

Aus dem  
Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg  
Prof. Dr. med. Mathey, Prof. Dr. med. Schofer  
und Partner

Restenosierung nach Behandlung  
chronischer Koronarverschlüsse und nicht okkludierter Koronarstenosen  
durch Stentimplantation:  
Eine Analyse nach  
computerisierter Paarbildung.

DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von  
  
Thomas Rau  
aus Hamburg  
2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

---

**Für Isabella  
&  
Meine Eltern**

„Ja, ich habe ein wenig von den östlichen Meeren gesehen; am besten aber erinnere ich mich doch an meine erste Reise dahin. Ihr alle wisst ja, dass es Reisen gibt, die wie erläuternde Beispiele zu diesem Leben wirken, ja wie das Sinnbild des Lebens überhaupt. Da kämpft man, arbeitet, schwitzt, bringt sich beinahe, manchmal auch ganz um, immer in dem Bestreben, irgendetwas durchzuführen – das man dann doch nicht fertig bringt. Nicht aus eigenem Verschulden. Man kann nur einfach nichts vollenden, nichts Großes und nichts Kleines – kein Ding auf dieser Welt; nicht mal eine alte Jungfer heiraten, oder eine Ladung von lumpigen sechshundert Tonnen Kohle in ihren Bestimmungshafen bringen.“

*Joseph Conrad*

*Jugend, Geschichten vom Hörensagen, S. Fischer Verlag 1959*

## **Inhaltsverzeichnis**

Einleitung.....	1
Allgemeines .....	1
Ischämie-Effekte auf das Myokard.....	2
Chronische Koronar-Okklusionen .....	4
Prognose bei Vorliegen hibernierenden Myokards .....	5
Interventionelle Therapie von Koronarverschlüssen .....	6
Mechanismen der Restenosierung .....	9
Fragestellung .....	11
Patienten und Methoden .....	12
Patienten mit Stentimplantation im Zeitraum 1994 - 1996.....	12
Patienten mit Reangiographie.....	12
Intervention .....	13
Stenttypen.....	15
Palmaz-Schatz-Stents.....	15
Multilink-Stents .....	16
NIR-Stents.....	16
AVE-Stents.....	17
Andere Stents.....	17
Medikamentöse Nachbehandlung.....	18
Angiographie.....	18
Quantitative Koronarangiographie.....	18
Restenose/Okklusion im Verlauf .....	19
Weitere abgeleitete Größen .....	19
Läsionscharakteristika.....	20
Datenbank.....	20
Paarbildung ( <i>Matching</i> ).....	20
Statistik .....	21
Abkürzungsverzeichnis .....	22
Ergebnisse.....	23
Gesamtgruppe .....	23
Angiographische Ausgangs- und Akutbefunde.....	23
Interventionsparameter.....	27
Ergebnisse bei Reangiographie .....	27

---

Ergebnisse nach Paarbildung .....	31
Paarbildung .....	31
Patienten .....	31
Angiographische Ausgangs- und Akutbefunde.....	33
Interventionelle Parameter .....	34
Follow-Up .....	37
Okklusionen, die nicht in die Paarbildung einbezogen werden konnten.....	40
Klinische Effekte.....	41
Logistische Regressionsanalyse.....	43
Diskussion .....	46
Zusammenfassung .....	55
Literaturverzeichnis .....	57
Danksagung .....	67
Lebenslauf.....	68
Eidesstattliche Versicherung .....	69
Anhang .....	70
Publikation im European Heart Journal.....	70
Abgekürztes Schriftenverzeichnis.....	77

---

## Einleitung

### Allgemeines

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt in den westlichen Industrienationen zusammen mit den anderen Manifestationen der Arteriosklerose eine der häufigsten Erkrankungen und die Haupttodesursache dar (Gaziano 2001). Nach Erhebungen des Statistischen Bundesamts stellten im Jahre 2006 chronische ischämische Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz mit großem Abstand die häufigsten Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt 2007). Aus pathophysiologischen und klinischen Gründen kann eine eher chronisch verlaufende, langsam progrediente Verlaufsform der koronaren Herzerkrankung von den akuten Koronarsyndromen unterschieden werden (Theroux et al. 1998). Die akuten oder instabilen Koronarsyndrome sind durch schnelle Progredienz einer bislang stabilen Angina pectoris oder neu aufgetretene Beschwerden im Sinne einer Belastungs- oder Ruheangina oder – bei schwerem Verlauf – durch die Entwicklung eines Myokardinfarkts charakterisiert.

Während der Entwicklung einer chronischen Belastungsangina überwiegend langsame pathologische Prozesse zugrunde liegen (Zunahme des Plaque-Volumens durch Lipidablagerung und Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten, *Remodeling* des Gefäßes), sind die instabilen Koronarsyndrome durch zusätzliche inflammatorische und thrombosierende Prozesse gekennzeichnet (Ross 1995; Theroux et al. 1998). Die thrombosierenden Prozesse, an denen Thrombozyten in entscheidendem Umfang beteiligt sind, können bei einem vollständigen oder nahezu vollständigen Gefäßverschluss einen Myokardinfarkt nach sich ziehen. Dabei hängt das Ausmaß der Infarzierung von der Größe des versorgten Myokardareals, aber auch von einer vorbestehenden Kollateralisierung und der ischämischen Prækonditionierung ab (Schwartz et al. 1985; Sasayama et al. 1992; Braunwald 1996; Schwarz et al. 1997). Die ischämische Prækonditionierung ist ein komplexer Prozess, bei dem eine Verminderung der myokardialen Empfindlichkeit gegenüber einer Ischämie durch vorangegangene ischämische Episoden entsteht.

Prinzipiell bestehen bei der KHK drei unterschiedliche Therapie-Optionen, die häufig auch in Kombination zur Anwendung gelangen: Medikamentöse, interventionelle und chirurgische Therapien. Die beiden letztgenannten Therapieformen sind revascularisierende Verfahren.

Die medikamentöse antianginöse Therapie versucht durch den Einsatz von  $\beta$ -Blockern, Kalziumkanal-Antagonisten und Nitraten Ausmaß und Auswirkungen der Ischämie zu vermindern. Obligat bei allen Behandlungsformen sind Pharmaka zur Modulation der Risikofaktoren (insbesondere Thrombozyten-Aggregationshemmer und Lipidsenker), denen maßgebliche Bedeutung in der Sekundärprophylaxe zukommt. Bei Patienten mit Einschränkung der linksventrikulären Funktion sind zusätzlich Pharmaka zur Therapie der Herzinsuffizienz und zur Verhinderung des linksventrikulären *Remodelings* indiziert (Hunt et al. 2005; Smith et al. 2006).

Die interventionelle Therapie wendet verschiedene Kathetertechniken zur Behebung der myokardialen Minderperfusion an. Dabei können die klassische Ballonangioplastie, Verfahren mit Stentimplantation und ablativ Verfahren wie die Atherektomie, die Laserangioplastie und die Rotablatortherapie unterschieden werden. Operative Verfahren zur Revaskularisation erreichen eine Verbesserung der myokardialen Perfusion durch die Anlage aortokoronarer Bypass-Verbindungen entweder durch Verwendung von autologen Venen oder Arterien (Eagle et al. 2004).

### **Ischämie-Effekte auf das Myokard**

Im Rahmen der stabilen Angina pectoris kommt es durch die fixierte Einengung des Gefäßlumens in erkrankten Gefäßabschnitten zu einer wesentlichen Einschränkung der koronaren Flussreserve. Die Durchblutung des Myokards kann somit unter Belastung nicht in ausreichendem Umfang gesteigert werden, so dass eine myokardiale Ischämie resultiert. Die Ischämie manifestiert sich klinisch in Form einer nach der Belastung sistierenden Angina-pectoris-Symptomatik. Echokardiographisch lassen sich in den Phasen der Ischämie häufig Minderungen der Kontraktilität in den ischämischen Myokardabschnitten nachweisen. Bei sehr schwerer Ischämie kann die Funktionsminderung auch über den Zeitraum der Ischämie hinaus anhalten, d.h. das Myokard ist trotz einer wieder ausreichenden Durchblutung noch funktionsgemindert. Dieser Zustand des Myokards wird als *stunned* (betäubt) bezeichnet (Vanoverschelde et al. 1997; Kloner et al. 2001b; Kloner et al. 2001a; Schinkel et al. 2005).

Im Falle eines Myokardinfarkts kommt es durch eine Unterbrechung des Blutstroms im Kranzgefäß oder durch thrombotische Embolisierung in kleinere Gefäßabschnitte zu einer abrupt einsetzenden schweren Ischämie, die vom Myokard in der Regel nur für einen kurzen Zeitraum ohne Untergang von Kardiomyozyten toleriert werden

kann. Das Ausmaß des Gewebeuntergangs hängt von zahlreichen, z.T. nicht vollständig geklärten Faktoren ab. Naturgemäß bestimmt die Lokalisation des Gefäßverschlusses die Größe des ischämischen Myokards. Allerdings können Kollateralen sowie die bereits erwähnte Präkonditionierung das Ausmaß des Gewebeuntergangs wesentlich mitbestimmen. Dieses macht verständlich, dass es wider Erwarten Patienten gibt, die auch einen vollständigen Verschluss des linken Hauptstamms überleben (Sugishita et al. 1997). Bei diesen Patienten finden sich regelhaft ausgeprägte Kollateralen, die nicht nur ein Überleben der Patienten, sondern häufig auch eine nur geringgradige Infarzierung des Myokards durch den vollständigen Verschluss nach sich ziehen können.

Bei einer länger anhaltenden Ischämie kann das Myokard durch die genannten protektiven Faktoren vor einer Infarzierung weitgehend geschützt werden. Die Folgen für das Myokard können unterschiedlich sein. Bei sehr stark ausgeprägten protektiven Faktoren kann das Myokard seine Kontraktilität unter Ruhebedingungen behalten und lediglich unter Belastung durch Ischämie Störungen der Kontraktilität und Angina pectoris aufweisen. Alternativ kann es in einen Zustand übergehen, der als hibernierend (überwinternd) bezeichnet wird. In diesem Zustand sind die Kardiomyozyten deutlich funktionsgemindert und kontrahieren kaum oder nicht mehr. Allerdings ist hibernierendes Myokard nicht in eigentlichem Sinne ischämisch, da sich Produkte eines hypoxischen Stoffwechsels, wie beispielsweise Laktat, in der Regel nicht in höherem Umfang nachweisen lassen. *Stunning* und *Hibernation* weisen zwar Gemeinsamkeiten auf, in dem die Kardiomyozyten lebensfähig sind, aber Störungen der Kontraktilität besitzen. Im Gegensatz zu hibernierendem Myokard geht man beim *Stunning* aber von einer rascheren Reversibilität aus. Allerdings ist auch hibernierendes Myokard z.T. in der Lage, nach längerer Reperfusion wieder kontraktile Aktivität aufzunehmen. So gibt es beim Menschen klare Hinweise auf eine Funktionswiederaufnahme von hibernierendem Myokard, da bei Patienten mit chronischen koronaren Totalverschlüssen eine Verbesserung der ventrikulären Funktion beobachtet wurde, wenn das Gewebe erfolgreich durch Intervention oder Bypass-Operation revaskularisiert worden ist. Bei Nachweis von hibernierendem Myokard sollte eine rasche Revaskularisation erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit einer Wiederherstellung der Funktion mit der Dauer des Hibernierens abzunehmen scheint (Bax et al. 2003). Bei ausgedehnter ventrikulärer



Dilatation ist die Wiederaufnahme der Funktion ebenfalls eingeschränkt (Bax et al. 2004).

### **Chronische Koronar-Okklusionen**

Die Genese der chronischen Totalverschlüsse ist bislang nur unvollständig verstanden. Zunächst liegt es nahe zu vermuten, dass bei Patienten mit Totalverschlüssen anamnestisch immer ein Myokardinfarkt eruierbar sein müsste. Diese Annahme lässt sich klinisch aber nicht bestätigen. Einige Patienten erleiden diese Verschlüsse offensichtlich unter Einfluss so starker protektiver Faktoren, dass es klinisch nicht obligat zu einem Infarkt kommt. Dementsprechend kann sich im Versorgungsgebiet chronischer Verschlüsse hibernierendes, aber auch normal kontraktiles Myokard finden. Letzteres wird insbesondere bei Patienten mit chronischen Kompletterschlüssen des linken Hauptstamms deutlich, da ein Hibernieren des Myokards nicht ausreichen würde, um einen adäquaten Blutdruck im großen Kreislauf aufrecht zu erhalten. Auch wird verständlich, warum Patienten mit einem chronischen Verschluss häufig unter Belastungsangina leiden: Die Kollateralversorgung reicht zwar in Ruhe, nicht aber unter Belastung zu einer ausreichenden Perfusion des Myokards aus. Andererseits gibt es Patienten, deren Versorgungsgebiet distal eines koronaren Totalverschlusses bis auf die endokardnahen Anteile weitestgehend abgestorben ist. Diese Patienten haben dann regelhaft keine Angina mehr, da das entstandene Narbengewebe offensichtlich auch unter Belastung keine schmerzauslösenden Mediatoren freisetzt.

Welche molekularen und zellbiologischen Vorgänge das Hibernieren des Myokards bewirken und begünstigen, ist bislang nicht vollständig geklärt (Übersicht in Frangogiannis 2003). Der Nachweis von hibernierendem Myokard kann z.B. durch szintigraphische Techniken erfolgen, die die Vitalität des Myokards untersuchen. Insbesondere die Thallium-Szintigraphie mit Redistribution oder eine Technik mit Reinjektion sind hierfür verwendet worden. Auch  $^{99m}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI kann vor allem in Kombination mit Nitroglycerin zum Nachweis hibernierenden Myokards verwendet werden. Da dieser *Tracer* stark von der Perfusion des Gewebes abhängig ist, wird zusätzlich Nitroglycerin eingesetzt, um eine ausreichende Perfusion des minderperfundierten Areals sicher zustellen. So kann eine Aufnahme ohne Nitroglycerin die ohnehin gut perfundierten Myokardareale identifizieren. Die Gabe von Nitroglycerin erlaubt es dann, durch verbesserte Perfusion minderperfundierter

Areale auch diese Regionen mit dem *Tracer* zu beladen. In einer zweiten Aufnahme können dann vitale aber erheblich unterversorgte Areale identifiziert werden, die jetzt in der Szintigraphie besser zur Darstellung kommen. Die Dobutamin-Stressechokardiographie kann vitales Myokard mit guter Sensitivität und Spezifität nachweisen und ist heute weit verbreitet. In der Echokardiographie kann bereits die Wanddicke Aufschluss über die Vitalität geben, da in weitestgehend vernarbten Wandabschnitten bereits eine Verminderung der Wanddicke beobachtet wird. Während der Dobutamin-Infusion können vier unterschiedliche Muster der Veränderung der Kontraktilität beobachtet werden. So kann ein in Ruhe dysfunktioneller Wandabschnitt unter niedriger Dosierung zunächst eine Funktionsverbesserung zeigen, um bei höherer Dosierung wiederum eine Verschlechterung zu erfahren. Die initiale Funktionsverbesserung unter Stimulation adrenerger Rezeptoren deutet auf eine vorhandene kontraktile Reserve hin. Bei höherer Dosierung geht die Funktionsverbesserung durch Ischämie wieder verloren (biphasisches Reaktionsmuster). In diesem Fall kann von hibernierendem Myokard ausgegangen werden. Auch kann die Funktion unter Ruhebedingungen normal sein, aber unter der Stimulation mit Dobutamin zunehmend vermindert werden, was auf die unzureichende Perfusion des Myokards unter Belastungsbedingungen hindeutet. In diesem Fall ist die Perfusion unter Ruhebedingungen ausreichend, um eine normale Funktion des Myokards zu gewährleisten, nicht aber unter Belastungsbedingungen, so dass hier von einer wesentlichen Einschränkung der koronaren Flussreserve ausgegangen werden muss. Dieses Muster kann im Versorgungsgebiet distal einer hämodynamisch relevanten Stenose oder einer Okklusion beobachtet werden. Besteht das dysfunktionelle Areal überwiegend aus Narbengewebe, verändert sich durch die Infusion von Dobutamin die Kontraktilität naturgemäß nicht. Als weiteres Reaktionsmuster wurde eine kontinuierliche Zunahme der Kontraktilität eines zunächst dysfunktionellen Myokardareals mit steigender Dosierung von Dobutamin beschrieben. Dieses Reaktionsmuster ist bislang schlecht verstanden, wird aber in Zusammenhang mit subendokardialen Nekrosen gebracht (Schinkel et al. 2007a; Schinkel et al. 2007b).

### **Prognose bei Vorliegen hibernierenden Myokards**

Die besondere prognostische Bedeutung von hibernierendem Myokard insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels darf als gesichert gelten, da Patienten unter ausschließlich medikamentöser Therapie bei

nachgewiesenem vitalen Myokard im Versorgungsgebiet distal einer Koronar-Okklusion eine hohe kardiale Komplikations- und Mortalitätsrate haben (Gioia et al. 1995; Schinkel et al. 2007a).

Hibernierendes Myokard scheint bei Vorliegen von Koronarverschlüssen nicht selten vorzukommen, da z.B. nach erfolgreicher Rekanalisation Verbesserungen der LV-Funktion beschrieben worden sind (Mori et al. 1996; Chung et al. 2003). Auch konnte gezeigt werden, dass die erfolgreiche Rekanalisation eines chronischen Verschlusses bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung, bei denen nach Infarkt weiterhin Angina vorliegt oder ein szintigraphischer Anhalt für eine Ischämie besteht, mit einer Prognoseverbesserung einhergeht (Seggewiss et al. 1995). Darüber hinaus leiden Patienten mit Koronararterienverschlüssen – wie bereits dargestellt – häufig an Belastungsangina. Es ist davon auszugehen, dass lediglich etwa 10 bis 15 % der Patienten mit einem chronischen Verschluss einer Koronararterie asymptomatisch sind (Olivari et al. 2003).

