

Aus dem Universitären Herzzentrum Hamburg Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie
Direktor: Prof. Dr. T. Meinertz

QUANTIFIZIERUNG EINER HAUPTSTAMMSTENOSE
DER LINKEN HERZKRANZARTERIE
BEDEUTUNG DES INTRAVASKULÄREN ULTRASCHALLS
IM VERGLEICH ZUR KORONARANGIOGRAPHIE

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereichsrat Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von
Florentine Markworth
aus Hamburg

Hamburg, 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am : 28.04.2010
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.
Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. T. Meinertz
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD. Dr. med. A. Larena- Avellaneda
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. Med. C. Weber

Einleitung	5
1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.2 Koronare Herzerkrankung	6
1.2.1 Epidemiologie	7
1.2.2 Physiologische Veränderungen der Koronararterien mit zunehmendem Alter	7
1.2.3 Aufbau der Gefäßwand und Pathophysiologie der KHK	9
1.2.4 Topographie	10
1.2.5 Die linke Hauptstammarterie	11
1.2.6 Therapieoptionen	12
1.3 Koronarangiographie	13
1.3.1 Angiographische Beurteilung des Stenosegrades	14
1.3.2 Komplikationen	15
1.4 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	16
1.4.1 Mechanisches System	17
1.4.2 Elektronisches System	17
1.4.3 Aufbau der Gefäßwand im IVUS	18
1.4.4 Remodeling	21
1.4.5 Komplikationen der IVUS-Untersuchung	23
1.4.5 Nutzen der IVUS-Untersuchung	24
Methoden	25
2.1 Patienten und Methoden	25
2.2 Intravaskulärer Ultraschall	26
2.2.1 IVUS-Systeme	26
2.2.2 Durchführung	27
2.2.3 Qualitative und quantitative IVUS-Analyse	27
2.3 Koronarangiographie	30
2.3.1 Auswertung der quantitativen Koronarangiographie	31
2.4 Statistik	33
Ergebnisse	34
3.1 Klinische Daten	34
3.2 Angiographische Ergebnisse	36
3.3 Ergebnisse des intravaskulären Ultraschalls	36
3.4 Vergleich zwischen den Messungen in der Angiographie und im intravaskulären Ultraschall	38
3.5 Änderung der Therapieoption	41
3.6 Komplikationen	42
Diskussion	43
4.1 Prognose der linken Hauptstammstenose	43
4.2 Grenzen der quantitativen Koronarangiographie bei einer Stenose des linken Hauptstammes	44
4.3 Vorteile der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung	49
4.4 Remodeling	51
4.5 Limitationen	52
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54

Anhang	67
7.1 Danksagung	67
7.2 Lebenslauf.....	68
7.3 Abbildungsverzeichnis.....	69
7.4 Tabellenverzeichnis	71
7.5 Abkürzungsverzeichnis	72
7.6 Erklärung.....	75

Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Beurteilung des Schweregrades einer Stenose der Herzkranzgefäße ist bedeutsam für das weitere Procedere des Patienten.

In besonderem Maß trifft das für die Beurteilung bzw. das Erkennen einer signifikanten Hauptstammstenose zu. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer angiographisch gesicherten signifikanten Stenose des Hauptstammes der linken Herzkranzarterie (Hauptstammstenose > 50% Diameterstenose) eine eingeschränkte Langzeitprognose haben. Somit stellt eine derartige Stenose eine Indikation zur Operation/ Intervention dar.

Die Prognose von Patienten mit angiographisch milden bis moderaten Hauptstammstenosen (< 50% Diameterstenose) ist dagegen noch nicht ausreichend untersucht.

Somit kommt der exakten Bestimmung des Stenosegrades für die optimale Therapieentscheidung (konservativ versus Intervention versus Aorto Koronarer Bypass Operation (ACVB)) eine große Bedeutung zu (1-10). Der Goldstandard zur Beurteilung der Herzkranzgefäße ist die Koronarangiographie. Eine zu frühe Operation oder Intervention könnte zu einem vorzeitigen Verschluss des nativen Koronargefäßes oder des Bypasses führen, eine zu späte Operation/ Intervention bedeutet ein erhöhtes Risiko für den Patienten (11).

Die Beurteilung des Schweregrades von Hauptstammstenosen durch die quantitative Koronarangiographie (QCA) ist jedoch oft schwierig und ungenau. Post mortem Studien haben gezeigt, dass besonders mittelgradige Stenosen des linken Hauptstammes leicht unter- oder überschätzt werden können (12-15).

Im Gegensatz dazu ermöglicht, die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) eine präzise „cross sectionale“ Darstellung der Koronararterie in vivo mit einer Genauigkeit, die mit anderen Verfahren nicht erreicht werden kann. Zudem ist im IVUS im Vergleich zur Angiographie nicht nur die Darstellung des

Gefäßlumens, sondern auch die der Gefäßwand möglich und ermöglicht so unter anderem Informationen, die z. B. für die Therapieentscheidung eine große Bedeutung haben können (16-29).

Ziel dieser Arbeit ist es zu klären, ob die zusätzliche Anwendung der intravaskulären Ultraschalluntersuchung zur quantitativen Koronarangiographie die angiographische Beurteilung des Schweregrades einer mittelgradigen Hauptstammstenose präzisiert und, ob die zusätzliche IVUS Untersuchung Auswirkung auf die Therapieentscheidung der Patienten hat.

1.2 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien. In der Regel verläuft die Erkrankung über viele Jahre asymptomatisch, obwohl in den Frühstadien bereits Störungen der endothelialen Funktion mit Lipideinlagerungen in der Gefäßwand vorliegen.

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung entsteht, bedingt durch die zunehmende Verengung der Herzkranzarterie, ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches sich klinisch häufig als Angina pectoris äußert (30).

Die Makroangiopathie ist in 95% die Hauptursache für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung. Hierbei kommt es zu Artherosklerose der großen und mittleren epikardialen Koronararterien.

Artherosklerotische Plaques können als eine überschießende entzündlich-fibroproliferative Antwort der Gefäße auf verschiedene Schädigungen des Endothels und der glatten Gefäßmuskelzellen angesehen werden (31). Die Mikroangiopathie spielt ätiologisch lediglich eine untergeordnete Rolle.

Grosse epidemiologische Studien, konnten einige Risikofaktoren für die Entwicklung der Koronarsklerose aufzeigen:

- Nikotinabusus
- Fettstoffwechselstörungen

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom
- Antikonzeptiva bei Frauen
- Adipositas
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht und
- genetische Disposition

Diskutiert werden auch psychosoziale Belastungen: Depressionen, negativer Stress, fehlender sozialer und emotionaler Rückhalt (32- 34).

1.2.1 Epidemiologie

Die Koronare Herzerkrankung und ihre Folgen sind die dominierende Todesursache in den westlichen Industrieländern und der wichtigste Grund für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Nahezu jeder zweite Todesfall in Deutschland ist in den letzten Jahren auf eine Herz- Kreislauf Erkrankung zurückzuführen. Jeden Tag erleiden in Deutschland ca. 600 Menschen einen Herzinfarkt, jeder zweite Betroffene ist nach einem Jahr nicht mehr am Leben. Im Jahre 2007 traten in Deutschland 139.808 Todesfälle durch KHK, davon 61.040 Todesfälle durch akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt auf (35,36).

1.2.2 Physiologische Veränderungen der Koronararterien mit zunehmendem Alter

Histologische Veränderungen der epikardialen Koronararterien mit zunehmendem Alter sind von Neufeld und Schneeweiß beschrieben worden (37). In den fetalen Koronararterien ist die Intima nicht stark entwickelt; sie besteht aus einer dünnen einzelligen Schicht von lang gestreckten Endothelzellen, die in engem Kontakt mit der internen elastischen Membran

stehen. Die interne elastische Membran erscheint als eine fortlaufende Röhre. Die Media ist in den fetalen Koronararterien bereits gut entwickelt, und besteht aus einer Schicht von ringförmig verlaufenden Muskelzellen und feinen elastischen Fasern. Die Adventitia ist weniger stark ausgeprägt und besteht aus einer dünnen Schicht von Bindegewebe.

Als Reaktion auf die hämodynamischen Belastungen verändert sich nach der Geburt der Gefäßaufbau (38). Nach dem ersten Lebensjahr besteht die Intima aus einer Ansammlung von subendotheliale Kollagen, elastischen Fasern und einer muskuloelastischen Schicht, die schließlich in die ausgereifte Media eingebettet ist. In normalen Koronararterien ist die Anzahl der glatten Muskelzellen und des fibroelastischen Gewebes in der Intima eine Funktion des Alters. Die Intima verdickt sich progressiv, so dass sie in der späten Adoleszenz häufig den Durchmesser der Media erreicht. Nach der Adoleszenz wird der Intimadurchmesser in der Regel vom Durchmesser her ausgeprägter als der der Media (39).

Im mittleren Lebensalter kann die Intima erkranken und durch die Bildung arteriosklerotischer Plaques deutlich verdickt sein. Die Media dünnt aus und verliert glatte Muskelzellen, die interne elastische Membran fragmentiert oder verschwindet an einzelnen Stellen ganz. Degenerative Veränderungen wie Kalziumablagerungen betreffen die Intima und selten die Media (40). In höherem Lebensalter und besonders bei anhaltendem arteriellen Hypertonus nehmen die Koronararterien einen geschlängelten Verlauf an, der lumenale Durchmesser steigt an, die Media wird dünner und die Kalkablagerungen nehmen zu.

Diese normalen Altersveränderungen entziehen sich, im Gegensatz zur Darstellung im IVUS, vollständig der angiographischen Beurteilung und müssen bei der Beurteilung von Angiogrammen insbesondere älterer Patienten berücksichtigt werden.

1.2.3 Aufbau der Gefäßwand und Pathophysiologie der KHK

Die wichtigsten Entwicklungsstufen von arteriosklerotischen Plaques scheinen durch Mikro- oder Makroverletzungen des Endothels bedingt zu sein.

- Interaktion zwischen Gefäßwand und Plättchen/ Fibrin
- Proliferation von glatten Muskelzellen
- Einlagerung von Fetten
- Fibrose
- Thrombusmaterial (wiederholte Verletzungs- und Heilungsprozesse)
- Ulzeration
- Kalzifikation

Glatte Muskelzellen aus der Media oder Intima bilden durch die chronische Verletzung eine Matrix für fibrös fettige Plaques (41).

Der fibrös fettige Plaque besteht aus zwei morphologischen Bestandteilen: einer dicken Schicht von fibrösem Gewebe, der fibrösen Kappe (fibrous cap) und dem zentralen Atherom.

Unterschieden wird zwischen konzentrischen und exzentrischen Stenosen.

Wenn die arteriosklerotischen Ablagerungen gleichmäßig um die gesamte Gefäßzirkumferenz verteilt sind, ist das Lumen konzentrisch eingeengt (zentrales oder konzentrisches Lumen). Demgegenüber wird das Lumen als exzentrisch bezeichnet, wenn die arteriosklerotischen Veränderungen nur einzelne Teile der Gefäßwand betreffen und Teile der normalen oder beinahe normalen Gefäßwand freilassen.

Post mortem Untersuchungen haben gezeigt, dass 70% der betroffenen Koronararterien exzentrische Stenosen aufweisen (42).

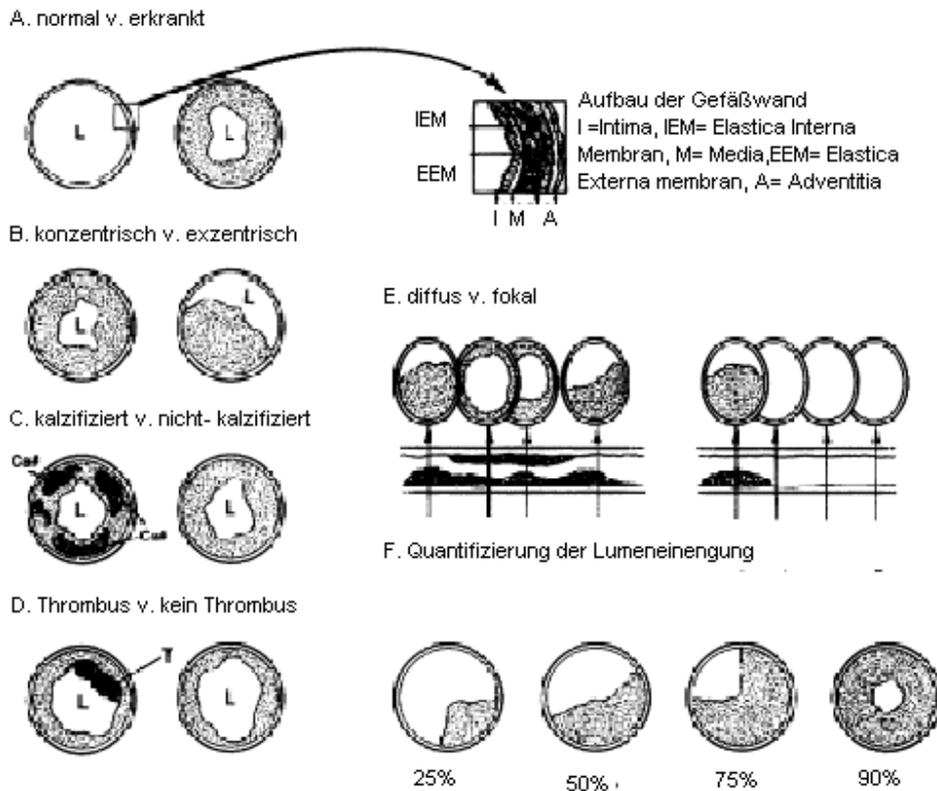


Abbildung 1: Schematische Darstellung der diagnostischen und therapeutischen Anwendung der intravaskulären Ultraschalluntersuchung in Bezug auf die Gefäß und Plaquemorphologie.

IVUS differenziert zwischen gesunden und erkrankten Gefäßen, konzentrischen und exzentrischen Plaques. IVUS erkennt thrombotisches Material und den Schweregrad und die Ausdehnung der Erkrankung. L= Lumen, T= Thrombus, Ca= Kalkablagerungen.

Aus Waller, Circulation Vol 85, No 6 June 1992

1.2.4 Topographie

Arteriosklerotische Plaques engen das arterielle Lumen in verschiedener Ausprägung ein. Mit zunehmender Erkrankung nimmt die Lumenfläche (cross sectional area) ab, die Flächenstenose zu.

Angiographische Einschränkungen des Gefäßlumens von mehr als 75% der Fläche werden als signifikante oder hämodynamisch bedeutsame Stenosen eingestuft und korrelieren gut mit den Symptomen der myokardialen Ischämie.

Zusätzlich zum Grad der Lumeneinengung ist die Länge der Koronarstenose ein weiterer Faktor, der zu einer Ischämie des von diesem Gefäßabschnitt versorgten Myokardareals führen kann (43).

Post mortem Studien zeigen, dass die Zahl der großen epikardialen Koronargefäße, die von atherosklerotischen Plaques befallen sind, variabel ist (44). Schwere koronare Eingefäßerkrankungen finden sich überwiegend bei Patienten, die jünger als 40 Jahre oder älter als 90 Jahre sind.

