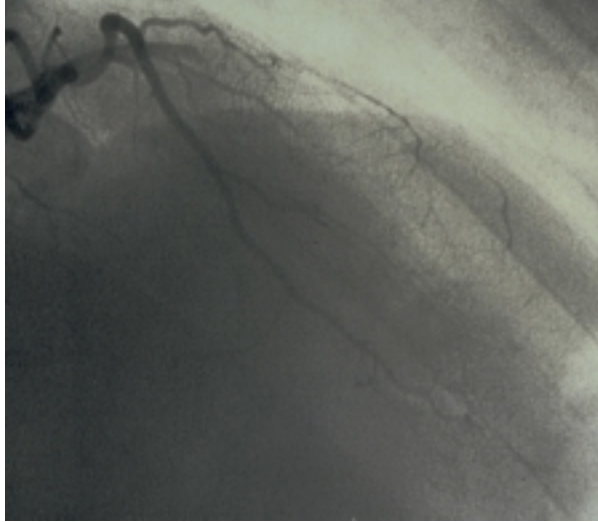


Abb.4a: Totaler Verschuß der proximalen LAD vor PTCA

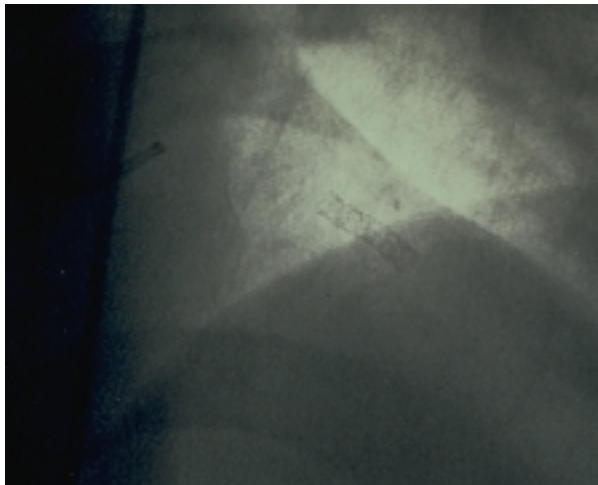


Abb.4b: 16mm ID-Stent während der Implantation

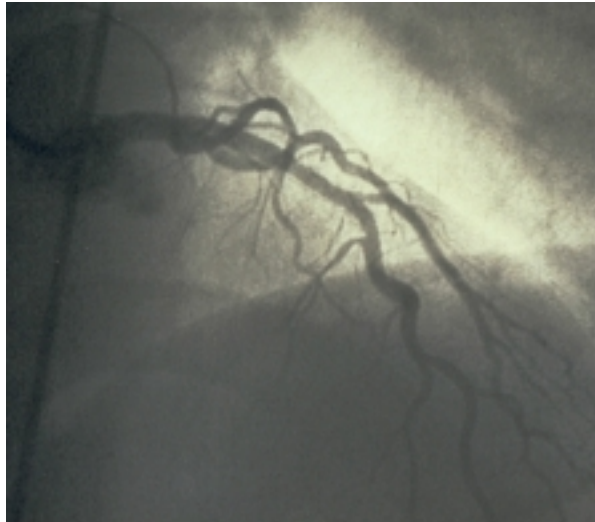


Abb.4c: Nach Stentimplantation stellt sich die proximale LAD gleichmäßig mit Kontrastmittel gefüllt und die Gefäßkontur glattbegrenzt dar.

## 2. Angiographische Kontrolluntersuchungen

Nach einem Zeitraum von 6 Monaten erhielten die Patienten eine angiographische Kontrolluntersuchung (Recoro). Bei diesem Termin wurde der Zustand der Koronargefäße mittels der quantitativen Koronarangiographie (QCA) beurteilt. Es wurde versucht, bei allen Patienten eine Kontrollangiographie nach 6 Monaten durchzuführen. Kam es vor Ablauf der 6 Monate zu einem erneuten Auftreten von Symptomen einer kardialen Ischämie, so wurde die Kontrollangiographie vorgezogen. Falls eine Angiographie vor dem 6. Monat notwendig war und dabei keine erneute Stentimplantation stattfand, wurden die Patienten angehalten, sich einer erneuten Kontrollangiographie zu dem geplanten Zeitpunkt zu unterziehen. Bei Patienten, bei denen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Implantation ernste kardiale Komplikationen auftraten, wurde keine Kontrollangiographie nach 6 Monaten mehr durchgeführt. Als ernste kardiale Komplikation wurde neben Tod jeglicher Ursache ein nichttödlicher Myokardinfarkt sowie eine erneute Revaskularisierung (PTCA oder ACVB)



an der Stelle des Koronargefäßes, wo die ursprüngliche Stentimplantation stattgefunden hatte, angesehen.

### 3. Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Die Beurteilung des Gefäßstatus durch den Operateur erfolgte während oder unmittelbar nach dem Eingriff. Zudem wurde direkt vor dem Eingriff (PTCA oder Stent) noch das Angiogramm auf das Vorhandensein von Gefäßverschlüssen untersucht und unmittelbar vor der Stentimplantation noch nach Dissektionen gesucht. Die angiographische Beurteilung des Gefäßzustandes erfolgte nach der modifizierten Bewertung des American College of Cardiology/American Heart Association.<sup>45</sup> Als komplexe Läsionen wurden Läsionen vom Typ B2 und C gewertet.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze Stenose (&lt;10mm)</li> <li>• Konzentrisch</li> <li>• Gerades Koronarsegment (&lt;45°)</li> <li>• Glatte Kontur</li> <li>• Wenig oder kein Kalk</li> <li>• Kein totaler Verschuß</li> <li>• Keine Ostiumstenose</li> <li>• Keine Beteiligung größerer Äste</li> <li>• Kein thrombotisches Material</li> </ul>		
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittellange Stenose (10-20mm)</li> <li>• Exzentrisch</li> <li>• Mäßige Segmentkrümmung (45°&lt;x&lt;90°)</li> <li>• Unregelmäßige Kontur</li> <li>• Mäßige bis schwere Gefäßverkalkung</li> <li>• Totaler Verschuß (&lt;3 Monate alt)</li> <li>• Ostiumstenose</li> <li>• Abgangsstenose (doppelter Führungsdraht)</li> <li>• Mit thrombotischem Material</li> </ul>	<b>B1</b>	Nur ein B-Kriterium
		<b>B2</b>	2 oder mehr B-Kriterien
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse Stenose (&gt;20mm)</li> <li>• Starke Gefäßkrümmung (&gt;90°)</li> <li>• Totaler Verschuß (&gt;3 Monate alt)</li> <li>• Hohe Verschußgefahr eines großen Seitenastes</li> <li>• Stenose im „degenerierten“ Venenbypass</li> </ul>		

Tabelle 1: Angiographische Bewertung der Stenosen<sup>45</sup>

Zudem wurde die LV-Funktion bewertet. Ergab sich dabei eine Ejektionsfraktion von weniger als 50%, wurde die LV-Funktion als reduziert angesehen.

Um eine möglichst objektive Beurteilung zu erlangen, wurde die QCA-Auswertung von Personen vorgenommen, die das klinische Bild und den weiteren Verlauf der Patienten nicht kannten. Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des „automated edge detecting system“ (Medis Imaging Systems, Nuenen, Niederlande). Als Kalibrierung wurde die Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters (6 French für diagnostische Eingriffe und 8 French für Stentimplantation) verwendet. Angiographische Messungen erfolgten zu drei Zeitpunkten. Die erste QCA erfolgte vor der Implantation des Stents, die zweite unmittelbar danach. Bei der Recoro wurde die dritte QCA angefertigt. Für alle Messungen während des Studienverlaufes wurden die gleichen Projektionen verwendet.

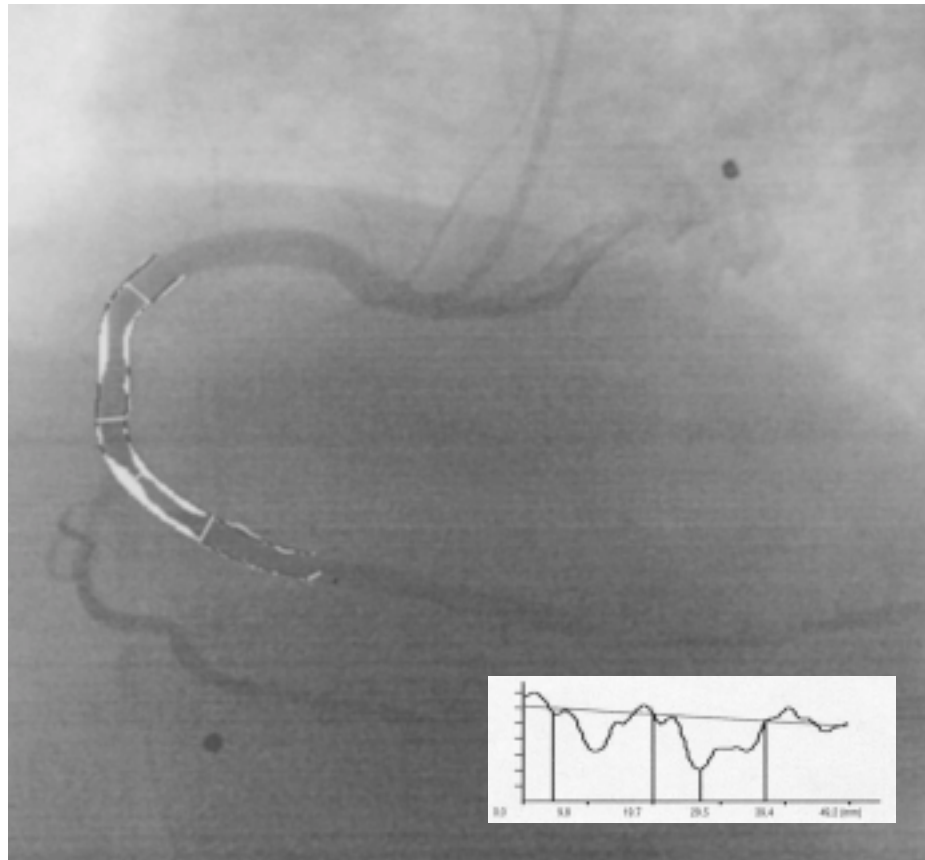


Abb.5a: Das Bild zeigt die Vermessung einer Stenose in der RCA mit quantitativer Koronarangiographie direkt vor der PTCA. Das Diagramm rechts unten im Bild zeigt den Stenoseverlauf an.

Stenosenlänge	32,37 mm
Referenzdurchmesser (RD)	3,32 mm
Minimaler Lumendurchmesser (MLD <sub>prae</sub> )	1,26 mm
Mittlerer Lumendurchmesser	2,79 mm
Maximaler Lumendurchmesser	4,12 mm
Durchmessersstenose	63,8%

Tabelle 2: Ergebnisse der QCA vor PTCA

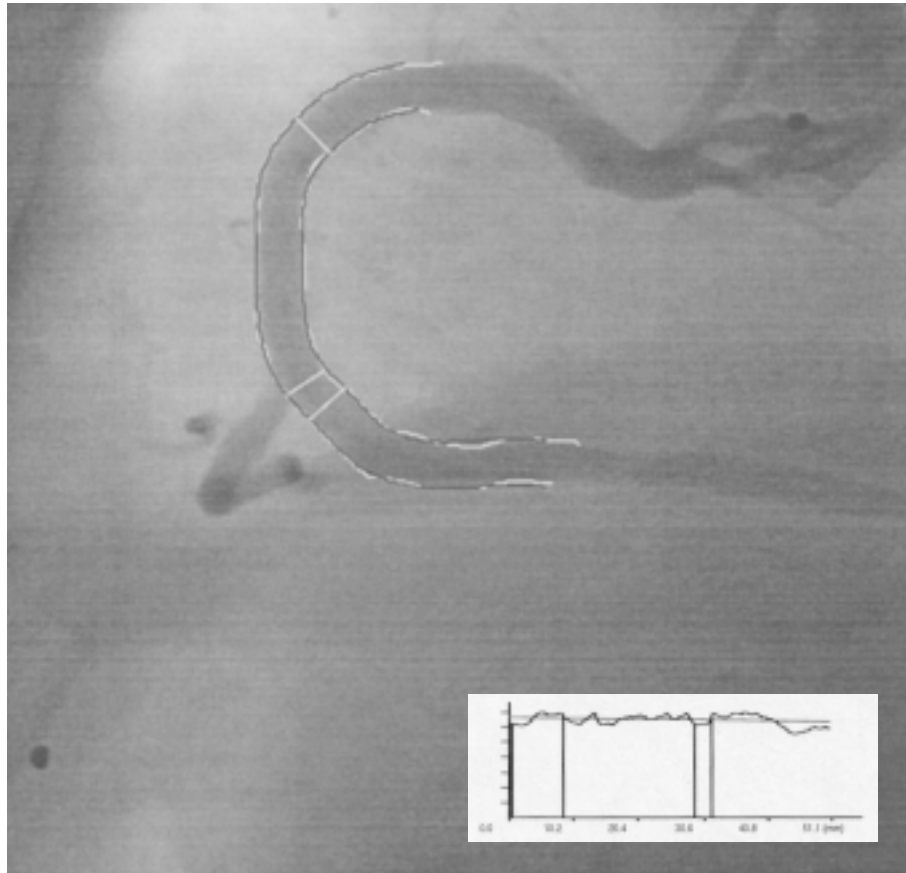


Abb.5b: QCA-Auswertung der Angiographie nach PTCA und Stentimplantation im stenosierten RCA-Segment