### **Interventionelle Therapie von Koronarverschlüssen**

Aufgrund der oben bereits dargestellten prognostischen Bedeutung des hibernierenden Myokards sind revaskularisierende Verfahren, insbesondere bei Vorliegen einer ventrikulären Dysfunktion, einer medikamentösen Therapie vorzuziehen. Wesentlich für eine Prognoseverbesserung ist sicher, dass die zur Revaskularisation verwendeten Methoden ein gutes Langzeitergebnis haben. Mehrere Studien legen darüber auch eine Verbesserung der Prognose von nicht herzinsuffizienten Patienten nahe, wenn eine bestehende chronische Okklusion erfolgreich revaskularisiert werden kann (Suero et al. 2001; Olivari et al. 2003; Arslan et al. 2006).

Bereits in der Anfangsphase der interventionellen Kardiologie wurden durch den Begründer der Ballondilatation Andreas Grüntzig auch Koronararterienverschlüsse mit Erfolg behandelt (Grüntzig 1981). Rasch stellte sich jedoch heraus, dass bei der Behandlung von vollständigen Verschlüssen gegenüber der Behandlung von Stenosen einige Besonderheiten bestehen. Zum einen ist die initiale Erfolgsrate der Revaskularisation niedriger, da das Gewebe, das den Verschluss des Kranzgefäßes bewirkt, zunächst mechanisch überwunden werden muss; es liegt ja kein Gefäßlumen vor, das eine einfache Passage des Führungsdrahts erlaubt. Die daraus resultierenden Probleme bei der Überwindung einer nicht-akuten Okklusion betreffen

vor allem ältere chronische Verschlüsse. Demgegenüber ist bei akuten Infarkten und akuten Verschlüssen das Verschlussmaterial noch nicht organisiert und durch einen Führungsdraht meist leicht überwindbar. Neben dem Alter des Verschlusses und damit der zunehmenden Organisierung des Verschlussgewebes hat sich eine Reihe von weiteren Faktoren als ungünstig für eine erfolgreiche Rekanalisation herausgestellt (Bell et al. 1992; Maiello et al. 1992; Tan et al. 1993). Diese Faktoren betreffen die pathologische Anatomie des Verschlusses: Bei nicht klar zu identifizierendem Verschlussbeginn, Abgang eines größeren Seitenasts unmittelbar proximal des Verschlusses, langer oder gewundener Verschlussstrecke sowie nur geringer Anfärbung des Gefäßabschnitts distal des Verschlusses sind die Aussichten auf eine erfolgreiche Rekanalisation vermindert. Auch müssen die Führungsdrähte eine ausreichende Steifigkeit besitzen, um die Verschlüsse zu überwinden.

Allerdings ist die Verwendung von steiferen Drähten, die Passage mit hydrophil beschichteten Drähten oder dem Laser-Draht sowie die stumpfe Dissektion mit dem sog. Frontrunner-System mit dem Risiko einer Perforation des Kranzgefäßes behaftet. Dies bleibt bei alleiniger Perforation mit einem Draht häufig ohne Folgen, kann aber zu einer lebensbedrohlichen Perikardtamponade führen, wenn unter der Annahme einer korrekten Positionierung des Führungsdrahts eine Ballonangioplastie durchgeführt wird. Durch die zunehmenden Erfahrungen in der Behandlung von chronischen Totalverschlüssen und die Fortentwicklung der interventionellen Hilfsmittel können heute wesentlich mehr und auch komplexere Okklusionen rekanalisiert werden als noch vor wenigen Jahren (Stone et al. 2005b).

Als weitere besondere Begrenzung der Behandlung von Koronar-Okklusionen durch Ballonangioplastie muss die starke Neigung zur Entwicklung einer Restenosierung angesehen werden. Die Restenosierungsrate nach Behandlung von Okklusionen durch einfache Ballonangioplastie liegt deutlich höher als die Restenosierungsrate nach Ballonangioplastie von nicht okkludierten Stenosen (Übersicht in Puma 1995). Dabei besteht nach der Rekanalisation mittels Ballonangioplastie von nicht-akuten Koronar-Okklusionen eine besondere Neigung zum Auftreten eines erneuten vollständigen Gefäßverschlusses. Die verstärkte Restenosierungsneigung konnte auch durch die Anwendung ablativer Verfahren wie z.B. der Laserangioplastie oder der Rotablatorangioplastie nicht wesentlich beeinflusst werden (Appelman et al. 1996; Levin et al. 1996; Schofer et al. 1996).

Die verminderte akute Erfolgsrate und die ungünstigeren Langzeitergebnisse der einfachen Ballonangioplastie schränkten die Erfolge des interventionellen Vorgehens bei Vorliegen eines chronischen Koronarverschlusses wesentlich ein. Bei stark symptomatischen Patienten oder Patienten mit einem ausgedehnten hibernierenden bzw. unterversorgten, aber vitalen Myokardareal und gestörter Pumpfunktion wurde auch aus prognostischen Gründen häufig eine Bypass-OP unumgänglich. Dies gilt insbesondere dann, wenn die interventionellen Verfahren versagten oder die Aussichten auf eine erfolgreiche Rekanalisation aufgrund der Anatomie des Verschlusses gering waren. Alternativ kam nur eine hochdosierte antianginöse Mehrfachtherapie in Betracht, die allerdings aufgrund der unzureichenden prognostischen Effekte ungünstiger zu bewerten ist.

Die Einschränkung der interventionellen Therapie von Okklusionen durch die ungünstigen Langzeitergebnisse änderte sich nach Modifikation der Stent-Implantationstechnik unter Hochdruckexpansion durch Colombo (Nakamura et al 1994, Colombo et al 1995). Durch die veränderte Implantationstechnik und Verstärkung der thrombozytenhemmenden medikamentösen Therapie war es möglich, Stents in größerem Umfang auch zur elektiven interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung einzusetzen. Die Anwendbarkeit von Koronarstents war zuvor durch häufig eintretende subakute Stentthrombosen stark eingeschränkt gewesen. Die Häufigkeit dieser gefürchteten Komplikationen konnte durch eine intensive Antikoagulation zwar vermindert, nicht aber vollständig beseitigt werden (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994). Die Anwendung von Stents war daher zuvor meist auf *Bail-out*-Situationen beschränkt, in denen das koronare Risiko durch Dissektion oder schwere elastische Rückstell-Phänomene (engl.: *recoil*) das Risiko einer Stentimplantation mit nachfolgender überlappender Heparinisierung und Markumarisierung rechtfertigte.

In den Studien BENESTENT und STRESS konnte - noch vor breiter Anwendung der Hochdruck-Expansionstechnik - eine Verminderung der Restenosierungsrate bei nicht okklusiven Stenosen von maximal 15 mm Länge und Gefäßen mit einem Durchmesser  $\geq 3$  mm nachgewiesen werden (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994). Diese Studien waren noch durch eine hohe Komplikationsrate durch die Antikoagulation gekennzeichnet. Der günstige Einfluss einer veränderten plättcheninhibierenden medikamentösen Nachbehandlung, die aus einer

Kombination von Azetylsalizylsäure (ASS) und Ticlopidin besteht, konnte in randomisierten Studien ebenfalls belegt werden (Schömig et al. 1996; Bertrand et al. 1998).

Darüber hinaus wurden auch Studien zur Verminderung der Restenosierung nach interventioneller Versorgung von Koronar-Okklusionen vorgenommen. Übereinstimmend konnten alle publizierten Studien eine Reduktion der Restenosierung durch Stentversorgung gegenüber einer Behandlung durch alleinige Ballonangioplastie dokumentieren. Dabei zeigte sich dieser günstige Effekt der Stentimplantation auf die Restenosierung von chronischen Totalverschlüssen sowohl in randomisierten Untersuchungen als auch im Vergleich zu historischen Kontrollkollektiven (Mori et al. 1996; Sirnes et al. 1996; Hancock et al. 1998; Rau et al. 1998; Rubartelli et al. 1998; Buller et al. 1999; Höher et al. 1999; Sievert et al. 1999; Lotan et al. 2000; Rahel et al. 2004). Das Vorliegen eines chronischen Verschlusses stellt daher neben Dissektionen, einem suboptimalen Ergebnis einer einfachen Ballonangioplastie oder der Notfallsituation (engl.: *bail-out*) eine weitere akzeptierte Indikation für die Stentimplantation dar.

Die verminderte Restenosierungsrate nach Implantation von Stents zur Behandlung von Koronar-Okklusionen im Vergleich zur Ballondilatation erlaubt jedoch keinen Schluss darüber, inwieweit das Vorliegen einer Okklusion als Ausgangsbefund noch einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenosierung nach Stentversorgung darstellt.

### **Mechanismen der Restenosierung**

Die Mechanismen der Restenosierung wurden in zahlreichen experimentellen Untersuchungen beleuchtet, da dieses Phänomen die Achillesferse der interventionellen Therapie der KHK darstellt.

Die akute Erfolgsrate der interventionellen Behandlung einer unkomplizierten Stenose liegt heute über 95 %. Allerdings ist dieser Erfolg bei einigen Patienten nach der Ballonangioplastie oder nach der Implantation von unbeschichteten Stents nicht anhaltend. Im Rahmen der Reaktion des Gefäßes auf die Intervention kommt es zu Umbau- und Proliferationsvorgängen in den behandelten Gefäßen, die nach 6 Monaten bis einem Jahr weitestgehend zum Stillstand kommen. Damit geht der

günstige Effekt auf die Angina pectoris durch Restenosierung bei einigen Patienten wieder verloren.

Zunächst war man davon ausgegangen, dass nach einfacher Ballonangioplastie proliferative Prozesse zu der Lumeneinengung im Rahmen der Restenose führen. Dementsprechend konzentrierte sich die Forschung über lange Jahre auf die Untersuchung von antiproliferativen Medikamenten zur Verhinderung der Restenose. Erst im Rahmen der Anwendung intravaskulärer Ultraschallsonden konnte die zugrunde liegende Annahme als Irrtum identifiziert werden (Post et al. 1994; Di Mario et al. 1995; Mintz et al. 1996). Es zeigte sich, dass es im Rahmen der Restenosierung nach einfacher Ballonangioplastie nicht nur zu proliferativen Prozessen kommt, sondern dass die Abnahme des Gefäßlumens im Rahmen der Restenosierung maßgeblich durch eine Abnahme des Gesamt-Gefäßdurchmessers (negatives *Remodeling*) bewirkt wird. Die pathophysiologischen Prozesse, die im Rahmen der Restenosierung nach Ballonangioplastie ablaufen, sind also im Wesentlichen durch eine Umstrukturierung der Gefäßwand charakterisiert und nur in geringerem Umfang durch eine Proliferation von glatten Muskelzellen oder Fibroblasten. Dabei lassen sich akute und binnen eines Tages auftretende subakute elastische Rückstellungen des Gefäßes von den eigentlichen Vorgängen des *Remodeling* unterscheiden.

Die Restenosierung nach einer Stentimplantation ist demgegenüber praktisch ausschließlich durch proliferative Prozesse charakterisiert, die zu einer neointimalen Hyperplasie führen (Virmani et al. 1999; Weintraub 2007). Die entfalteten Stents verhindern durch ihre mechanische Stabilität sowohl elastische Rückstellbewegungen als auch negatives *Remodeling*. Durch die Stentimplantation kommt es zu einer Auslösung inflammatorischer und proliferationsfördernder Prozesse. Hier konnte durch die Beschichtung der Stents mit den Substanzen Sirolimus (Rapamycin) und Taxol eine Hemmung der neointimalen Hyperplasie erreicht werden, die allerdings mit einem länger anhaltenden Risiko für die Entwicklung einer Stentthrombose verbunden ist.

Die Faktoren, die mit einer Restenosierung nach Stentimplantation unbeschichteter Stents verbunden sind, werden z.T. kontrovers diskutiert. Weitestgehend akzeptierte Variablen sind die Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments, die minimalen Lumendurchmesser vor und nach der Intervention, sowie das Vorliegen eines

Diabetes mellitus. Einige Studien zeigen einen ungünstigen Einfluss einer Lokalisation der Läsion im R. interventriclurais anterior (RIVA). Darüber hinaus scheinen wesentliche intraindividuell fixierte Komponenten zu bestehen, die auf andere unbekannte fixierte Begleitumstände (z.B. genetische Komponenten, metabolische Effekte) zurückzuführen sein dürften. Die Natur dieser Komponenten wird gegenwärtig intensiv untersucht.

### **Fragestellung**

Die vorliegende Studie untersucht die Frage, inwieweit das Restenosierungsverhalten nach Implantation unbeschichteter Stents durch das Vorliegen einer nicht okkludierten oder einer okkludierten Läsion beeinflusst wird. Es wurde also untersucht, ob es nach erfolgreicher Stentversorgung einer Koronar-Okklusion häufiger zu einer Restenose kommt als nach Stentversorgung einer nicht okkludierten Stenose. Um diese Frage zu beantworten, wurden verschiedene Analysen vorgenommen. Hauptkomponente der Analysen ist ein computerisierter Paarvergleich, der versucht, zu jeder mit Stents versorgten Okklusion eine entsprechende nicht okkludierte Stenose zu finden, die in wesentlichen, die Restenosierung beeinflussenden Parametern übereinstimmt.



---

## **Patienten und Methoden**

### **Patienten mit Stentimplantation im Zeitraum 1994 - 1996**

In diesem Zeitraum sind insgesamt 1928 konsekutive Patienten durch Stentimplantation in der Kardiologischen Praxis Prof. Mathey, Prof. Schofer & Partner behandelt worden. Bei 294 der Patienten wurden ausschließlich Koronar-Okklusionen behandelt. Diese Patienten hatten insgesamt 340 Koronarverschlüsse. Von den Patienten hatten 1538 ausschließlich nicht verschlossene Koronarläsionen, die einer Intervention mit Stentimplantation unterzogen wurden. Bei diesen Patienten wurden insgesamt 2066 Läsionen behandelt. Die übrigen 96 Patienten hatten sowohl Koronar-Okklusionen (n = 113) als auch Koronarstenosen (n = 128).

### **Patienten mit Reangiographie**

Alle Patienten mit Stentimplantation im Zeitraum vom 1.7.1994 bis 31.12.1996, für die eine Reangiographie  $\geq 3$  Monate nach dem Eingriff vorlag, wurden in diese Analyse einbezogen und bildeten das Studienkollektiv. Für die vorliegende Studie wurden nur Patienten mit einer Reangiographie betrachtet, da in der vorliegenden Untersuchung angiographische Endpunkte den Schwerpunkt der Analyse bildeten. Patienten mit einer Reangiographie, die eine Lumeneinengung der Zielläsion von  $\geq 45\%$  bei Follow-Up aufwiesen, wurden auch dann in die Studie einbezogen, wenn diese Angiographie mehr als einen Monat nach der Stentimplantation vorgenommen wurde und entweder keine zweite Reangiographie vorlag oder eine erneute Intervention an der Zielläsion durchgeführt wurde. Angiographische Follow-Up-Daten lagen für 192 der Patienten (65 %) mit insgesamt 214 Okklusionen und von 1034 der Patienten (67 %) mit ausschließlich nicht okkludierten Stenosen (n = 1373) vor. Eine etwas niedrigere angiographische Follow-Up-Rate von 52 % ergab sich für die Patienten (n = 50), die sowohl Koronar-Okklusionen (n = 60) als auch nicht okkludierte Koronarstenosen (n = 69) hatten.

Die wesentlichen klinischen Daten der Patienten, die das Ausgangskollektiv bilden, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika der Ausgangspopulation

	Stenosen	Patienten mit Verschlüssen & Stenosen	Verschlüssen
Patientenanzahl	1034	50	192
Männliches Geschlecht, n (%)	836 (81)	46 (92)	153 (80)
Alter, Jahre	60 ± 9	56 ± 10	59 ± 9
Diabetes mellitus, n (%)	182 (18)	6 (12)	23 (12)
Hyperlipidämie, n (%)	746 (72)	36 (72)	136 (71)
Art. Hypertonus, n (%)	600 (58)	22 (44)	93 (48)
Rauchen, n (%)			
Gegenwärtig	248 (24)	13 (26)	62 (32)
Früher	326 (32)	16 (32)	56 (29)
Koronare Herzkrankheit, n (%)			
1-Gefäß-KHK	472 (46)	6 (12)	108 (56)
2-Gefäß-KHK	389 (38)	27 (54)	65 (34)
3-Gefäß-KHK	173 (17)	17 (34)	19 (10)
Z.n. ACB, n (%)	84 (8)	2 (4)	3 (1)
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	382 (37)	23 (46)	91 (47)

Z.n. = Zustand nach; ACB = Aortokoronarer Bypass

Dabei scheinen die Risikofaktoren relativ balanciert in den drei Untergruppen aufzutreten. Die Patienten mit mindestens einer Okklusion zeigten naturgemäß eine höhere Rate von anamnestisch bekannten oder im EKG nachweisbaren Myokardinfarkten ( $p = 0,004$ ). In der Gruppe der Patienten, bei denen sowohl Stenosen als auch Okklusionen behandelt worden waren, sowie in der Gruppe der Patienten mit ausschließlich nicht okkludierten Koronarstenosen fanden sich häufiger Patienten mit Mehrgefäßerkrankung.

### Intervention

Die Patienten wurden über den vorgesehenen Eingriff mündlich und schriftlich aufgeklärt. Der Zugang erfolgte in der Regel durch Punktion der rechten A. femoralis communis. Bei Vorliegen besonderer anatomisch-pathologischer Verhältnisse (schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, schwere arteriosklerotische Verformung der Beckenarterien, deutliche Vernarbung der Leiste nach multiplen

Eingriffen etc.) wurde entweder der kontralaterale femorale oder ein brachialer Zugang gewählt.