Dreigefäßerkrankungen finden sich vermehrt bei 40 bis 90 Jahre alten Patienten. Der Ramus interventrikularis anterior (LAD) ist die am häufigsten betroffene Koronararterie (58%) gefolgt von der rechten Kranzarterie (RCA) mit 33% und der Arteria Circumflexa (Cfx) mit 25%. Der linke Hauptstamm ist mit 16% am wenigsten betroffen.

Obwohl anteilmäßig gering verdient die Arteriosklerose des linken Hauptstammes besonderes Interesse, da Patienten mit einer signifikanten Hauptstammstenose (> 50% MLD) eine deutlich eingeschränkte Prognose haben (1-10,44).

1.2.5 Die linke Hauptstammarterie

Der linke Hauptstamm ist der Ursprung der linken Koronararterie.

Er wird in drei Abschnitte (Segmente) unterteilt:

das Ostium oder den Abgang des Hauptstammes aus der Aorta, der mittlere und der distale Abschnitt.

Vom distalen Abschnitt an teilt sich die linke Kranzarterie für gewöhnlich in zwei große arterielle Äste, den Ramus interventrikularis anterior und den Ramus circumflexus.

Normalerweise verläuft der Hauptstamm linksseitig, ist in seinem Verlauf jedoch auch von der Orientierung und der Rotation der Aorta abhängig.

Der linke Hauptstamm verläuft unterhalb der Pulmonalarterie und seine Länge variiert beträchtlich (45). Die maximale Länge des linken Hauptstammes beträgt 4-6 cm, in der Regel beträgt die Länge des Hauptstammes 8-13 mm (46,47). Bei Männern beträgt der Durchmesser eines normalen nicht erkrankten Hauptstammes $4,5 \pm 0,5$ mm und bei Frauen $3,9 \pm 0,4$ mm.

Der Durchmesser verändert sich bei Patienten die an dilatativer Kardiomyopathie oder linksventrikulärer Hypertrophie erkrankt sind (48).

Das Ostium des linken Hauptstammes ist in die Aorta eingebettet.

Das Ostium besitzt keine Adventitia, dafür aber vermehrt glatte Muskelzellen und elastisches Gewebe. Die glatte Muskulatur der Aorta ist um das Ostium kreisförmig angeordnet. Der Anteil der elastischen Fasern nimmt in Richtung des distalen koronaren Gefäßsystems ab.

1.2.6 Therapieoptionen

Da circa zwei Drittel des Myokardgewebes über den Hauptstamm der linken Kranzarterie versorgt werden, ist dessen optimale Perfusion besonders wichtig.

Die zurzeit bestehenden Therapieoptionen schließen die Pharmakotherapie, die Bypass Chirurgie (ACVB) und die interventionelle Therapie durch Ballondilatation und Stentimplantation (PCI) ein.

Die medikamentöse Therapie zeigt nur für Patienten mit milden Hauptstammstenosen (< 50% Diameterstenose) ein gutes outcome (3,49).

Patienten mit signifikanten Hauptstammstenosen profitieren signifikant besser von einer ACVB- OP oder einer Katheterintervention (5,50-55).

In den Anfangszeiten der Intervention war die PCI der nicht durch eine ACVB-Operation geschützten Hauptstammstenose mit inakzeptabel hohem Risiko behaftet, so war die PCI des ungeschützten linken Hauptstammes nach den Empfehlungen des National heart, Lung and Blood Institutes (NHLB) noch im Jahre 1984 kontraindiziert (56).

In den letzten 10 Jahren hat sich die interventionelle Therapie jedoch so fortentwickelt (z.B. durch Drug Eluting Stents (DES)), dass sie auch für einige

Patienten mit Hauptstammstenose eine gleichwertige Behandlungsmethode zu sein scheint und in der Routinetherapie größerer Zentren etabliert ist (22,23).

1.3 Koronarangiographie

Die selektive Koronarangiographie ist der Goldstandard zur Diagnose der Koronaren Herzerkrankung.

Die Kontrastmitteldarstellung der Koronararterie und die Erfassung der linksventrikulären Funktion ermöglicht es dem Kliniker eine Therapieentscheidung entsprechend der Patientenpathologie zu treffen.

Die selektive Koronarangiographie, über die A. brachialis, wurde erstmals 1958 durch Dr. F. Mason Sones in Cleveland durchgeführt (57). In den 60 Jahren wurde die Methode der percutanen transfemorale Koronarangiographie durch M.P. Judkins eingeführt (58).

Die Indikation zur Koronarangiographie ergibt sich bei klinischem Verdacht bzw. zum Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung, basierend auf klinischen Symptomen, Anamnese und nicht-invasiven Untersuchungsverfahren. Lokalisation, Länge, Schweregrad und Art der Obstruktion (Atherom, Thrombus, Dissektion, Spasmus und Muskelbrücke) können in den epikardialen Arterien diagnostiziert werden.

Hinweise auf die koronare Mikrozirkulation ergeben sich angiographisch anhand des Blutflusses („slow flow“-Phänomen, TIMI-Status [TIMI flow grade]).

oder durch die Einordnung des „myokardialen blush grade“ (Kontrastmittelanreicherung im Herzmuskelgewebes nach erfolgter Rekanalisation) (TIMI myocardial perfusion grade, TMP) (59,60).

Jedes Segment der Koronargefäße sollte möglichst in zwei aufeinander senkrecht stehenden Projektionen überlagerungsfrei und unverkürzt dargestellt werden. Insbesondere sind Überlagerungen durch die Wirbelsäule und das Zwerchfell möglichst zu vermeiden. Für die Darstellung der linken Koronararterie sind in der Regel mindestens fünf, für die der rechten Koronararterie mindestens zwei Projektionen erforderlich. Ein standardmäßiger Untersuchungsablauf ist zu

empfehlen, Abweichungen in Abhängigkeit von der Anatomie sind im Einzelfall erforderlich.

Die Linksherzkatheteruntersuchung kann über die rechte/linke Arteria femoralis, die rechte/linke Arteria radialis oder die rechte/linke Arteria brachialis durchgeführt werden. Als Punktionstechnik wird in der Regel die sogenannte modifizierte „Seldingertechnik“ angewendet. Die Arterie wird ohne Durchstechen der Gefäßhinterwand punktiert. Über die Punktionsnadel wird ein dünner Draht in die Arterie eingeführt über den dann eine Schleuse vorgeschoben wird. Über diese Schleuse wird zunächst ein Führungsdraht über die Aorta bis vor die Koronararterie, gefolgt von einem diagnostischen Katheter, vorgeführt. Die Schleuse ermöglicht ein atraumatisches und unblutiges Einführen und Wechseln der Katheter.

Der femorale Zugang wird von den meisten Untersuchern bevorzugt, insbesondere bei größeren Katheterdurchmessern (>6 French) oder zur Interventionen (61).

Die Darstellung des Lumens der epikardialen Arterien ist in der Regel zur Abschätzung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen klinisch ausreichend- in Verbindung mit anderen klinischen Parametern.

Die Gefäßwand und damit das tatsächliche Ausmaß der atherosklerotischen Wandverdickung (Plaquelast) sowie die Qualität von Plaques (z. B. Vulnerabilität) können durch die Koronarangiographie nicht ausreichend beurteilt werden (62).

1.3.1 Angiographische Beurteilung des Stenosegrades

Die koronare Herzerkrankung ist eine das gesamte Koronarsystem umfassende Erkrankung der Gefäßwand mit häufig fokal betonter Manifestation.

Bei der visuellen Beurteilung eines Koronarangiogramms wird der Stenosierungsgrad (Diameterstenose) im Verhältnis zu einem gesunden Referenzsegment in folgende semiquantitative Schweregrade eingeteilt:

- <25% Wandunregelmäßigkeiten
- 25–49% geringgradige Stenose
- 50–74% mittelgradige Stenose
- 75–89% hochgradige Stenose
- >90% höchstgradige Stenose
- 99% subtotaler (funktioneller) Verschluss
- 100% kompletter Verschluss (63)

Bei wissenschaftlichen Untersuchungen- wie auch in unserer Arbeit- wird zur genauen Vermessung der Diameter in den Koronararterien die quantitative Koronarangiographie (QCA) verwendet (s. Methoden).

Die Beurteilung des Stenosegrades der linken Hauptstammarterie ist angiographisch häufig besonders schwierig.

Drei anatomische Besonderheiten erschweren die Beurteilung des linken Hauptstammes:

- Durch den Rückfluss des Kontrastmittels in den Bulbus Aortae kann das Ostium überschattet werden
- Bei einem besonders kurzen Hauptstamm ist oft kein vergleichendes Referenzsegment vorhanden
- Die distale linke Hauptstammarterie kann durch das Kontrastmittel in der Bifurkation oder Trifurkation überdeckt werden (41)
- Aufgrund der Tatsache, dass der Hauptstamm der am weitesten proximal gelegene Abschnitt der linken Herzkranzarterie ist, ist eine unverkürzte angiographische Darstellung häufig schwierig

1.3.2 Komplikationen

Das Gesamtmortalitätsrisiko der Koronarangiographie liegt in großen Zentren bei ca. 0,05%. Das Vorliegen einer Hauptstammstenose erhöht das prozedurale

Risiko bei der Koronarangiographie- auch bei der IVUS-Untersuchung- um den Faktor zehn auf eine Mortalitätsrate von 0,55%.

Das Vorliegen einer Hauptstammstenose stellt einen Risikoparameter dar, der wesentlich höher einzustufen ist als das Vorhandensein irgendeines anderen Parameters wie z. B. einer erniedrigten Ejektionsfraktion <30%, welche das Risiko auf 0,30% erhöht (45).

1.4 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Bei der intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS) wird ein miniaturisierter Ultraschallkopf über einen Führungsdraht entsprechend dem Vorgehen bei einer Koronarintervention in das Gefäßlumen vorgeführt.

Über einen manuellen oder mechanischen Rückzug ist es möglich ein exaktes Querschnittsbild des Gefäßes in einer 360° Darstellung online zu erfassen.

Der IVUS liefert nicht nur eine präzise Darstellung des Gefäßlumens, sondern auch der Gefäßwand (EEM) und erlaubt daher eine genaue Erfassung der arteriosklerotischen Veränderungen des Gefäßes (64- 66).

Darüber hinaus liefert die IVUS Untersuchung auch wesentliche Informationen zur Steuerung verschiedener interventioneller Therapieverfahren.

So konnte die Indikation und Technik der percutanen Koronarintervention (PCI) durch IVUS zum Teil entscheidend verändert bzw. verbessert werden, was zu einem bessern Behandlungserfolg und zu einer geringeren Restenoserate geführt hat (67).

Ein IVUS Katheter hat einen Durchmesser von ca. 1 mm (0,87 - 1,11 mm, 2,6 bis 3,5 French) und kann über einen 6 Fr. Führungskatheter in die Koronararterie vorgeführt werden. Die Ultraschalfrequenzen liegen, je nach Katheter zwischen 20 bis 45 MHz; sie erzeugen 360° Querschnittsbilder des Gefäßes in einer Bildfrequenz von ca. 30 Bildern pro Sekunde. Bei 30 MHz beträgt die Wellenlänge 50 µm; dadurch wird eine axiale Auflösung von ca. 150 µm ermöglicht. Bei 20 bis 40 MHz beträgt die Auflösung axial ca. 80 µm und lateral 200 bis 250 µm.

Neuere Systeme haben eine axiale Auflösung von ca. 50 bis 250 μm (68).

Man unterscheidet mechanische Systeme und das elektronische, phased array Systeme.

1.4.1 Mechanisches System

Ein einzelner Transducer rotiert angetrieben durch einen integrierten Draht in der Spitze des Katheters mit ca. 1800 Umdrehungen pro Minute und sendet dabei seinen Schallstrahl rechtwinklig zum Katheter in das Gefäß aus.

Jeweils im Abstand von einem Winkelgrad sendet und empfängt der Transducer die Ultraschallsignale.

Die Zeitverzögerung und die Amplitude dieser Impulse erzeugen 256 individuelle radiale Scans für jedes Bild; es entstehen ca. 30 Bilder pro Sekunde.

Mechanische Transducer benötigen eine regelmäßige Spülung mit Kochsalz, da auch sehr kleine Luftblasen die Bildqualität, durch Absorption der Ultraschallsignale, zum Teil deutlich vermindern.

Die im Computer erzeugten Bilder werden digital aufgenommen und gespeichert.

1.4.2 Elektronisches System

Elektronische Systeme benötigen keine beweglichen Teile, da hier 64 Transducer kreisförmig um die Katheterspitze angeordnet sind. Diese können einzeln angesteuert werden, so dass eine Gruppe Schallstrahlen aussendet, während eine andere Gruppe gleichzeitig das Echo empfängt. Aus den Einzelinformationen errechnet der Computer des Ultraschallgerätes das Gesamtbild, verschiedene Tiefen können somit scharf abgebildet werden.

Das elektronische System erfordert keine Spülung der Katheterspitze.

Der Katheter ist aufgrund des fehlenden Drahtes flexibler und in gekurvten Gefäßarealen besser steuerbar. Neuere Systeme können auch gleichzeitig entweder das Lumen zur besseren Identifizierung farblich markieren oder die

Plaquetformationen in einem Verfahren der „virtuellen Histologie“ genauer charakterisieren.

Die im Computer erzeugten Bilder werden digital aufgenommen und gespeichert (67, 68).

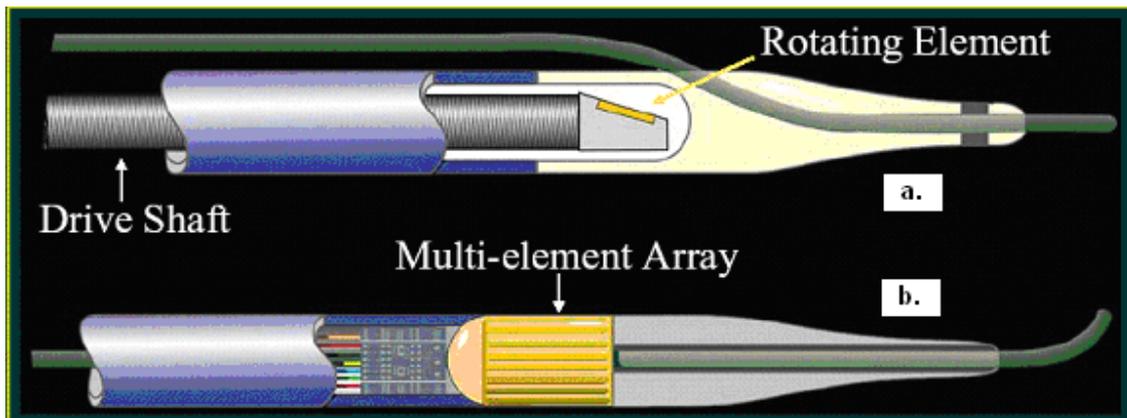


Abbildung 2: a. Mechanisches System (Mechanical (rotating transducer) und
b. Elektronisches System (Phased Array)

Rotating Element= rotierender Ultraschallkristall; Drive Shaft = Draht der den Ultraschallkristall rotiert; Multi- element Array= kreisförmige Anordnung von 64 Ultraschallkristallen

Aus IVUS Imaging: Core Concepts and Clinical Trials, Gary S. Mintz, MD, Cardiovascular Research Foundation, New York, NY

1.4.3 Aufbau der Gefäßwand im IVUS

Die Korrelation zwischen IVUS Befunden und histopathologischen post mortem Untersuchungen ist ausgezeichnet (17,66,69,70).