Stenosenlänge	23,21 mm
RD	3,78 mm
MDL <sub>post</sub>	3,15 mm
Mittlerer Lumendurchmesser	3,67 mm
Maximaler Lumendurchmesser	4,00 mm
Durchmessserstenose	8,00%

Tabelle 3: Ergebnisse der QCA direkt nach PTCA und Stentimplantation

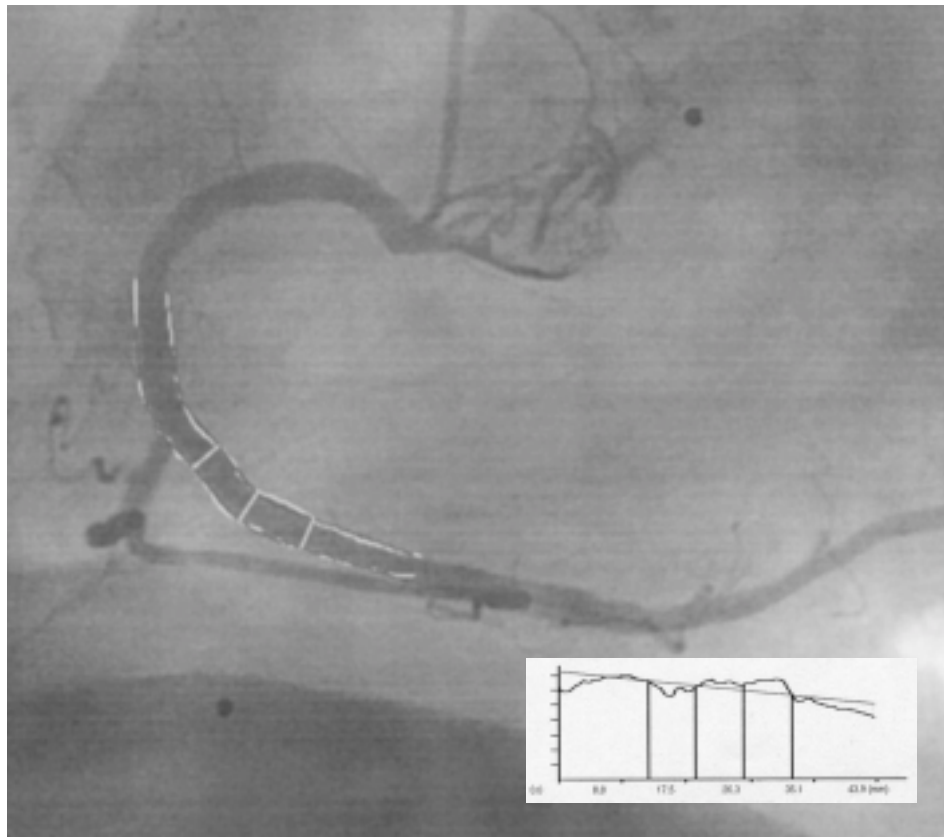


Abb.5c: Angiographische Auswertung 6 Monate nach Stentimplantation in die RCA

Stenosenlänge	13,34 mm
RD	3,67 mm
MLD <sub>6m</sub>	2,28 mm
Mittlerer Lumendurchmesser	3,33 mm
Maximaler Lumendurchmesser	3,89
Durchmesserstenose	5,10%

Tabelle 4: Ergebnisse der QCA 6 Monate nach Stentimplantation

#### 4. Angiographische Beurteilung

Als Werte wurden MLD, RD, der Durchmesser der Stenose sowie der maximale Durchmesser des aufgeblasenen Ballons gemessen. Der Erfolg der Intervention und somit die akute Lumenzunahme (acute gain) wurde anhand der Differenz aus MLD vor bzw. nach der Stentimplantation ermittelt. Ebenso wurde ein späterer Lumenverlust (late loss), der nach der Implantation bis zum Zeitpunkt des Recoro-Termins stattgefunden hatte, aus der Differenz zwischen der MLD unmittelbar nach dem Eingriff sowie der MLD aus dem Angiogramm, welches zum Recoro-Zeitpunkt angefertigt wurde, ausgerechnet. Bei der Berechnung des Verlustindex (loss index) wurde late loss und acute gain miteinander ins Verhältnis gesetzt. Betrug zum Zeitpunkt der Recoro die Lumeneinengung gleich oder mehr als 50% des ursprünglichen Lumendurchmessers, so wurde dies als Restenose definiert. Die Restenoserate, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Restenose in einem vorher mit Stent versorgten Gefäß, sowie eine spätere Lumeneinengung wurden als angiographische Meßgrößen zur Beurteilung von Restenosen und des angiographischen Ergebnisses herangezogen. Die Diagnose eines Stentverschlusses gründete stets auf einer planmäßigen Recoro-Untersuchung oder einer wegen auftretender kardialer Symptomatik durchgeführten Angiographie. Ein totaler Verschluß bedeutete, daß ein TIMI-Fluß von Grad 0 oder 1 vorherrschen mußte.

	Angiographischer Befund
TIMI-Grad 0	Keine Perfusion
TIMI-Grad 1	Minimale Perfusion, Kontrastmittel füllt nicht das gesamte Gefäß aus
TIMI-Grad 2	Teilweise Perfusion, gesamtes Gefäß gefüllt, jedoch mit Flußverzögerung
TIMI-Grad 3	Komplette Perfusion ohne Flußverzögerung

Tabelle 5: Einteilung der angiographischen Befunde in die TIMI-Perfusionsgrade<sup>127</sup>

## 5. Statistische Methoden

Grundlage der statistischen Auswertung der Arbeit war eine sogenannte „per patient“-Verfahrensweise, d.h. bei Patienten, die nicht nur an einer Gefäßstelle, sondern an mehreren Positionen eine Stentimplantation erhielten, wurde randomisiert eine Läsion ausgewählt und diese dann auch im weiteren Verlauf betrachtet. Die Daten wurden in analogen Zahlen ausgedrückt, um einen späteren statistischen Vergleich zu vereinfachen. Eine Untersuchung dieser Zahlen erfolgte nach dem „Fisher`s exact test“. Handelte es sich um fortlaufende Variablen, die somit durch gebrochene Zahlen ausgedrückt werden konnten, so wurde die statistische Auswertung mit Hilfe der mittleren Standardabweichung ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) vorgenommen. Der Vergleich dieser Zahlen erfolgte anschließend mittels eines unpaarigen, zweiseitigen T-Testes. Neben der Anwesenheit von Diabetes mellitus wurden noch weitere, sowohl angiographische Daten als auch Angaben zur Stentimplantation durch Variablen ausgedrückt und in den Tests (als sog. „multivariate model“<sup>67</sup>) mitbeurteilt. Zu den eingegebenen Größen gehörten Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Vorherrschen einer Mehrgefäßerkrankung, Hypercholesterinämie, instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Gefäßgröße, Stenosenlänge, MLD vor und unmittelbar nach der Intervention, Ballondruck, Verhältnis von Ballon- zu Gefäßgröße, Anzahl der Stents, Notwendigkeit einer erneuten Intervention, Überlappen der Stents und Thrombusbildung nach der Stentimplantation. All diese Faktoren wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus mittels CART (classification and regression tree) analysiert, eine weitere Stratifizierung in Untergruppen mit unterschiedlichen Restenoserisiken wurde erstellt. Die statistische Auswertung wurde mit S-plus Statistik Software , Version 4.0 Professional (MathSoft, Inc), durchgeführt. Zum Einsatz kam weiterhin Fachliteratur<sup>67</sup> bezüglich der statistischen Berechnungen. Als signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen.

## V. Ergebnisse

### 1. Klinische Patientencharakteristik

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,3 Jahre. Patienten mit Diabetes mellitus waren dabei signifikant älter ( $66,7 \pm 9,6$  Jahre) als die nichtdiabetischen Patienten ( $62,5 \pm 10,9$  Jahre,  $p < 0,001$ ). Der Anteil an Frauen war bei der diabetischen Patientengruppe (31,9% vs 20,9%,  $p < 0,001$ ) signifikant höher. Bei den diabetischen Patienten waren 23,8% Raucher, 39,0% hatten erhöhte Serumcholesterinwerte und 75,0% eine arterielle Hypertonie. Bei der nichtdiabetischen Kontrollgruppe waren es signifikant mehr Raucher (35,5%,  $p < 0,001$ ), 37,1% hatten erhöhte Serumcholesterinwerte und signifikant weniger häufig (63,0%,  $p = 0,011$ ) eine arterielle Hypertonie. Eine instabile Angina pectoris war bei 32,4% der diabetischen Patienten, sowie bei 31,0% der nichtdiabetischen Patienten aufgetreten ( $p = 0,466$ ). Ein akuter Myokardinfarkt war als Grund für eine Stentimplantation signifikant seltener bei Diabetikern (15,8% vs 19,6%,  $p = 0,021$ ), hingegen war bei diesen Patienten signifikant häufiger schon ein Myokardinfarkt vorausgegangen (32,7% vs 28,0%,  $p = 0,013$ ). Die LV-Funktion (linksventrikuläre Funktion) war im Durchschnitt bei den diabetischen Patienten erheblich mehr beeinträchtigt. So war der Anteil der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion signifikant unter dem Niveau der nichtdiabetischen Patienten (26,3% vs 19,2%,  $p < 0,001$ ). Ausdruck einer schlechteren kardialen Situation bei Diabetikern war desweiteren die signifikant häufigere Anwesenheit einer Mehrgefäßbeteiligung (77,1% vs 66,5%,  $p < 0,001$ ). Dies bestätigt auch die Tatsache, daß bei dieser Patientengruppe häufiger eine Stentimplantation an mehreren Gefäßen notwendig war (28,0% vs 25,7%,  $p = 0,219$ ). Auch eine Revaskularisierung (sowohl als PTCA als auch als ACVB) war bei diabetischen Patienten häufiger vorausgegangen (25,2% vs 23,6%,  $p = 0,367$ , bzw. 12,0% vs 11,6%,  $p = 0,724$ ).



	Diabetische Patienten (n=715)	Nichtdiabetische Patienten (n=2839)	P
Frauenanteil	31,9	20,9	<0,001
Alter (Jahren)	66,7±9,6	62,5±10,9	<0,001
Raucher	23,8	35,5	<0,001
Hypercholesterinämie	39,0	37,1	0,332
Arterielle Hypertonie	75,0	63,0	0,011
Instabile Angina pectoris	32,4	31,0	0,466
Akuter Myokardinfarkt (MI)	15,8	19,6	0,021
Vorausgegangener MI	32,7	28,0	0,013
Reduzierte LV-Funktion	26,3	19,2	<0,001
Vorausgegangene PTCA	25,2	23,6	0,367
Vorausgegangene ACVB	12,0	11,6	0,724
Mehrfäßintervention	28,0	25,7	0,219
Mehrfäßkrankung	77,1	66,5	<0,001

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Tabelle 6: Klinische Patientencharakteristik

## 2. Prozedurale Charakteristika

Die Verteilung der implantierten Stents auf die verschiedenen Koronargefäße zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Patienten.

	Diabetische Patienten (n=715)	Nichtdiabetische Patienten (n=2839)	P
LCA	1,3	1,7	0,893
LAD	38,7	42,4	0,301
LCx	17,3	18,5	0,722
RCA	35,8	31,8	0,241
V. saphena Bypass	6,8	5,6	0,744

Angaben in Prozent

Tabelle 7: Lage der implantierten Stents

Die Stentimplantation erfolgte aufgrund einer Restenose bei schon vorher mit einem Stent versorgten Gefäß bei 14,9% der diabetischen Patienten im Gegensatz zu 13,2% der nichtdiabetischen Patienten ( $p=0,805$ ). Auch das Auftreten einer komplexen Läsion (73,0% vs 72,5%,  $p=0,782$ ) sowie einer Dissektion vor der Stentimplantation (46,2% vs 45,6%,  $p=0,887$ ), die Stenosenlänge ( $10,7\pm 5,6$  vs  $11,0\pm 5,8$ mm,  $p=0,163$ ), der minimale Lumendurchmesser vor der Intervention ( $0,71\pm 0,50$  vs  $0,71\pm 0,50$ mm,  $p=0,783$ ), und der Druck, mit dem der Angioplastieballon aufgeblasen wurde ( $13,7\pm 3,3$  vs  $13,8\pm 3,2$ atm,  $p=0,496$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. An der Grenze zur Signifikanz war der Größenunterschied der Gefäße, in die Stents implantiert wurden. So war das Gefäß bei den diabetischen Patienten kleiner ( $3,03\pm 0,52$  vs  $3,07\pm 0,53$  mm,  $p=0,060$ ). Als Folge blieb auch der minimale Lumendurchmesser nach Intervention bei dieser Patientengruppe signifikant unter dem Wert der nichtdiabetischen Kontrollgruppe ( $2,91\pm 0,50$  vs  $2,95\pm 0,50$ mm,  $p=0,044$ ). Das Größenverhältnis von Gefäß zu Ballon ( $1,04\pm 0,11$  vs  $1,04\pm 0,12$ ,  $p=0,680$ ), der akute Lumengewinn des Gefäßes ( $2,20\pm 0,64$  vs  $2,24\pm 0,63$ mm,  $p=0,196$ ), die Häufigkeit der Implantation von mehreren Stents (43,5% vs 41,8%,  $p=0,414$ ) und die Länge des gestenteten Segments ( $18,9\pm 12,5$  vs  $18,5\pm 11,3$ mm,  $p=0,423$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen. Auch das

Auftreten eines Thrombus nach der Intervention (7,6% vs 7,7%,  $p=0,909$ ) oder eine verbleibende Dissektion (2,1% vs 2,7%,  $p=0,355$ ) war nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso war kein Unterschied der prozentualen Durchmesserstenose sowohl vor ( $76,6\pm 15,6$  vs  $76,7\pm 15,6$  mm,  $p=0,858$ ) als auch nach ( $5,4\pm 8,8$  vs  $5,4\pm 9,2$  mm,  $p=0,904$ ) der Stentimplantation erkennbar.