Während der Intervention wurden 10.000 bis 15.000 IE Heparin als Bolus verabfolgt. Zumeist wurde zur Vordilatation bei Vorliegen einer nicht okkludierten Stenose eine Ballonangioplastie mit *Mono-Rail*-Ballonkathetern durchgeführt, nachdem die Läsionen mit einem Führungsdraht passiert worden waren. Die Stentimplantationen, die im Rahmen dieser Untersuchung analysiert wurden, erfolgten unter Hochdruckdilatation. Dieses Vorgehen ist durch eine Expansion der implantierten Stents mit einem nur gering oder nicht dehnbaren Ballon mit Drücken über 10 - 12 bar gekennzeichnet. Die Technik stellt eine ausreichende Aufweitung des implantierten Stents sicher, um das Risiko einer subakuten Stentthrombose zu vermeiden, da in das Gefäßlumen ragende Stentstreben wesentlich zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes beitragen. Die Anwendung wenig bzw. nicht dehnbarer Ballons ist für diese Implantationstechnik besonders wichtig, da eine Überdehnung des Gefäßes durch dehnbare Ballons bei der Anwendung hoher Drücke befürchtet werden muss. Mögliche Komplikationen in diesem Zusammenhang sind z.B. Gefäßrupturen, wie sie in der Anfangsphase der Entwicklung der Hochdrucktechnik beobachtet wurden (Colombo 1994).

Indikationen für die Stentimplantation waren bei Vorliegen von nicht okkludierten Stenosen als Ausgangsbefund entweder ein suboptimales angiographisches Ergebnis nach Ballonangioplastie mit deutlicher Residualstenose ( $\geq 30\%$ ), das Vorliegen einer wesentlichen Dissektion oder eine *Bail-out*-Situation, d.h. ein drohender oder eingetretener Gefäßverschluss meist durch ausgedehnte Dissektion. Bei Koronarverschlüssen als Ausgangsbefund wurde die Stentimplantation auch bei Fehlen der eben genannten Kriterien durchgeführt, da eine verminderte Restenosierungsrate gegenüber einem Vorgehen mittels der Ballonangioplastie erhofft wurde. Zur Rekanalisation der Verschlüsse wurde die Läsion mit einem Führungsdraht überwunden und nachfolgend ein Ballon mit geringem Profil zur Wiedereröffnung des Gefäßes in die Läsion eingebracht und aufgedehnt. Unter Umständen waren hierzu mehrere Ballons notwendig, wobei mit kleineren Ballons begonnen wurde. Nach ausreichender Aufweitung durch die Ballonangioplastie wurde ein Stent in die Läsion eingebracht und mit Hilfe des Ballons entfaltet. Bei überwiegender Kollateralisierung über das kontralaterale Gefäß und unzureichenden

ipsilateralen Kollateralen wurden Eingriffe mit zwei Herzkathetern durchgeführt. Durch Injektion von Kontrastmittel in das kontralaterale Gefäß konnte eine bessere Darstellung des distal des Verschlusses gelegenen Gefäßabschnitts sichergestellt werden, was für die Orientierung während einer Rekanalisation essentiell ist.

### **Stenttypen**

Im untersuchten Zeitraum wurden verschiedene Stenttypen zur Therapie verwendet. Dabei machten Palmaz-Schatz-Stents, AVE-Mikro-Stents, Multilink-Stents, NIR-Stents und Wiktor-Stents zusammen mehr als 97,5 % der verwendeten Stenttypen aus.

#### **Palmaz-Schatz-Stents**

Im ersten Studienzeitraum Stents vom Palmaz-Schatz-Typ (Cordis Corporation, Warren, NJ, USA), die *Slotted-tube*-Stents sind. Diese Stents werden durch Laseranwendung hergestellt, indem aus einer durchgehenden Edelstahlröhre längliche Schlitze herausgeschnitten werden. Diese Schlitze formen sich bei der Implantation rautenförmig um.

Die angewandten Palmaz-Schatz-Stents gehörten zu den Typen PS 104, PS 153 und PS 154 sowie PS 204. Der zuerst verfügbare Stent dieser Gruppe war der PS 153, der aus zwei 7 mm langen Untereinheiten aufgebaut ist, die über eine 1 mm lange Brücke miteinander verbunden sind. Der PS 104 ähnelt in seinem Aufbau in etwa den 7 mm langen Untereinheiten des PS 153, jedoch ist dieser Stent 9 mm lang. Die Untereinheiten der Stents PS 154 und PS 204 sind durch spiralartige Längsstreben miteinander verbunden, die die Brücke des PS 153 ersetzen. Diese Stents sind ausschließlich in der nicht vormontierten Form verwendet worden, d.h. sie mussten vor der Implantation auf den Implantationsballon aufgebracht und durch mechanischen Druck fest auf dem Ballon verankert werden (engl.: *crimping*).

Um kürzere Stenteinheiten aus dem PS 153 herzustellen, konnte die Brücke des Stents durchtrennt werden. So erhielt man 7 mm lange Untereinheiten. Beim Power-Grip handelte es sich um einen vormontierten 15 mm langen Palmaz-Schatz-Stent, der durch die vormontierte Konfiguration ein niedrigeres Profil hatte und dementsprechend auch für primäre Stentimplantationen und 6F-Führungskathetersysteme geeignet war. Die Stents der Palmaz-Schatz-Serie sind mäßig röntgendicht.

### Multilink-Stents

Neben den Palmaz-Schatz-Stents wurden häufig Multilink-Stents (Guidant/Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, CA, USA) verwendet, die ebenfalls in *Slotted-tube*-Technologie hergestellt werden. Die Stentkonfiguration ist deutlich anders als bei den Palmaz-Schatz-Stents: Der Stent besteht aus kronenartig geformten Ringen. Die Ringe sind jeweils durch drei kurze Brücken mit den benachbarten Ringen verbunden. Multilink-Stents wurden in vormontierter Konfiguration verwendet. Der Stent wurde anfangs auf einem Implantationssystem ausgeliefert, das den Einsatz von langen Führungsdrähten notwendig machte. Das Implantationssystem wurde später zugunsten eines *Rapid-Exchange*-Systems verlassen. Eine Besonderheit der unterschiedlichen Multilink-Implantationssysteme besteht in der propellerartigen Faltung des Implantationsballons und darin, dass zwischen dem Stent und dem Ballon eine elastische Membran angebracht ist. Die Membran bewirkt eine rasche Umformung des Ballons nach Ablassen des Drucks. Multilink-Stents sind ebenfalls aus L316-Edelstahl hergestellt, aber aufgrund der geringen Strebendicke nur gering röntgendicht.

### NIR-Stents

Die NIR-Stents (SciMed Life Systems, Maple Grove, MN, USA) stellen ebenfalls *Slotted-tube*-Stents dar und durchlaufen unter der Aufdehnung eine komplexe Umformung der Streben, so dass nach der Aufdehnung zellähnliche Gebilde entstehen. Entsprechend des Gefäßdurchmessers gelangten verschiedene Stents zur Anwendung. Die 7-Zellstents haben sieben Zellen entlang einer Zirkumferenz. Bei 9-Zellstents sind auf eine Zirkumferenz neun Zellen verteilt. Aufgrund der zellartigen Architektur der Stents können die Stents nicht weiter als bis zur jeweiligen oberen Nenngröße aufgedehnt werden, da eine weitere Umformung des Stents nur durch Zerreißen der Streben erreicht werden kann. Die Stents durften auch nicht unterhalb ihrer jeweiligen unteren Nenngröße eingesetzt werden, da sie sonst nur geringe Widerstandskräfte gegenüber den Verformungskräften durch das Gefäß besitzen. Das Stentdesign bewirkt, dass die Stents in unentfaltetem Zustand relativ flexibel sind und sich Gefäßbiegungen gut anpassen können. In korrekt entfaltetem Zustand, d.h. nach Aufweitung der zellulären Strukturen bietet der Stent jedoch eine gute Longitudinalstabilität und ist nicht mehr leicht verformbar. Der Stent verkürzt sich unter der Expansion nur unwesentlich.

### AVE-Stents

Die AVE-Stents (Applied Vascular Engineering Inc., Santa Rosa, CA, USA) der verschiedenen Generationen zeichneten sich ebenfalls durch eine hohe Flexibilität aus. Die Generation der AVE-I-Stents bestand aus 4 mm langen kronenartig geformten Untereinheiten, die zu Stents unterschiedlicher Länge zusammenfügt waren. Zum Teil waren die Untereinheiten dabei untereinander durch Schweißpunkte verbunden, z.T. aber auch unverbunden hintereinander auf dem Implantationsballon aufmontiert. In der AVE-II-Generation waren die kronenartig geformten Untereinheiten 3 mm lang und alle Untereinheiten waren miteinander verbunden, wobei die Verbindungspunkte zwischen den Kronen spiralförmig entlang des Stents angeordnet waren. Die nächste Generation der AVE-Stents (GFX-Stents) behielt das prinzipielle Design mit einem Aufbau aus kronenartigen Untereinheiten bei, die bei diesem Stent jedoch nur 2 mm lang sind, die Verbindungspunkte zwischen den Stentsegmenten laufen ebenfalls in einer Spirale entlang der Stentachse. Zusätzlich modifiziert wurde das Material des Stents, das bei diesem Stent abgeplattet ist, so dass die Streben des Stents bei der Implantation nicht so tief in die Gefäßwand einschneiden können, wovon eine geringere Traumatisierung der Gefäßwand erhofft wurde.

### Andere Stents

Der aus Tantal hergestellte, stark röntgendichte Wiktor-Stent (Medtronic Interventional Vascular, Kerkrade, Niederlande) war einer der sog. *Coil*-Stents die zur Anwendung gelangten. *Coil*-Stents bestehen im Unterschied zu den bislang beschriebenen Stenttypen aus einem durchgehenden Draht. Durch die besondere Struktur des Stents und das stark röntgendichte Material lassen sich die Veränderungen im Rahmen der Restenosierung nur schwer beurteilen. Ein Vorteil des Stents war seine hohe Flexibilität, die ihn für den Einsatz in stark gewundenen Läsionen geeignet machte. Nachteilig wirkten sich die Lücken zwischen den einzelnen Windungen des Stents aus, die zu einem deutlichen Plaque-Prolaps führen konnten. Andere Stents wie z.B. der sich selbst entfaltende Wall-Stent (Schneider Europe AG, Bülach, Schweiz) wurden nur in relativ wenigen Fällen eingesetzt (< 3 %).

## Medikamentöse Nachbehandlung

Die medikamentöse Nachbehandlung nach Stentimplantation bestand in der kombinierten Anwendung von Azetylsalizylsäure (mindestens 100 mg/d) und Ticlopidin (500 mg/d) für 4 bis 12 Wochen. Eine Reangiographie nach 5 bis 6 Monaten wurde meist empfohlen, um das angiographische Langzeitergebnis erfassen zu können.

## Angiographie

### Quantitative Koronarangiographie

Die quantitative Messung der angiographischen Variablen erfolgte mittels einer elektronischen Schublehre anhand optisch vergrößerter Cine-Angiogramme auf einer Projektionseinrichtung (CAP II B-Viewer, Shimatsu, Japan). Der leere Koronarkatheter diente als Größenreferenz zur Ermittlung des optischen Vergrößerungsfaktors.

Alle Messungen wurden als Doppelmessungen ausgeführt. Die Messungen erfolgten an Koronarangiogrammen, die in identischen Projektionen aufgenommen worden waren und die Stenose in ihrem schwersten Ausmaß zeigten (engl.: *worst view projection*). Meist wurden 8F-Katheter für die Koronarinterventionen und 5F-Katheter für die Reangiographie verwendet. Zur Messung des Vergrößerungsfaktors (Vg) des Angiogramms wurden die optischen Durchmesser der leeren Katheterspitzen ermittelt und zu dem wahren Durchmesser ins Verhältnis gesetzt. ( $Vg = \text{gemessener optischer Durchmesser (mm) / Katheterdurchmesser (F)} * 0,33 \text{ (mm/F)}$ ).

Die folgenden Variablen wurden durch quantitative Koronarangiographie bestimmt:

- 1) Der Referenz-Gefäßdurchmesser proximal und distal der Stenose, wobei beide Durchmesser in der Regel innerhalb eines Abstands von 10 mm vor und hinter der Läsion bestimmt wurden. Aus beiden Werten wurde der Mittelwert gebildet, um den für die Stenose gültigen mittleren Referenzdurchmesser (RGD) zu berechnen.
- 2) Der minimale Lumendurchmesser wurde vor der Intervention ( $MLD_{Prä}$ ), nach Ballonangioplastie ( $MLD_{Ballon}$ ) und nach Stentimplantation ( $MLD_{Post}$ ) bestimmt. Die Auswertung der Follow-Up-Angiogramme erfasste wiederum den proximalen und distalen Referenz-Gefäßdurchmesser sowie den minimalen Lumendurchmesser ( $MLD_{FU}$ ).

Der Durchmesserstenose wurde als prozentuales Verhältnis abgeleitet als  $(RGD - MLD)/RGD * 100 \%$ . Die Durchmesserstenose wurde vor der Intervention, nach der vorbereitenden Ballonangioplastie und nach der Intervention durch Stentimplantation sowie anhand der Messwerte der Reangiographie bestimmt.

#### Restenose/Okklusion im Verlauf

Eine Läsion wurde als restenosierte angesehen, wenn die Durchmesserstenose bei Follow-Up  $\geq 50 \%$  betrug. Als bei Reangiographie okkludiert wurden Läsionen angesehen, die in der Reangiographie einen TIMI-Fluss von 0 oder 1 und eine MLD von 0 mm, entsprechend einer 100%-igen Durchmesserstenose, aufwiesen.

#### Weitere abgeleitete Größen

Folgende abgeleiteten Größen wurden rechnerisch ermittelt: Der absolute Lumengewinn wurde definiert als  $MLD_{Post} - MLD_{Prä}$ . Eine entsprechende Berechnung erfolgte auch für die Teilschritte der Prozedur (Lumengewinn durch Ballonangioplastie [ $Lumengewinn_{Ballon}$ ], Lumengewinn durch Stent [ $Lumengewinn_{Stent}$ ]). Durch Bezug auf den Referenz-Gefäßdurchmesser erhält man den relativen Lumengewinn (Relativer Lumengewinn = Absoluter Lumengewinn/ $RGD * 100$ ). Er misst die relative Verbesserung des Lumendurchmessers bezogen auf den Durchmesser des Gefäßes.

Der absolute Lumenverlust (mm), der sich im Verlauf der Restenosierung ergibt, wird mathematisch beschrieben als Differenz aus dem MLD unmittelbar nach dem Eingriff ( $MLD_{Post}$ ) und dem MLD bei Reangiographie ( $Lumenverlust = MLD_{Post} - MLD_{Fu}$ ). Diese Größe wird in der angelsächsischen Literatur als *late loss* bezeichnet. Dieser Parameter kann auf den initial erreichten Lumengewinn bezogen werden und drückt dann als Verlustindex (engl.: *loss index*) aus, welcher Anteil des zunächst durch die Intervention erreichten Gewinns bis zum Follow-Up verloren ging:  $Verlustindex = \text{Absoluter Lumenverlust} / \text{Absoluter Lumengewinn}$ .

Der absolute Nettogewinn nach Ablauf der Restenosierung ergibt sich als Differenz aus MLD in der Stenose bei Follow-Up und dem vor der Intervention vorliegenden MLD:  $MLD_{Fu} - MLD_{Prä}$ . Bezieht man den Nettogewinn auf den Referenz-Gefäßdurchmesser, erhält man den Nettogewinn-Index (engl.: *net gain index*) =  $\text{Nettogewinn} / \text{RGD}$ .



### Läsionscharakteristika

Der TIMI-Fluss wurde entsprechend der klassischen Definition bestimmt: TIMI 0: keine Perfusion; TIMI 1: Minimale Perfusion; TIMI 2: Vollständige Perfusion, jedoch mit verzögertem An- und/oder Abfluten des Kontrastmittels. TIMI 3: Prompte und vollständige Füllung.

### Datenbank

Die Datenerfassung erfolgte mit einem läsionsbezogenen Erfassungsbogen, der auch die Eingabemaske der computerisierten Datenbank darstellte. Die Datenbank war in FileMaker vers. 4.0 erstellt worden und errechnete nach Eingabe der Original-Messwerte automatisch die abgeleiteten Mittelwerte und den Vergrößerungsfaktor sowie die Durchmesserstenose.

### Paarbildung (*Matching*)

Der Algorithmus, der zum Auffinden von passenden Läsionspaaren diente, wurde in FileMaker Script-Sprache programmiert. Der Algorithmus benutzte vier relationale Datenbanken: zwei Ausgangsdatenbanken, eine Komparatordatenbank und eine Ergebnisdatenbank. In den beiden Ausgangsdatenbanken befanden sich jeweils die Messdaten, die klinischen und interventionellen Variablen der okkludierten beziehungsweise nicht okkludierten Läsionen. Die Komparatordatenbank enthielt das Skript, das die Ansteuerung der Datensätze in beiden Ausgangsdatenbanken und die Prüfung auf Übereinstimmung hinsichtlich der klinischen, angiographischen und interventionellen Parameter vornahm. Bei erfolgreicher Paarbildung (Übereinstimmung in den kritischen Parametern) wurden beide Datensätze in den Ausgangsdatenbanken elektronisch markiert und ein Vermerk zur Identifikation des Patienten in die Ergebnisdatenbank eingetragen. Durch Kennzeichnung der Ausgangsdatsätze und Registrierung der in die Paarbildung einbezogenen Patienten konnten weder der bereits verwendete Läsionsdatensatz noch eine andere Läsion eines bereits erfolgreich in eine Paarbildung einbezogenen Patienten erneut in eine Paarbildung mit einer anderen Läsion einbezogen werden. Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen wurden somit nur mit einer Läsion in die Paarbildung einbezogen. Dadurch wurde die Unabhängigkeit der Ergebnisse gewährleistet. Der Algorithmus rief konsekutiv aus der Datenbank mit den Koronarokklusionen eine Läsion auf und durchblätterte dann die Koronarstenosen, bis eine passende Läsion gefunden wurde. Bei erfolgreicher Paarbildung oder Erreichen des letzten

Datensatzes aus der Stenosegruppe ohne dass eine passende nicht okkludierte Läsion gefunden werden konnte, wurde der nächste Datensatz aus der Gruppe der Okklusionen aufgerufen.