Die normale Gefäßwand ist von innen nach außen auch sonographisch in folgende Schichten zu unterteilen:

- Intima- echoreiche innen- liegende Schicht
- Media- dünne echoarme muskuläre Schicht
- Adventitia- echoreiche Schicht

Intima und Media werden histologisch von der Membrana elastica interna, Media und Adventitia von der Membrana elastica externa getrennt.

Im Ultraschall ist die Membrana elastica interna nicht darstellbar.

Zwischen Media und Adventitia befindet sich die Membrana elastica externa, welche sonographisch den Gefäßabschluß nach außen darstellt, s. Abb. 1, S. 8.

Die gute Differenzierbarkeit der verschiedenen Gefäßschichten beruht auf der wechselnden Zusammensetzung dieser Schichten insbesondere auch auf dem unterschiedlichen Kollagengehalt (71).

Das Ultraschallbild ist nicht in der Lage die allerfrühesten artherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand zu erfassen; erst mit fortschreitendem Verlauf der Erkrankung werden die ersten Veränderungen sichtbar, im Wesentlichen betreffen diese die Intima (72). Aus diesem Grund ist die Dreischichtigkeit im Ultraschall in der Regel nur im Erwachsenenalter darstellbar.

Lange bevor angiographische Lumenveränderungen bzw. Lumeneinengungen auftreten lassen sich Frühformen der Artherosklerose durch intravaskulären Ultraschall erkennen (73,74).

Man teilt die artherosklerotischen Veränderungen im Ultraschall in drei Gruppen auf, s. Abb. 3:

1. Soft-plaque (a.)- Läsionen mit niedriger Echogenität: zellreiches fibromuskuläres Gewebe oder sehr lipidhaltiges Gewebe.
2. Fibrous/mixed-plaque (b.)- Läsionen mit einer Echogenität gleich oder höher als die der Adventitia: dichtes fibröses Gewebe.
3. Calcified-plaque (c.)- kalzifizierte Läsionen mit ausgeprägt hellem Echosignal, verbunden mit einer Schallauslöschung nach distal

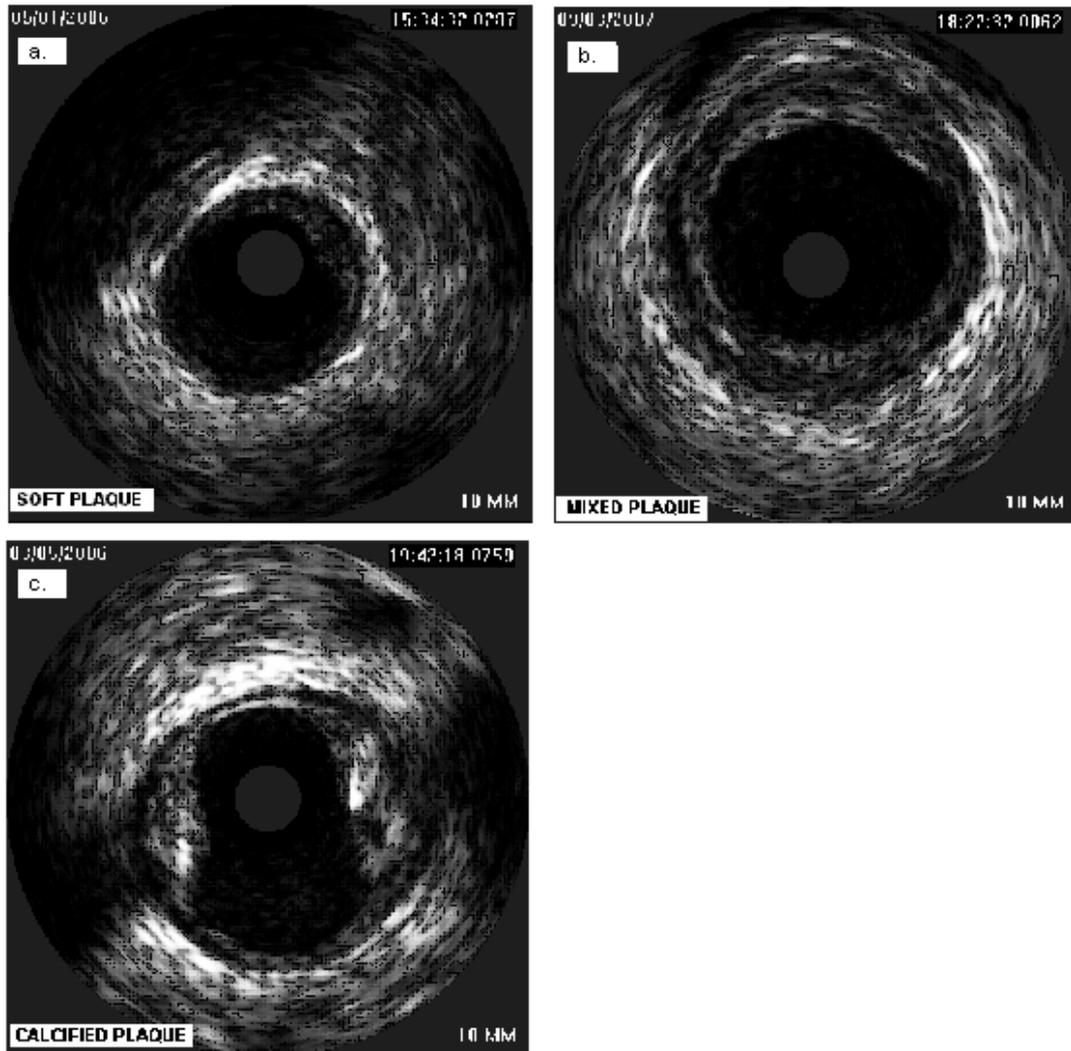


Abbildung 3: Darstellung der Plaquemorphologie im IVUS

Von den homogenen Plaques, die zu mehr als 80% aus einer Komponente bestehen, werden Plaques mit gemischtem Aufbau (mixed Plaques) (b.) unterschieden (75). Klazifizierte Plaques zeigen eine echoreiche Reflektion mit nachfolgender, ganzer oder teilweiser Schallauslöschung. Beim Vorliegen von Kalzifizierungen wird zwischen einzelnen oder mehreren „Spots“ differenziert. Diese „Spots“ können entweder als fleckförmige, lokalisierte Kalkansammlungen von weniger als 10 Winkelgraden oder als ausgedehntere Kalzifizierungen mit einer Ausdehnung von mehr als 10 Winkelgraden auftreten.

Wenn die Verkalkungen mehr als 90 Winkelgrade ausmachen ist durch Schallauslöschung eine Bestimmung der Media sowie der Gefäßgröße in der Regel nicht ausreichend sicher.

1.4.4 Remodeling

Als arterielles Remodeling beschreibt man die Veränderungen der Gefäßgröße, gemessen an der Fläche der Membrana elastica externa (EEM) während der Entwicklung einer Arteriosklerose.

Glagow zeigte als Erster eine positive Korrelation zwischen Atheromfläche und Gefäßgröße in einer post mortem Studie.

Bei Stenosen < 40% wuchs die Gesamtfläche des Gefäßes an und „kompensierte“ die Plaquebildung, so dass letztlich eine Vergrößerung des Lumens resultierte. Bei höhergradigen Stenosen zeigte sich dieses Remodeling weniger ausgeprägt; das Gesamtlumen verkleinerte sich bei zunehmendem Plaquewachstum (76).

Aus dieser Beobachtung wurde die Hypothese abgeleitet, dass das Remodeling einen kompensatorischen Mechanismus darstellt um die Lumengröße des Gefäßes möglichst lange zu erhalten.

Da IVUS sowohl die Querschnittsfläche des Lumens wie auch die Plaquekomposition und zusätzlich auch die EEM darstellen kann, ist IVUS im Unterschied zur Angiographie in der Lage das arterielle Remodeling darzustellen.

So zeigen Ultraschallstudien auch eine gute Korrelation zwischen EEM und Plaquefläche und bestätigen die „Kompensierung“ im frühen Stadium der Arteriosklerose (77,78).

Obwohl der Pathomechanismus des Remodeling nicht im Detail aufgeklärt ist, stellt es einen Grund dar warum der Schweregrad der Arteriosklerose durch die Angiographie deutlich unterschätzt werden kann.

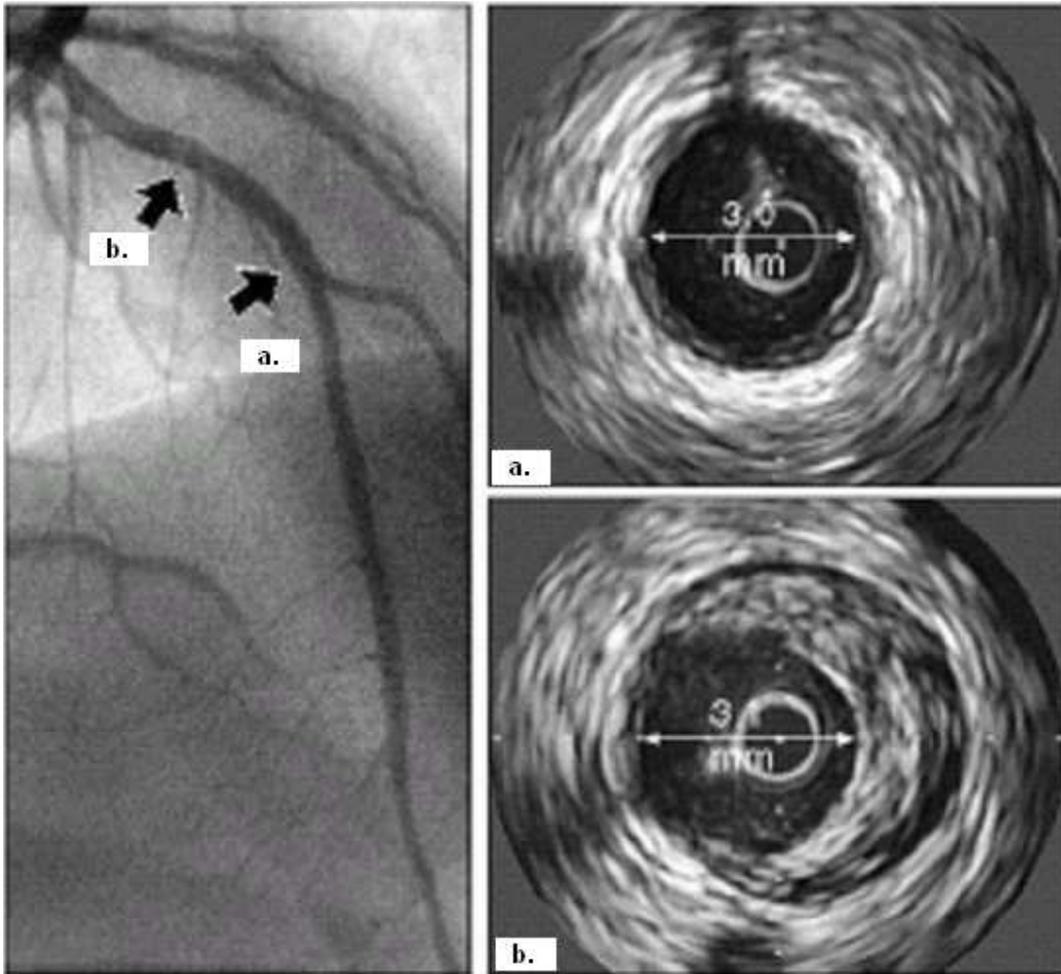


Abbildung 4: Beispiel für koronararterielles Remodeling

Links: Das Koronarangiogramm erscheint unauffällig, in der IVUS Darstellung zeigen sich an zwei Stellen (a. und b.) arteriosklerotische Veränderungen. In der distalen Läsion a. lässt sich nur geringer zirkulärer Plaque nachweisen. b. zeigt sich ein ausgedehntes Atherom (10-17h). Aufgrund des koronararteriellen Remodelings (einer Ausdehnung des Gesamtgefäßes), stellt sich das Lumen beider Läsionen in der Angiographie gleich groß dar. Die Angiographie ist nicht in der Lage die deutlichen atherosklerotischen Veränderungen darzustellen.

Aus Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001,103:604-16

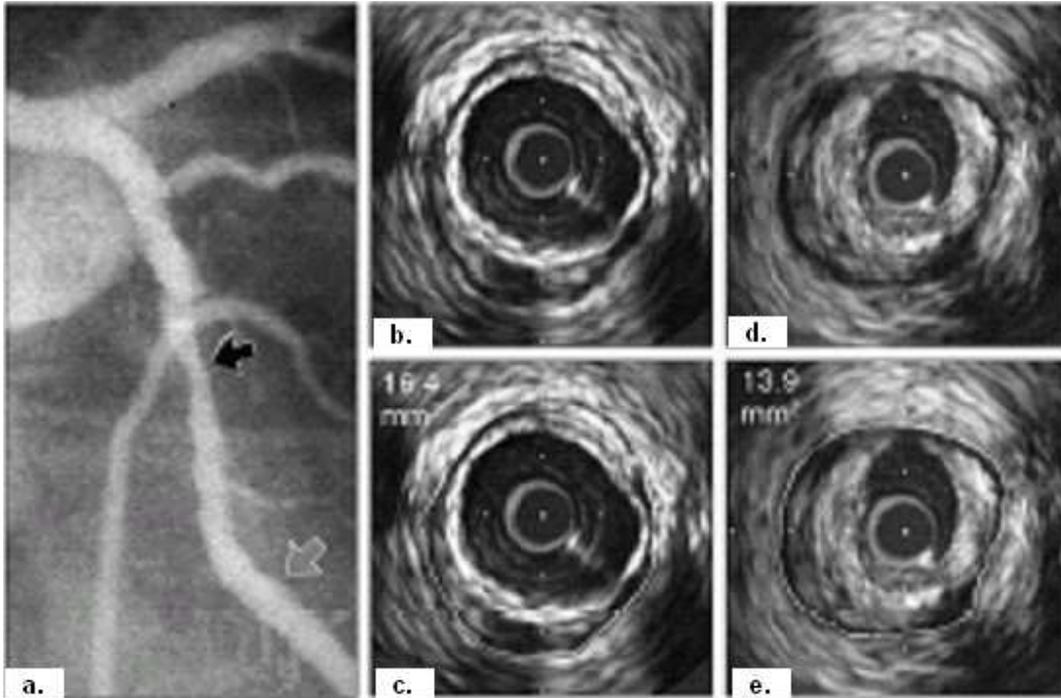


Abbildung 5: Beispiel einer Stenose mit negativem koronararteriellen Remodeling. Ein distales Referenzsegment (grauer Pfeil) zeigt in der IVUS Darstellung eine Gefäßfläche (EEM) von 16,4 mm² (b. und c.). In der Stenose (schwarzer Pfeil) zeigt sich eine Gefäßfläche von 13,9 mm² (d. und e.), somit ein negatives Remodeling, eine Verkleinerung der Gesamtgefäßfläche.