	Diabetische Patienten (n=715)	Nichtdiabetische Patienten (n=2839)	P
Restenoselesion	14,9	13,2	0,805
Komplexe Läsion	73,0	72,5	0,782
Dissektion vor Stentimplantation	46,2	45,6	0,887
Stenosenlänge (mm)	$10,7\pm 5,6$	$11,0\pm 5,8$	0,163
Gefäßgröße (mm)	$3,03\pm 0,52$	$3,07\pm 0,53$	0,060
MLD vor Intervention (mm)	$0,71\pm 0,50$	$0,71\pm 0,50$	0,783
MLD nach Intervention (mm)	$2,91\pm 0,50$	$2,95\pm 0,50$	0,044
Ballondruck (atm)	$13,7\pm 3,3$	$13,8\pm 3,2$	0,496
Verhältnis Ballon- /Gefäßgröße	$1,04\pm 0,11$	$1,04\pm 0,12$	0,680
Akuter Lumengewinn (mm)	$2,20\pm 0,64$	$2,24\pm 0,63$	0,196
Implantation von mehreren Stents	43,5	41,8	0,414
Länge des gestenteten Segments (mm)	$18,9\pm 12,5$	$18,5\pm 11,3$	0,423
Thrombus nach Stentimplantation	7,6	7,7	0,909
Verbleibende Dissektion nach Stentimplantation	2,1	2,7	0,355
Durchmesserstenose vor Intervention (%)	$76,6\pm 15,6$	$76,7\pm 15,6$	0,858
Durchmesserstenose nach Intervention (%)	$5,4\pm 8,8$	$5,4\pm 9,2$	0,904

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Tabelle 8: Prozedurale Charakteristik im Rahmen der Stentimplantation

### 3. Ergebnisse des angiographischen „Follow-up“

Das angiographische „Follow-up“ nach 6 Monaten wurde in 81,2% der an der Studie teilnehmenden Patienten durchgeführt. Am „Follow-up“ nahmen 79% der diabetischen und 81,6% der nichtdiabetischen Patienten teil ( $p=0,110$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen, weder bezüglich der Durchführungsrate des Recoro-Termins, noch bezüglich der durchschnittlichen Zeit, die zwischen Stentimplantation und Recoro verstrich. Patienten mit Diabetes mellitus hatten einen signifikant kleineren minimalen Lumendurchmesser ( $1,64\pm 0,89$  vs  $1,86\pm 0,89$  mm,  $p<0,001$ ) und einen höheren Stenosegrad ( $46,1\pm 26,8$  vs  $39,9\pm 25,8\%$ ,  $p<0,001$ ) zum Zeitpunkt der Recoro-Untersuchung als die Kontrollgruppe. Somit zeigte auch der spätere Lumenverlust („late loss“) einen signifikanten Unterschied ( $1,27\pm 0,84$  vs  $1,10\pm 0,80$  mm,  $p<0,001$ ), ebenso wie der Verlustindex ( $0,61\pm 0,43$  vs  $0,52\pm 0,40$ ,  $p<0,001$ ). Die Restenoserate bei diabetischen Patienten war insgesamt signifikant höher ( $37,5\%$  vs  $28,3\%$ ,  $p<0,001$ ).

	Diabetische Patienten (n=525)	Nichtdiabetische Patienten (n=2230)	P
MLD (mm)	1,64±0,89	1,86±0,89	<0,001
Späterer Lumenverlust (mm)	1,27±0,84	1,10±0,80	<0,001
Verlustindex	0,61±0,43	0,52±0,40	<0,001
Durchmesserstenose (%)	46,1±26,8	39,9±25,8	<0,001
Restenoserate	37,5	28,3	<0,001
-totaler Verschuß	5,3	3,4	0,037
-Teilstenose	32,2	25,9	<0,001

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Tabelle 9: Angiographische Ergebnisse zum Zeitpunkt der Recoro

Unterteilte man die Restenosen noch in Teilstenosen (32,2% vs 25,9%,  $p < 0,001$ ) und totale Gefäßverschlüsse (5,3% vs 3,4%,  $p = 0,037$ ), so zeigte sich, daß auch diese beiden Untergruppen sich signifikant unterschieden. Die Restenoserate blieb also auch bei den diabetischen Patienten in derjenigen Untergruppe signifikant erhöht, bei der zum Zeitpunkt des angiographischen „Follow-up“ das Gefäßlumen nicht völlig verschlossen war. Ähnliches hat sich für den späteren Lumenverlust gezeigt ( $1,19 \pm 0,78$  vs  $1,04 \pm 0,74$  mm,  $p < 0,001$ ). Unterschiede bei dem diabetischen bzw. nichtdiabetischen Patientengut bezüglich der Restenoserate verhielten sich bei den beiden Patientengruppen signifikant, sowohl für Patienten mit einer Eingefäßerkrankung (35,6% vs 26,9% bei dem diabetischen bzw. nichtdiabetischen Patientengut,  $p < 0,001$ ), als auch bei denen mit einer Mehrgefäßerkrankung (43,4% vs 29,0%,  $p < 0,001$ ). Zudem war die Restenoserate sowohl für große Koronargefäße (Durchmesser  $\geq 3$  mm) als auch kleine Gefäße bei den diabetischen Patienten erhöht (29,5% vs 21,2%,  $p = 0,003$ , bzw. 46,3% vs 37,1%,  $p = 0,008$ ); auch wenn bei der Analyse der Restenoserate zwischen Implantationen von nur einem Stent (33,4% vs 24,1%,  $p < 0,001$ ) und Implantationen von mehreren Stents (42,8% vs 34,2%,  $p = 0,015$ ) unterschieden wurde, war der Unterschied zwischen den zwei Gruppen signifikant erkennbar.

Diabetiker hatten auch in den unbehandelten Gefäßen eine höhere Stenoserate (38,4% vs 28,4%,  $p < 0,001$ ). Die diesbezüglich korrigierte Wahrscheinlichkeit von Restenosen war 35,9% bei den diabetischen Patienten und 27,6% bei nichtdiabetischen Patienten ( $p < 0,001$ ).

Es fanden sich zwischen den einzelnen Untergruppen bezüglich des antidiabetischen Regimes (Insulintherapie im Vergleich zu oralen Antidiabetika oder diätetischer Einstellung) keinerlei signifikante Unterschiede der Restenoserate (40,5% vs 38,9% vs 33,9%,  $p = 0,399$ ), des mittleren Gefäßdurchmessers ( $1,58 \pm 0,93$  vs  $1,58 \pm 0,98$  vs  $1,74 \pm 0,86$  mm,  $p = 0,078$ ), des späteren Lumenverlustes ( $1,22 \pm 0,84$  vs  $1,34 \pm 0,82$  vs  $1,24 \pm 0,86$  mm,  $p = 0,879$ ), der prozentualen Durchmesserstenose

(46,1±28,9% vs 48,2±26,0% vs 44,2±25,4%, p=0,470) oder des Verlustindex (0,62±0,47 vs 0,64±0,43 vs 0,57±0,41, p=0,241).

	Insulin (n=163)	Orale Antidiabetika(n=170)	Diät (n=192)	p
MLD (mm)	1,58±0,93	1,58±0,89	1,74±0,86	0,078
Späterer Lumenverlust (mm)	1,22±0,84	1,34±0,82	1,24±0,86	0,879
Verlustindex	0,62±0,47	0,64±0,43	0,57±0,41	0,241
Durchmesserstenose (%)	46,1±28,9	48,2±26,0	44,2±25,4	0,470
Restenoserate gesamt	40,5	38,9	33,9	0,399
-totaler Verschuß	7,4	5,9	3,1	0,194
-Teilstenose	33,1	33,0	30,8	0,701

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Tabelle 10: Angiographische Ergebnisse unter Berücksichtigung des antidiabetischen Regimes

Auch eine Aufteilung der Restenosen in Teilstenosen und vollständigen Verschuß zeigte in den therapeutischen Untergruppen der diabetischen Patienten keinen signifikanten Unterschied.

Die Restenosewahrscheinlichkeit wurde weiterhin in Abhängigkeit der Gefäßgröße betrachtet. Um diese Interaktion zwischen Diabetes mellitus und Gefäßgröße bezüglich der Gefahr einer auftretenden Restenose herzuleiten, wurde das „multivariate logistic model“ zu Hilfe genommen. Es konnte festgestellt werden, daß ein größeres Risiko für Restenosen bei diabetischen Patienten besteht, unabhängig von der Gefäßgröße.

## Restenoserate

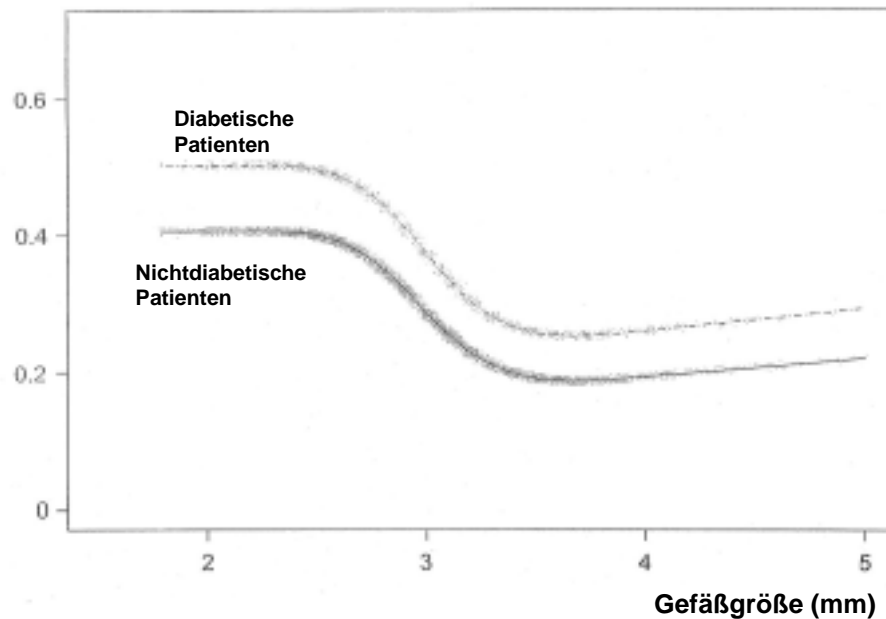


Abb.6: Das Diagramm verdeutlicht das Restenoseverhalten in Abhängigkeit von der Gefäßgröße bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten

Die Auswertungen der CART-Analyse zeigten, daß Patienten mit Diabetes mellitus in Risikogruppen mit einer unterschiedlichen Restenosewahrscheinlichkeit unterteilt werden können. So besitzen komplexe Läsionen, die in kleinen Gefäßen (<3mm) lokalisiert sind, ein überdurchschnittlich großes Risiko für Restenosen (49,1%). Auf der anderen Seite ist das Risiko für Restenosen bei einfachen Läsionen in großen Koronargefäßen vergleichsweise gering (27,3%).