Folgende Parameter mussten in den Datensätzen der Okklusionen und der nicht okkludierten Koronarstenosen übereinstimmen: Geschlecht und Diabetes-Status der Patienten, das Zielgefäß (RIVA, R. circumflexus [RCX], rechte Kranzarterie [RCA]), der Referenz-Gefäßdurchmesser ( $\pm 0.3$  mm), die Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments ( $\pm 8$  mm) sowie der Stenose-Typ (*de novo* oder Restenose). Auch die verwendeten Stenttypen mussten übereinstimmen.

### **Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme: Statview 5.0 (SAS-Institute, USA) und Primer for Biostatistics 3.01 (Stanton Glantz, MacGrawhill 1992). Einzelne tabellarische Berechnungen wurden mit Microsoft Excel vorgenommen. Nominale Daten werden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Prüfungen von Gruppenunterschieden auf statistische Signifikanz erfolgten mittels des  $\chi^2$ -Tests oder Fischer's Exact Test. Die Schätzung der Vertrauensintervalle kategorischer Variablen erfolgte durch Z-Statistik oder die Berechnung der exakten Vertrauensintervalle. Meta-Analysen wurden mit dem frei zugänglichen Programm Mix (Version 1.6; [www.mix-for-meta-analysis](http://www.mix-for-meta-analysis)) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen wurden im Falle einer Normalverteilung durch Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert. Um Gruppen untereinander zu vergleichen, wurden bei Vorliegen normalverteilter Variablen t-Tests angewandt. Nicht normalverteilte Variablen wurden durch Median und Interquartilenabstand (IQR) charakterisiert. Tests auf die Signifikanz von Gruppenunterschieden wurden durch Mann-Whitney-Tests oder Kruskal-Wallis-Tests vorgenommen. Gepaarte Analysen der CCS-Klassen wurden durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests vorgenommen. Statistische Signifikanz wurde bei einer  $\alpha$ -Fehler-Wahrscheinlichkeit (einem p-Wert) von  $< 5\%$  angenommen. Darstellungen von kontinuierlichen Variablen sind in dieser Arbeit hauptsächlich als Perzentilen-Diagramme oder sog. *Box and Whiskers-Plots* wiedergegeben. Bei den *Box and Whiskers-Plots* (kurz: Box-Plots) gibt der waagerechte Strich innerhalb der Box den Median (das 50. Perzentil) an, der Boden das 25. Perzentil, das Dach das 75. Perzentil und der untere bzw. obere „*Whisker*“ das zehnte bzw. 90. Perzentil.

**Abkürzungsverzeichnis**

$^{99m}\text{Tc}$	Metastabiles Technetium
A.	Arteria
ACB	Aortokoronarer Bypass
ASS	Azetylsalizylsäure
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CI	Konfidenzintervall (engl.: <i>confidence interval</i> )
DES	Stents, die Medikamente zur Reduktion der neointimalen Hyperplasie freisetzen. (engl.: <i>drug-eluting stents</i> )
FU	Follow-Up
IE	Internationale Einheiten
IQR	Interquartilsabstand (engl.: <i>interquartile range</i> )
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linksventrikulär, Linker Ventrikel
MIBI	Methoxyisobutylisonitrit
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
MLD <sub>Ballon</sub>	MLD nach Ballonangioplastie
MLD <sub>FU</sub>	MLD bei Follow-Up
MLD <sub>Post</sub>	MLD nach Stentimplantation
MLD <sub>Prä</sub>	MLD vor Intervention
post	unmittelbar nach Intervention
prä	vor Intervention
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RGD	Referenz-Gefäßdurchmesser
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SD	Standardabweichung von engl.: <i>standard deviation</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>

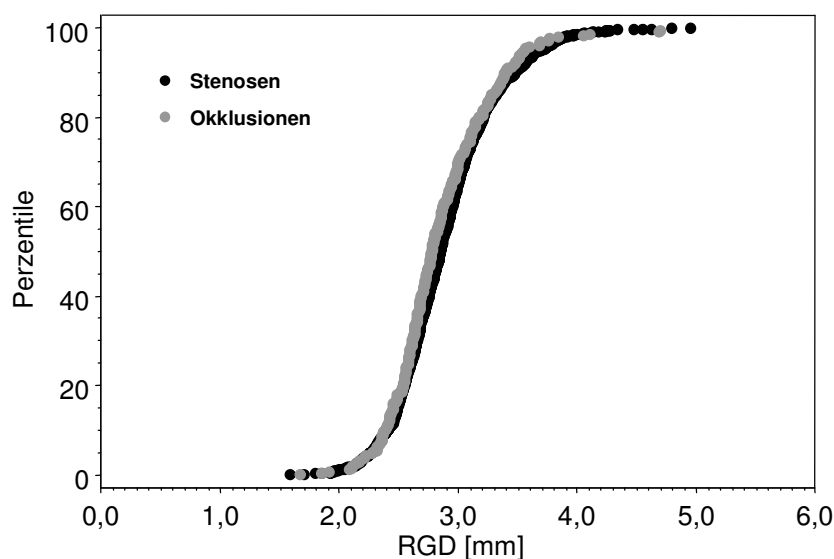
## Ergebnisse

### Gesamtgruppe

Die Gesamtgruppe der Patienten mit Reangiographie bestand aus 192 Patienten mit ausschließlich nicht-akuten Koronarverschlüssen ( $n = 214$ ) sowie aus 1034 Patienten, die ausschließlich aufgrund von nicht okkludierten Stenosen ( $n = 1373$ ) behandelt wurden. Eine weitere Gruppe von 50 Patienten war sowohl aufgrund von Verschlüssen ( $n = 60$ ) als auch aufgrund nicht okkludierter Stenosen ( $n = 69$ ) behandelt worden. Insgesamt standen 274 Okklusionen und 1442 nicht okkludierte Stenosen zur Analyse zur Verfügung. Die Patientencharakteristika sind bereits bei der Beschreibung der Patienten dargestellt worden (Tabelle 1, Seite 13).

### Angiographische Ausgangs- und Akutbefunde

Die angiographischen Ausgangsvariablen und interventionellen Charakteristika der interventionell behandelten Okklusionen und der nicht okkludierten Stenosen finden sich in der Tabelle 2. Während der RGD in der Okklusions- und der Stenosegruppe nicht signifikant voneinander verschieden waren (Abbildung 1), unterscheiden sich beide Gruppen naturgemäß im MLD und in der Durchmesserstenose vor der Intervention. Der mittlere MLD der nicht okkludierten Stenosen betrug 0,80 mm, was bei einem RGD von 2,89 mm einer mittleren Durchmesserstenose von 72 % entsprach.



**Abbildung 1:** Perzentilen-Diagramm der Referenz-Gefäßdurchmesser in den okkludierten und nicht okkludierten Koronarläsionen in der Gesamtgruppe der Patienten mit Reangiographie. Es besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,09$ ).

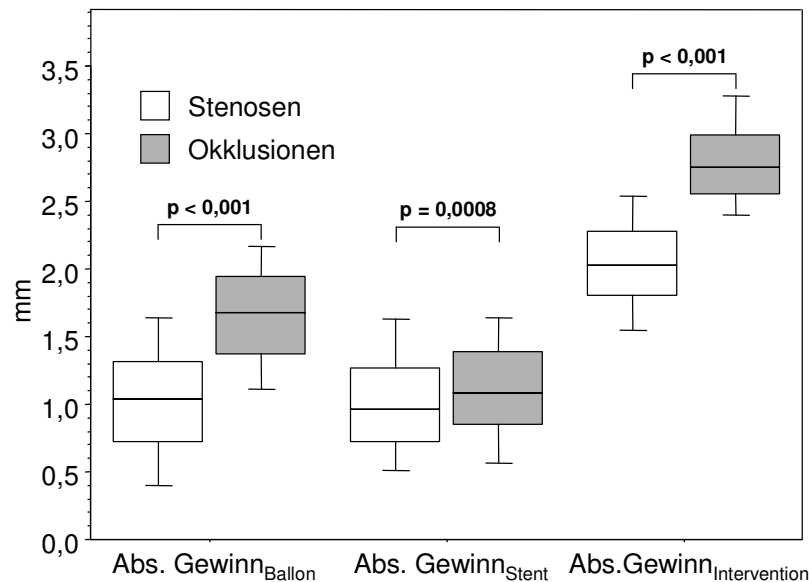
**Tabelle 2:** Angiographische und Interventionelle Charakteristika der Läsionen mit Reangiographie

	<b>Verschlüsse</b> <b>n = 274</b>	<b>Stenosen</b> <b>n = 1442</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Intervention</b>			
RGD, mm	2,85 ± 0,42	2,89 ± 0,44	0,09
MLD <sub>Prä</sub> , mm	0 ± 0	0,80 ± 0,30	< 0,0001
MLD <sub>Ballon</sub> , mm	1,65 ± 0,44	1,78 ± 0,47	< 0,0001
MLD <sub>Post</sub> , mm	2,76 ± 0,39	2,81 ± 0,37	0,008
Stenose <sub>Prä</sub> , %	100 ± 0	72,0 ± 9,9	< 0,0001
Stenose <sub>Ballon</sub> , %	41,7 ± 14,9	37,7 ± 15,5	< 0,001
Stenose <sub>Post</sub> , %	2,6 ± 10,3	1,7 ± 12,3	0,226
Absoluter Lumengewinn <sub>Ballon</sub> , mm	1,65 ± 0,44	0,98 ± 0,51	< 0,0001
Absoluter Lumengewinn <sub>Stent</sub> , mm	1,11 ± 0,46	1,03 ± 0,46	0,0008
Absoluter Lumengewinn <sub>Post</sub> , mm	2,76 ± 0,39	2,01 ± 0,41	< 0,0001
Relativer Lumengewinn <sub>Ballon</sub> , %	58,3 ± 14,9	34,3 ± 17,6	< 0,0001
Relativer Lumengewinn <sub>Stent</sub> , %	39,1 ± 15,1	36,0 ± 16,4	0,0001
Relativer Lumengewinn <sub>Post</sub> , %	97,4 ± 10,3	70,3 ± 14,5	< 0,0001
Maximaler Ballon-Durchmesser, mm	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	0,0156
Relativer Ballondurchmesser	1,13 ± 0,16	1,14 ± 0,20	0,35
Implantationsdruck, bar	16,0 ± 2,4	16,5 ± 2,0	0,0062
Anzahl der Stents			
Mittelwert ± SD	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,6	< 0,0001
Median (IQR)	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	
Länge des Stent-versorgten Abschnitts, mm			
Mittelwert ± SD	28,4 ± 19,0	19,3 ± 12,6	< 0,0001
Median (IQR)	24 (15 – 36)	15 (12 – 22)	
<b>Reangiographie &amp; Langzeitergebnisse</b>			
RGD <sub>FU</sub> , mm	2,77 ± 0,48	2,82 ± 0,47	0,14
MLD <sub>FU</sub> , mm	1,58 ± 0,85	1,81 ± 0,80	< 0,0001
Stenose, %	43,7 ± 28	36,6 ± 25,0	0,0002
Restenosierung, n (%)	103 (37,6)	389 (27,0)	0,0005
Lumenverlust, mm	1,18 ± 0,82	1,0 ± 0,73	0,0035
Verlustindex	43,0 ± 29,0	51,1 ± 40,1	0,0024
Nettogewinn, mm	1,58 ± 0,85	1,00 ± 0,78	< 0,0001
Nettogewinn-Index	56,3 ± 28,0	34,6 ± 26,1	< 0,0001

IQR: Interquartilenabstand

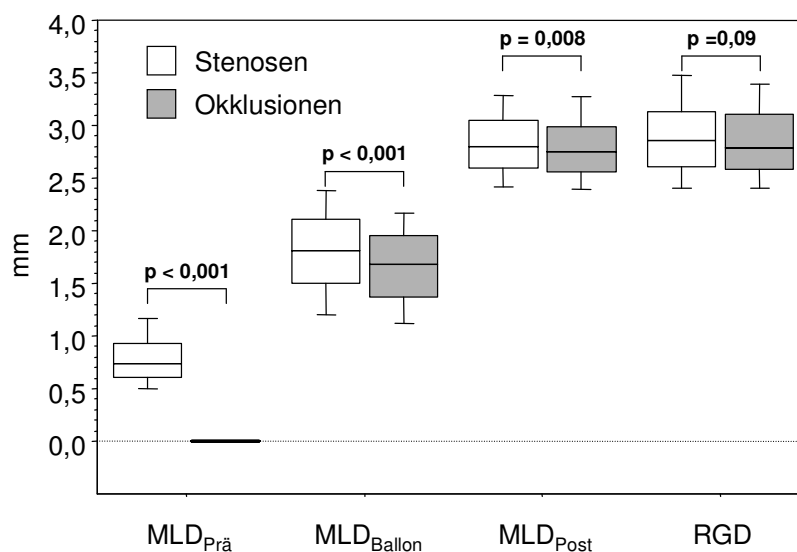
Nach der initialen Ballonangioplastie kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Durchmesserzunahme. Allerdings ist dieser durch die Aufdehnung der Läsion erzeugte Lumengewinn in der Gruppe der ehemals okkludierten Gefäße größer als in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen (Okklusionen: 1,65 mm

bzw. Stenosen: 0,98 mm;  $p < 0,001$ ). Durch die nachfolgende Stentimplantation wurden in der Gruppe der Okklusionen im Mittel 1,11 mm und in der Gruppe der Stenosen 1,03 mm hinzugewonnen (Abbildung 2).



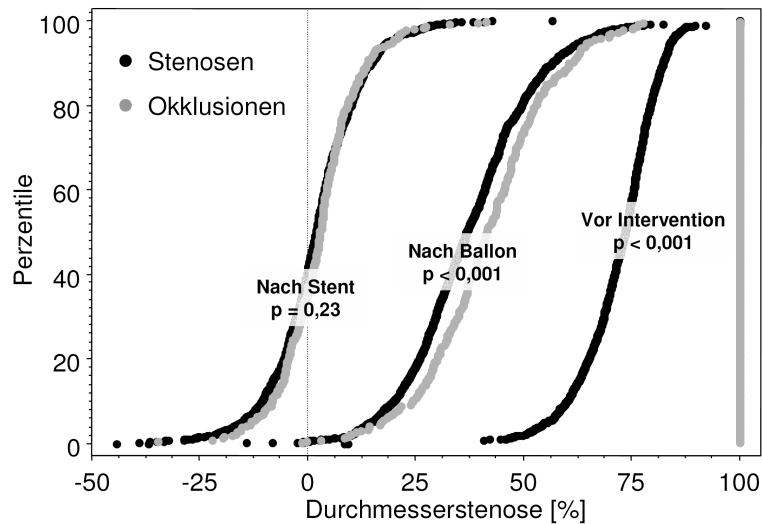
**Abbildung 2:** Box-Plot-Darstellung der akuten absoluten Lumengewinne durch die Ballonangioplastie, die nachfolgende Stentimplantation und die Gesamtintervention.

Somit näherten sich nach der Intervention die MLD in den beiden Subgruppen aneinander an. Am Ende der Intervention bestand im Mittel ein Unterschied von 0,05 mm zwischen beiden Gruppen. Dieser geringgradige Unterschied erreicht dennoch das Signifikanzniveau ( $p = 0,008$ ; Abbildung 3.).



**Abbildung 3:** Minimale Lumendurchmesser vor der Intervention, nach der Ballonangioplastie und am Ende der Intervention sowie der Referenz-Gefäßdurchmesser in der Gesamtgruppe der Läsionen, für die eine Angiographie vorlag.

Die verbleibenden Residualstenosen sind mit im Mittel 1,7 % in der Gruppe der Nichtokklusionen und 2,6 % in der Gruppe der Okklusionen nicht signifikant verschieden voneinander ( $p = 0,23$ ). Dies illustriert Abbildung 4.



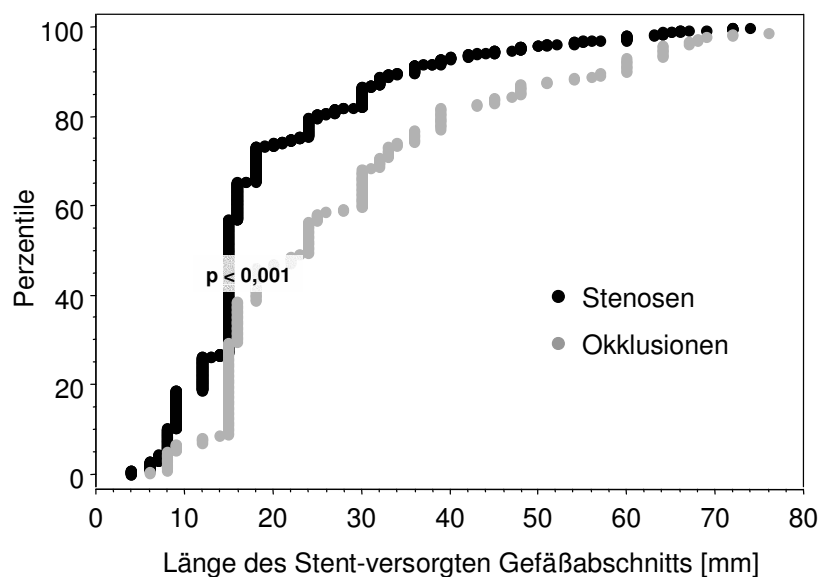
**Abbildung 4:** Perzentilen-Diagramme der Durchmesserstenosen vor, während und nach der Intervention.