Aus Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001,103:604-16

1.4.5 Komplikationen der IVUS-Untersuchung

Da der IVUS im Rahmen der Koronarangiographie bzw. Angioplastie durchgeführt wird können prinzipiell Komplikationen beider Verfahren auch beim Einsatz des IVUS auftreten.

Mögliche Komplikationen sind: Dissektionen, akute Gefäßverschlüsse, Koronarspasmen, Koronarembolien, Gefäßperforationen, Gefäßrupturen sowie Komplikationen der peripheren Zugangswege.

Im Vergleich zu Studien in den Anfängen des IVUS konnte die Weiterentwicklung der Ultraschallkathetertechnik, vor allem deren Miniaturisierung, die Rate

signifikanter Komplikationen deutlich reduzieren. Sie liegt heute nur unwesentlich höher als bei der zu Grunde liegenden Intervention oder diagnostischen Untersuchung (79,80).

1.4.5 Nutzen der IVUS-Untersuchung

Die Erkennung von exzentrischen Plaques ist angiographisch nur sehr schwer oder gar nicht möglich, da in der Angiographie nur das Lumen dargestellt werden kann. Demgegenüber zeigt IVUS wichtige morphologische Informationen über die Plaque- und Gefäßmorphologie. So haben verschiedene Studien eine „gute“ Korrelation von IVUS Befunden mit der Koronar Anatomie und der Koronarhistologie ergeben (81-84).

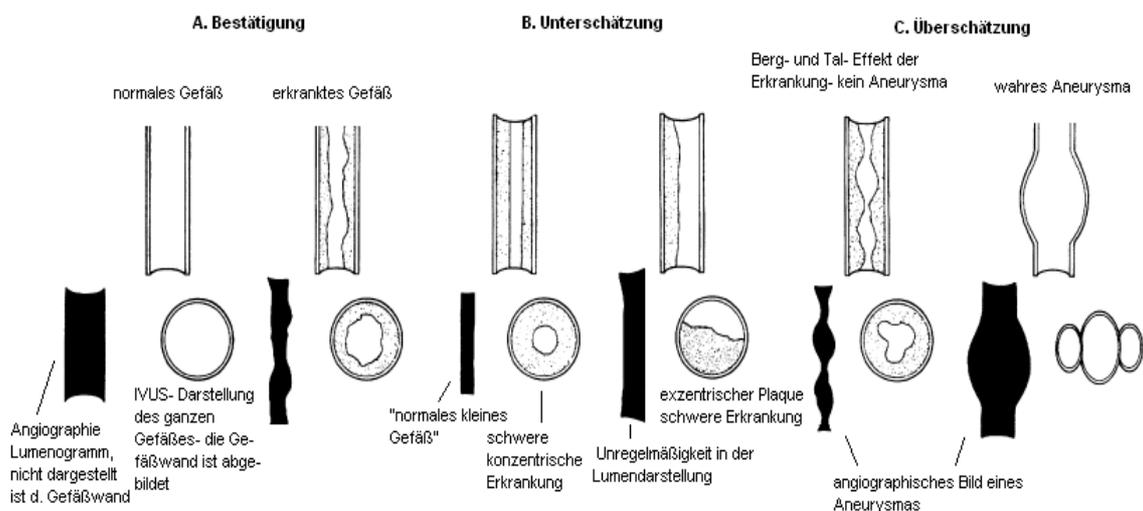


Abbildung 6: Schematische Darstellung des diagnostischen und therapeutischen Einsatzes von IVUS im Vergleich zur angiographischen Beurteilung.

IVUS kann die angiographische Unterschätzung und Überschätzung einer Koronarstenose korrigieren.

Aus Waller, Circulation Vol 85, No 6 June 1992

Methoden

2.1 Patienten und Methoden

In der Zeit von Juli 1998 bis September 2008 wurden in der kardiologischen Klinik des Universitären Herzzentrums Hamburg (UHZ), Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, konsekutiv alle Patienten mit einer angiographischen Diameterstenose des linken Hauptstammes von $50\% \pm 20\%$ einer zusätzlichen IVUS- Untersuchung unterzogen.

Die Indikation zur Koronarangiographie aller Patienten war Angina pectoris CCS-Klasse II-III und/ oder ein positiver objektiver Ischämienachweis.

Alle Patienten mit einer angiographisch signifikanten Hauptstammstenose (Diameterstenose $> 70\%$) fielen nicht in das untersuchte Kollektiv und wurden entweder einer Bypassoperation oder einer percutanen transluminalen Intervention (PCI) des Hauptstammes zugeführt (OP/ Interventions- Gruppe).

Die Patienten mit einer angiographisch nicht signifikanten Hauptstammstenose (Diameterstenose $< 30\%$) wurden konservativ behandelt und fielen ebenfalls nicht in das Studienkollektiv (konservative Gruppe), es sei denn ein anderes Gefäß war signifikant stenosiert, was zu einer Operation oder PCI- Behandlung dieses Gefäßes führte.

Nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, bei denen

- die quantitative Auswertung des IVUS, aufgrund schwerer Kalzifikation nicht möglich war,
- der IVUS Katheter während des Rückzuges nicht koaxial in der linken Hauptstammarterie platziert werden konnte, was zu einer deutlichen Überschätzung der Lumina führte,
- zuvor eine Hauptstammintervention durchgeführt wurde,
- die IVUS Untersuchung aufgrund technischer Probleme oder in Mangel eines IVUS- Untersuchers nicht möglich war.

Insgesamt wurden 152 Patienten (114 männlich, 38 weiblich) im Alter von 40 bis 88 Jahren (64 ± 9 Jahre) mit 159 Läsionen in die Studie eingeschlossen.

- 58% hatten eine arterielle Hypertonie
- 52% hatten eine Hypercholesterinämie
- 15% waren Raucher
- 12% waren Diabetiker
- 2% hatten positive Familienanamnese in Bezug auf die KHK

2.2 Intravaskulärer Ultraschall

2.2.1 IVUS-Systeme

Die Untersuchungen wurden mit folgenden, kommerziell erhältlichen, Systemen durchgeführt:

Mechanisches System

Das mechanische System verwendet ein über eine Welle betriebenes Ultraschallkathetersystem und einen 3,5 Fr. (1,16 mm) IVUS Katheter mit einer Ultraschallfrequenz von 20- 30 MHz (Boston Scientific Inc., Watertown, Ma, USA). Dieses Katheter System wurde mit verschiedenen IVUS Geräten betrieben (Hewlett Packard, Andover, MA, USA oder CVIS, InterTherapy Inc., San Jose, CA, USA).

Elektronisches System

Das elektronische System verwendet ein elektronisches phased array monorail System ohne mechanische Antriebseinheit mit einem 3,5 Fr.(1,16 mm) oder 2,9 Fr. (0,96 mm) IVUS Katheter und einer Ultraschallfrequenz von 20 MHz (Gerät und Katheter Volcano Inc., Rancho Cordova, CA, USA).

2.2.2 Durchführung

Beide IVUS- Kathetersysteme wurden in herkömmlicher Weise über einen 0,014 Inch Führungsdraht über einen 6 Fr Führungskatheter bis distal des Hauptstammes in den Ramus interventricularis anterior oder in die Arteria circumflexa vorgeführt. Vor der Untersuchung wurden 5.000 IE Liquemin systemisch und 0,4 mg Nitroglyzerin intracoronar injiziert. Bei Patienten mit einer Ostiumstenose des linken Hauptstammes wurde der Führungskatheter nicht über die Ostiumstenose vorgeführt sondern unmittelbar davor in der Aorta platziert.

Die IVUS- Untersuchung erfolgte mittels langsamen manuellen oder automatischen Rückzug mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/sec. oder 1 mm/sec. Alle Bilder wurden entweder auf SVHS Videotape (Panasonic AG 7350, Osaka, Japan) aufgezeichnet oder später direkt digital gespeichert.

Die Videodaten wurden digitalisiert und zusammen mit den schon vorhandenen digitalen Daten „offline“ analysiert.

2.2.3 Qualitative und quantitative IVUS-Analyse

Die Validierung der normalen Koronaranatomie, die Erfassung der Zusammensetzung von Plaques und die Messung der EEM, der Querschnittsfläche und des Lumens sind ausführlich beschrieben (69, 85-88).

Die Kalibrierung wurde durch die jeweilige Größe des IVUS- Katheters festgelegt.

In der Stenose wurde der maximale und minimale Lumendurchmesser (Max LD, MLD) in mm gemessen. Die freie Lumenfläche (Lumen Area -LA) um den Katheter wurde planimetriert.

Die Gefäßfläche (Vessel Area- VA) wurde an der EEM, der äußeren Begrenzung der Media bestimmt. Aus der Differenz von Gefäß und Lumenfläche errechnet sich die Plaquefläche (Plaque Area- PA), welche anatomisch korrekt Plaque plus Mediafläche heißen müsste.

Mit dem Computersystem (Tape Measure version 3.0.0; MIA 4.0 software, Indec Systems, Mountain View, CA, USA) wurden die Stenosesegmente und die Referenzsegmente quantitativ planimetriert und vermessen.

Bestimmt wurden:

- Elastica externa Membran (EEM)- Cross sectional Area (CSA) in Quadratmillimetern
- Lumen CSA in Quadratmillimetern (LA)
- maximaler und minimaler Lumendurchmesser (MaxLD, MLD) in Millimetern
- Plaque und Media CSA in Quadratmillimetern (entspricht der EEM Querschnittsfläche minus Lumenquerschnittsfläche)

Die Flächenstenose in Prozent wurde wie folgt bestimmt:

$$\frac{(\text{mittleres Referenzlumen CSA} - \text{kleinstes Läsionslumen CSA}) \times 100}{\text{Mittleres Referenzlumen CSA}}$$

Wenn der artherosklerotische Plaque den Katheter ganz umschloss wurde das Lumen der Querschnittsfläche des Katheters gleichgesetzt.

Als Maß für die Plaqueausdehnung wurde Plaque- und Mediafläche bestimmt (11).

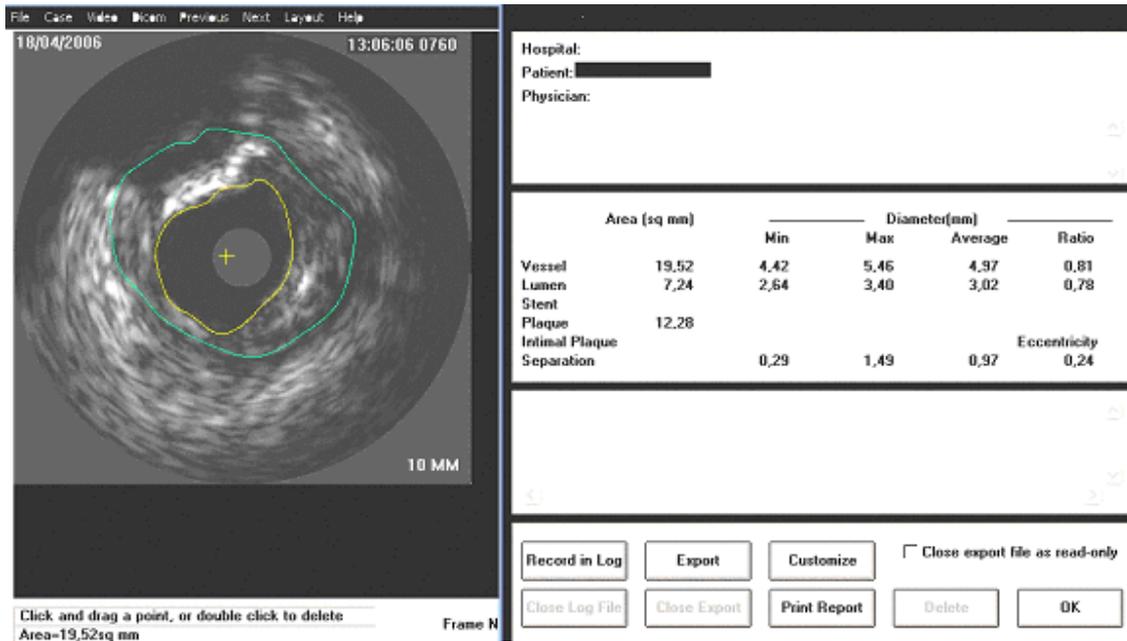


Abbildung 7: Beispiel für eine Messung der IVUS Diameter mit MIA (medical assistant imaging) Software

Beim Vorliegen von kalzifizierten Plaques mit echoreicher Reflexion und nachfolgender Schallauslöschung wurde zwischen einzelnen oder mehreren Spots differenziert.

Diese „Spots“ können entweder als fleckförmige lokalisierte Kalkansammlungen von weniger als 10 Winkelgrad oder als ausgedehnte Kalzifizierungen mit einer Ausdehnung von mehr als 10 Winkelgrad auftreten.

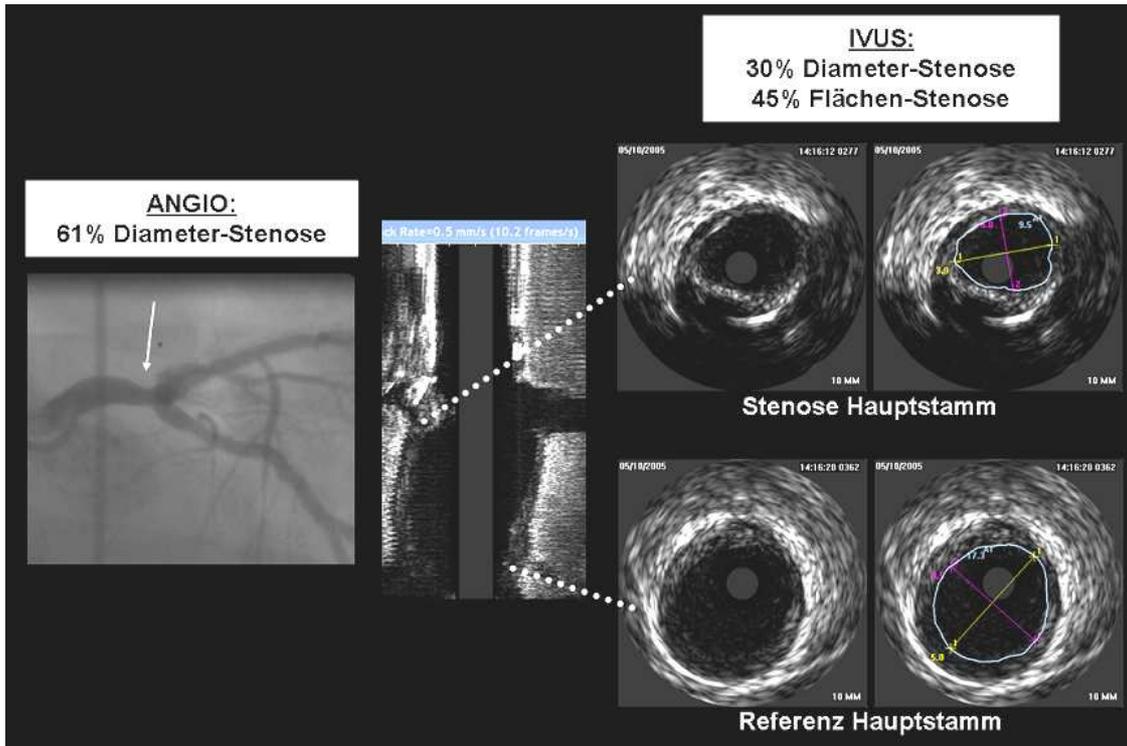


Abbildung 8: Durchmesserstenose des Hauptstammes in der Angiographie im Vergleich zur Darstellung der Stenose und des Hauptstammreferenzsegments im IVUS. Die IVUS-Messung weicht signifikant von der angiographischen Messung ab

2.3 Koronarangiographie

Die Koronarangiographien wurden an einer monoplanen Katheteranlage (Allura Xper FD 20, Fa. Philips, Niederlande) durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Lopamidol (Solutrast 370 tm, BraccoByk Gulden, Konstanz, Deutschland) benutzt.