## VI. Diskussion

Die koronare Stentimplantation stellt eine Methode der interventionellen Kardiologie dar, die sich in den letzten Jahren stark etablieren konnte. Durch die immer größere Ausweitung der Indikationsstellung hat die Frage nach dem Nutzen der Stentimplantation unter besonderer Betrachtung der Restenosen bei diabetischen Patienten erheblich an Bedeutung gewonnen. Während man schon in mehreren Studien zeigen konnte, daß Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor nach konventioneller PTCA anzusehen ist<sup>134</sup> und dabei für diese Patienten eine deutlich erhöhte Restenoserate nachgewiesen wurde<sup>76,160,176</sup>, ist das angiographische Ergebnis und das Restenoseverhalten nach zusätzlicher Stentimplantation bisher noch nicht ausgiebig genug untersucht worden. Zudem kamen die bisher durchgeführten Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Kastrati et al.<sup>86</sup> anhand einer Studie von 1349 Patienten Diabetes mellitus als einen Risikofaktor für Restenosen nach koronarer Stentimplantation aufzeigen. Für ein erneutes Auftreten von Restenosen bei diabetischen Patienten fand sich eine odds ratio von 1,86. Auch eine frühere Studie von Carozza et al.<sup>29</sup> berichtet von einer erhöhten Restenoserate bei diabetischen Patienten nach Stentimplantation. Van Belle et al.<sup>176</sup> untersuchte ein Patientenkollektiv von insgesamt 600 Patienten, von denen 300 eine konventionelle PTCA erhielten, während bei den anderen 300 Patienten zudem noch ein Stent implantiert wurde. Während bei den Patienten mit alleiniger PTCA sich eine zweifach höhere Restenoserate bei diabetischen Patienten (63% vs 36%,  $p=0,002$ ) zeigte, war bei der diabetischen Patientengruppe mit Stent kein signifikanter Unterschied bezüglich der Restenoserate erkennbar (25% vs 27%,  $p=n.s.$ ). Limitiert wird die Aussagekraft dieser Studie durch die Tatsache, daß es sich um keine randomisierte Studie handelt. Zudem wurden die meisten Stentimplantationen nicht als elektive Eingriffe durchgeführt, sondern wurden nach einer suboptimalen PTCA oder im Rahmen einer „bailout“-Maßnahme vorgenommen. Als wichtiger einschränkender Faktor der Studie muß noch die relativ kleine Anzahl an diabetischen Stentpatienten ( $n=56$ )



berücksichtigt werden, die das Erkennen eines signifikanten Unterschiedes erschwert. Zwei weitere Studien konnten Diabetes mellitus nicht als unabhängigen Risikofaktor für Restenosen nach koronarer Stentimplantation nachweisen. Bei diesen Studien von Ellis et al.<sup>44</sup> und Foley et al.<sup>55</sup> muß jedoch erwähnt werden, daß es auch hier die sehr kleine Anzahl an diabetischen Patienten (40 bzw. 7) beinahe unmöglich macht, einen signifikanten Unterschied im Restenoseverhalten zu erkennen. Auch eine jüngst veröffentlichte Studie zeigte keinen erhöhten Bedarf an Revaskularisierung des zuvor gestenteten Gefäßes bei diabetischen Patienten.<sup>83</sup> Neben der begrenzten Anzahl an Patienten bei diesen Studien mögen auch Unterschiede bei den Aufnahmekriterien eine Rolle dafür gespielt haben, daß keine Unterschiede im Restenoseverhalten gefunden wurden.

Entgegen der Aussagen der obigen Studien konnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein signifikant schlechteres angiographisches Resultat diabetischer Patienten nach koronarer Stentimplantation im Vergleich zu nichtdiabetischen Stentpatienten nachweisen. So zeigte sich 6 Monate nach dem Eingriff eine verstärkte Inzidenz von angiographischen Restenosen und Stentverschlüssen bei der diabetischen Patientengruppe. Folge der höheren Rate an Restenosen war die häufigere Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation.

Unter der Annahme, die erhöhte Rate an angiographischen Restenosen könnte durch eine erhöhte Verschußrate der Gefäße bedingt sein, wurden die Läsionen mit totalem Gefäßverschuß zum Zeitpunkt des „Follow-up“-Zeitpunktes aus der Studie entfernt. Dennoch zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an Restenosen bei den diabetischen Patienten. Somit scheidet die erhöhte Verschußrate als Begründung für die erhöhte Restenoserate aus.

Als Ursachen der schlechteren angiographischen Ergebnisse bei diabetischen Stentpatienten kommen sämtliche Mechanismen der Restenosebildung in Betracht. Der Prozeß, der zu einer Restenose führt, ist in seiner gesamten pathomechanistischen Genese noch nicht geklärt. Man

vermutet eine Kombination mehrerer Mechanismen, die im Zusammenspiel eine erneute Verengung des therapierten Gefäßabschnittes bewirken.

## 1. Mögliche Mechanismen der Restenoseentstehung bei diabetischen Stentpatienten

### 1.1 „Elastischer Recoil“ und „Remodeling“

Durch den elastischen Rückfall der Arterienwand nach Dilatation kann es zu einer schnellen erneuten Verengung des Gefäßes kommen. Durch Implantation eines Stents versucht man den „elastischen Recoil“ im dilatierten Bereich zu verhindern. Für die Implantation von Palmaz-Schatz-Stents zeigte sich ein wesentlich geringerer Verlust (14%) des theoretisch erreichbaren Lumens als für die konventionelle PTCA (32%).<sup>121</sup> Obwohl es sicherlich zu einem Rückfall der Arterienwand in dem Gefäßgebiet kommen kann, das sich an das Ende des Stents anschließt, spielt der elastische Recoil eine untergeordnete Rolle bei der Frage nach der Ursache der erhöhten Verschuß- und Restenoserate bei diabetischen Stentpatienten. Auch ein verändertes „Remodeling“ (siehe auch Kap. I, 2.4.1) als Ursache für die erhöhte Restenoserate bei diabetischen Stentpatienten ist relativ unwahrscheinlich. Durch die Stentimplantation wird das Problem des „Remodeling“ als späte Veränderung der Gefäßgeometrie als behoben angesehen.<sup>43</sup>

### 1.2 Hämatologische Veränderungen

#### 1.2.1 Thrombozytenfunktion und Koagulation

Jede Stentimplantation geht mit einer traumatischen Schädigung der Gefäßwand einher. Zusätzlich zu den akuten rheologischen Veränderungen durch die möglicherweise entstandene Dissektionsmembran führt diese

Gefäßverletzung zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit vermehrter Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung. Bei Diabetikern sind eine Vielzahl an Störungen dieses Gerinnungssystems bekannt. So konnte gezeigt werden, daß bei diabetischen Patienten eine gesteigerte Thrombozytenaggregation vorherrscht.<sup>24,37,120,159</sup> Auch Thromboxan A<sub>2</sub>, ein starker Thrombozytenaktivator, ist bei diabetischer Stoffwechsellage erhöht, ebenso Faktor VII und Faktor VIII.<sup>41,186</sup> Gleichsam steigen Plättchenfaktor 4 und  $\beta$ -Thromboglobulin bei diabetischen Patienten stärker an, wenn die Thrombozyten aktiviert werden. Zudem ist der Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors erhöht, der für die Adhäsion der Thrombozyten an die subepithelialen Zellen der Gefäßwand von großer Bedeutung ist.<sup>97,120</sup> Auch Fibrinogen, das ebenfalls bei diabetischen Patienten in erhöhtem Ausmaß im Blut ist, kann die Koagulation verstärken. Thrombozyten, die aggregieren und sich an die Gefäßwand anlagern, produzieren mehrere prothrombotische, vasokonstriktorische und zellteilungsfördernde Mediatoren, die das Wachstum der Intimaschicht steigern und selbst dann noch einen unterstützenden Effekt auf die Intimahyperplasie haben, wenn sich das Plättchenaggregat schon lange wieder aufgelöst hat.<sup>41</sup> Die Bindung von Fibrinogen an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor auf aktivierten Thrombozyten ist der letzte Schritt in der Reaktionskaskade zur Aggregation. Daher könnte ein möglicher Ansatzpunkt der medikamentösen Begleittherapie zur Verhinderung von Restenosen bei diabetischen Patienten die Gabe von monoklonalen Antikörpern gegen den GP-IIb/IIIa Rezeptor sein. Studien bei nichtdiabetischen Stentpatienten zeigen große Erfolge<sup>47,48,102</sup>, so daß besonders bei diabetischen Stentpatienten, bei denen die Restenosebildung durch die veränderte Thrombozytenfunktion und den erhöhten Fibrinogenspiegel möglicherweise verstärkt ist, erhebliche Vorteile durch die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antikörpern erwartet werden können. Auch Hirudin kann in den Kreislauf der Thrombusbildung eingreifen. Hirudin ist in der Lage – ohne Anwesenheit von AT-III (Antithrombin III) – freies Thrombin und fibrinogen gebundenes Thrombin zu inaktivieren.<sup>94</sup> Derzeit laufen klinische Studien mit Hirudin-beschichteten

Stents, die möglicherweise gerade bei diabetischen Patienten Vorteile bringen.

### 1.2.2 Physiologische Inhibitoren der Koagulation

Eine diabetische Stoffwechselsituation fördert nicht nur die Thrombusbildung, sondern auch die normale Hemmung derselben ist eingeschränkt. So kommt es bei einer hyperglykämischen Stoffwechsellage zu einer nichtenzymatischen Glykolisierung der Lysinreste am AT-III, und somit zu einer verminderten Aktivität mit dem Kofaktor Heparin.<sup>31</sup> Da bezüglich der physiologischen Inhibitoren der Koagulation im Plasma diabetischer Patienten kontroverse Angaben existieren,<sup>107</sup> kann über die veränderte Inhibition und deren Auswirkung auf das Restenoseverhalten nur bedingt eine Aussage gemacht werden.

### 1.2.3 Fibrinolyse

Bei diabetischen Patienten kann die Fibrinolysereaktion durch eine gesteigerte Aktivität von PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) gestört sein.<sup>84,120,148</sup> So kann angenommen werden, daß dieser erhöhte Spiegel an PAI-1 die Aktivität von tPA (tissue plasminogen activator) hemmt, und somit eine physiologische Fibrinolyse behindert. Daher kann eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen tPA und PAI-1 für die gesteigerte thrombogene Tendenz der diabetischen Patienten verantwortlich sein.

### 1.2.4 Fettstoffwechselstörungen

Während bei Typ 1 Diabetikern mit guter antidiabetischer Einstellung die Werte für Lipide und Lipoproteine sich den Werten nichtdiabetischer Patienten annähern, werden die Veränderungen bei Typ 2 Diabetikern

deutlicher.<sup>186</sup> Die Fettstoffwechselstörungen bei Typ 2 Diabetes sind durch niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen und Hypertriglyzeridämie charakterisiert. Die Beziehung zwischen einer derartigen Störung im Fettstoffwechsel und einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit ist bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten vergleichbar, so daß sie bei Vorhandensein als unabhängiger Risikofaktor zu werten ist. Somit kann ein arteriosklerotischer Prozeß unterhalten werden, der auch für eine erneute Stenose in Frage kommen kann. Neuerdings wird ein erhöhter Lipoprotein a-Spiegel bei diabetischen Patienten als weiterer unabhängiger Risikofaktor vermutet.<sup>107</sup> Lipoprotein a besitzt ähnliche Oberflächenstrukturen wie Plasminogen, dessen Aktivierung eine Fibrinolyse in Gang setzt. Denkbar wäre, daß ein erhöhter Lipoprotein a-Spiegel durch kompetitive Hemmung der Bindung von Plasminogen an der Fibrinoberfläche oder Endothelzellen eine Fibrinolyse verhindert, und somit thrombogen wirkt. Die Konzentration ist besonders bei Typ 1 Diabetikern erhöht, die gleichzeitig Mikroalbuminurie und eine klinische Nephropathie aufweisen.<sup>164</sup>

Neben der optimalen Blutzuckereinstellung sollte versucht werden, die Dyslipidämie bei diabetischen Stentpatienten medikamentös zu normalisieren. Subgruppenanalysen von Diabetikern in der 4S-Studie<sup>131</sup> und im Rahmen der CARE-Studie<sup>140</sup> zeigten für die Sekundärprävention eine signifikante Reduktion der Mortalität und der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse durch eine medikamentöse Lipidsenkung mittels eines HMG-CoA-Reduktasehemmers. Für die Lipidsenkung mit Fibraten liegen nur Ergebnisse zur Primärprävention vor, die in der Helsinki Heart Study eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für Diabetiker während eines 5jährigen Beobachtungszeitraumes zeigte.<sup>61</sup> Dennoch sollten bei diabetischen Patienten mit stark erhöhten Triglyceriden oder sehr niedrigen HDL-Cholesterinwerten Fibrate als Mittel der ersten Wahl in Erwägung gezogen werden.<sup>186</sup>

Obwohl noch nachgewiesen werden muß, welche Auswirkungen eine lipidsenkende Therapie bei diabetischen Stentpatienten auf die

Restenoserate hat, kann ein positiver Effekt aufgrund obiger Studien erwartet werden.