Fasst man Läsionen mit einer Residualstenose  $> 20\%$  als suboptimales Akutergebnis auf, so ergab sich in 95,7 % in der Gruppe der Okklusionen und in 95,6 % in der Gruppe der Nichtokklusionen ein optimales Ergebnis ( $p = 0,98$ ). Zusammenfassend konnte bei Okklusionen und Nichtokklusionen nach Stentimplantation also ein sehr ähnliches angiographisches Akutergebnis erzielt werden.

Aufgrund des unterschiedlichen Ausgangs-MLD und dem Erreichen eines ähnlichen MLD nach der Intervention sind der absolute und auch der relative Lumengewinn in der Gruppe der Verschlüsse deutlich größer als in der Gruppe der nicht okkludierten Koronarstenosen ( $p$ -Wert jeweils  $< 0,0001$ ).

### Interventionsparameter

Diese ähnlichen Akutergebnisse wurden allerdings mit deutlich unterschiedlichen interventionellen Hilfsmitteln erreicht. Auffallend sind insbesondere die Unterschiede in der Anzahl der verwendeten Stents sowie in der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnittes (Tabelle 2). Das mit Stents versorgte Gefäßsegment ist in der Gruppe der Okklusionen deutlich länger als in der Gruppe der Stenosen. Dieser Unterschied war hochsignifikant: die mediane Stent-versorgte Segmentlänge betrug in der Gruppe der Okklusionen 24 mm und in der Gruppe der Nichtokklusionen 15 mm ( $p < 0,0001$ ; Abbildung 5)



**Abbildung 5:** Die Länge des mit Stents versorgten Abschnitts unterschied sich wesentlich und hochsignifikant zwischen nicht okkludierten Stenosen und Okklusionen.

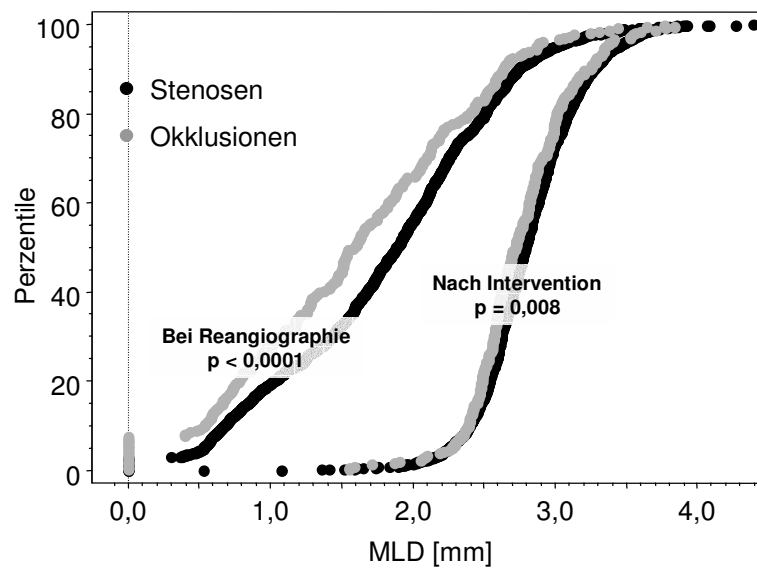
Der zur Implantation verwendete mittlere Ballondurchmesser war in der Gruppe der Okklusionen signifikant kleiner als in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen ( $p = 0,014$ ). Das Verhältnis des Ballondurchmessers zum Gefäßdurchmesser war hingegen in beiden Subgruppen nicht signifikant verschieden. Der maximale Implantationsdruck war in der Gruppe der Okklusionen (Median: 16 bar) niedriger als in der Gruppe der Nichtokklusionen (Median 17 bar;  $p = 0,01$ ).

### Ergebnisse bei Reangiographie

Betrachtet man die Ergebnisse bei Reangiographie (Tabelle 2), so ergibt sich für die Gruppe der Okklusionen ein etwas geringerer RGD, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht. Der MLD betrug in der Gruppe der Okklusionen

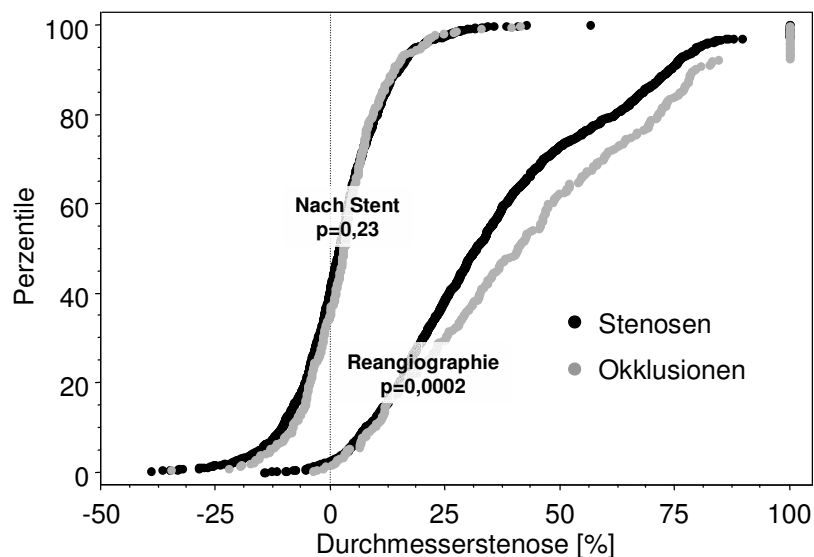


1,58 mm und in der Gruppe der Nichtokklusionen 1,81 mm; im Mittel war das Lumen der behandelten nicht okkludierten Stenosen also um 0,23 mm größer (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Perzentilen-Diagramm der minimalen Lumendurchmesser bei Okklusionen und Nichtokklusionen unmittelbar nach der Intervention sowie bei Follow-Up.

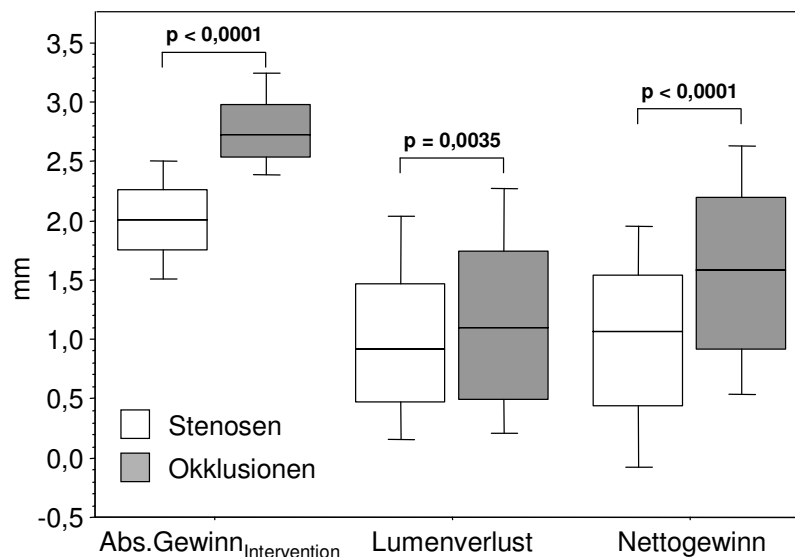
Entsprechend betragen die mittleren Durchmesserstenosen 43,6 % in der Gruppe der Okklusionen und 36 % in der Gruppe der Stenosen (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Durchmesserstenosen bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen unmittelbar nach der Intervention (nach Stent) und bei der Reangiographie

Sowohl der Unterschied im MLD als auch der Unterschied in der mittleren Durchmesserstenose bei der Nachuntersuchung waren hochsignifikant.

Die Restenosierungsrate, d.h. der Anteil der Läsionen, die bei Nachuntersuchung eine Diameterstenose von  $\geq 50\%$  aufwiesen, betrug in der Gruppe der Okklusionen 37,6% und in der Gruppe der Nichtokklusionen 27,0% ( $p = 0,0005$ ). Dementsprechend war das angiographische Restenosierungsverhalten in beiden Gruppen deutlich unterschiedlich. Erklärt wird dieser Unterschied durch einen signifikant größeren Lumenverlust in der Gruppe der Okklusionen, der im Mittel 1,2 mm betrug. Er war somit im Mittel um 0,2 mm größer als der mittlere Lumenverlust der Nichtokklusionen (1,0 mm;  $p = 0,0002$ ). Der mittlere Nettogewinn betrug in der Gruppe der Okklusionen 1,58 mm, in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen jedoch nur 1,01 mm, ein Unterschied der wiederum hochsignifikant war (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Absoluter Lumengewinn unmittelbar nach der Intervention, Lumenverlust im Rahmen des Restenosierungsprozesses und Nettogewinn bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen.

Durch Bezug des absoluten Lumenverlusts auf den akuten Lumengewinn wird der Anteil des Lumenverlusts relativ zum initialen Gewinn bestimmt. Dieser Verlustindex beträgt in der Gruppe der Okklusionen im Mittel nur 0,43, hingegen in der Gruppe der Nichtokklusionen 0,51. Dies bedeutet, dass vom initialen Gewinn im Mittel in der Gruppe der Okklusionen 43%, in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen hingegen 51% des - initial durch die Intervention gewonnenen - Lumengewinns im Rahmen des Restenosierungsprozesses wieder verloren worden sind. Der Verlustindex war für die Okklusionen hochsignifikant niedriger als für die nicht okkludierten Stenosen.

Zusammengefasst ist der Langzeiterfolg der Intervention in der Gruppe der Okklusionen geringer, wenn man den absoluten Lumenverlust und auch die klinisch als bedeutsam anzusehende Restenosierungsrate betrachtet. Demgegenüber war das Verhältnis von absolutem Lumenverlust zu akutem Lumengewinn in der Gruppe der Okklusionen günstiger als in der Gruppe der nicht okkludierten Koronarstenosen. Auch der Nettogewinn der okkludierten Läsionen, d.h. der absolute Lumengewinn, der nach der Gefäßreaktion auf die Stentimplantation im Rahmen der Restenosierung verbleibt, war in der Gruppe der Okklusionen im Mittel um 0,5 mm größer als in der Gruppe der Nichtokklusionen. Allerdings reicht dieser Unterschied nicht aus, um den Einfluss des geringeren Ausgangsdurchmessers (0 mm) und des größeren Lumenverlusts im Rahmen der Restenosierung auszugleichen, so dass eine erhöhte Restenosierungsfrequenz in der Gruppe der Okklusionen auftritt.

Da hinsichtlich mehrerer basaler Parameter - insbesondere der Länge des stentversorgten Gefäßabschnittes – signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Okklusionen und der Gruppe der Stenosen bestehen, lässt sich auf diese Weise der Einfluss des initialen Vorliegens eines nicht-akuten Koronararterienverschlusses auf das Restenosierungsverhalten nicht bestimmen. Daher wurde nachfolgend versucht diese Störfaktoren (engl.: *confounding variables*) durch eine computerisierte Paarbildung zu eliminieren. Auf diese Weise sollten Läsionspaare identifiziert werden, die in wesentlichen, das Restenosierungsverhalten beeinflussenden Charakteristika übereinstimmten, sich aber darin unterschieden, ob initial eine nicht okkludierte Stenose oder ein chronischer Totalverschluss vorlag.

### Ergebnisse nach Paarbildung

Um den Einfluss von Unterschieden zwischen beiden Gruppen hinsichtlich relevanter Läsions- und interventionsbezogener Variablen zu reduzieren, wurde eine computerisierte Paarbildung durchgeführt.

#### Paarbildung

Der mathematische Algorithmus identifizierte Paare von Okklusionen und Stenosen, die hinsichtlich des Referenz-Gefäßdurchmessers auf 0,3 mm und der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnittes auf 8 mm sowie des verwendeten Stenttyps und des stenosierte Gefäßes übereinstimmten. Die Läsionspaare mussten des Weiteren hinsichtlich des Geschlechts und des Diabetes-Status der Patienten und des Läsionstyps (*de novo* Stenose bzw. Restenose) übereinstimmen. Der Algorithmus konnte 144 Okklusionen und 144 nicht okkludierte Stenosen identifizieren, die hinsichtlich dieser Kriterien übereinstimmten.

#### Patienten

Die Charakteristika der Patienten, deren Läsionen in die Paarbildung einbezogen werden konnten, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Das mittlere Alter der Patienten war mit 58 Jahren (Okklusionen) bzw. 59 Jahren (Nichtokklusionen) in beiden Patientengruppen nicht verschieden voneinander.

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika nach computerisierter Paarbildung

	Verschlüsse	Stenosen	P
Patientenanzahl	144	144	
Männliches Geschlecht, n (%)	125 (87)	125 (87)	[Paar]
Alter, Jahre	58 ± 9	59 ± 9	0,52
Angina-Klassifikation (nach CCS), n (%)			0,54
0	7 (5)	13 (9)	
1	13 (9)	13 (9)	
2	62 (43)	59 (41)	
3	53 (37)	46 (32)	
4	9 (6)	13 (9)	
Instabile Angina, n (%)	19 (13)	18 (13)	1,00
Diabetes mellitus, n (%)	11 (8)	11 (8)	[Paar]
Hyperlipidämie, n (%)	101 (70)	106 (74)	0,60

Mit [Paar] gekennzeichnete Parameter waren in den Paarbildungsalgorithmus einbezogen worden.

**Tabelle 3 (Fortsetzung):** Patientencharakteristika nach computerisierter Paarbildung

	<b>Verschlüsse</b>	<b>Stenosen</b>	<b>P</b>
Patientenanzahl	144	144	
Art. Hypertonus, n (%)	70 (49)	88 (56)	0,044
Rauchen, n (%)			0,13
nie	51 (35)	62 (43)	
gegenwärtig	47 (33)	32 (22)	
früher	46 (32)	50 (35)	
Koronare Herzkrankheit, n (%)			0,20
1-Gefäß-KHK	67 (47)	52 (36)	
2-Gefäß-KHK	57 (40)	68 (47)	
3-Gefäß-KHK	20 (14)	24 (17)	
Frühere ACB, n (%)	2 (1)	6 (4)	0,28
Abgelaufener Myokardinfarkt, n (%)	69 (48)	53 (37)	0,07
Zielgefäß			[Paar]
RIVA	59 (41)	59 (41)	
RCX	33 (23)	33 (23)	
RCA	52 (36)	52 (36)	

Mit [Paar] gekennzeichnete Parameter waren in den Paarbildungsalgorithmus einbezogen worden.

Die Risikofaktoren Rauchen und Hyperlipidämie waren in beiden Untergruppen statistisch nicht unterschiedlich verteilt. In der Subgruppe mit Okklusionen fanden sich weniger Patienten mit arteriellem Hypertonus als in der Patientengruppe mit nicht okkludierten Koronarläsionen. In beiden Patientengruppen fanden sich 8 % Diabetiker (jeweils 11 Patienten). Da das Vorliegen eines Diabetes mellitus die Restenosierung nach Stentimplantation begünstigt, war der Diabetes-Status in den Algorithmus zur Paarbildung einbezogen worden. Bei den Patienten mit Okklusionen fanden sich mehr Patienten mit einem anamnestischen oder elektrokardiographischen Hinweis auf einen Myokardinfarkt, wobei der p-Wert knapp das Signifikanzniveau von 0,05 verpasste.