Durchführung

Für die Koronarangiographie erfolgte der Zugang in der Regel über die rechte Arteria femoralis über eine 6 French Schleuse.

Die Patienten erhielten vor der Untersuchung 5000 I.E. Heparin, sowie 0,4 mg Nitroglyzerin intracoronar.

Die angiographische Beurteilung des linken Hauptstammes erfolgte aus mindestens zwei rechtwinklig aufeinander stehenden Ebenen.

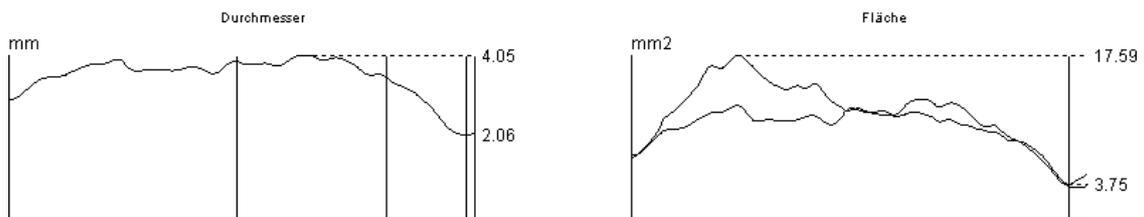
Alle Angiographien wurden aufgezeichnet und durch einen unabhängigen Untersucher nachträglich quantitativ analysiert (Awos™, VA41A, Fa. Siemens, Erlangen).

2.3.1 Auswertung der quantitativen Koronarangiographie

Die enddiastolischen Standbilder von rechtwinklig angeordneten Projektionen wurden bestimmt und ausgewertet.

Nach halbautomatischer Festlegung der Mittellinie im Gefäßverlauf (pathline) erfolgt die automatische Konturerkennung der Lumenbegrenzung durch entsprechende Algorithmen (Awos™, VA41A, Fa. Siemens, Erlangen).

Das System wird mit dem kontrastmittelgefüllten Koronarangiographiekatheter geeicht; an der kleinsten Stelle der Stenose und an der weitesten Stelle des Referenzsegmentes wurden nach der Kalibrierung im Standbild derselben Projektion- die Querdurchmesser in mm gemessen und so die prozentuale Diameterstenose errechnet (89).



Analyse der anwenderdefinierten Obstruktion

MLD	: 2.06 mm
% Durchmesser der Stenose	: 47 %
Referenzdurchmesser	: 3.87 mm
Position des Referenzdurchmessers	: 9.11 mm
Länge des stenotischen Abschnitts	: 3.07 mm
Position der proximal Grenze	: 14.19 mm
MLA densitometrisch	: 4.26 mm ²
MLA kreisförmig	: 3.34 mm ²
% Fläche der Stenose densitometrisch	: 64 %
% Fläche der Stenose kreisförmig	: 72 %
Referenzfläche	: 11.75 mm ²

Abbildung 9: Beispiel für eine quantitative Messung der Angiographie mit Awos™, VA41A, Fa. Siemens, Erlangen

Die angiographischen Bilder wurden von einem unabhängigen, erfahrenen Kardiologen ausgewertet.

Lag diese Einschätzung im Bereich einer $50\% \pm 20\%$ Diameterstenose wurde der Patient einer IVUS Untersuchung zugeführt.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mittels einer explorativen Datenanalyse durchgeführt. Alle Tests erfolgten zweiseitig nach nichtparametrischen Verfahren. Ein p- Wert $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Bei der Darstellung qualitativer Daten wurde die relative Häufigkeit berechnet.

Quantitative Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern sie annähernd normalverteilt waren, sonst als Median \pm Range.

Zur Messung linearer Beziehungen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen zwei Parametern verwendet.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (16.0) für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A) verwendet.

Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

In der untersuchten Patientengruppe von insgesamt 152 Patienten lag das Durchschnittsalter bei 64 ± 9 Jahren (40- 88 Jahre).

	N	Minimum	Maximum	Mittel	Std. Abweichung
Alter	152	40	88	63,91	9,299

Tabelle 1: Alter

Insgesamt wurden 114 Männer (75%) und 38 Frauen (25%).

	N	Prozent	Gesamt Prozent
männlich	114	75,0	75,0
weiblich	38	25,0	100,0
total	152	100	

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

Es bestanden folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- 58% hatten eine arterielle Hypertonie,
- 53% hatten eine Hypercholesterinämie,
- 15% waren Raucher,
- 12% waren Diabetiker und
- 2% hatten positive Familienanamnese in Bezug auf die KHK

Eine Mehrgefäßerkrankung (3-KHK) lag bei 44 (28,9%) der Patienten vor.

Eine 2-Gefäßerkrankung lag bei 75 (49,3%) der Patienten vor, eine 1-Gefäßerkrankung bei 10 (6,6%) der Patienten.

Bei 23 (15,1%) Patienten waren koronarangiographisch keine arteriosklerotischen Veränderungen nachweisbar.

Bei den 152 Patienten lagen insgesamt 159 Stenosen vor, bei sieben Patienten lag sowohl eine proximale als auch eine distale Stenose es Hauptstammes vor (nur die höhergradige Stenose wurde berücksichtigt).

51,6 % der Stenosen lagen proximal, 3,8 % mittleren und 44,7 % im distalen Segment der linken Hauptstammarterie

	N	Prozent	Gesamt Prozent
Proximal	82	51,6	51,6
Distal	71	44,7	96,2
Mittig	6	3,8	100,0
Total	159	100,0	

Tabelle 3: Häufigkeit der Lokalisation einer Stenose

Positives Remodeling zeigte sich bei 14,5 %, negatives Remodeling bei 40,9% der Segmente. Und kein Remodeling zeigte sich bei 44,7%.

	N	Prozent
Positiv	23	14,5%
Negativ	65	40,9%
Kein Remodeling	71	44,6%
Total	159	100,0

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung Remodeling

Die Hauptstammlänge (IVUS) betrug im Mittel 13,2 mm \pm 5,3 mm.

3.2 Angiographische Ergebnisse

Die angiographischen Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Der angiographische Diameterstenosegrad betrug $37\% \pm 12\%$. Der MLD in der Stenose lag bei $2,50 \text{ mm} \pm 0,66 \text{ mm}$. Die kalkulierte MLA (minimale Lumenfläche) lag bei $5,22 \text{ mm}^2 \pm 3,09 \text{ mm}^2$.

Der mittlere Diameter im angrenzenden Referenzsegment lag bei $3,96 \text{ mm} \pm 0,90 \text{ mm}$. Die Lumenfläche des Referenzsegmentes betrug $12,94 \text{ mm}^2 \pm 5,96 \text{ mm}^2$.

Diameterstenose (%)	37 ± 12
MLD (mm)	$2,50 \pm 0,66$
MLA kalkuliert (mm ²)	$5,22 \pm 3,09$
Diameter Referenz (mm)	$3,96 \pm 0,90$
Lumenfläche Referenz (mm ²)	$12,94 \pm 5,96$

Tabelle 5: Angiographie-Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung)

3.3 Ergebnisse des intravaskulären Ultraschalls

Die Ergebnisse des IVUS sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Bei allen zuvor angiographierten Patienten ($n= 152$) mit einer Hauptstammstenose $50\% \pm 20\%$ konnte eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

Der mittlere Stenosegrad der Diameterstenose des Intravaskulären Ultraschalls betrug $24\% \pm 20\%$.

Der MLD in der Stenose lag bei $2,71 \text{ mm} \pm 0,72 \text{ mm}$. Die prozentuale Flächenstenose betrug im Mittel $31\% \pm 31\%$. Die MLA lag bei $8,95 \text{ mm}^2 \pm 4,47 \text{ mm}^2$.

Der mittlere Lumendiameter des Referenzsegmentes betrug $3,60 \text{ mm} \pm 0,69 \text{ mm}$. Die Lumenfläche des Referenzsegmentes betrug $22,97 \text{ mm}^2 \pm 6,52 \text{ mm}^2$.

Diameterstenose IVUS (%)	24 ± 20
MLD (mm)	2,71 ± 0,72
MLA Stenose (mm ²)	8,95 ± 4,47
Flächenstenose prozentual (%)	31 ± 31
Diameter Referenz (mm)	3,60 ± 0,69
Lumenfläche Referenz (mm ²)	22,97 ± 6,52

Tabelle 6: IVUS-Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung)

Kalzifizierungen (> 30%) fanden sich bei 58,5% der untersuchten Stenosen.

In 38,4% betrug das Ausmaß der Verkalkungen > 90% (0-90° 61%, 91°-180° 25%, 181°-270° 11 %, 271°-360° 3%).

Kalzifizierungen des Referenzsegments (> 30%) wurden bei 26,4% registriert.

In 7,7 % betrug das Ausmaß der Verkalkungen > 90% (0-90° 92%, 91°-180° 6%, 181°-270° 1 %, 271°-360° 1%).

Bei der intravaskulären Plaquecharakterisierung wurden 1,3% als soft, 45,3% als kalzifiziert und 53,5 % als gemischt (mixed) eingestuft.

	N	Prozent	Prozent Gesamt
Mixed	85	53,5	53,5
Calcified	72	45,3	98,7
Soft	2	1,3	100,0
Total	159	100,0	

Tabelle 7: Morphologie der Stenose im IVUS (mixed, calcified, soft)

3.4 Vergleich zwischen den Messungen in der Angiographie und im intravaskulären Ultraschall

Im Vergleich der angiographischen mit den IVUS Messungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied des minimalen Lumendiameters (MLD):

Betrag dieser in der Angiographie $2,50 \pm 0,66$ mm, so lag der entsprechende Wert beim IVUS bei $2,71 \pm 0,72$ mm ($p=0,004$).

Auch die Referenzdiameter unterschieden sich deutlich (Tabelle 8), in der Angiographie signifikant größer als in der intravaskulären Ultraschall Messung: angiographisch $3,96 \pm 0,90$ mm und im IVUS $3,60 \pm 0,69$ mm ($p= <0,001$).

Auch die Diameterstenose (Angio $37 \pm 12\%$ versus IVUS $24 \pm 20\%$ ($p=0,004$)) und die Flächenstenose (Angio $58 \pm 16\%$, IVUS $31 \pm 31\%$ ($p= 0,002$)) unterschieden sich signifikant.

Patienten n=152, Stenosen n=159	Angio	IVUS	p
Stenose minimaler Lumendiameter (MLD), (mm)	$2,50 \pm 0,66$	$2,71 \pm 0,72$	0,004
Referenz minimaler Lumendiameter (MLD), (mm)	$3,96 \pm 0,90$	$3,60 \pm 0,69$	<0,001
Stenose minimal Lumenfläche (MLA), (mm ²)	$5,22 \pm 3,09$	$8,95 \pm 4,47$	<0,001
Referenz minimale Lumenfläche (MLA), (mm ²)	$12,94 \pm 5,96$	$22,97 \pm 6,52$	<0,001
Stenose Elastica Externa Membran (EEM), (mm ²)		$22,0 \pm 7,0$	
Referenz Elastica Externa Membran (EEM), (mm ²)		$13,5 \pm 4,7$	
Diameterstenose (DS), (%)	37 ± 12	24 ± 20	0,004
Flächenstenose (AS), (%)	58 ± 16	31 ± 31	0,002

Tabelle 8: Vergleich der durch quantitative Angiographie (Angio) und durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) gemessenen Werte für die linke Hauptstammstenose mit entsprechendem Referenzsegment- Diameter und kalkulierte Flächenstenose

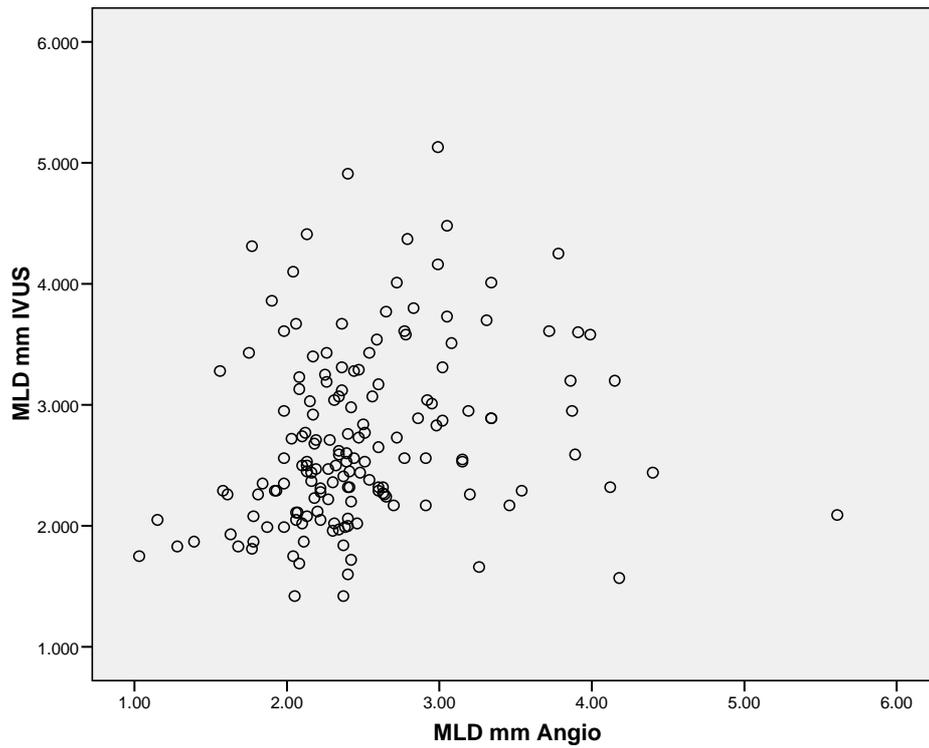


Abbildung 10: Vergleich der minimalen Lumendurchmesser (MLD) zwischen intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und Angiographie (Angio) zeigt eine schlechte Übereinstimmung ($p=0,004$)