Zusammenfassend kann postuliert werden, daß Veränderungen der Hämostase und eine Dyslipidämie bei diabetischen Patienten zu einer verstärkten Rekrutierung von Thrombozyten führen können, die unter den oftmals vorherrschenden mangelhaften Mechanismen der Fibrinolyse bei diesen Patienten eine verstärkte Thrombusbildung bei Gefäßverletzung nach sich ziehen. So kann es zu einer gehäuften akuten Verschlußrate bei diabetischen Patienten kommen. Doch auch der wachstumsfördernde Effekt auf die Gefäßwand und damit die potentielle Möglichkeit der Restenoseförderung durch Intimahyperplasie muß beachtet werden. Um dies bestmöglich zu unterbinden, ist auf ein gutes antidiabetisches Regime zu achten. So näherten sich beispielsweise die Thrombozytenaggregation, die Blutfette und der Thromboxan A<sub>2</sub>-Spiegel den Werten nichtdiabetischer Patienten unter intensiver antidiabetischer Therapie an.<sup>78,163</sup>

### 1.3 Endotheliale Dysfunktion

Die Verletzung der endothelialen Zellschicht kann bei gleichzeitig bestehender Dysfunktion zu verstärkter Thrombusbildung, übermäßiger Vasokonstriktion und gesteigertem Wachstum von glatten Muskelzellen führen. Die endotheliale Funktion ist bei diabetischer Belastung verändert. Schon die kurzzeitige Erhöhung des Blutzuckerspiegels kann die endothelvermittelte Relaxation der Gefäße einschränken.<sup>168,169</sup> Die mangelhafte Relaxation der Gefäße kann unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen kommt es bei Hyperglykämie aufgrund einer verstärkten Glykosilierung zu einer Inaktivierung von EDRF (endothelium derived relaxing factor), das für die Weitstellung der Gefäße mitverantwortlich ist.<sup>25,81</sup> Auch wird bei diabetischen Patienten ein vermehrtes Auftreten von freien Radikalen beobachtet, die die Wirkung des EDRF abschwächen,

bevor es an den glatten Muskelzellen wirken kann.<sup>168</sup> Neben EDRF wird Prostacyclin, ein weiterer Vasodilatator, bei diabetischer Stoffwechsellage von den Endothelzellen im verringertem Ausmaß produziert.<sup>173</sup> Gleichzeitig ist ET-1 (endothelin-1), ein physiologischer Vasokonstriktor bei diabetischen Patienten erhöht.<sup>165</sup> Diese möglichen Ursachen könnten erklären, warum bei diabetischen Stentpatienten die Häufigkeit an Vasospasmus und Koronarthrombose erhöht ist. Doch der Effekt bestimmter Mediatoren besteht nicht nur in der Vasodilatation, sondern auch in der Regulation der Proliferation glatter Muskelzellen der Gefäßinnenwand. EDRF hat beispielsweise einen hemmenden Effekt auf die Proliferation dieser Zellen<sup>153</sup>, während ET-1 die Zellteilung der glatten Muskelzellen zu fördern scheint.<sup>57</sup>

Um die negativen Folgen der endothelialen Dysfunktion bei diabetischen Patienten zu reduzieren, muß die Verletzung der Gefäßwand minimiert werden. Neuartige Stentdesigns können möglicherweise die Verletzungen verringern und somit die Proliferation der intimalen Muskelschicht reduzieren.

#### 1.4 Intimahyperplasie

Das überschießende Wachstum der glatten Muskelzellen der Intima trägt vermutlich zum größten Teil zur hohen Restenoserate bei diabetischen Stentpatienten bei. Zu den Faktoren der Intimahyperplasieförderung gehören nicht nur die oben erwähnten Mediatoren ET-1 und EDRF, sondern auch PDGF (platelet-derived growth factor), welcher die ruhenden glatten Muskelzellen der Gefäßwand in das aktive Stadium der Replikation umwandeln kann.<sup>182</sup>

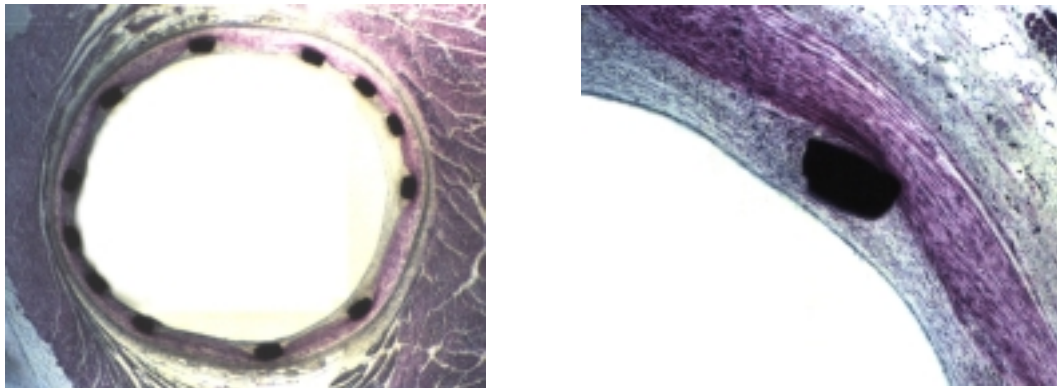


Abb.7a,b: Querschnitt durch eine Koronararterie, die mit einem Stent versorgt wurde. Es ist keine Tendenz einer Restenose erkennbar.

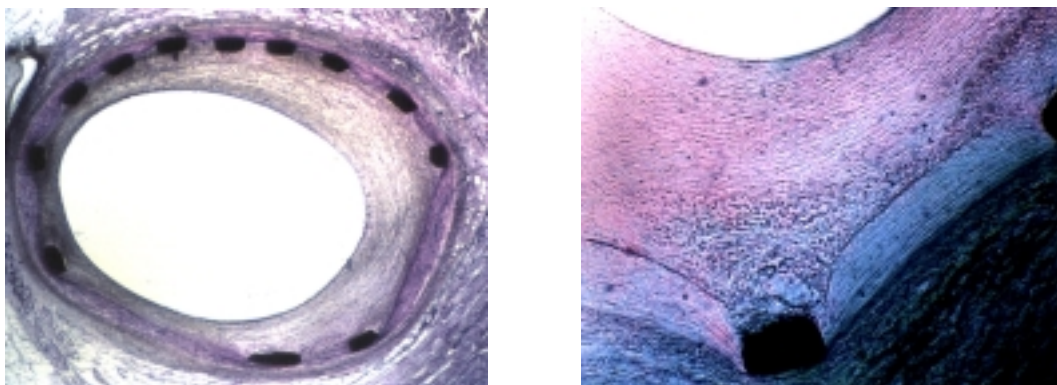


Abb.7c,d: Querschnitt durch eine Koronararterie, die mit einem Stent versorgt wurde. Deutlich ist eine Restenose erkennbar, deren Ursache eine Hyperplasie der Intimaschicht ist.

Eine weitere wichtige Rolle als Triggerfunktion scheint IGF-1 (insulin-like growth factor-1) zu spielen. So scheint IGF-1 das PDGF-vermittelte Zellwachstum der glatten Muskeln zu steigern.<sup>161</sup> In einer tierexperimentellen Studie<sup>88</sup> konnte gezeigt werden, daß die glatten Muskelzellen während einer diabetischen Stoffwechselsituation sensibler auf PDGF reagieren. Zudem ist der IGF-1 Spiegel bei Diabetikern in den



glatten Muskelzellen z.T. erhöht.<sup>62</sup> Auch Insulin selber kann wachstumsfördernd auf die Muskelzellen wirken. Insulin kann direkt die Proliferation von glatten Muskelzellen fördern, scheint jedoch vor allem die Wirkung von IGF-1 zu potenzieren.<sup>41</sup> So kann eine Hyperinsulinämie, wie sie häufig bei Typ 2 Diabetikern anzutreffen ist, die Intimahyperplasie verstärken.

Das fortgeschrittene Stadium der Intimahyperplasie ist charakterisiert durch eine extrazelluläre Matrixproduktion.<sup>41</sup> Diese Matrix besteht u.a. aus Kollagen Typ IV, Fibronectin und Laminin. Die Produktion wird stark durch TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) gesteigert, das in hyperglykämischen Stoffwechsellagen erhöht ist.<sup>190</sup> So kann vermutet werden, daß es bei diabetischer Stoffwechselsituation zu einer durch TGF- $\beta$  vermittelten exzessiven Ablagerung von extrazellulärer Matrix kommt.

Das veränderte Auftreten all dieser Wachstumsfaktoren stellt vermutlich mit die wichtigste Ursache für die Intimahyperplasie und die daraus resultierende Restenose nach Stentimplantation dar. Hier könnte eventuell in Zukunft ein neues Therapieprinzip Erfolg zeigen, das als Angriffspunkt einen der Wachstumsfaktoren hat. Dabei soll PCNA, das ein wichtiger Regulator der Zellteilung ist, durch eine lokale Genterapie gehemmt werden. Bei einem in vitro Versuch konnte durch lokale Verabreichung von geklonten und danach genetisch veränderten PCNA-Genen nach Stentimplantation sowohl das histomorphologische Bild als auch das angiographische Resultat verbessert werden.<sup>56</sup> Gerade durch die Hemmung der Intimahyperplasie könnte diese Möglichkeit in Zukunft vor allem für diabetische Stentpatienten eine wichtige Begleittherapie sein, die jedoch in großen in vivo Studien erst ihre Wirksamkeit auch unter Betrachtung etwaiger Risiken zeigen muß.

Ein weiterer zukünftiger Ansatzpunkt könnte in der Verwendung von radioaktiv strahlenden Stents liegen. In Tiermodellen konnte durch den Einsatz von radioaktiven Stents das Wachstum von glatten Muskelzellen eingeschränkt werden. So verringerten  $\beta$ -Strahlen emittierende Stents signifikant die Neointimabildung.<sup>96</sup> Auch eine Studie mit  $\gamma$ -Strahlen zeigte eine Reduktion von Restenosen in gestenteten Koronararterien.<sup>167</sup> Es kann

durchaus möglich sein, daß dadurch eine wesentlich geringere Restenoserate auch bei diabetischen Patienten zu erreichen wäre, wobei Studien diesbezüglich noch nötig sind.

### 1.5 Glykosilierung von Metaboliten

Eine andere Stoffwechselveränderung bei diabetischen Patienten stellt einen weiteren Erklärungsansatz für das veränderte Restenoseverhalten dar. Durch eine verstärkte Glykosilierung von Lipiden und Proteinen bei Hyperglykämie kommt es zu unterschiedlichsten Veränderungen. Inflammatorische Zellen können aktiviert, die Proliferation der glatten Muskelzellen und die Matrixproduktion stimuliert werden.<sup>41</sup>

All diese Mechanismen können den Restenoseprozeß verstärken und die gefundenen angiographischen Unterschiede im Bezug auf nichtdiabetische Stentpatienten erklären.

## 2. Folgerung

Die Myokardrevaskularisation mit anschließender Stentimplantation kann bei diabetischen Patienten mit vergleichbarem Primärergebnis wie bei Nicht-Diabetikern durchgeführt werden. Die Restenoserate ist jedoch nach Stent-Implantation bei diabetischen Patienten signifikant erhöht. Da viele Veränderungen im Stoffwechsel durch eine normoglyämische Situation normalisiert werden können, ist die optimale Blutzuckereinstellung diabetischer Patienten mit koronarer Herzkrankheit von größter Bedeutung. Dennoch scheint die Restenoserate v.a. durch die Intimahyperplasie im Vergleich zum nichtdiabetischen Vergleichskollektiv erhöht zu sein. Daher ist eine wichtige Fragestellung, wie sich die Restenoserate der diabetischen Patienten senken läßt, da sich auch durch eine optimale

Blutzuckereinstellung nicht alle metabolischen Veränderungen normalisieren lassen. So geht man von „hyperglycemic memory“ aus, d.h. eine durch Hyperglykämie beispielsweise induzierte Gentranskription kann auch Wochen nach Blutzuckernormalisierung, neben weiteren intra- und extrazellulären Veränderungen, noch nachweisbar sein.<sup>41</sup> Zudem darf nicht außer Acht bleiben, daß eine normoglykämische Stoffwechsellage oft nur mit dem Preis einer peripheren Hyperinsulinämie, die ihrerseits Probleme bezüglich der Restenosen machen kann, erreicht werden kann.

In Zukunft müssen daher einerseits weitere begleitende medikamentöse Therapieansätze (wie Growth-factor-Inhibitoren, neue antithrombotische Wirkstoffe oder Genthherapie), andererseits modifizierte Stents (Bestrahlung, Beschichtung) zeigen, ob das schlechte angiographische Ergebnis diabetischer Stentpatienten dadurch verbessert werden kann. Die interventionelle Kardiologie und die medikamentöse Therapie müssen sich sinnvoll bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit der diabetischen Patienten ergänzen.

### 3. Einschränkungen der Studie

Eine der größten Einschränkungen der Studie ist die Tatsache, daß keine anderen Revaskularisierungsmethoden mit der Stentimplantation verglichen wurden. Große weitere Studien müssen im Vergleich von Stentimplantation, PTCA und ACVB die Ergebnisse für diabetische Patienten untersuchen. Desweiteren erfolgten keine adäquaten Blutzuckerkontrollen, beispielsweise unter Beachtung von HbA<sub>1c</sub>.

## VII. Zusammenfassung

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Durch die stark zunehmende Anzahl von Stentimplantationen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer Ausweitung der Indikationsstellung hat das angiographische Ergebnis diabetischer Patienten an Bedeutung zugenommen.

Ziel der Studie war es, das angiographische Resultat diabetischer Stentpatienten zum Zeitpunkt 6 Monate nach Stentimplantation zu analysieren.

Es wurden 3554 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Mai 1992 bis September 1997 eine erfolgreiche Stentimplantation durchgeführt worden war. In diesem Patientenkollektiv befanden sich 715 diabetische Patienten. 6 Monate nach Stentimplantation erfolgte in 81,1% der Fälle eine angiographische Kontrolluntersuchung. Die quantitative Auswertung wurde mittels „automated edge detecting system“ durchgeführt. Als Restenose wurde eine Durchmesserstenose  $\geq 50\%$  gewertet. Ein Stentverschluß bedeutete ein TIMI-Fluß von Grad 1 oder 0.