## Angiographische Ausgangs- und Akutbefunde

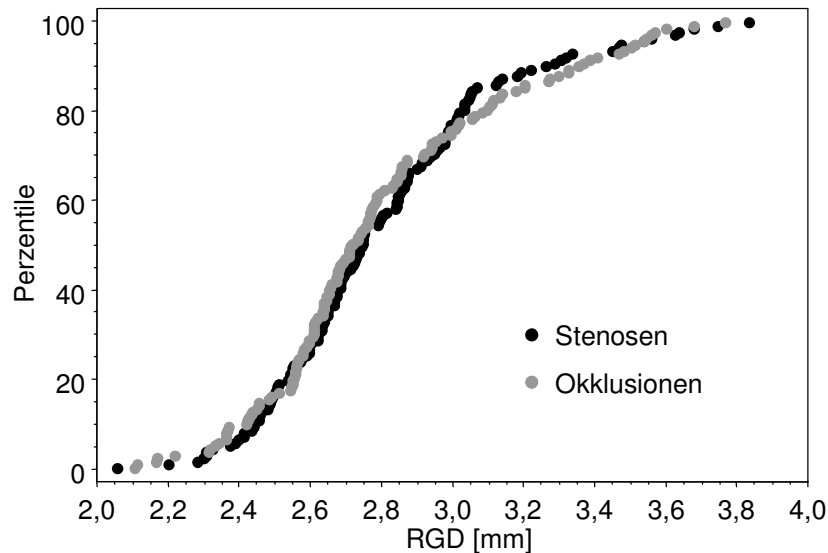
Die angiographischen und interventionellen Charakteristika fasst die Tabelle 4 zusammen

**Tabelle 4:** Angiographische und interventionelle Parameter der in die Paarbildung einbezogenen Läsionen

	<b>Verschlüsse</b>	<b>Stenosen</b>	<b>P</b>
Läsionen, n	144	144	
<b>Vor dem Eingriff</b>			
RGD, mm	2,80 ± 0,35	2,80 ± 0,33	0,85
MLD, mm	0 ± 0	0,74 ± 0,29	< 0,001
Durchmesserstenose, %	100 ± 0	73 ± 10	< 0,001
Läsion mit Kollateralen, n (%)	103 (72)	16 (11)	< 0,001
<b>Nach Ballonangioplastie</b>			
MLD, mm	1,67 ± 0,45	1,76 ± 0,45	0,09
Durchmesserstenose, %	40 ± 15	37 ± 15	0,10
<b>Nach Stentimplantation</b>			
Stenttypen pro Läsion, n (%)			[Paar]
Palmaz-Schatz (J&J)	39 (27)	39 (27)	
Microstent (AVE)	84 (58)	84 (58)	
Multilink (ACS)	10 (7)	10 (7)	
Kombinationen/Andere	11 (8)	11 (8)	
Stents pro Läsion, n	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6	0,45
Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments, mm*	18 (15 – 30)	18 (15 – 30)	[Paar]
MLD <sub>Stent</sub> , mm	2,74 ± 0,35	2,77 ± 0,32	0,45
Durchmesserstenose, %	2 ± 10	1 ± 10	0,42
Akuter Lumengewinn, mm	2,74 ± 0,35	2,03 ± 0,39	< 0,001
<b>Beim Follow-Up</b>			
Dauer des Follow-Up, Monate	5,0 ± 1,7	5,4 ± 1,7	0,06
RGD, mm	2,73 ± 0,42	2,78 ± 0,42	0,33
MLD, mm	1,65 ± 0,77	1,76 ± 0,76	0,24
Durchmesserstenose, %	40 ± 26	37 ± 24	0,35
Lumenverlust, mm	1,09 ± 0,76	1,01 ± 0,70	0,38
Verlustindex	0,40 ± 0,27	0,51 ± 0,35	0,003
Restenosierung, n (%)	47 (33)	40 (28)	0,44
Bei Reangiographie verschlossen, n (%)	7 (5)	4 (3)	0,54

Mit [Paar] gekennzeichnete Parameter waren in den Paarbildungsalgorithmus einbezogen worden.  
\* Median (IQR)

Der Referenz-Gefäßdurchmessers betrug in beiden Gruppen 2,80 mm. Die Übereinstimmung dieses Parameters in den Okklusionen und Nichtokklusionen illustriert die kumulative Häufigkeitsverteilung der RGD in Abbildung 9.

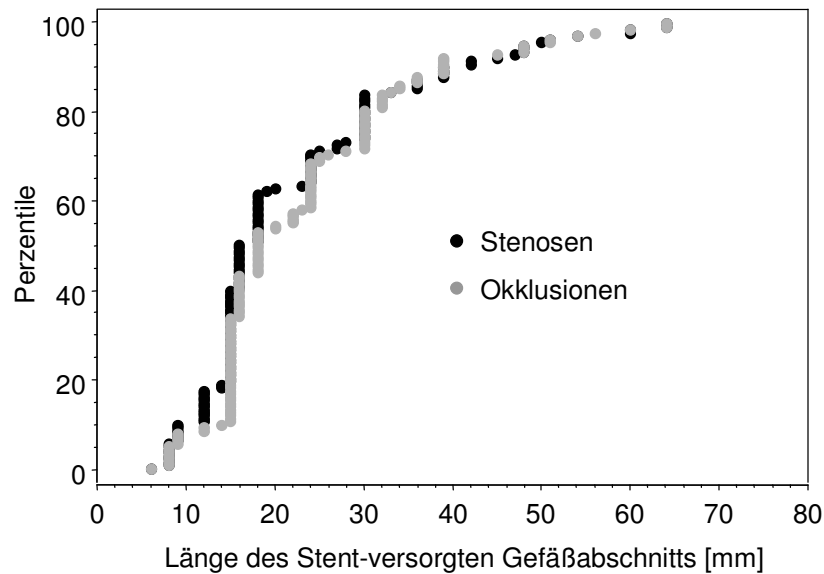


**Abbildung 9:** Perzentilen-Diagramm des Referenz-Gefäßdurchmessers der Läsionen nach Paarbildung. Auch nach Paarbildung besteht zwischen Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen eine gute Übereinstimmung.

#### Interventionelle Parameter

Die überwiegende Anzahl der Koronarläsionen war mit AVE-Stents versorgt worden (58 %). Palmaz-Schatz-Stents wurden in 27 % der Läsionen und Multilink-Stents in 7 % der Läsionen verwendet. In den übrigen 8 % der Läsionen waren Kombinationen verschiedener Stenttypen zum Einsatz gekommen.

Im Mittel wurden 1,3 Stents pro Läsion sowohl bei den Okklusionen als auch den nicht okkludierten Stenosen eingesetzt. Die mittlere Stentlänge betrug 23 mm (Median: 18 mm) in der Gruppe der Okklusionen und 22 mm (Median 16 mm) in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen. Die gute Übereinstimmung in der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnittes, die durch das Paarbildungsverfahren herbeigeführt wurde, illustriert der Perzentilen-Plot (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Perzentilen-Diagramm der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnitts in Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen nach Paarbildung ( $p = 0,19$ ). Während im Ausgangskollektiv ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vorlag (vgl. Abbildung 5, Seite 27), überlagern sich durch die Paarbildung die Perzentilen von Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen.

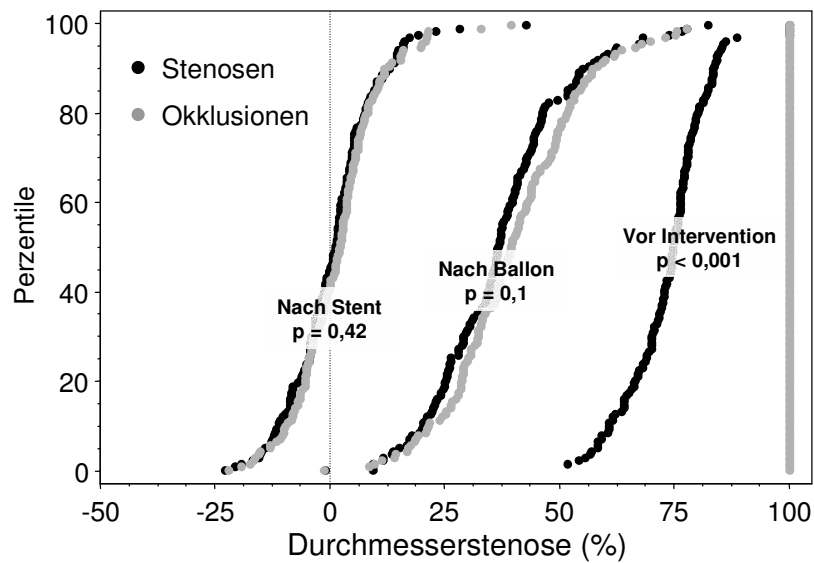
Das mittlere Verhältnis von maximalem Ballondurchmesser zu Gefäßdurchmesser betrug 1,14 in der Gruppe der Okklusionen und 1,13 in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen ( $p = 0,24$ ).

Die Ausgangsmesswerte für den MLD und die initiale Durchmesserstenose waren naturgemäß hochsignifikant verschieden voneinander. Der mittlere MLD in der Gruppe nicht okkludierter Stenosen betrug 0,74 mm, was einer mittleren Durchmesserstenose von 73 % vor der Intervention entspricht. Nach der Ballonangioplastie nahm der Gefäßdurchmesser in der Gruppe der Okklusionen im Mittel auf 1,67 mm zu, was einer Diameterstenose von 40,1 % entspricht. In der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen bestand zu diesem Zeitpunkt ein größerer mittlerer MLD von 1,76 mm ( $p = 0,14$  vs. Okklusionen) und eine mittlere Durchmesserstenose von 37 % ( $p = 0,09$  vs. Okklusionen).

Nach der Stentimplantation lag in der Gruppe der Okklusionen ein MLD von 2,74 mm und in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen ein mittlerer MLD von 2,77 mm vor (Tabelle 4). Die Residualstenose betrug in der Gruppe der Okklusionen im Mittel 2 % im Falle der nicht okkludierten Stenosen 1 %. Weder der MLD nach der Intervention noch die Residualstenose waren zwischen den Okklusionen und den nicht okkludierten Koronarstenosen signifikant unterschiedlich. In beiden Subgruppen konnte also ein sehr ähnliches Akutergebnis erzielt werden. Die

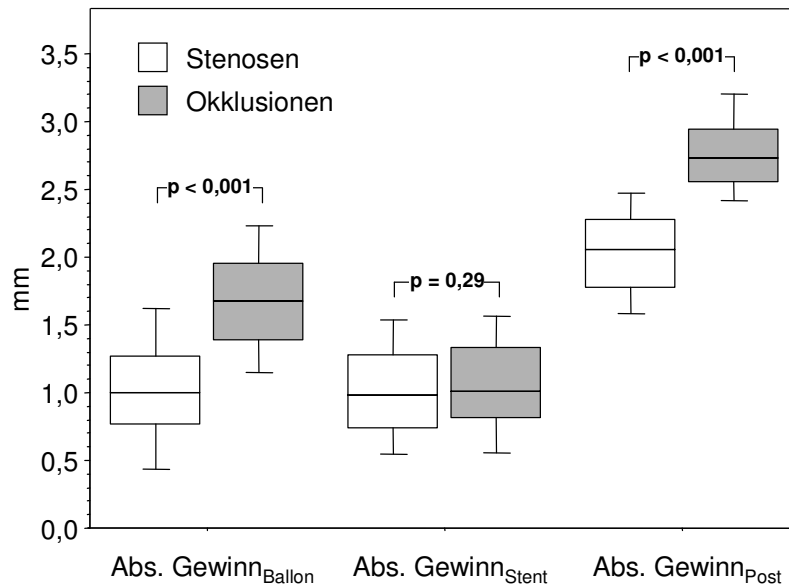


Durchmesserstenosen, die vor der Intervention, nach Ballonangioplastie und am Ende der Intervention vorlagen, stellt die Abbildung 11 dar.



**Abbildung 11:** Durchmesserstenosen der Läsionen nach Paarbildung vor der Intervention, nach der Ballonangioplastie und am Ende der Intervention. Zwischen Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen bestehen hochsignifikant unterschiedliche Ausgangslagen. Das Ergebnis nach der Ballonangioplastie ist bei den nicht okkludierten Stenosen nicht signifikant günstiger als bei den Okklusionen. Durch die Stentimplantation wird eine sehr ähnliche Residualstenose bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen erreicht.

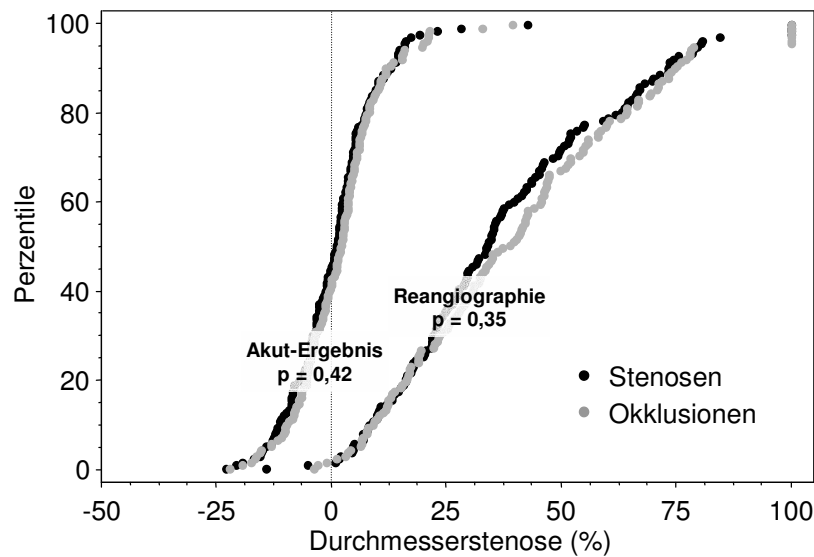
Der akute absolute Lumengewinn war bei Erreichen eines gleichen MLD nach Intervention in der Gruppe der Okklusionen naturgemäß hochsignifikant größer als in der Gruppe der Nichtokklusionen ( $p < 0,001$ ; Abbildung 12). Dabei wird dieser Unterschied hauptsächlich durch die Ballonangioplastie erreicht. Nach Paarbildung ist der Lumengewinn durch Stentimplantation bei den Okklusionen nur geringfügig und nicht signifikant größer als bei den nicht okkludierten Stenosen.



**Abbildung 12:** Box-Plot-Darstellung der absoluten Lumengewinne während der Teilschritte und nach der Intervention der Intervention in gepaarten Läsionen.

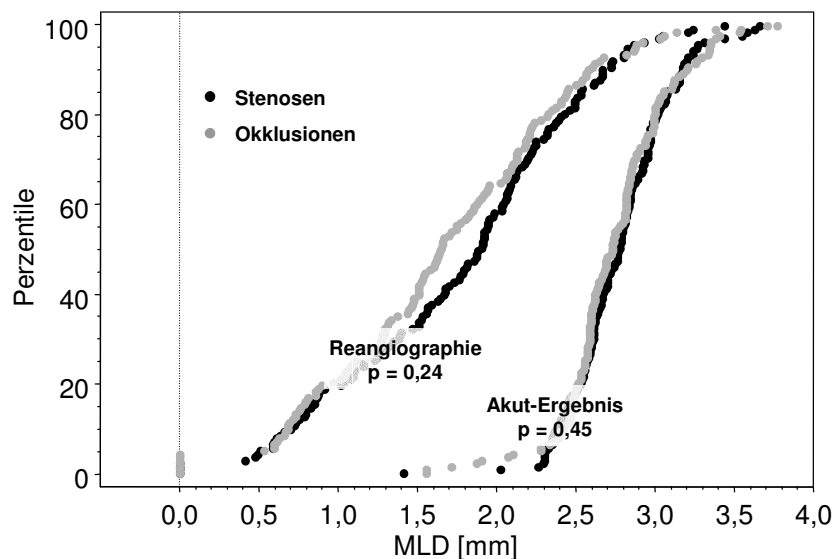
#### Follow-Up

Nach einem Follow-Up-Zeitraum von 5,0 Monaten (Okklusionen) bzw. 5,4 Monaten (Nichtokklusionen) fanden sich RGD von 2,73 mm (Okklusionen) bzw. 2,78 mm (Nichtokklusionen). Die mittleren MLD betragen 1,65 mm (Okklusionen) bzw. 1,76 mm (nicht okkludierte Läsionen; Tabelle 4). Dieser MLD entsprach einer mittleren Durchmesserstenose von 40 % in der Gruppe der ehemals okkludierten Stenosen und 37 % in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen. In der Reangiographie ergab sich zwischen Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen kein signifikanter Unterschied in der mittleren Durchmesserstenose ( $p = 0,35$ ; Abbildung 13).



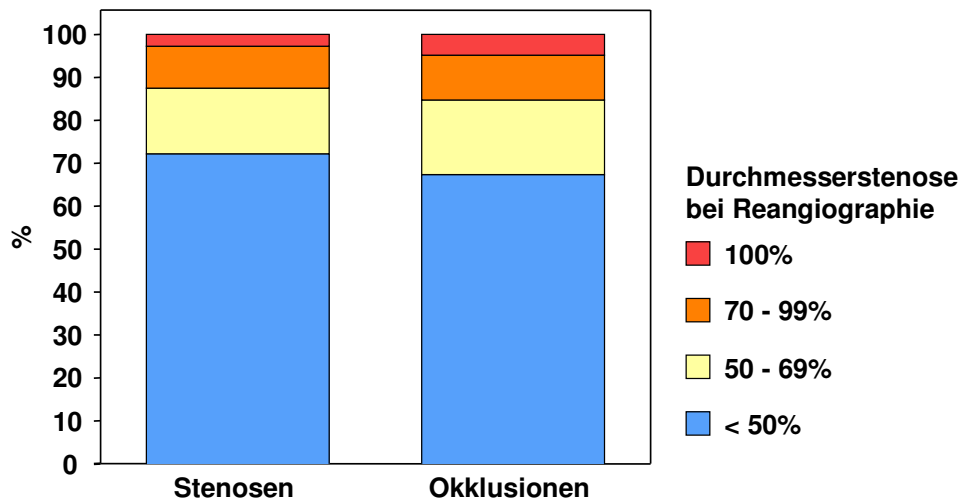
**Abbildung 13:** Durchmesserstenosen in der Analyse nach Paarbildung. Dargestellt sind die Perzentilen unmittelbar nach der Intervention und bei Reangiographie.

Auch der MLD bei Follow-Up war zwischen den beiden Läsionsgruppen nicht unterschiedlich ( $p = 0,2$ ; Abbildung 14).



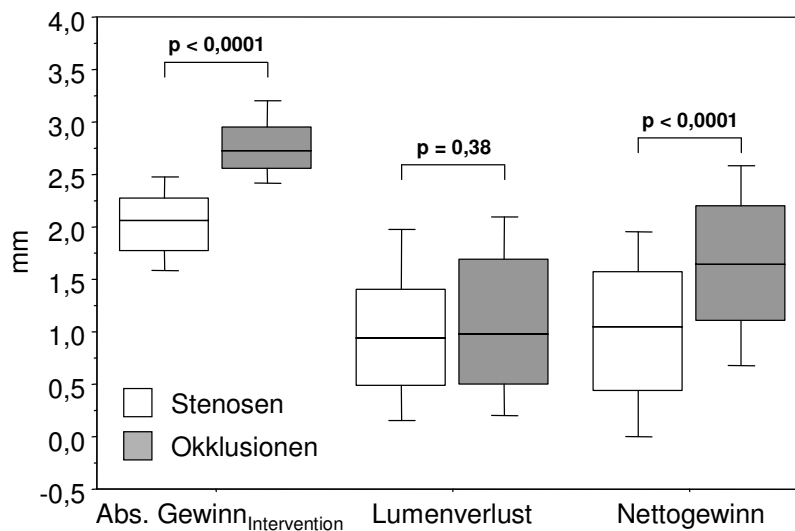
**Abbildung 14:** Minimale Lumendurchmesser in der gepaarten Analyse unmittelbar nach der Intervention und beim Follow-Up.