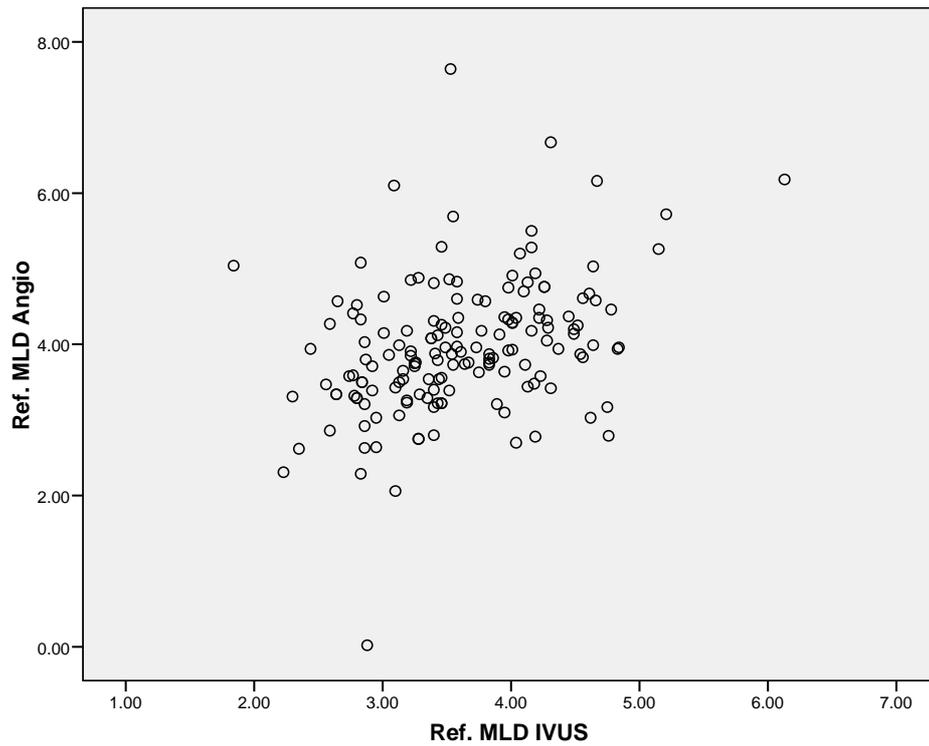


Abbildung 11: Vergleich der minimalen Lumendurchmesser (MLD) der Referenzsegmente zwischen intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und Angiographie (Angio) zeigt eine schlechte Übereinstimmung, ($p < 0,001$)

3.5 Änderung der Therapieoption

P<0,05		OP- Entscheidung nach DS %- IVUS		
		konservativ	Operation	Total
OP- Entscheidung nach DS %- Angio	konservativ	65 (42,7%)	3 (2%)	68 (44,7%)
	Operation	76 (50%)	8 (5,3%)	84 (55,3%)
Total		141 (92,7%)	11 (7,3%)	152 (100%)

Tabelle 9: Änderung der initial durch quantitative Angiographie resultierende Therapieoption (konservativ versus OP) nach der zusätzlich durchgeführten intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS)

Durch die angiographische Messung der Hauptstammstenose wurden zunächst 84 (55,3%) Patienten mit einer Diameterstenose von > 50% zur OP/Intervention vorgesehen. 68 (44,7%) Patienten mit einer angiographischen Diameterstenose < 50% waren zunächst für eine konservative Therapie vorgesehen.

Demgegenüber sollten nach IVUS Kriterien 141 (92,7%) Patienten konservativ behandelt werden.

Bei der Bestimmung der Diameterstenose (MLD) durch intravaskulären Ultraschall zeigten 11 Patienten (7,3%) eine Diameterstenose (MLD) von > 50%. Bei sechs dieser Patienten zeigte die IVUS Untersuchung einen höheren Stenosegrad als zuvor angiographisch bestimmt.

Diese Patienten wurden letztlich zur Intervention vorgeschlagen.

Bei den 84 Patienten (55,3%), die nach den angiographischen Kriterien für eine OP vorgesehen waren änderte sich bei 76 Patienten die Therapieempfehlung ebenfalls.

Bei diesen 76 Patienten (50%) wurde der Schweregrad der Hauptstammstenose in der Angiographie überschätzt, nach IVUS Kriterien wurde ein konservatives Procedere empfohlen. Nach IVUS Kriterien wurden nur acht dieser Patienten (5,3%) in die OP Gruppe eingeteilt.

Die quantitative Angiographie unterschätzte den Stenosegrad bei wenigen Patienten (2%), bei der Hälfte der Patienten wurde der Stenosegrad überschätzt (50%).

Insgesamt wechselten 79 Patienten (51,9%) nach der zusätzlich durchgeführten intravaskulären Ultraschall- Untersuchung die Ihnen auf Grund der Angiographie zugeordnete Behandlungsgruppe. Drei Patienten (2%) wechselten von der konservativen Gruppe in die OP- Gruppe. 76 Patienten (51,9%) wechselten von der OP-Gruppe in die konservative Gruppe.

Von den 68 Patienten, die nach den angiographischen Kriterien konservativ behandelt werden sollten, wurde nach der zusätzlichen IVUS Untersuchung drei Patienten zur Operation vorgesehen.

3.6 Komplikationen

Bei der intravaskulären Ultraschalluntersuchung traten keine schweren kardialen Zwischenfälle (Myokardinfarkt, Tod, Notfall- ACVB- Operation) auf.

Bei einem Patienten kam es zu einem Gefäßspasmus der LAD dieser war nach erneuter Gabe von Nitroglycerin i.c. vollständig reversibel.

Diskussion

In dieser „Single Center“ Studie mit insgesamt 152 konsekutiven Patienten mit unklarem Schweregrad der Hauptstammstenose konnte gezeigt werden:

1. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der angiographisch und der durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) gemessenen Diameterstenose.
2. Durch die zusätzliche IVUS- Untersuchung änderte sich die initial nach quantitativen Angiographiekriterien empfohlene Therapie für einen signifikanten Teil der Patienten.

4.1 Prognose der linken Hauptstammstenose

Die Einordnung des Schweregrades einer Hauptstammstenose hat neben anderen Faktoren (LV Funktion, Herzinsuffizienz, Ruhe- Angina, Ruhe- EKG Veränderungen, Kardiomegalie, gleichzeitig vorhandene Mehrgefäßerkrankung) eine entscheidende prognostische Bedeutung und bestimmt letztlich die Therapieempfehlung für diese Patienten (3,9,10,49).

Bei Patienten mit höhergradigen Hauptstammstenosen (>50% DS in der Angiographie) verbessert die Operation/Intervention die Langzeitprognose (5,6,9).

Conley konnte schon 1978 zeigen, dass Patienten, die mit einer angiographisch ermittelten Diameterstenose des linken Hauptstammes zwischen 50% und 70% eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur 66% hatten;

demgegenüber hatten Patienten mit einer höhergradigen Diameterstenose von mehr als 70% nur eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur 41% (3).

Die Coronary Artery Surgery Study (CASS) zeigte bei 1484 Patienten mit Hauptstammdiameterstenosen von mehr als 50%, eine kumulative 15 Jahre Überlebensrate von ca. 37% bei bypassoperierten Patienten gegenüber 27% für die Patienten mit ausschließlich medikamentöser Therapie.

Während in der medikamentösen Gruppe die mittlere Überlebenszeit nur 6,6 Jahre betrug, erreichten die bypassversorgten Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 13,3 Jahren ($p < 0,0001\%$). Bei einer Subgruppenanalyse der bypassoperierten Patienten zeigte sich allerdings, dass die mittlere Überlebensrate bei Patienten mit Hauptstammstenosen, die angiographisch weniger als 60% betrug, nicht verlängert war; ebenso wenig bei Patienten mit gut erhaltener linksventrikulärer Funktion (55).

In der Veterans Administration Cooperative Study konnte gezeigt werden, dass die meisten Todesfälle bei Patienten mit Hauptstammstenose, die medikamentös behandelt wurden, im ersten Jahr nach der Diagnosestellung auftraten (51).

In der European Cooperative Surgical Study zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Hauptstammstenose, die medikamentös behandelt wurden, von 82%; eingeschlossen waren überwiegend Patienten jünger als 65 Jahre mit gut erhaltener linksventrikulärer Funktion (50,90).

Bei Patienten mit mittelgradiger Hauptstammstenose ($50 \pm 20\%$ Durchmesserstenose) ist bisher noch nicht untersucht worden, von welcher Therapieentscheidung (Operation versus konservativ) die Patienten am besten profitieren (1-10).

4.2 Grenzen der quantitativen Koronarangiographie bei einer Stenose des linken Hauptstammes

Der Goldstandard für die Bestimmung des Schweregrades einer Stenose ist bisher die quantitative Koronarangiographie (QCA).

In den letzten zwei Dekaden zeigte sich allerdings in post mortem Studien, beim Vergleich von IVUS und Angiographie immer deutlicher, dass die Angiographie als Goldstandard bei der Bestimmung des Schweregrades einer Hauptstammstenose Einschränkungen aufweist (91).

Tuzcu und Nissen führten post mortem-Studien an 50 jungen Organspendern durch, die bei Verkehrsunfällen gestorben waren. Sie konnten durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen zeigen, dass bereits bei einem

mittleren Lebensalter von 31,5 Jahren 50% der Patienten ausgedehnte Plaques in den Koronarien aufwiesen, während die Angiogramme derselben Patienten in 74% Normalbefunde zeigten (92).

Hermiller konnte in einer IVUS- Untersuchung an Patienten mit als unauffällig beurteilten Koronarangiogrammen in 89% arteriosklerotische Plaques im Hauptstamm nachweisen. Weisen vier von den 27 im Angiogramm als unauffällig beurteilten Patienten hatten sogar eine Flächenstenose von mehr als 40% im Hauptstamm.

Diese Untersuchungsergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (24,26,27,29).

Diese Ergebnisse decken sich mit post mortem Studien, in denen nachgewiesen wurde, dass die Angiographie den Schweregrad einer Hauptstammstenose besonders in Gefäßen mit einer Flächeneinengung von 50 bis 75 % unterschätzt (12,13,91,93).

Verschiedene Gründe können für die Diskrepanz zwischen den angiographischen, den IVUS-Untersuchungen und den post mortem-Studien verantwortlich sein:

- Diffuse arteriosklerotische Veränderungen des gesamten Hauptstammes erschweren die Bestimmung der Diameterstenose, da sich ein normales Referenzsegment angiographisch nicht mit Sicherheit bestimmen lässt.
- Ein sehr kurzer Hauptstamm erschwert die Bestimmung des normalen Segmentes.
- Die kompensatorische Vergrößerung des Gefäßes (positives Remodeling) mit zunehmender Plaquelast, sowie die Verringerung der Gefäßgröße im stenotischen Segment (negatives Remodeling) erschwert die Einschätzung der Stenose (76).

- Die besonderen anatomischen Verhältnisse des Hauptstammes mit teilweise atypischen oder steilen Abgängen aus der Aorta erschweren aufgrund der geometrischen Besonderheiten die angiographische Bestimmung.

Diese Faktoren erschweren insbesondere die angiographische Einschätzung der Hauptstammstenose, da in anderen Gefäßabschnitten (RCA, LAD, Cfx) die Korrelation zwischen dem angiographisch ermittelten Schweregrad von Stenosen zu IVUS-Untersuchungen oder zu post mortem-Studien besser als bei den Hauptstammstenosen ausfällt (18,19).

Da das Koronarangiogramm die longitudinale Silhouette des Gefäßlumens darstellt, wird die Einengung des Lumenquerdurchmessers auf der Basis eines „Berg-und-Tal“-Effektes der erkrankten Arterie gemessen.

Angiographisch vergleicht man die Stelle mit der größten Lumeneinengung mit einer angrenzenden Stelle (Referenz), die für „normal“ erachtet wird.

Wenn aber die Arteriosklerose ubiquitär auftritt, ist das angiographische Vergleichssegment in Wirklichkeit ebenfalls ein erkranktes Segment.

Liegen solche Umstände vor, führt dies häufig zur angiographischen Unterschätzung des Ausmaßes der Gefäßerkrankung (12,13,44).

Eine Unterschätzung ist ebenfalls bei exzentrischen Stenosen möglich, wenn die Plaques auch in verschiedenen Projektionen durch den Strahlengang nicht ausreichend dargestellt werden.

Dies stellt einen weiteren Grund dar, warum die quantitative Angiographie nur unzureichend in der Lage ist über die Prognose des Patienten mit mittelgradigen Hauptstammstenosen und damit für die Therapieentscheidung eine Aussage zu machen.

Hinzu kommt, dass gerade bei der angiographischen Bestimmung des Schweregrades einer Hauptstammstenose, die Ergebnisse verschiedener Untersucher eine deutliche Variabilität zeigen (94-97).

Fischer und Mitarbeiter analysierten 810 Angiogramme, die im Rahmen der Coronary Artery Surgery Study (CASS) unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Untersuchern ausgewertet wurden.

Dabei zeigte sich, dass besonders die angiographische Bestimmung des Schweregrades einer Hauptstammstenose eine hohe „Interobserver“ Variabilität hat; während dieselbe Stenose von einem Untersucher größer als 50% eingeschätzt wurde, erkannte ein anderer Untersucher in 18,6% der Fälle keine Stenose (94).

Cameron konnte an 106 Koronarangiogrammen aus der CASS-Studie zeigen, dass nur eine 41-59%ige Übereinstimmung bei der Bestimmung des Schweregrades der Hauptstammstenose vorlag, wenn drei Untersucher unabhängig voneinander die Koronarangiogramme auswerteten (14).

Die größte Diskrepanz ergab sich dabei zwischen Angiographie- und post mortem- bzw. IVUS- Studien bei der Bestimmung von mittelgradigen Hauptstammstenosen (12,13,91,98).

In unserer Arbeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem angiographisch und im IVUS bestimmten minimalen Lumendiameter (MLD) der Stenose.

Der MLD der Stenose in der QCA lag im Mittel bei $2,5 \pm 0,6$ mm, der MLD im IVUS bei $2,7 \pm 0,7$ mm ($p = 0,004$), s. Abbildung 10, S. 37.

Die schlechte Korrelation wurde noch deutlicher bei Messung der Referenzsegmentdiameter (MLD Ref. Angio $3,9 \pm 0,9$ mm und MLD Ref. IVUS $3,6 \pm 0,6$ mm ($p < 0,001$)).

Unsere Ergebnisse bestätigen die Arbeiten von Hermiller und Abizaid, die ebenfalls keine oder nur eine schwache Korrelation zwischen MLD der QCA und MLD des IVUS fanden.

Abizaid zeigte, dass in einigen Fällen der angiographische MLD (QCA) sogar den Schweregrad der linken Hauptstammstenose überschätzte (11,26).

Die Überschätzung zeigte sich auch bei einigen Patienten in unserem Kollektiv. Bei 84 Patienten, die nach den angiographischen Kriterien für eine Bypass-Operation oder Intervention vorgesehen waren, wurden nach den Kriterien der

intravaskulären Ultraschall- Untersuchung nur 3 Patienten zur Operation vorgesehen, s. Tabelle 9, S. 40.

In unserer Arbeit wurde der Schweregrad einer linken Hauptstammstenose in der angiographischen Bestimmung des minimalen Querdurchmessers in einigen Fällen (2%) auch unterschätzt.

Da Übereinstimmung darüber besteht, dass leichte Stenosen (<30%) konservativ behandelt werden und signifikante Stenosen (>70%) des linken Hauptstammes einer Operation/ Intervention zugeführt werden, konzentrierten wir uns auf mittelgradige Stenosen des linken Hauptstammes ($50\% \pm 20\%$), die das Kollektiv unserer Arbeit bildeten und bei denen eine Über- und Unterschätzung des durch QCA MLD bestimmten Grades einer linken Hauptstammstenose auftritt.