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl die Restenoserate (37,5% vs 28,3%,  $p < 0,001$ ) als auch die Häufigkeit von Stentverschlüssen (5,3% vs 3,4%,  $p = 0,037$ ) bei diabetischen Patienten signifikant erhöht war. Bei diabetischen Patienten erbrachte eine CART-Analyse, daß bei komplexen Läsionen in kleinen Gefäßen verhältnismäßig schlechte Ergebnisse zu erwarten sind, während bei einfachen Läsionen in großen Gefäßen mit vergleichsweise guten Resultaten zu rechnen ist. Diabetes mellitus wurde als unabhängiger Risikofaktor für eine Restenose in einer „multivariate Analyse“ nachgewiesen.

Patienten mit Diabetes mellitus haben somit schlechtere Ergebnisse nach koronarer Stentimplantation. Eine Stentimplantation scheint das erhöhte kardiovaskuläre Risiko diabetischer Patienten nach Koronarinterventionen nicht verhindern zu können.

---

## VIII. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, Ergin A, Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999; 99:2239-2242
- <sup>2</sup> Abramov D, Bhatnagar G, Tamariz M, Guru V, Goldman BS, Current status of transmyocardial laser revascularization: review of the literature. Can J Cardiol 1999; 15:303-310
- <sup>3</sup> Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP, Bonan R, Ricci DR, Webb JG, Laramée L, Barbeau G, Traboulsi M, Corbett BN et al., A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. N Engl J Med 1993; 329:228-233
- <sup>4</sup> Ahn SS, Auth D, Marcus DR, Moore WS, Removal of focal atheromatous lesions by angioscopically guided high speed rotary atherectomy. J Vasc Surg 1988; 7:292-300
- <sup>5</sup> Alderman EL, Fisher L, Maynard C, Mock MB, Ringqvist I, Bourassa MG, Kaiser GC, Gillespie MJ, Determinants of coronary surgery in a consecutive patient series from geographically dispersed medical centers. The Coronary Artery Surgery Study. Circulation 1982; 66:16-115
- <sup>6</sup> Aldermann M, Madhavan S, Cohen H, Calcium antagonists and cardiovascular events in patients with hypertension and diabetes. Lancet 1997; 351:216-217

---

<sup>7</sup> Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA, Reitsma E, Didelot L, Shaar CJ, Transmyocardial revascularization utilizing a holmium:YAG laser. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 1:100-104

<sup>8</sup> Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED, Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. Circulation 1999; 13:135-140

<sup>9</sup> Antiplatelet trialist collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Brit Med J, 1994; 308:81-106

<sup>10</sup> Appelman YE, Piek JJ, Redekop WK, de Feyter PJ, Koolen JJ, David GK, Strikwerda S, Tijssen JG, Serruys PW, van Swijndregt E, van Gemert MJ, Lie KI, Clinical events following excimer laser angioplasty or balloon angioplasty for complex coronary lesions: subanalysis of a randomised trial. Heart 1998; 79:34-38

<sup>11</sup> Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, Feldmann RL, Shani J, Senerchia C, Zhang Y, Lansky AJ, Popma JJ, Kuntz RE, Final results of the Balloon vs optimal atherectomy trial. Circulation 1998; 97:322-331

<sup>12</sup> Baim DS, Interventional catheterization techniques, percutaneous transluminal balloon angioplasty, valvuloplasty and related procedures in Braunwald: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia , Saunders 1365-1381

---

<sup>13</sup> BARI-Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease.

New Engl J Med 1996; 335:217-225

<sup>14</sup> BARI-Investigators, Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease.

Circulation 1997, 96:1761-1769

<sup>15</sup> Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, Smith PK, Anderson RD, Jones RH, Mark DB, Califf RM, Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty.

Circulation 1997; 96:2551-2556

<sup>16</sup> Baumbach A, Bittl JA, Fleck E, Geschwind HJ, Sanborn TA, Tcheng JE, Karsch KR, Acute complications of excimer laser angioplasty: A detailed analysis of multicenter studies.

J Am Coll Cardiol 1994; 23:1305-1313

<sup>17</sup> Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Ten-year survival after acute myocardial infarction: a comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group.

Am Heart J 1997, 133:290-295

<sup>18</sup> Bellostà S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F, HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1671-1678



---

<sup>19</sup> Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ, Trentz O, Chirurgie  
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1994,  
3. Auflage, 740-742

<sup>20</sup> Bertrand ME, Lablanche JM, Leroy F, Bauters SC, De Jaegere P,  
Serruys PW, Meyer J, Dietz U, Erbel R, Percutaneous transluminal coronary  
ablation with rotablator (European experience).  
Am J Cardiol 1992; 69:470-474

<sup>21</sup> Berwing K, Bauer EP, Strasser R, Kloverkorn WP, Transmural laser  
revascularization: First proof of perfusion through open laser channels.  
Abstract presented at the 62<sup>nd</sup> annual meeting of the German Society of  
Cardiologists; 1996 Mannheim

<sup>22</sup> Bittl JA, Brinker JA, Sanborn TA, Isner JM, Tcheng JE, Percutaneous  
Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry: The changing profile of  
patient selection, procedural techniques, and outcomes in excimer laser  
coronary angioplasty.  
J Intervent Cardiol 1995; 8:653-660

<sup>23</sup> Borkon AM, Failing TL, Piehler JM, Killen DA, Hoskins ML, Reed WA,  
Risk analysis of operative intervention for failed coronary angioplasty.  
Ann Thorac Surg 1992; 54:884-891

<sup>24</sup> Breddin HK, Krzywanek HJ, Althoff P, Schoffling K, Uberla K, PARD:  
platelet aggregation as a risk factor in diabetics: results of a prospective  
study.  
Horm Metab Res Suppl 1985; 15:63-68

---

<sup>25</sup> Bucala R, Tracey KJ, Cerami A, Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes.

J Clin Invest 1991; 87:432-438

<sup>26</sup> Byington RP, Craven TE, Furberg CD, Pahor M, Isradipin, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events.

Lancet 1997; 350:1075-1076

<sup>27</sup> Califf RM, Fortin DF, Frid DJ, Harlan WR, Ohman EM, Bengtson JR, Nelson CL, Tcheng JE, Mark DB, Stack RS, Restenosis after coronary angioplasty: an overview.

J Am Coll Cardiol 1991; 17:2B-13B

<sup>28</sup> Califf RM, Willerson JT, Percutaneous transluminal coronary angioplasty: prevention of occlusion and restenosis.

W.B. Saunders, Philadelphia 1992; 389-408

<sup>29</sup> Carrozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS, Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus.

Ann Intern Med 1993; 118:344-349

<sup>30</sup> Carrozza JP, Kuntz RE, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD, Baim DS, Encouraging acute and long-term angiographic and clinical outcome of coronary stenting: a large single center experience.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:48A

<sup>31</sup> Ceriello A, Coagulation activation in diabetes mellitus: a role of hyperglycemia and therapeutic prospects.

Diabetologia 1993; 36:1119-1125

---

<sup>32</sup> Chychota NN, Gau GT, Pluth JR, Wallace RB, Danielson GK, Myocardial revascularization: comparison of operability and surgical results in diabetic and nondiabetic patients.

J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 65:856-862

<sup>33</sup> Classen M, Diehl V, Kocksiek K, Innere Medizin, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1994, 3. Auflage, 1085-1095

<sup>34</sup> Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP et al., In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators.

Circulation 1995; 92:2480-2487

<sup>35</sup> Cowley MJ, DiSciascio G, Experience with directional coronary atherectomy since pre-market approval.

Am J Cardiol 1993; 72: 12E-20E

<sup>36</sup> Cowley MJ, Whitlow PL, Baim DS, Hinohara T, Hall K, Simpson JB, Directional coronary atherectomy of saphenous vein graft narrowings: Multicenter investigational experience.

Am J Cardiol 1993; 72: 30E

<sup>37</sup> Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C, Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus.

N Engl J Med 1990; 322:1769-1774

---

<sup>38</sup> de Feyter PJ, de Jaegere PPT, Serruys P, Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. Am Heart J 1994; 127:643-651

<sup>39</sup> de Feyter PJ, de Scheeder I, van den Brand M, Laarman GJ, Suryapranata H, Serruys PW, Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. Am J of Cardiol 1990; 66:1147-1150

<sup>40</sup> de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, van Domberg R, Serruys PW, Suryapranata H, Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow up. Circulation 1991; 83:927-936

<sup>41</sup> Doron A, Bloomgarden Z, Rayfield E, Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1996; 27:528-535

<sup>42</sup> Ellis SG, Franco I, Satler L, Whitlow P, Slow reflow and coronary perforation after rotablator therapy – Incidence; clinical, angiographic and procedural predictors. Circulation 1992; 86:652 (Abstract)

<sup>43</sup> Ellis SG, Narins CR, Problem of angioplasty in diabetics. Circulation 1997; 96:1707-1710

<sup>44</sup> Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman NW, Teirstein PS, Walker et al., Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of an multicenter experience. Circulation 1992; 86:1836-1844

---

<sup>45</sup> 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. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group  
Circulation 1990; 82:1193-1202

<sup>46</sup> Engelman RM, Bhat JG, Glassman E, Spencer FC, Boyd AD, Pasternak BS, Reed GE, Isom OW, The influence of diabetes and hypertension on the results of coronary revascularization.  
Am J Cardiol 1975; 35:135Abstract

<sup>47</sup> EPIC-Investigators, Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa in high-risk coronary angioplasty.  
N Engl J Med 1994; 330:956-961

<sup>48</sup> EPILOG-Investigators, Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.  
N Engl J Med 1997; 336:1689-1696

<sup>49</sup> Esactio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW, The effect of nifedipine as compared with enalapril on cardiovascular outcome in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension.  
Circulation 1998; 338:645-652

<sup>50</sup> Fajadet JC, Jenny D, Guabliumi G, Cassagneau B, Robert G, Jordan C, Flores M, Marco J, Immediate and late outcome of bail-out coronary stenting.  
J Am Coll Cardiol 1992; 19:109A

---

<sup>51</sup> Fajadet JC, Marco J, Cassagneau BG, Laurent JP, Florees YM, Robert GP, Balloon expandable intracoronary stents: Analysis of complications in a consecutive series of 160 patients.

Circulation 1990; 82:III-539

<sup>52</sup> Ferguson JJ, Highlights of the 21<sup>st</sup> Congress of the European Society of Cardiology, ARTS (Arterial Revascularization Therapy Study), presented by Serruys PW

Circulation 1999, 100:4

<sup>53</sup> Ferguson JJ, Highlights of the 21<sup>st</sup> Congress of the European Society of Cardiology, Hope (Heart Outcomes Prevention Evaluation), presented by Yusuf S

Circulation 1999, 100:1

<sup>54</sup> Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld 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; 331:496-501

<sup>55</sup> Foley JB, Penn IM, Brown RI, Murray-Parson N, White J, Gulligan L, MacDonald C, Safety, success, and restenosis after elective coronary implantation of Palmaz-Schatz stents in 100 patients at a single center.

Am Heart J 1993; 125:686-694

---

<sup>56</sup> Frimerman A, Welch PJ, Jin X, Eigler N, Yei S, Forrester J, Honda H, Makkar R, Barber J, Litvack F, Chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme to proliferating cell nuclear antigen reduces stent-induced stenosis in a porcine coronary model.  
Circulation 1999; 99:697-703

<sup>57</sup> Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH, The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes.  
N Engl J Med 1992; 326:310-318

<sup>58</sup> Gawaz M, Das Blutplättchen  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1999,  
1. Auflage, 109-131

<sup>59</sup> Genes N, Vaur L, Dubroca I, Etienne S, Cambou JP, Danchin N,  
Prognosis after myocardial infarct in a diabetic patient: results of coronary intensive care unit epidemiological study,  
Presse Med 1998; 27:1003-1008

<sup>60</sup> George BS, Voorhees WD, Roubin GS, Roubin GS, Fearnot NE,  
Pinkerton CA, Raizner AE, King SB, Holmes DR, Topol EJ, Kereiakes DJ et al., Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical an angiographic outcomes.  
J Am Coll Cardiol 1993; 22:135-143

<sup>61</sup> Gradaus F, Leschke M, Jax TW, Schannwell CM, Schoebel FC, Strauer BE, Treatment of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus.  
Dtsch Med Wschr 1998; 123:1419-1425

---

<sup>62</sup> Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Monsour M, Pepine CJ, Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary SMC growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis?  
Circulation 1994; 89:1511-1517

<sup>63</sup> Grüntzig AR, Percutaneous transluminal coronary angioplasty: six years experience.  
Am Heart J 1994; 107:818

<sup>64</sup> Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE, Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
N Engl J Med 1979; 301:61-68

<sup>65</sup> Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardio (GISSI-3), Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.  
Lancet 1994; 343:1115-1121

<sup>66</sup> Hamburger JN, Serruys PW, Treatment of the thrombus containing lesions in diseased native coronary arteries and saphenous vein bypass grafts using the angiojet thrombectomy system.  
Herz 1997; 22:318-321

<sup>67</sup> Harrell FE, Jr. Predicting outcomes: Applied survival analysis and logistic regression  
Charlottesville: University of Virginia; 1997



---

<sup>68</sup> Hayden AM, Transmyocardial revascularization. A new treatment alternative is on the horizon for patients with severe coronary artery disease.