Bei Follow-Up waren 47 (32 %) der vormalig okkludierten Läsionen zu 50 % oder mehr stenosiert; in der Gruppe der Stenosen waren 40 Läsionen (28 %;  $p=0,44$ ) restenosiert. Reokkludiert waren in der Gruppe der Okklusionen 7 Läsionen (5 %) und in der Gruppe der Stenosen 4 Läsionen (3 %;  $p = 0,54$ ; Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Restenosierungsraten bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen nach Paarbildung.

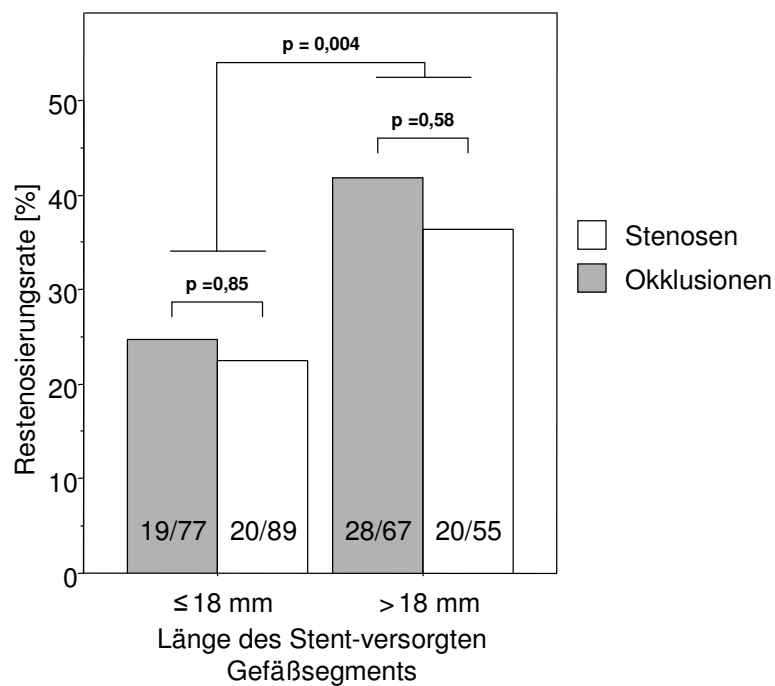
Zum Follow-Up stellte sich ein mittlerer Lumenverlust von 1,09 mm bei den Okklusionen und von 1,01 mm in der Gruppe der nicht okkludierten Läsionen ein. Auch dieser Unterschied war mit  $p = 0,38$  statistisch nicht signifikant (Abbildung 16). Der Nettogewinn nach der Restenosierung war bei Okklusionen signifikant größer als bei nicht okkludierten Stenosen.



**Abbildung 16:** Absoluter Lumengewinn unmittelbar nach der Intervention, Lumenverlust im Rahmen des Restenosierungsprozesses und Nettogewinn bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen.

Der Verlustindex ergab sich bei den Okklusionen zu 0,40 während er in der Gruppe der nicht okkludierten Stenosen mit 0,51 deutlich und signifikant größer war ( $p = 0,003$ ). Der Verlustindex war also bei den Koronar-Okklusionen um 20 % geringer als in der Gruppe der Koronarstenosen.

Um zu prüfen, ob die Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments bei Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen gleichermaßen in Zusammenhang mit der Restenosierung steht, wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Restenosierungsrate, wenn die Stent-versorgten Abschnitte länger als 18 mm waren ( $p = 0,004$ ). Hingegen war die Restenosierungsrate von Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen innerhalb der Subgruppen nicht signifikant verschieden voneinander (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Restenosierungsrate in Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen bei Follow-Up in Abhängigkeit von der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnitts.

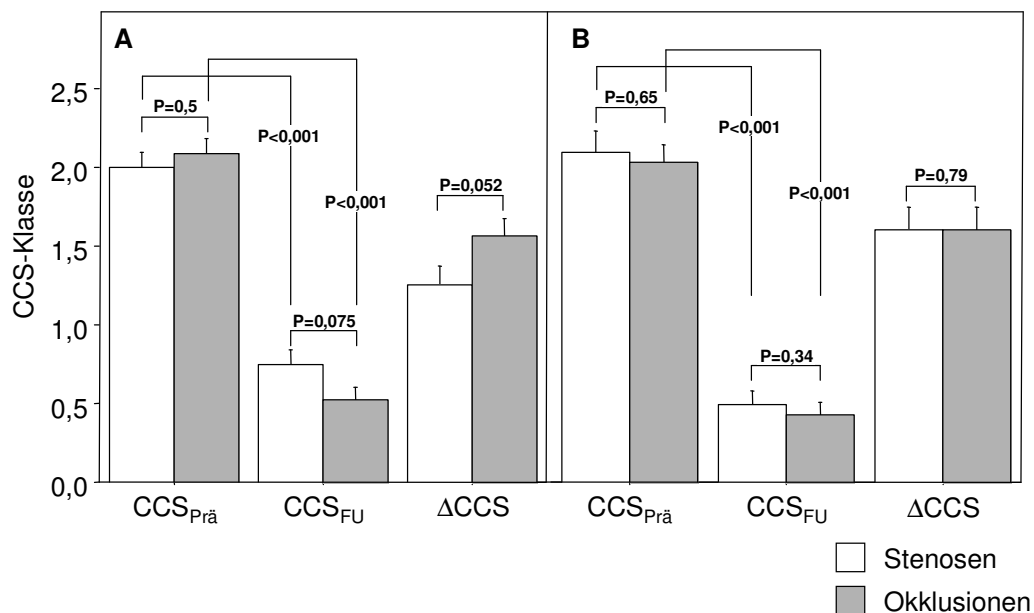
Okklusionen, die nicht in die Paarbildung einbezogen werden konnten

Es konnten für 144 der 274 nicht-akuten Verschlüsse eine entsprechende nicht okkludierte Koronarläsion gefunden werden, die in klinischen und angiographischen Parametern übereinstimmte, die wesentlichen Einfluss auf die Restenosierung nehmen dürften. Somit verblieben 130 Okklusionen, für die kein entsprechender Partner gefunden werden konnte. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass Patienten mehrere Läsionen hatten und nicht erneut in die Paarbildung einbezogen werden konnten. Als wesentlicher anderer Parameter, der eine Paarbildung ungünstig beeinflusste, fällt die Länge des durch Stents versorgten Abschnitts auf. Dabei war die Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnitts bei den nicht in die

Paarbildung einbezogenen Okklusionen hochsignifikant größer als bei den in die Paarbildung eingeschlossenen Läsionen ( $p < 0,0001$ ): Der Median betrug in der Gruppe der nicht in die Paarbildung einbezogenen Okklusionen 30 mm (IQR: 16 – 47 mm). Bei den in die Paarbildung einbezogenen Okklusionen hingegen nur 18 mm (IQR: 15 – 30 mm).

### Klinische Effekte

Die CCS-Klasse der Patienten änderte sich nach der Intervention von Okklusionen und nicht okkludierten Stenosen. Im Mittel betrug die Abnahme der CCS-Klasse bei Patienten mit nicht okkludierten Stenosen 1,3 Klassen. Bei Patienten mit ehemals verschlossenen Gefäßen nahm die CCS-Klasse im Mittel um 1,6 Punkte ab (Abbildung 18A). Allerdings muss in diesem Zusammenhang bedacht werden, dass zahlreiche Patienten im Untersuchungszeitraum multiple Interventionen hatten, die mit den von ihnen ausgehenden Effekten die Änderungen der CCS-Klasse mit beeinflusst haben dürften. Begrenzt man die Analyse auf solche Patienten, die im Untersuchungszeitraum lediglich aufgrund einer Stenose ( $n = 81$ ) bzw. einer Okklusion ( $n = 91$ ) behandelt worden sind, so ergibt sich eine CCS-Klassen-Änderung von im Mittel 1,6 in beiden Gruppen. (Abbildung 18B).



**Abbildung 18:** CCS-Klassen (Mittelwert ± SEM) der Patienten vor dem Eingriff, bei Reangiographie und Änderung der Angina-Klassen. In A sind alle Patienten der Paarbildungsgruppe gezeigt. Die Abbildung (B) zeigt nur Patienten mit der Behandlung einer einzigen Läsion im Untersuchungszeitraum; p-Werte: Mann-Whitney-Test für Vergleiche zwischen den Gruppen, Wilcoxon-Test für Vergleiche im zeitlichen Verlauf.

Bei Patienten, die bei der Reangiographie eine Restenosierung aufwiesen, ergibt sich sowohl für Okklusionen als auch für Nichtokklusionen eine signifikant geringere Abnahme der CCS-Klasse ( $p = 0,002$ ). Bei Reangiographie waren 100 Patienten (69 %) mit Okklusionen und 85 Patienten (59 %) mit nicht okkludierten Stenosen in der CCS-Klasse 0, d.h. sie hatten keinerlei Angina unter gewohnten körperlichen Belastungen.

Zusammenfassend ergibt sich nach der Paarbildung kein Anhalt für das Vorliegen einer deutlich erhöhten Restenosierungsneigung von Okklusionen, wenn wesentliche Parameter, die das Restenosierungsverhalten maßgeblich beeinflussen, durch die Paarbildung ausbalanciert werden. Klinisch profitierten die Patienten in beiden Subgruppen wesentlich von der Intervention. Nahezu 60 % der Patienten waren bei der Reangiographie beschwerdefrei.

## Logistische Regressionsanalyse

Um die Validität der Ergebnisse der gepaarten Analyse zu überprüfen, wurden logistische Regressionsanalysen für das Auftreten einer Restenosierung am Gesamtkollektiv durchgeführt. Um die statistische Unabhängigkeit der Regression zu gewährleisten, wurde von Patienten mit multiplen Läsionen jeweils die erste behandelte Läsion in die Analyse eingeschlossen (1053 nicht okkludierte Stenosen; 221 Okklusionen).

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Die univariaten Analysen legen zunächst nahe, dass die Variablen RGD, Lokalisation in RIVA oder RCX,  $MLD_{Prä}$ ,  $MLD_{Post}$ , das Vorliegen einer Okklusion, das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie die Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments Einfluss auf das Auftreten einer Restenosierung nehmen. Die nachfolgende multivariate Analyse zeigt jedoch, dass nicht alle dieser Variablen tatsächlich unabhängig mit einer erhöhten Restenosierungschance verbunden sind.

**Tabelle 5:** Univariate und multivariate logistische Regression für das Auftreten einer Restenosierung

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p</b>
<b>Univariat</b>			
RGD, mm	0,46	0,34 – 0,63	< 0,0001
RIVA oder RCX	1,41	1,08 – 1,85	0,012
$MLD_{Prä}$ , mm	0,42	0,31 – 0,58	< 0,0001
$MLD_{Post}$ , mm	0,32	0,23 – 0,47	< 0,0001
Vorliegen einer Okklusion	1,72	1,27 – 2,34	0,0005
Länge Stent-versorgtes Segment, 10 mm	1,41	1,29 – 1,54	< 0,0001
Diabetes mellitus	1,88	1,38 – 2,56	< 0,0001
<b>Multivariat</b>			
Konstante	1,79	0,52 – 6,13	0,36
RGD, mm	1,08	0,69 – 1,69	0,74
RIVA oder RCX	1,38	1,03 – 1,86	0,33
$MLD_{Prä}$ , mm	0,49	0,27 – 0,89	0,02
$MLD_{Post}$ , mm	0,42	0,25 – 0,70	0,0008
Vorliegen einer Okklusion	0,80	0,46 – 1,39	0,43
Länge Stent-versorgtes Segment, 10 mm	1,36	1,24 – 1,50	< 0,0001
Diabetes mellitus	1,97	1,41 – 2,75	< 0,0001
Gesamtwahrscheinlichkeit für das Modell $p < 0,0001$			

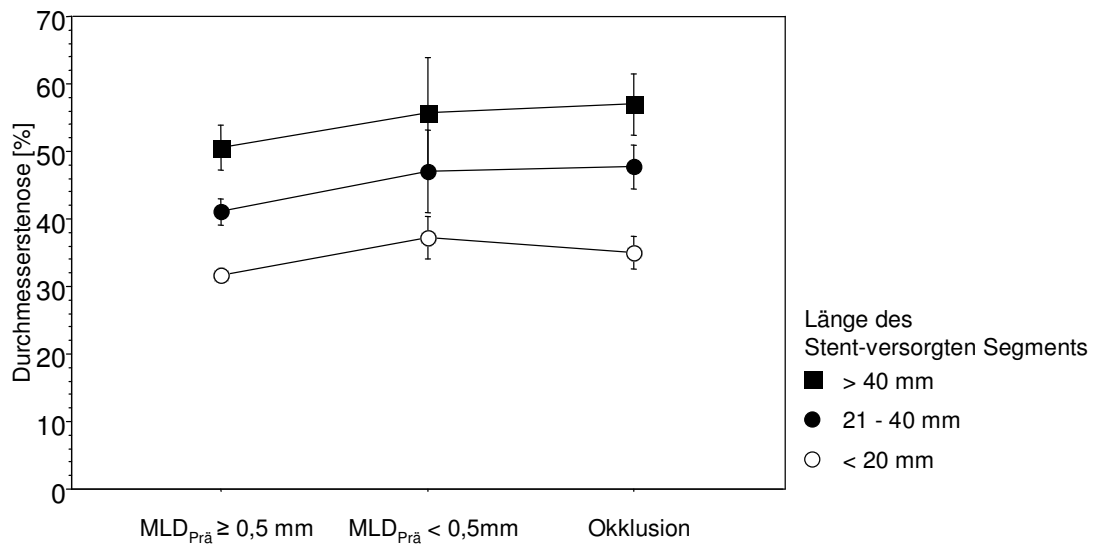
95% CI: 95%iges Konfidenzintervall



In multivariater Analyse behalten lediglich die Variablen MLD vor und nach der Intervention ( $MLD_{Prä}$  bzw.  $MLD_{Post}$ ), Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments und das Vorliegen eines Diabetes mellitus ihre Bedeutung als Prädiktoren für eine Restenose. Dabei steigt pro 10 mm Stentlänge die Chance für eine Restenose um den Faktor 1,36 an. Das Vorliegen eines Diabetes erhöht die Chance der Restenose auf fast 2,0-fach. Die Klassifikationstabelle der logistischen Regression zeigt eine Gesamtrichtigkeit von 73,7 %. Dabei werden das Ausbleiben einer Restenose in 96,1 % und das Auftreten einer Restenose in 14,7 % korrekt vorhergesagt.

Das Ergebnis für das Vorliegen einer Okklusion in uni- und multivariater Analyse ist bemerkenswert: Ist das Vorliegen einer Okklusion in univariater Analyse hochsignifikant mit dem Auftreten einer Restenose assoziiert, so ergibt sich bei multivariater Analyse ein umgekehrter Effekt: Das Vorliegen einer Okklusion ist mit einer (statistisch allerdings nicht signifikanten) geringeren Chance (*Odds Ratio* < 1) für das Auftreten einer Restenose verbunden.

Um den maßgeblichen Einfluss der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnitts zu veranschaulichen, zeigt die Abbildung 19 die mittlere Durchmesserstenose bei Follow-Up des Kollektivs, das in der logistischen Regression untersucht wurde. Dabei wurde das Kollektiv nach der Länge des Stent-versorgten Gefäßsegments und nach der Ausgangslage gruppiert ( $MLD_{Prä}$ ). Innerhalb der Stenosen wurden Läsionen mit einem niedrigen  $MLD_{Prä}$  (< 0,5 mm) von Läsionen getrennt, die einen  $MLD_{Prä}$  von  $\geq 0,5$  mm hatten.

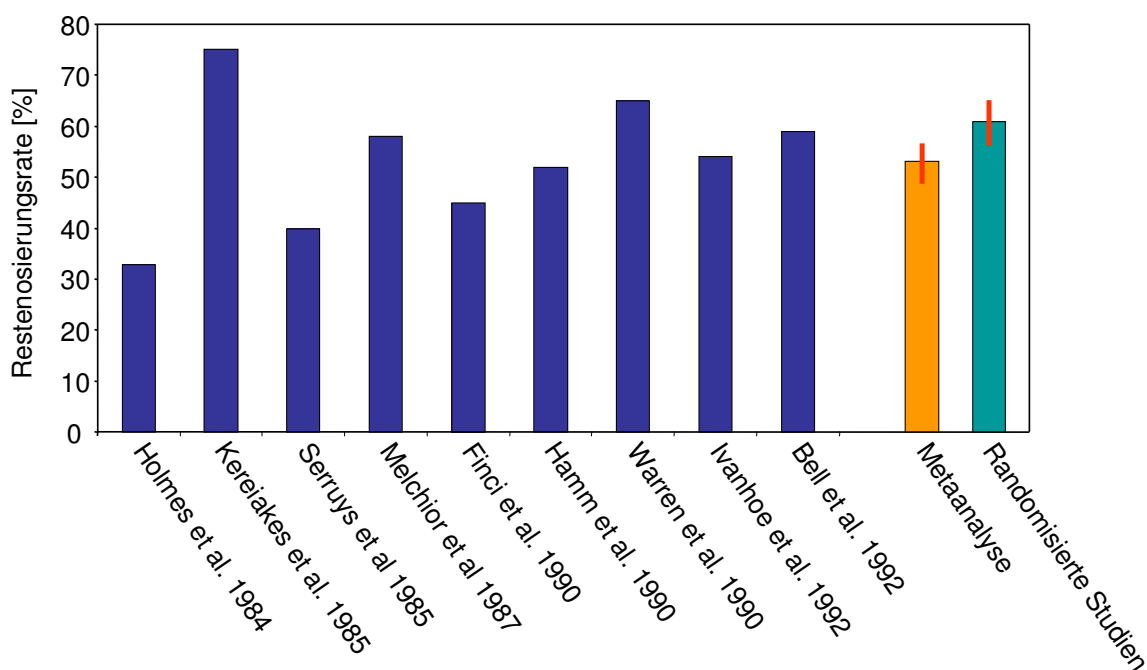


**Abbildung 19:** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der mittleren Durchmesserstenose bei Follow-Up getrennt nach  $MLD_{Prä}$  ( $\geq 0,5 \text{ mm}$  bzw.  $< 0,5 \text{ mm}$  oder Okklusion) sowie der Länge des Stent-versorgten Gefäßabschnitts. Okklusionen und nicht okkludierte Stenosen zeigen ein sehr ähnliches Restenosierungsverhalten.