Das ist eine Erklärung dafür, dass in unserem Patientenkollektiv 79 Patienten (51,9%) in eine andere Therapie-Gruppe eingeteilt wurde.

Die Entscheidung über die Therapiestrategie wurde in unserer Arbeit ausschließlich nach IVUS-Kriterien getroffen, da sich die Überlegenheit des IVUS in zahlreichen Studien gezeigt hat (11,99).

Abizaid zeigte, dass der durch die QCA bestimmte MLD und die prozentuale Diameterstenose nur schwach mit dem Auftreten kardialer Ereignisse nach 1 Jahr korrelierten.

Zahlreiche durch intravaskulären Ultraschall untersuchte Parameter (z.B. MaxLD, Lumen CSA (Cross sectional area), P&M CSA (Plaque und Media MLD) waren dagegen deutlich signifikant unterschiedlich bei Patienten mit und ohne Ereignisse nach einem Jahr.

Der IVUS- MLD war in der Studie von Abizaid der wichtigste unabhängige Vorhersagewert für das Auftreten von späten Ereignissen (11);

so lag die Ereignisrate im 1- Jahres- follow- up bei 60% bei einem IVUS- MLD von < 2,0 mm, bei 24% bei einem IVUS- MLD von 2,0- 2,5 mm, bei 16% bei einem IVUS- MLD von 2,5- 3,0 mm und bei 3% für einen IVUS- MLD >3,0 mm.

In unserer Arbeit lag der mittlere Lumendiameter im intravaskulären Ultraschall bei $2,7 \pm 0,7$ mm (IVUS).

4.3 Vorteile der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung

Verschiedene Besonderheiten der intravaskulären Ultraschalldarstellung verbessern die Beurteilung einer Hauptstammstenose.

Die tomographische Ausrichtung des Ultraschalls erlaubt nicht nur eine zweidimensionale Darstellung wie in der Angiographie, sondern ermöglicht eine Visualisierung der gesamten Zirkumferenz der Gefäßwände (360°) und eine qualitative Beurteilung der Plaques.

Während die angiographische Bestimmung eines Gefäßdurchmessers oder eines Stenosedurchmessers eine Kalibrierung erfordert, um den radiographischen Vergrößerungsfaktor auszugleichen, nutzen Ultraschallsysteme eine elektronisch generierte Skala, so dass die Messergebnisse durch direkte Planimetrie erstellt werden können.

Durch die tomographische Perspektive des Ultraschalls ist eine Messung aller Gefäßabschnitte möglich, die in der angiographischen Darstellung schwierig erscheinen, u.a.:

- die Abbildung von diffus erkrankten Gefäßsegmenten,
- Ostiumstenosen oder Bifurkationsstenosen.
- Die Darstellung von exzentrischen Plaques oder
- von angiographisch verkürzt erscheinenden Gefäßen (67).

Durch die qualitative Einschätzung von arteriosklerotischen Läsionen können vulnerable Plaques identifiziert werden, die möglicherweise akute Koronarereignisse auslösen können. Neuere IVUS- Verfahren sind in der Lage den Grad der Vulnerabilität näher zu bestimmen.

Vulnerable fibröse Plaques sind im der IVUS durch einen dünnen fibrösen Randsaum mit einem großen Lipidkern gekennzeichnet (100).

Diese Gewebebestimmung ist möglich, weil die Lipidplaques auf Grund geringen Anteils von Kollagen oder anderen Gefäßstrukturen überwiegend echoarm

(„dunkel“) erscheinen (geringe Ultraschallreflexion), wohingegen fibröses Material von höherer Echodichte gekennzeichnet ist, s. Abb. 3, S. 19.

Die qualitative und quantitative Einordnung der Plaques ist deswegen von Bedeutung, da verschiedene Studien zeigen konnten, dass den meisten Myokardinfarkten Stenosen zu Grunde lagen, die angiographisch nur mittel- bis gering gradig ausgeprägt sind.

Nicht zuletzt hat diese Beobachtung zu der Hypothese geführt, dass Myokardinfarkte durch die Ruptur von vulnerablen Plaques entstehen, die alleinig nur eine geringe Lumenreduktion verursachen (99,101).

Im IVUS lässt sich sowohl der Querdurchmesser und die Querschnittsfläche eines Referenzsegmentes exakt bestimmen, wie auch die Querdurchmesser und die Querschnittsfläche einer exzentrischen Stenose, dadurch ist nicht nur eine prozentuelle Angabe der Flächenstenose, sondern auch eine absolute Angabe z.B. in mm^2 möglich.

Unsere Untersuchungen haben eine minimale mittlere Lumenfläche (minimale Lumenarea, MLA) innerhalb der Stenose von $8,95 \pm 4,47 \text{ mm}^2$ gezeigt; dabei ist zu bedenken, dass in unserer Studie nur mittlere Stenosen des linken Hauptstammes beurteilt wurden.

Es gibt verschiedene Empfehlungen darüber, welche Absolutfläche eine Indikation zur Operation/ Intervention darstellt.

Einige Autoren sehen eine Diameterstenose von $>50\%$ bzw. eine absolute Flächeneinengung auf weniger als $9,0 \text{ mm}^2$ als eine akzeptierte Indikation zur Operation/ Intervention (67).

Nach diesen Kriterien wären in unserem Patientenkollektiv $57,2\%$ der Patienten einer Operation/ Intervention zugeführt worden.

Andere Autoren sind der Auffassung, dass Patienten mit einem MLA von $>7,5 \text{ mm}^2$ noch nicht revaskularisiert werden müssen (102).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Therapieentscheidung allerdings nicht anhand der absoluten Flächeneinengung in mm^2 getroffen, sondern anhand der prozentualen Diameterstenose.

4.4 Remodeling

IVUS- Untersuchungen und post mortem Studien konnten zeigen, dass Koronargefäße nicht nur positives Remodeling, sondern auch negatives Remodeling aufweisen.

In arteriosklerotisch belasteten Gefäßsegmenten kann die Gefäßgröße – definiert durch die EEM – im Stenosebereich „zusammenschrumpfen“ und so den Grad der Lumenstenose relativ vergrößern (76,99).

Das Erkennen von positivem oder negativem Remodeling durch IVUS, bzw. die Bestimmung der wirklichen Gefäßgröße kann bei Koronarinterventionen von ausschlaggebender Bedeutung sein, die Angiographie ist dazu nicht in der Lage. Viele Studien an arteriosklerotisch veränderten Gefäßen zeigen, dass Gefäßsegmente, die in der Angiographie als Referenz herangezogen wurden bei der Ultraschallanalyse bereits erkrankt waren.

Diese Referenzsegmente unterliegen teilweise dem Remodeling und erschweren möglicherweise eine akkurate Messung der Gefäßfläche und Gefäßgröße (99).

Das positive Remodeling hat offensichtlich auch Einfluss auf den klinischen Verlauf bei Patienten mit KHK.

So zeigte sich bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris sowohl eine vergrößerte Plaquebelastung wie auch eine größere, durch die EEM definierte, Gesamtfläche des Gefäßes als bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris scheint positives Remodeling signifikant häufiger aufzutreten. Negatives Remodeling zeigt sich häufiger bei Pat mit stabiler Angina Pectoris (103).

Bei Koronarstenosen, die ein positives Remodeling zeigten, war der Lipidkern, der sich häufig zusammen mit einer dünnen fibrösen Kappe bei vulnerablen Plaques zeigt, signifikant größer als in Gefäßen, die ein negatives Remodeling aufwiesen (100,104).

In unserer Arbeit zeigte sich positives Remodeling in 14,5% und negatives Remodeling in 40,9% der Segmente, es trat besonders im Bereich der Stenose aber auch im Bereich der Referenzsegmente auf.

Da man bei positivem Remodeling mit dünnen fibrösen Kappen und einem Lipidkern von einer erhöhten Vulnerabilität der Plaques ausgeht und sich bei positivem Remodeling eher instabile Angina Pectoris Beschwerden zeigen als bei negativem Remodeling, sollte es Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein, nicht nur die prozentuale Diameterstenose oder die Absolutfläche der Stenose, sondern auch die qualitative Beurteilung des Plaques im Zusammenhang mit dem Auftreten von positivem und negativem Remodeling in die Therapienentscheidung mit einzubeziehen.

4.5 Limitationen

Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Fähigkeit zur Beurteilung einer Hauptstammstenose in den 10 Jahren des Zeitraumes des Studieneinflusses in der Kardiologie des Universitären Herzzentrums in der Form geändert hat, dass die visuelle Abschätzung einer $50 \pm 20\%$ Hauptstammstenose durch die Erfahrungen mit dem intravaskulären Ultraschall über die Zeit an Genauigkeit gewonnen hat.

Dieser mögliche Effekt ist jedoch Zeichen einer allgemeinen Entwicklung und betrifft alle größeren Katheterlabore, die mit zusätzlichen diagnostischen Methoden, wie der des intravaskulären Ultraschalls arbeiten.

Ebenso hat sich die Auflösung und Qualität der Angiographien über den Studienzeitraum verbessert, was ebenfalls eine mögliche veränderte Beurteilung der Angiographien über die Zeit bewirkt; dies trifft in gleichem Maß auch für den intravaskulären Ultraschall zu.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Es besteht nur eine sehr „schlechte“ Korrelation zwischen den Ergebnissen der quantitativen Koronarangiographie und der intravaskulären Ultraschall bei der Bestimmung des Schweregrades einer mittelgradigen Hauptstammstenose.

Durch die zusätzliche IVUS- Untersuchung wurden die Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie so relativiert, dass 51,9% der Patienten eine andere Therapieempfehlung erhielten, als zuvor durch die quantitative Koronarangiographie.

Die Diskrepanz bei der Quantifizierung von mittelgradigen Hauptstammstenosen ist teilweise durch positives und negatives Remodeling erklärt, welches sich in der quantitativen Koronarangiographie nicht darstellen lässt.

Schlussfolgerung:

Zur Bestimmung des Ausmaßes einer mittelgradigen Hauptstammstenose ist neben der Koronarangiographie eine zusätzliche IVUS- Untersuchung erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Takaro T, Pifarre R, Fish R, Left main coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 1985;28:229-34.
2. Conti CR, Selby JH, Christie LG, et al. Left main coronary artery stenosis: clinical spectrum pathophysiology and management. Prog Cardiovasc Dis 1979;22:73-106.
3. Conley MJ, Ely RI, Kisslo J, Lee KI, McNeerJF, Rosati RA: The prognostic spectrum of left main coronary artery stenosis. Circulation 1979;57:947-52.
4. Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM, Jr. Progress study of 590 nonsurgical cases of coronary artery disease followed 5-9 years. I:arteriographic correlations. Circulation 1973;47:1147-53.
5. Campeau L, Corbara F, Crochet D, Petitclerc R. Left main coronary artery stenosis. The influence of aortocoronary bypass surgery on survival. Circulation 1978;57:1111-5.
6. Zeff JH, Manley JC, Huston JH, Tector AJ, Auer JE, Johnson WD. Left main coronary artery stenosis: results of coronary bypass surgery. Circulation 1974;49:68-76.
7. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Circulation 1989;79:1171-9.
8. Oberman A, Kouchoukos NT, Harrell RR, Holt JR, Russell RO, Jr, Rackley CE. Surgical versus medical treatment in disease of the left main coronary artery. Lancet 1976;2:591-4.

9. Talano JV, Scanlon PJ, Meadows WR, Kahn M, Pifarre R, Gunnar RM. Influence of surgery on survival in 145 patients with left main coronary artery disease. *Circulation* 1975;51 Suppl: I105-11.
10. Cohen MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease: clinical experience from 1964- 1974. *Circulation* 1975;52:275-85.
11. Andrea S. Abizaid, M. D.; Gary S. Mintz, M. D., FACC; Alexandre Abizaid, M. D.; Roxana Mehran, M. D., FACC; Alexandra J. Lansky, M. D.; Augusto D. Pichard, M. D., FACC; Lowell F. Satler, M. D., FACC; Hongsheng Wu, PhD; Kenneth M. Kent, M. D., FACC; Martin B. Leon, M. D., FACC: One- Year Follow- up After Intravascular Ultrasound Assessment of Moderate Left Main Coronary Artery Disease in Patients With Ambiguous Angiograms, *Journal of the American College of Cardiology* 1999, Vol 34 No 3 p 707- 15.
12. Waller BF. Anatomy, histology, and pathology of the major epicardial coronary arteries relevant to echocardiographic imaging techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:232-52.
13. Isner JM, Donaldsen RF. Coronary angiographic and morphologic correlation. In: Waller BF, ed. *Cardiac Morphology*: Philadelphia: Saunders, 1984;572-92.
14. Cameron A, Kemp HG Jr., Fisher LD, Gosselin A, Judkins MP, Kennedy JW, Lesperance J, Mudd JG, Ryan TJ, Silverman JF, Tristani F, Vlietstra RE, Wexler LF. Left main coronary artery stenosis: Angiographic determination. *Circulation* 1983; 68: 484- 9.
15. Fisher LD, Kennedy JW. Randomized surgical clinical trials for treatment of coronary artery disease. *Control Clin Trials* 1982;3:235-58.

16. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:756- 63.
17. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087-99.
18. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127:536-44.
19. Porter T, Sears T, Xie F, et al. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1858-65.
20. White CW, Wrigth CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
21. Ehrlich S, Honje J, Mahon D, Bernstein R, Tobis J. Unrecognized stenosis by angiography documented by intravascular ultrasound imaging. *Cathet. Cardiovasc. Diagn* 1991;23:198-201.
22. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll cardiol* 1995;25:1479-85.
23. Nishimura RA, Higano ST, Holmes Dr. Jr.: Use of intracoronary ultrasound imaging for assessing left main coronary artery disease, *Mayo clinic Proc.* 1993;68:134-40.
24. Yamagishi M, Hongo Y, Goto Y, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically undetected left main coronary artery

disease and associated trauma during interventional procedures.
Heart Vessels 1996;11:262-8.

25. Pirolo JS, Fredi JL, Shuman TA and cardiovascular Surgery Associates. Intracoronary ultrasound- guided CABG in patients with angiographically noncritical lesions. Ann Thorac Surg 1997;64:375-9.
26. Hermiller JB, Buler CE, Tenaglia AN, et al. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. Am J Cardiol 1993;71:173-6.
27. Gerber TC, Erbel R, George G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. Am J Cardiol 1994;73:666-71.
28. Davies SW, Winterton SJ, Rothman MT. Intravascular ultrasound to assess left main stem coronary artery lesion. Br Heart L 1992;68:524-6.
29. Ge J, Liu F, Gorge G, Haude M, Baumgart D, Erbel R. Angiographically „silent“ plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound. Coron Artery Dis 1995;6:805-10.
30. Nationale Versorgungs Leitlinien. Chronische KHK, 04/2008
31. Meyer J. Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag;1996.
32. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. Am Heart J. 2000;139:272-81.
33. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 1994:1084-95.