<http://www.rnweb.com/ce/misc/transmyo.html>

<sup>69</sup> Henry P, Richard P, Beverelli F, Makowski S, Casanova S, Boughalem K, Le Heuzey JY, Guermonprez JL, Guize L, Diabetic Coronary disease and risk of myocardial infarction.

Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92:219-223

<sup>70</sup> Herlitz, J, Wagnsen B, Emanuelson H, Haglid M, Karlson B, Karlson T, Albertson P, Westberg S, Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-years period after coronary artery bypass grafting.

Diab Care 1996; 19:698-703

<sup>71</sup> Hinohara TM, Robertson GC, Selmon MR, Vetter JW, Rowe MH, Braden LJ, McAuley BJ, Sheehan DJ, Simpson JB, Restenosis after directional coronary atherectomy.

J Am Coll Cardiol 1992; 20:623

<sup>72</sup> Hinohara TM, Rowe MH, Robertson GC, Selmon MR, Braden L, Leggett JH, Vetter JW, Simpson JB, Effect of lesion characteristics on outcome of directional atherectomy.

J Am Coll Cardiol 1991; 17:1112-1220

<sup>73</sup> Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C, Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial.

Lancet 1981; II:823-827

---

<sup>74</sup> Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB, Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study.

Circulation 1996; 94:1247-1254

<sup>75</sup> Holmes DR, Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB, Whitlow PL, Safian RD, Adelman AG, Kellett MA, A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass lesion.

Circulation 1995; 91:1966-1974

<sup>76</sup> Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Grüntzig AR, Kelsey SF, Detre KM, van Raden MJ, Mock MB, Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood institute.

Amer J Cardiol 1984; 53:77C-81C

<sup>77</sup> Hughes GC, Lowe JE, Kypson AP, St Louis JD, Phippen AM, Peters KG, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Annex BH, Landolfo KP, Neovascularization after transmyocardial laser revascularization in a model of chronic ischemia.

Ann Thorac Surg 1998; 66:2029-2036

<sup>78</sup> Ishii H, Umeda F, Nawata H, Platelet function in diabetes mellitus.

Diabetes Metab Rev 1992; 8:53-66

<sup>79</sup> IVT Coronary TEC

Atherectomy Clinical Database 1992. Investigators meeting

---

<sup>80</sup> Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T, Coronary artery disease in young type I (insulin dependent) diabetic patients with and without nephropathy: incidence and risk factors.

Diabetologia 1987; 30:144-148

<sup>81</sup> Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA, Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.

Circulation 1993; 88:2510-2516

<sup>82</sup> Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotton A, Mandelzweig L, Goldbourt U, Behar S, Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease.

Amer J Cardiol 1996; 77:1273-1277

<sup>83</sup> Joseph T, Fajadet J, Jordan C, Cassagneau B, Laborde JC, Laurent JP, Marco J, Coronary stenting in diabetics: immediate and mid-term clinical outcome.

Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47:279-284

<sup>84</sup> Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P, Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients – relationship with plasma insulin.

Thromb Haemostasis 1989; 61:370-373

<sup>85</sup> Kannel W, McGee D, Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.

J Amer Med Ass 1979; 241: 2035-2038

---

<sup>86</sup> Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schülen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ, Predictive factors of restenosis after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol 1997; 30:1428-1436

<sup>87</sup> Kaul U, Shawl F, Singh B, Sudan D, Sapra R, Ghose T, Dixit NS, Percutaneous transluminal myocardial revascularization with a holmium laser sytem: procedural results and early clinical outcome.

Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47:287-291

<sup>88</sup> Kawano M, Koshikawa T, Kanzaki T, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S, Diabetes mellitus induces accerlerated growth of aortic smooth muscle cells: association with overexpression of PDGF- $\beta$ -receptors.

Eur J Clin Invest 1993; 23:84-90

<sup>89</sup> Kiemeneiy F, Laarman GJ, Suwarganda J, van der Wieken R, Emergency coronary stenting after failed coronary angioplasty: immediate and mean term results with Palmaz-Schatz stents.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:47A

<sup>90</sup> Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Coronary angioplasty in diabetic patients.The national Heart Lung and Blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry.

Circulation 1996; 94:1818-1835

<sup>91</sup> Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Moussa I, Di Mario C, Finci L, Colombo A, Lower restenosis rate with stenting following agressive versus less aggressive rotational atherectomy.

Catheter Cardiovasc Interv 1999; 46:406-414

- 
- <sup>92</sup> Kondo T, Kawaguchi K, Awaji Y, Mochizuki M, Immediate and chronic results of cutting balloon angioplasty: a matched comparison with conventional angioplasty.  
Clin Cardiol 1997; 20:459-463
- <sup>93</sup> Kornokowski R, Bhargava B, Leon MB, Percutaneous transmyocardial laser revascularization: An overview.  
Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47:354-359
- <sup>94</sup> Krakau Ingo, Das Herzkatheterbuch – diagnostische und interventionelle Kathetertechniken  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1999  
1. Auflage, 231-304
- <sup>95</sup> Kurki T, Kataja M, Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery bypass grafting.  
Ann Thorac Surg 1996; 61:1740-1745
- <sup>96</sup> Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, Hoopes TG, Farb A, Nott SH, Fischell RE, Fischell DR, Virmani R, Fichell TA, Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from beta-particle-emitting stent.  
Circulation 1996; 93:529-536
- <sup>97</sup> Landgraf-Leurs MMC, Ladik T, Smolka B, Bock T, Schramm W, Spannagl M, Landgraf R, Increased thromboplastic potential in diabetes: a multifactorial phenomenon.  
Klin Wochenschr 1987; 65:600-606
- <sup>98</sup> Lawrie G, Morris G, Glaeser D, Influence of diabetes mellitus on the result of coronary bypass surgery. Follow up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery.  
J Am Med Ass 1986; 256:2967-2971

---

<sup>99</sup> Lee LY, Rosengart TK, Transmyocardial laser revascularization and angionogenesis: the potential for therapeutic benefit.

Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11:29-35

<sup>100</sup> Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M, Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary disease events in middle-aged patients with NIDDM.

Diabetes 1997; 46:1354-1359

<sup>101</sup> Levine GN, Jacobs AK, Keeler GP, Whitlow PL, Berdan LP, Leya F, Topol EJ, Califf RM, Impact of diabetes mellitus on percutaneous revascularization (CAVEAT-I). CAVEAT-I Investigators.

Am J Cardiol 1997; 79:748-755

<sup>102</sup> Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp SK, Cabot CF, Topol EJ, Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glykoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators.

N Engl J Med 1999; 341:319-327

<sup>103</sup> Lincoff AM, Popma J, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ, Arupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:926-935

<sup>104</sup> Maclsaac A, Bass T, Buchbinder M, Cowley M, Leon M, Warth D, Whitlow P, High speed rotational atherectomy: Outcome in calcified and non-calcified coronary artery lesions.

J Am Coll Cardiol 1995; 26:531-546

- 
- <sup>105</sup> Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno D, Subacute stent thrombosis: Evolving issues and current concepts.  
J Am Coll Cardiol 1996; 27:494-503
- <sup>106</sup> Manske CL, Wang Y, Wilson RF, White CW, Coronary revascularization may improve short term survival in insulin-dependent diabetics considered for renal transplantation.  
Circulation 1991; 84:II-516.Abstract
- <sup>107</sup> Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, Asakura H, Saito M, Yoshida T, Takemoto K, Mechanism on disorder of coagulation and fibrinolysis in diabetes.  
Diabetes 1996; 45:109-110
- <sup>108</sup> Maron DJ, Fazoi S, Linton MF, Current perspectives on statins.  
Circulation 2000; 18:207-213
- <sup>109</sup> McLaughlin P, Morton B, McLaughlin M, Trimble A, March J, Long-term effect of hyperlipidemia, diabetes and smoking on graft patency and progression of disease following aorto-coronary bypass.  
Circulation 1974; 49:III-191Abstract
- <sup>110</sup> Mehnert H, Herz, Gefäße und Diabetes,  
Medikon Verlag, München, 1997,  
1. Auflage, 161-171
- <sup>111</sup> Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, Agostino RB, Nathan DM, Wagner EH, Kaplan SH, Greenfield S, Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: The NIDDM patient outcomes research group.  
Am J Med 1997; 102:38-47

---

<sup>112</sup> Memon F, Moinuddin M, Qureshi S, Nassar B, Jabbad H, Raffa H, Early experience with transmyocardial laser revascularization.

JPMA J Pak Med Assoc 1998; 48: 329-331

<sup>113</sup> Milano A, Pratali S, De Carlo M, Pietrabissa A, Bortolotti U, Transmyocardial holmium laser revascularization: feasibility of a thoracoscopic approach.

Eur. J Cardiothorac Surg 1998; 1:105-110

<sup>114</sup> Mintz G, Kovach J, Javier S, Ditrano C, Leon M, Geometric remodeling is the predominant of late lumen loss after coronary angioplasty.

Circulation 1993; 88:I-654 (Abstract)

<sup>115</sup> Moses JW, Moussa I, Popma JJ, Sketch MH Jr, Yeh W, Risk of distal embolization and infarction with transluminal extraction atherectomy in saphenous vein grafts and native coronary arteries. NACI Investigators. New approaches to coronary intervention.

Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47:149-154

<sup>116</sup> Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W, Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up.

Eur Heart J 1998; 19:1525-1530

<sup>117</sup> Nathan D, Meigs J, Singer D, The epidemiology of cardiovascular disease in type II diabetes mellitus: how sweet it is...or is it?

Lancet 1997; 350:4-9

<sup>118</sup> Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, May A, Schömig A, Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting.

J Am Coll Cardiol 1996; 27:15-21



- 
- <sup>119</sup> Oesterle SN, Beyond stents: third-generation coronary devices.  
Ann Thorac Surg 1998; 66:1045-1049
- <sup>120</sup> Ostermann H, van de Loo J, Factors of the hemostatic system in  
diabetic patients. A survey of controlled studies.  
Haemostasis 1986; 16:386-416
- <sup>121</sup> Palmaz JR, Kopp DT, Hayashi H, Schatz RA, Hunter G, Tio FO, Garcia  
O, Alvarado R, Rees C, Thomas SC, Normal and stenotic renal arteries:  
experimental balloon-expandable intraluminal stenting.  
Radiology 1987; 164:705-708
- <sup>122</sup> Panzram G, Mortality and survival in type II diabetes mellitus.  
Diabetologia 1987; 30:123-131
- <sup>123</sup> Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, A comparison of angioplasty with  
medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease.  
Veterans Affairs ACME Investigators  
N Engl J Med 1992; 326:10-16
- <sup>124</sup> Penny WF, Schmidt DA, Safian RD, Erny RE, Baim DS, Insights into the  
mechanism of luminal improvement after directional coronary atherectomy.  
Am J Cardiol 1991 65:435-437
- <sup>125</sup> Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, Zidar JP, Stack RS, Mark DB,  
Acute and long-term cost implications of coronary stenting.  
J Am Coll Cardiol 1999; 33:1610-1618

---

<sup>126</sup> Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators.

N Engl J Med 1992; 327:669-677

<sup>127</sup> Pinger S, Repetitorium der Kardiologie,

Novartis Pharma Verlag, Wehr, 1996,

1. Auflage, 158

<sup>128</sup> Popma JJ, Leon MB, Mintz GS, Kent KM, Satler LF, Garrand TJ, Pichard AD, Results of coronary angioplasty using the transluminal extraction catheter.

Am J Cardiol 1992; 15:1526-1532

<sup>129</sup> Popma JJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Chuang YC, Matar F, Bucher TA, Merrit AJ, Leon MB, Clinical and angiographic outcome after directional coronary atherectomy.

Am J Cardiol 1993; 72:55E-64E

<sup>130</sup> Prech M, Grajek S., Grygier M, Paradowski S, Cieslinski A, Survival of women and men after myocardial infarction does not differ. Results of several years` observation.

Pol Arch Med Wewn 1998; 100:50-57

<sup>131</sup> Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergman O, Olson AG, Thorgeirsson G for the 4S Group, Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease.

Diab Care 1997; 20:614-620

---

<sup>132</sup> Rao V, Ivanow J, Weisel R, Ikonomidis J, Christakis G, David T, Predictors of low cardiac output syndrom after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:38-51

<sup>133</sup> Reichard P, Nilsson BY, Rosenquist U, The effect of longterm intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:304-309

<sup>134</sup> Rensing BJ, Hermanns WR, Vos J, Tjissen JG, Rutch W, Danchin N, Heyndrickx GR, Mast G, Wjins W, Serruys PW, Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procederal, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Circulation 1993; 88:975-985

<sup>135</sup> Riecker G, Klinische Kardiologie Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Honkong-Barcelona-Budapest, 1996  
4. Auflage, 407-429

<sup>136</sup> Riessen R, Axel DI, Fenchel M, Herzog UU, Rossmann H, Karsch KR, Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on extracellular matrix expression in human vascular smooth muscle cells. Basic Res Cardiol 1999; 94:322-332

<sup>137</sup> Risum O, Abdelnoor M, Svennevig JL, Levorstad K, Gallestad L, Bjornerheim R, Simonsen S, Nitter-Hauge S, Diabetes mellitus and morbidity and mortality risks after coronary artery bypass surgery. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1996; 30:71-75

---

<sup>138</sup> Roethy W, Yamamoto N, Burkhoff D, An examination of the potential mechanisms underlying transmural laser revascularization induced increases in myocardial blood flow.

Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11:24-28

<sup>139</sup> Rowe MH, Hinohara T, White NW, Robertson GC, Selmon MR, Simpsom JB, Comparison of dissection rates and angiographic results following directional coronary atherectomy and coronary angioplasty.

Am J Cardiol 1990; 66:49-53

<sup>140</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, The effect of pravastatin on the coronary events after myocardial infarction with average cholesterol levels.

N Engl J Med 1996; 335:1001-1009

<sup>141</sup> Safian RD, Gelbfish JS, Erny RE, Schnitt SJ, Schmidt DA, Baim DS, Coronary atherectomy. Clinical, angiographic and histological findings and observations regarding potential mechanisms.

Circulation 1990; 82:69-79

<sup>142</sup> Safian RD, Grines CL, May MA, Lichtenberg A, Juran N, Schreiber TL, Pavlides G, Meany TB, Savas V, O'Neill WW, Clinical and angiographic results of transluminal extraction coronary atherectomy in saphenous vein bypass grafts.

Circulation 1994; 89:302-312

<sup>143</sup> Sanborn AT, Tozre SR, Interventional cardiology: an intracoronary update.

Current opinion in Cardiology 1990; 5:475-481

---

<sup>144</sup> Schatz RA, Baim DS, Leon MB, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry RC, Whitworth H, Sousa JE, Tio F, Almagor Y, Ponder R, Penn IM, Leonhard B, Levine SL, Fish RD, Palmaz JC, Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study.

Circulation 1991; 83:148-161

<sup>145</sup> Schatz RA, Goldberg S, Leon MB, Baim DS, Hirshfeld J, Cleman M, Ellis S, Topol E, Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. J Am Coll Cardiol 1991; 17:155B-159B

<sup>146</sup> Schatz RA, Goldberg S, Leon MB, Fish D, Hirshfeld JW, Walker CM, Coronary stenting following „sub-optimal“ coronary angioplasty results. Circulation 1990; 82:III-540

<sup>147</sup> Schatz RA, Leon MB, Baim DS, Ellis SG, Erbel R, Hirshfeld JW, Goldberg S, Penn IM, Balloon expandable intracoronary stents: initial results of a multicenter study.

Circulation 1989; 80:II-174

<sup>148</sup> Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE, Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients.

Diabetes 1993; 42:1-7

<sup>149</sup> Schömig A, Dietz R, Kübler W, Hsu E, Kranzhöfer R, Outcome after emergency implantation of coronary stents.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:198A

- 
- <sup>150</sup> Schömig A, Dietz R, Kübler W, Kranzhöfer R, Hoidn J, Simon M, Kastrati A, Primärerfolg und Komplikationen bei notfallmäßiger Stentimplantation von Koronarstents.  
Zeitschrift f Kardiol 1992; 81:109
- <sup>151</sup> Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Richardt G, Neumann FJ, Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure.  
Circulation 1994; 90:2716-2724
- <sup>152</sup> Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.  
N Engl J Med 1996; 334:1084-1089
- <sup>153</sup> Scott-Burden T, Vanhoutte PM, The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation.  
Circulation 1993; 87: Suppl V:V-51-55
- <sup>154</sup> 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 MA, A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group.  
N Engl J Med 1994; 331:489-495

---

<sup>155</sup> Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME; Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberg L, Sigwart U, Angiographic follow-up after placement of a selfexpandable coronary artery stent.

N Engl J Med 1990; 324:13-17

<sup>156</sup> Sigwart U, Imbert C, Essinger A, Fischer A, Sadeghi H, Kappenberg L, One year of percutaneous coronary stenting.

Circulation 1987; 76:IV-26

<sup>157</sup> Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L, Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.

N Engl J Med 1994; 331:489-495

<sup>158</sup> Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D, Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention trial.

Diabetes Care 1993; 16:434-444

<sup>159</sup> Standley PR, Ali S, Bapna C, Sowers JR, Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension.

Am J Hypertens 1993; 6:938-943

<sup>160</sup> Stein B, Weintraub WS, Gebhart SS, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS, Morris DC, King SB, Influence of Diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Circulation 1995; 91:979-989

---

<sup>161</sup> Stiles CD, Capone GT, Scher CDE, Antoniades NH, Van Wyk JJ, Pledger WJ, Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-driven growth factor.

Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:1279-1282

<sup>162</sup> Stone GW, de Marchena E, Dageforde D, Foschi A, Muhlestein JB, McIvor M, Rizik D, Vanderlaan R, McDonnell J, Prospective, randomized, multicenter comparison of laser-facilitated balloon angioplasty versus stand-alone balloon angioplasty in patients with obstructive artery disease.

The Laser Angioplasty Versus Angioplasty (LAVA) Trial Investigators.

J Am Coll Cardiol 1997; 30:1714-1721

<sup>163</sup> Sugimoto H, Franks DJ, Lecavalier L, Chiasson JL, Hamet P, Therapeutic modulation of growth-promoting activity in platelets from diabetics.

Diabetes 1987; 36:667-672

<sup>164</sup> Syväne M, Taskinen MR, Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Lancet 1997; 350:20-23

<sup>165</sup> Takahashi K, Ghatgei MA, Lam HC, Bloom SR, Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus.

Atherosclerosis 1989; 75:61-66

<sup>166</sup> Tatti P, Pahor M, Byington RP, DiMauro P, Gaurisco R, Sztrollo F, Result of the fosinopril amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Circulation 1997; 96:I-764 (Abstract)



---

<sup>167</sup> Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Steuterman S, Morris NB, Gurneri EM, Leon MB, Tripuraneni P, Popma JJ, Radiotherapy reduces coronary restenosis: late follow-up. J Am Coll Cardiol 1997; 29:397A (Abstract)

<sup>168</sup> Tesmafiarim B, Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. Free Radic Biol Med 1994; 16:383-391

<sup>169</sup> Tesmafiarim B, Cohen RA, Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. Am Physiol 1992; 263:H321-326

<sup>170</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Effect of intensive management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Cardiol 1995; 75:894-903

<sup>171</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-986

<sup>172</sup> Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO et al. A Comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1993; 329:221-227

---

<sup>173</sup> Umeda F, Inoguchi T, Nawata H, Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelial cells in serum from aged and diabetic patients.

Atherosclerosis 1989; 75:61-66

<sup>174</sup> Umans VA, Strauss BH, Rensing BJ, de Jaegere P, Serruys PW, Comparative angiographic quantitative analysis of the immediate efficacy of coronary atherectomy with balloon angioplasty stenting and rotational ablation.

Am Heart J 1991; 122:836-843

<sup>175</sup> Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K, 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects.

Circulation 1990; 82:27-36

<sup>176</sup> van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME, Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels.

Circulation 1997; 96:1454-1460

<sup>177</sup> van Leeuwen TG, Meertens JH, Velema E, Post MJ, Borst C, Intraluminal vapor bubble induced by excimer laser pulse causes microsecond arterial wall dilatation and invagination leading to extensive wall damage in the rabbit.

Circulation 1993; 87:1258-1263

---

<sup>178</sup> van Leeuwen TG, van Erven L, Meertens JH, Motamedi M, Post MJ, Borst C, Origin of arterial wall dissection induced by pulsed excimer and midinfrared laser ablation in the pig.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:1610-1618

<sup>179</sup> Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT, The evolving role of statins in the management of the atherosclerosis.

J Am Coll Cardiol 2000; 35:1-10

<sup>180</sup> Verska JJ, Walker WJ, Aortocoronary bypass in the diabetic patient.

Am J Cardiol 1975; 35:774-777

<sup>181</sup> Villa A, Whitlow P, Rotational coronary atherectomy. In E.J. Topol (ed) Textbook of Interventional Cardiology. 2<sup>nd</sup> ed.

Philadelphia: W.B. Saunders 1993; 135-146

<sup>182</sup> Walker LN, Bowen-Pope DF, Ross R, Reidy MA, Production of platelet-like growth factor molecules by cultured arterial smooth muscle cells accompanies proliferation after arterial injury.

Proc Natl Acad Sci USA, 1986; 83:7311-7315

<sup>183</sup> Walter H, Zeitverlauf der Lumeneinengung nach notfallmäßiger koronarer Stentimplantation, Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades.

Medizinische Klinik der Universität Heidelberg, 1993, 15-16

<sup>184</sup> Wang PH, Lau J, Chalmers TC, Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes.

Lancet 1993; 341:1306-1309

- 
- <sup>185</sup> Warth D, Leon M, O'Neill W, Zacca N, Polissar L, Buchbinder M, Rotational atherectomy multicenter registry: Acute results, complications and 6-month follow-up in 709 patients.  
J Am Coll Cardiol 1994; 24:641-648
- <sup>186</sup> Webster MW, Scott RS, What cardiologists need to know about diabetes.  
Lancet 1997; 350:23-28
- <sup>187</sup> Weintraub W, Stein B, Gephart S, Craver J, Jones E, Guyton R, The impact of diabetes on the initial and long-term outcomes of coronary bypass surgery.  
Circulation 1995; 92:643
- <sup>188</sup> Weintraub W, Stein B, Kosinski A, Douglas J, Ghazal Z, Jones E, Morris D, Guyton R, Craver J, King S, Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease.  
J Amer Coll Cardiol 1998; 31:10-19
- <sup>189</sup> World Health Organization (WHO), Prevention of diabetes mellitus  
WHO Technical Report Series No 844, 1994
- <sup>190</sup> Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA, Expression of transforming growth factor  $\beta$  is elevated in human and experimental diabetic nephropathy.  
Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:1814-1818
- <sup>191</sup> Zotz, R, Stahr P, Erbel R Auth D, Meyer J, Analysis of high frequency rotational angioplasty induced echo contrast.  
Cath Cardiovasc Diagn 1991; 22:137

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A, Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol 1998; 32:1866-1873

Elezi S, Schühlen H, Wehinger A, Zitzmann-Roth E, Walter H, Hausleiter J, Dirschinger J, Schömig A, Stent placement in diabetic versus non-diabetic patients. Six-month angiographic follow-up.

J Am Coll Cardiol 1997; 29:188A, 740-743

Walter H, Röhl M, Ludwig T, Wehinger A, Neumann FJ, Schömig A, Klinische Langzeituntersuchungen nach koronarer Stentimplantation. Ergebnisse nach mehr als 2 Jahren.

Zeitschrift f Kardiol 1999; 88:184

## **IX. Lebenslauf**

### Personalien

Name und Vorname: Ludwig, Thomas Mario  
Geburtsdatum: 08.05.1974  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Vater: Ing. Karl Ludwig  
Mutter: Renate Ludwig

### Schulischer Werdegang:

1980-1984                      Grundschule in München  
1984-1993                      Gymnasium in München  
Juni 1993                        Abitur

### Universitärer Werdegang:

WS 93/94                        Beginn des Studiums an der LMU in München  
März 1996                        Ärztliche Vorprüfung  
SS 96                              Fortsetzung des Studiums an der TU in München  
März 1997                        Erstes Staatsexamen  
März 1999                        Zweites Staatsexamen  
Mai 2000                         Drittes Staatsexamen

## **X. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig danke ich für die freundliche Überlassung der Arbeit. Zudem verschaffte er mir durch die ausgezeichneten Bearbeitungsmöglichkeiten sehr gute Voraussetzungen zur Erstellung dieser Doktorarbeit.

Herrn Dr. med. Adnan Kastrati und Herrn Dr. med. Shpend Elezi danke ich für die wissenschaftliche Auswertung und die Betreuung während der schriftlichen Arbeit. Bei allen Fragen waren sie stets mit Rat zur Seite.

Herrn Dr. med. Josef Dirschinger und Herrn PD Dr. med. Helmut Schühlen danke ich für die gute Zusammenarbeit während der praktischen Zeit im Herzkatheterlabor.

Ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Hanna Walter für die Hilfsbereitschaft und die geduldige Betreuung während der praktischen Arbeit und der Auswertung der Ergebnisse. Sie vermittelte mir den Umgang mit der Datenverarbeitung des Herzkatheterlabors der Klinik rechts der Isar sowie des Deutschen Herzzentrums. Zudem gab sie mir Einblick in die medizinwissenschaftliche Arbeitsweise und verhalf mir zum Verständnis vieler medizinischer Zusammenhänge.

Meinem Kommilitonen Michael Röhl danke ich für die kollegiale Arbeitsteilung bei den vielen gemeinsamen Stunden im Herzkatheterlabor.

Herrn Dr. Kiontke und der Firma InFlow Dynamics, München, danke ich für die freundliche Überlassung von Bildmaterial.