34. K-H. Ladwig, Lederbogen, H. Völler, C. Albus, C. Herrmann- Lingen, J. Jordan, V. Köllner, J. Jünger, H. Lange, K. Fritzsche.
Positionspapier zur Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie. *Kardiologie* 2008; 2:274-87.
35. Statistisches Bundesamt, Gesundheit- Todesursachen in Deutschland, Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2007, erschienen am 26. August 2008, Tabelle 2.2 korrigiert am 5. Mai 2009, Artikelnummer: 2120400077004.
36. Schmidt J., Koronare Herzkrankheit, Zertifizierte Fortbildung, Ärztliche; Praxis 5/2008: 1-8.
37. Neufeld HN, Schneeweiss A., Coronary artery disease in infants and children, Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
38. Jonathan M. Tobis, Paul Yock. Intravascular Ultrasound Imaging. Churchill Livingstone Inc. 1992.
39. Vlodaver Z, Edwards JE. Pathology of coronary atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1971; 1971:14:256.
40. Monckeberg FG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch (A)* 1903;171:14.
41. Fuster V, Kottke BA, Atherosclerosis, pathogenesis, pathology and presentation of atherosclerosis. In: Brandenburg RO, Fuster V, Guiliani ER, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice Yearbook*. Chicago: Year Book medical Publishers, 1987:951.
42. Waller BF The eccentric coronary atherosclerotic plaque: morphologic observations and clinical relevance. *Clin Cardiol* 1989;12:14.

43. Baroldi G. Myocardial infarct and sudden death in relation to coronary occlusion and collateral circulation. *Am Heart J* 1966;71:826.
44. Waller BF: Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in acute myocardial infarction. In: Pepine C, ed. *Acute Myocardial infarction*. Philadelphia: FA Davies, 1989:29.
45. Bruce A. Bergelson, MD, and Carl L. Tommaso, MD Chicago, Ill.: left main coronary artery disease: Assessment, diagnosis, and therapy, *AM HEART J* 1995;129:350-9.
46. James TN. *Anatomy of the coronary arteries*. Hagerstown, Md.: Harper and Row, 1961.
47. Baroldi G, Scmazzone G. *Coronary circulation in the normal and the pathologic heart*. Washington, D.C.: United States Government Printing Office, 1967.
48. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries: influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-46.
49. Lim JS, proudfit WI, Sones FM: Left main coronary arterial obstruction: Long term follow up of 141 nonsurgical cases. *Am J cardiol* 1975; 36:131-5.
50. Varnauskas E, for the European Coronary Surgery Study Group. Twelve- year- followup of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1998; 319:332-7.
51. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Group. Eleven- year survival in the Veterans

- Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984; 311:1333-9.
52. Farinha JB, Kaplan MA, Harris CN, Dunne EF, Carlisle RA, Kay JH. Disease of left main coronary artery: Surgical treatment and long term followup in 267 patients. *Am J Cardiol* 1978; 42: 124-8.
 53. Loop FD, Lyttle BW, Cosgrove DM et al. Atherosclerosis of left main coronary artery: 5- years results of surgical treatment. *Am J Cardiol* 1979; 44: 195-201.
 54. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, et al. Effects of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981; 48: 765- 77.
 55. Carraciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. For the CASS investigators. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long term CASS experience. *Circulation* 1995; 91:2325-34.
 56. Bentivoglio LG, VanRaden MJ, Kelsey SF, Detre KM: Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in patients with relative contraindications: Results of the National Heart, Lung and Blood Institute PTCA registry. *Am J Cardiol* 1984; 53: 82C-88C.
 57. Sones FM junior, Shirey EK: Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*,31:735-8, 1962.
 58. Spencer B. King III, John S. Douglas, jr.: *Coronary Arteriography and Angioplasty*, 1985.
 59. TIMI study group (1985): The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase 1 findings. *N Engl J Med* 312:932–6.

60. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E (2002) Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades. Frame count, and percutaneous coronary intervention to long- term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 105: 1909- 13.
61. C.W. Hamm, A. Albrecht, T. Bonzel, M. Klem, H. Lange, V. Schächinger, W. Terres, W. Voelker. Leitlinie Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, Volume 97, Number 8 (2008).
62. Kern MJ, Meier B (2001) Evaluation of the culprit plaque and the physiological significance of coronary atherosclerotic narrowings. *Circulation* 103: 31;42-31,49.
63. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al. (2007) Leitlinien Interventionelle Koronartherapie. *Clin Res Cardiol im Druck*.
64. Roeland JR, Serruys PW, Bom N, et. Al. Intravascular real- time, two dimensional echocardiography. *Int Jour Card Imaging* 1989; 4: 63- 7.
65. Pandian NG, Intravascular and intracardiac ultrasound imaging. *Circulation* 1989; 80: 1091- 94.
66. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et. Al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991; 84:109-17.
67. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001,103:604-16.
68. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Aquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College

- Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37 (5):1478-92. Review.
69. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-85.
 70. Koschyk DH, Chen C, Lorke D, et al. Is intravascular ultrasound valid for assessing results of percutaneous transluminal angioplasty? *Circulation* 1992; 86:1456 (abstract).
 71. Waller BF, Pinkerton CA, Slack JD. Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. *Circulation* 1992; 85:2305-10.
 72. Stary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
 73. Fitzgerald PJ, St. Goar FG, Conolly AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992;86:144-58.
 74. Erbel R, Ge J, Bockisch A, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17:880-9.
 75. di Mario C; Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J*;19;207-29.
 76. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.

77. Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1993;71:665-68.
78. Losordo DW, Rosenfield, Post MJ, et al. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis: in vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;89:2570-7.
79. Baltof BW, Linker DT, safety of intracoronary ultrasound; data from a multicenter european registry. *Catheter cardiovasc Diagn* 1996;38 (3) 238- 41.
80. Hausmann D, Erbel R., Alibelli chemarin MJ, Boksch w. Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, DiMario C., The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91(3) 623- 30.
81. Bartorelli AL, Potkin BN, Almagor Y, et al. Intravascular ultrasound imaging of arteriosclerotic arteries: an in vitro validation study, abstract ed. *J Am Coll Cardiol.*,1989;13:4A.
82. Chandraratna PAN, Jones JP, Rahimtoola SH, Kaiser S. Evaluation of mild atherosclerotic plaque by quantitative ultrasonic methods, abstract ed. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:5A.
83. Graham SP, Brands D, Savakus A, Hodgson J. Utility of an intravascular ultrasound imaging device for arterial wall definition and atherectomy guidance, abstract ed. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:222A.
84. Tobis JM, Malery JA, Mahon D et al. Intravascular ultrasound visualization of atheroma plaque removal by atherectomy, abstract ed. *J Am Coll Cardiol:*1989;13:222A.

85. Nissen SE, Grines CL, Gurley JC, et al.. Application of a new- phased- array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions: in vivo comparison to cineangiography. *Circulation* 1990; 81:660-6.
86. Tobis JM, Mallery JA, Gessert, et al., Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after ballon angioplasty in vitro. *Circulation* 1989; 80: 873-82.
87. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 145-54.
88. Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, et al. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over- the- wire ultrasound catheter system. *Int J Cardiac Imaging* 1989; 4: 186-93.
89. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HAT. Quantitative coronary angiography. Estimation of dimensions, haemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 1977;55:329-37.
90. European Coronary Surgery Study Group. Long- term results of a prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.
91. Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis; "a battered gold standard." *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:882-5.
92. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott- Silvermann C, De Franco AC, Robinson K, McCarthy PM, Stewart RW, Guyer S, Nissen SE. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with

cardiac transplantation: insights from intravascular ultrasound.
Circulation 1995; 91:1706-13.

93. Arnett EN, Isner JM, redwood DR, et al. Coronary artery narrowing in coronary artery disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91:350-6.
94. Fisher LD, Judkins MP, Lesperance J, et al. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary Artery Surgery Study (CASS). *Cather Cardiovasc Diagn* 1982; 8:565-75.
95. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA, Ross AM, Roberts WC. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing: angiographic- histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63: 1056- 64.
96. Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation* 1975;52:979-86.
97. De Rouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55:324-8.
98. Shub C, Vlietstra RE, Smith HC, Fulton RE, Elveback LR. The unpredictable progression of symptomatic coronary artery disease. A serial clinical- abgiographic analysis. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 155-9.
99. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001;87 (suppl): 15A-20A.
100. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
101. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of

a subsequent myocardial infarction in patients with mild- to- moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.

102. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR, Lerman A. Intravascular ultrasound- guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease. *JACC* 2005; 45: 204-11.
103. Shoenhagen P, Ziada K, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndroms: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000; 101: 598- 603.
104. Rodriguez- Granillo GA, Serruys PW, Garcia Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CAG, McFadden E, de Jaegere PPT, de Feyter P. Coronary artery remodeling is related to plaque composition, *Heart online* 2005.

Anhang

7.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. T. Meinertz, Universitäres Herzzentrum (UHZ) Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Vergabe dieses Themas, die Anregung und Unterstützung und für die Betreuung dieser Promotionsarbeit.

Ich danke meinem Betreuer Herrn Dr. D. Koschyk, UHZ Hamburg, für seine Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung.

Bei der Erhebung der Angiographiedaten haben mir Herr Prof. Dr. J. Kähler, UHZ Hamburg, Herr PD. Dr. S. Baldus, UHZ Hamburg, Frau Dr. B. Goldmann, UHZ Hamburg, Herr PD. Dr. R. Köster, UHZ Hamburg, sowie das gesamte Team der kardiologischen Ambulanz des Universitären Herzzentrums Hamburg sehr geholfen.

Die statistische Auswertung ist mir durch das Fachwissen und die technische Ausrüstung von Herrn Prof. Dr. Wegscheider und Frau Dr. C. zu Eulenburg, UKE Hamburg, ausgesprochen erleichtert worden.

7.2 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Familienname	Florentine Markworth
Geburtstag	26 Juni 1979
Geburtsort	Hamburg
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Maria Markworth, Hausfrau Prof. Dr. Peter Markworth, Arzt

Schulbesuch:

08/1985- 06/1989	Grundschule am Turmweg, Hamburg
08/1989- 06/1998	Gymnasium „Gelehrtenschule des Johanneum“ Hamburg,

Studienverlauf:

09/1998- 02/1999	Studium der Architektur, Technische Universität Wien
04/2000- 06/2007	Studium der Medizin, Universität Hamburg
06/2007	Approbation

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 07/2007	Assistenzärztin, Klinik Kardiologie/Angiologie Universitäres Herzzentrum Hamburg
--------------	---

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der diagnostischen und therapeutischen Anwendung der intravaskulären Ultraschalluntersuchung in Bezug auf die Gefäß und Plaquemorphologie. IVUS differenziert zwischen normalen und erkrankten Gefäßen, konzentrischen und exzentrischen Plaques. IVUS erkennt thrombotisches Material und den Schweregrad und die Ausdehnung der Erkrankung. L= Lumen, T= Thrombus, Ca= Kalkablagerungen. Aus Waller, Circulation Vol 85, No 6 June 1992

Abbildung 2: Mechanisches System (Mechanical (rotating transducer)) und elektronisches System (Electronic Array), aus IVUS Imaging: Core Concepts and Clinical Trials, Gary S. Mintz, MD, Cardiovascular Research Foundation, New York, NY

Abbildung 3: Darstellung der Plaquemorphologie im IVUS

Abbildung 4: Beispiel für koronararterielles Remodeling. Links: Das Angiogramm erscheint unauffällig, in der IVUS Darstellung zeigen sich an zwei Stellen (a. und b.) arteriosklerotische Veränderungen. In der distalen Läsion a. lässt sich kaum Plaque nachweisen, bei b. zeigt sich ein ausgedehntes Atherom. Aufgrund des koronararteriellen Remodelings erscheinen beide Läsionen in der Angiographie gleich. Hieraus resultiert eine falsche angiographische Beurteilung.

Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001,103:604-16

- Abbildung 5: Beispiel einer Stenose mit negativem koronararteriellen Remodeling. Ein distales Referenzsegment (grauer Pfeil) zeigt in der IVUS Darstellung eine Gefäßfläche (EEM) von 16,4 mm² (b. und c.). In der Stenose (schwarzer Pfeil) zeigt sich eine Gefäßfläche von 13,9 mm² (d. und e.), dies ist teilweise durch das negative Remodeling bedingt ist. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001,103:604-16
- Abbildung 6: Schematische Darstellung des diagnostischen und therapeutischen Einsatzes von IVUS im Vergleich zur angiographischen Beurteilung. IVUS kann die angiographische Unterschätzung und Überschätzung der KHK korrigieren. Aus Waller, *Circulation* Vol 85, No 6 June 1992
- Abbildung 7: quantitative Messung der Angiographie mit Awos™, VA41A, Fa. Siemens, Erlangen
- Abbildung 8: Diameterstenose des Hauptstammes in der Angiographie und im Vergleich Darstellung der Stenose und des Hauptstammreferenzsegments im IVUS
- Abbildung 9: quantitative Messung der Angiographie mit Awos™, VA41A, Fa. Siemens, Erlangen
- Abbildung 10: Vergleich der minimalen Lumendurchmesser (MLD) zwischen intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und Angiographie (Angio)

7.4 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Alter
- Tabelle 2: Geschlechterverteilung
- Tabelle 3: Häufigkeit der Lokalisation einer Stenose
- Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung Remodeling
- Tabelle 5: Angiographie- Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung)
- Tabelle 6: IVUS- Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung)
- Tabelle 7: Morphologie der Stenose im IVUS (mixed, calcified, soft)
- Tabelle 8: Vergleich der durch quantitative Angiographie (Angio) und durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) gemessenen Werte für die linke Hauptstammstenose mit entsprechendem Referenzsegment- Diameter und kalkulierte Flächenstenose
- Tabelle 9: Änderung der vorläufig durch quantitative Angiographie vorgeschlagenen Therapieoption (konservativ versus OP/ Intervention) nach der zusätzlich durchgeführten intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS)
- OP-Entscheidung nach DS%-Angio ($\geq 50\%$) * OP-Entscheidung nach DS%-IVUS ($\geq 50\%$) Kreuztabelle
- Tabelle 10: Tabelle der Basisdaten s. Anhang
- Tabelle 11: Erklärungen der Abkürzungen zu Tabelle 10

7.5 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
Angio	Angiographie
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Zirka
CA	Kalifornien
CASS	Coronary Artery Surgery Study
Cfx	Ramus circumflexus
CSA	Cross sectional area
DES	Drug eluting stent
DS	Diamterstenose
EEM	Elastica externa Membran
EKG	Elektrokardiogramm
Fa.	Firma
Fr.	French
IE	Internationale Einheiten
IL	Illinois
Inc.	Incorporation

IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Lumen area, Lumenfläche
LAD	Left anterior ascendes, Ramus interventricularis anterior
LV	Linksventrikulär
Max LD	Maximaler Lumendiameter
MIA	Medical assistant imaging
MLD	Minimal lumen diameter
MHZ	Megahertz
mg	Milligramm
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
n	Anzahl
N	Anzahl
NHLB	National, heart, lung and blood institutes
PCI	Percutane transluminale Koronarintervention
OP	Operation
PA	Plaque area, Plaquefläche

P&M	Plaque und Media
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Right coronary artery
s.	siehe
sec.	Sekunden
Std.	Standard
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
u. a.	Unter anderem
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
USA	United States of America
v.	Versus
VA	Vessel area, Gefäßfläche
z. B.	Zum Beispiel

7.6 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.