Zusammenfassend sind nach Paarbildung die Restenosierungsrate, der mittlere minimale Lumendurchmesser bei Follow-Up und die mittlere Durchmesserstenose zwischen Stenosen und Okklusionen nicht signifikant verschieden. Da in der Gruppe der Okklusionen der absolute Lumengewinn nach Intervention größer, der Lumenverlust aber gleich ist wie in der Gruppe der Stenosen, ergibt sich für die Okklusionen ein hochsignifikant günstigerer Netto-Gewinn und auch Verlustindex als für die Stenosen. Dieses Ergebnis der Analyse nach Paarbildung wird durch die Ergebnisse einer multivariaten logistischen Regression gestützt, die zeigt, dass das Vorliegen einer Okklusion nicht signifikant mit dem Auftreten einer Restenosierung bei Reangiographie verbunden ist.

## Diskussion

Chronische Koronararterienverschlüsse sind interventionell schwieriger zu behandeln als nicht okkludierte Stenosen, da die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rekanalisation geringer ist als die Angioplastie in nicht okkludierten Läsionen. Dieses Problem entsteht durch die Notwendigkeit zur Überwindung des Verschlussgewebes, bevor die eigentliche Öffnung des Gefäßes erfolgen kann. Darüber hinaus waren die Langzeiterfolge nach Anwendung einer einfachen Ballonangioplastie durch eine hohe Restenosierungsneigung erheblich eingeschränkt (Holmes et al. 1984; Kereiakes et al. 1985; Serruys et al. 1985; Melchior et al. 1987; Finci et al. 1990; Hamm et al. 1990; Warren et al. 1990; Bell et al. 1992; Ivanhoe et al. 1992). Die Abbildung 20 zeigt die Restenosierungsraten in den wesentlichen Studien, in denen chronische Totalverschlüsse durch Ballonangioplastie behandelt wurden.



**Abbildung 20:** Restenosierungsrate in Studien zur Behandlung von chronischen Totalverschlüssen durch Ballonangioplastie. Im Mittel (orange Säule) ergibt sich die Restenosierungsrate zu 53 % (95 CI: 49 – 57 %). In den randomisierten Untersuchungen zur Effektivität der Stentimplantation (s.u.) ergibt sich in den durch Ballonangioplastie behandelten Patienten eine etwas höhere mittlere Restenosierungsrate von 61 % (grüne Säule).

Unter anderem aufgrund dieser deutlichen Einschränkung der Ballonangioplastie in der Behandlung der Totalverschlüsse wurden diese lange Zeit als eine besondere Art Läsion (*total different animal*) angesehen, deren interventionelle Therapie weniger Erfolg versprechend ist und daher eine Behandlung durch interventionelle Techniken vielfach nicht erfolgte (Meier 1991). Mehrere Studien prüften, ob eine

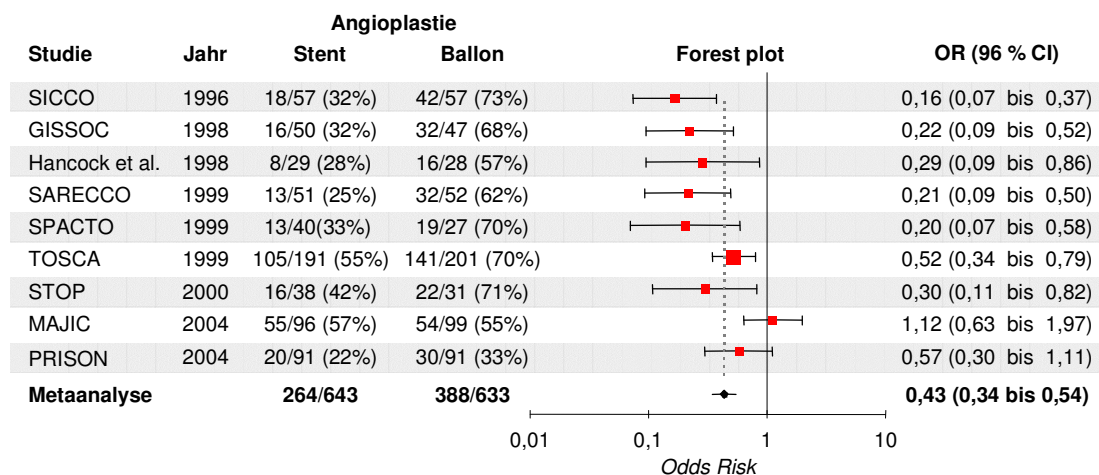
Stentimplantation nach Rekanalisation von Totalverschlüssen günstigere Langzeitergebnisse bewirkt als die Ballonangioplastie (Sirnes et al. 1996; Hancock et al. 1998; Rubartelli et al. 1998; Buller et al. 1999; Höher et al. 1999; Sievert et al. 1999; Lotan et al. 2000; Rahel et al. 2004; Tamai et al. 2004). Eine Übersicht über diese randomisierten Studien gibt Tabelle 6.

**Tabelle 6: Randomisierte Studien zur Behandlung von chronischen Totalverschlüssen durch Ballonangioplastie oder Stentimplantation**

Acronym	Autor	Jahr	Stents (n)	Ballon (n)	Cross-over
SICCO	Sirnes et al.	1996	58	59	–
GISSOC	Rubartelli et al.	1998	56	54	1
–	Hancock et al.	1998	30	30	–
SARECCO	Sievert et al.	1999	55	55	
SPACTO	Höher et al.	1999	42	43	7
TOSCA	Buller et al.	1999	202	208	20
STOP	Lotan et al.	2000	48	48	–
MAJIC	Tamai et al.	2004	110	111	8
PRISON	Rahel et al.	2004	100	100	16

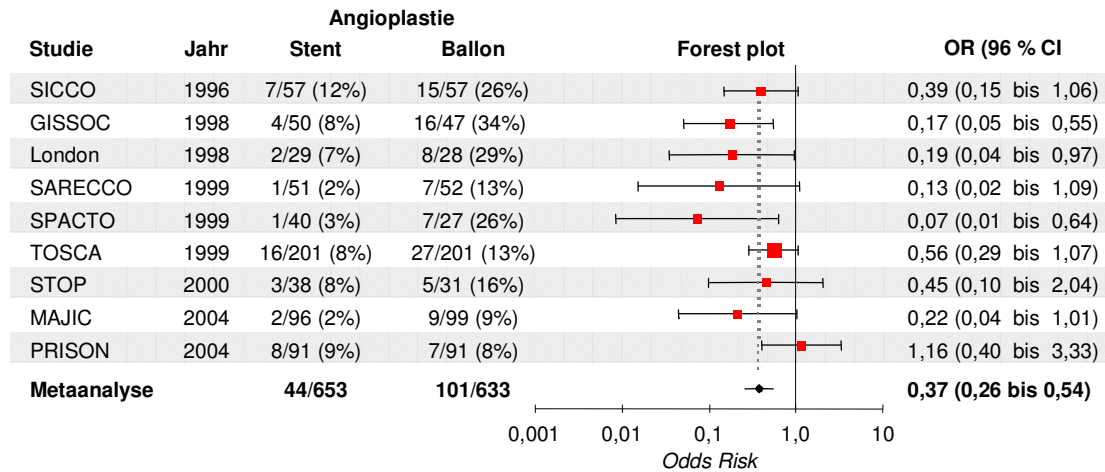
**Cross-Over:** Patienten aus der Ballon-Gruppe, die z.B. aufgrund einer schweren Dissektion mit Stents behandelt wurden.

Eine Metaanalyse, die mit dem Programm MIX (Version 1.4) erstellt wurde zeigt eine klare Senkung der Restenosierungsrate durch die Stentimplantation in diesen Studien (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Metaanalyse von neun randomisierten Studien zum Vergleich von Ballonangioplastie und Stentimplantation zur Behandlung von Koronarokklusionen. Die Stentimplantation vermindert die Chance einer Restenosierung um mehr als 50 % (p < 0,0001; Heterogenität: p = 0,073).

Auch die Rate der Reokklusionen, die ein besonderes Problem bei der Behandlung nach Behandlung von Okklusionen darstellen, konnte durch die Stentimplantation signifikant vermindert werden (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Metaanalyse zum Effekt der Stentimplantation auf die Häufigkeit einer Reokklusion beim Follow-Up ( $p < 0,0001$ ; Heterogenität:  $p = 0,47$ )

Die Senkung der Restenosierungsrate durch die Stentimplantation ist beeindruckend: Das Chance wird um 63 % (95 % CI: 46 – 74 %) gesenkt. Allerdings sind die Restenosierungsraten nach Behandlung von Okklusionen klar höher als nach Behandlung einfacher Koronarstenosen durch Stentimplantation (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994; Albiero et al. 1997).

Vor diesem Hintergrund untersuchte die vorliegende Arbeit an 1276 Patienten mit 1442 nicht okkludierten Stenosen und 274 Okklusionen, ob das Vorliegen der chronischen Okklusion nach Implantation unbeschichteter Stents einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose darstellt, wie dies nach Ballonangioplastie der Fall ist. In der einfachen Betrachtung des Gesamtkollektivs war das Vorliegen einer chronischen Okklusion hochsignifikant mit dem Auftreten einer Restenosierung verbunden. Die nachfolgenden Analysen konnten jedoch zeigen, dass dieses erhöhte Risiko auf Parameter zurückgeführt werden konnte, die auch bei nicht okkludierten Stenosen mit einer erhöhten Restenosierungsneigung nach Implantation von unbeschichteten Stents verbunden sind.

Maßgeblichen Einfluss in diesem Zusammenhang hatte vor allem die Länge des durch Stents versorgten Gefäßsegments. In anderen Worten, die behandelten

Okklusionen waren nicht nur durch eine unterschiedliche Durchmesserstenose in der Ausgangslage und den geringeren TIMI-Fluss charakterisiert, sondern zu ihrer Behandlung wurden auch mehr Stents eingesetzt. Bei nicht-okkludierten Koronarläsionen ist ein Zusammenhang zwischen der Länge des Stent-versorgten Segments und einer erhöhten Restenosierungsneigung seit langem bekannt. Eine frühere Arbeit an einer geringeren Anzahl Okklusionen konnte diesen Parameter bereits als bedeutsam für Okklusionen sichern (Rau et al. 1998). Eine zunehmende Länge des durch Stents behandelten Gefäßabschnitts ist einer der wesentlichen Parameter, die Einfluss auf die Restenosierung nehmen (Kastrati et al. 1997; Bauters et al. 1998; de Feyter et al. 1999; Serruys et al. 1999; Mercado et al. 2001).

Die günstigeren Ergebnisse nach der Stentimplantation bei der Behandlung von Okklusionen im Vergleich zur Behandlung durch Ballonangioplastie dürften auf zwei wesentliche Aspekte zurückzuführen sein: Zum einen ist der MLD nach der Eröffnung der Okklusion niedriger als der MLD, der nach Ballondilatation von Stenosen resultiert (siehe Abbildung 3, Seite 25); es verbleibt also eine größere Residualstenose. Zum anderen sind die akuten und subakuten elastischen Rückstellkräfte nach Eröffnung eines verschlossenen Gefäßes vermutlich größer als nach Dilatation einer Stenose. Durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen konnte gezeigt werden, dass Okklusionen mit einer mehrschichtigen Plaque-Struktur ein starkes *Recoil* zeigen, das deutlich stärker ausgeprägt ist als das von Stenosen oder Okklusionen mit einem anderen Wandaufbau (Werner et al. 1997). Der mehrschichtige Subtyp des Plaqueaufbaus ist spezifisch für Okklusionen. Die Implantation von Stents verhindert, dass entsprechende Rückstellkräfte wirksam werden können. Der Lumenverlust innerhalb des ersten Tages nach der Dilatation ist eine wesentliche Determinante der Restenosierung nach Ballonangioplastie (Rozenman et al. 1993; Rodriguez et al. 1995). Hinzukommt, dass auch ältere Verschlüsse häufig thrombotisches Material enthalten, so dass ein thrombotischer Wiederverschluss begünstigt werden könnte (Srivatsa et al. 1997; Stone et al. 2005a).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, den Einfluss der oben beschriebenen Störgrößen durch zwei einander ergänzende Ansätze zu eliminieren oder zu berücksichtigen, nämlich durch computerisierte Paarbildung und logistische Regression. Die Paarbildung konnte 144 Läsions-/Patientenpaare identifizieren, die

hinsichtlich wesentlicher angiographischer, interventioneller und klinischer Faktoren (insbesondere Diabetes mellitus) übereinstimmten. In den so gepaarten Läsionen ergab sich kein unabhängiger Einfluss des Vorliegens einer chronischen Okklusion auf die Restenosierungsrate oder die mittlere Durchmesserstenose bei Follow-Up.

Das Paarbildungsverfahren erlaubt es, Störgrößen gut zu auszubalancieren, so dass Situationen ähnlich wie bei einer Randomisierung geschaffen werden können. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass das Verfahren die Anzahl der letztendlich zum Vergleich kommenden Läsionen vermindert und die Analyse dadurch weniger statistische Kraft besitzt als eine logistische Regression mit dem vollständigen Datensatz. Andererseits sind die Ergebnisse sehr viel anschaulicher als bei der Betrachtung der Chancen-Verhältnisse (*odds ratio*). Rückblickend bleibt anzumerken, dass die Paarbildungskriterien in bestimmten Punkten vermutlich hätten relaxiert und so die Anzahl der eingeschlossenen Läsionen hätte erhöht werden können. Dies betrifft z.B. die Einbeziehung des Geschlechts in den Algorithmus. Die multivariate logistische Regression zeigte ebenfalls keinen Einfluss des Vorliegens eines chronischen Totalverschlusses auf die Restenosierungsrate.

Die Prädiktoren der Restenosierung, die in der vorliegenden Arbeit identifiziert wurden, decken sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die ebenfalls logistische Regressionen zur Identifizierung unabhängiger Parameter mit Einfluss auf die Restenosierung nach Stentimplantation verwendet haben (Kastrati et al. 1997; Bauters et al. 1998; de Feyter et al. 1999; Serruys et al. 1999; Mercado et al. 2001). Eine Zusammenstellung wesentlicher Arbeiten zu Prädiktoren der Restenosierung nach Implantation unbeschichteter Stents findet sich in Tabelle 7.

**Tabelle 7: Prädiktoren der Restenose nach Implantation unbeschichteter Stents.**

Parameter	1	2	3	4	5	X
<b>Klinisch</b>						
Diabetes	+				+	+
<b>Ausgangsparameter</b>						
RGD ↑		-	-			
MLD <sub>Prä</sub> ↑						-
<b>Interventionsparameter</b>						
Multiple Stents	+	+				
Länge der Läsion ↑					+	
Länge Stent-versorgtes Segment ↑				+		+
MLD <sub>post</sub> ↑	-				-	-
Residualstenose ↑			+			
Querschnittsfläche (mm <sup>2</sup> )* ↑				-		

(+) Assoziation mit einer verstärkten Restenoseungsneigung; (-) Assoziation mit einer Verminderung der Restenoseungsneigung; \*bestimmt durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchung.  
Studien: 1: Kastrati et al. 1997; 2: Bauters et al. 1998; 3: Serruys et al. 1999; 4: de Feyter 1999; 5: Mercado et al., 2001; X: diese Untersuchung.

Es ist zu betonen, dass alle bisher verfügbaren Modelle Aussagen zum Risiko des Auftretens einer Restenose machen, nicht aber das Auftreten einer Restenose vorhersagen. So hat das multivariate Modell in dieser Arbeit eine Gesamtrichtigkeit von ca. 75 %. Dies ist vor allem auf eine korrekte Vorhersage des Ausbleibens einer Restenose zurückzuführen (Richtigkeit: 97 %); die korrekte Vorhersage einer Restenose wird demgegenüber nur in knapp 17 % erreicht. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass es wesentliche, derzeit unbekannte Parameter gibt, die über die bisher bekannten morphologischen und klinischen Einflussgrößen hinausgehen und mit dem Auftreten einer Restenose verbunden sind. Auf die Existenz entsprechender Faktoren deutet auch hin, dass Patienten mit dem Auftreten einer Restenose nach Behandlung einer Läsion ein erhöhtes Restenoserisiko nach Behandlung anderer Läsionen haben (Kastrati et al. 1998). Die Natur dieser offensichtlich intraindividuell fixierten Effekte ist derzeit noch unklar. Es werden vor allem genetische Effekte vermutet, aber die Studien erlauben bislang noch keinen endgültigen Schluss über die verantwortlichen Gene (Monraats et al. 2005; Oguri et al. 2007). Zurzeit konzentrieren sich viele Untersuchungen auf Polymorphismen in Genen, deren Genprodukte in inflammatorische Signalwege eingebunden sind. Es gibt zahlreiche Beobachtungen sowohl in tierexperimentellen Studien als auch in humanen Gewebeproben, die einen engen Zusammenhang zwischen Entzündung

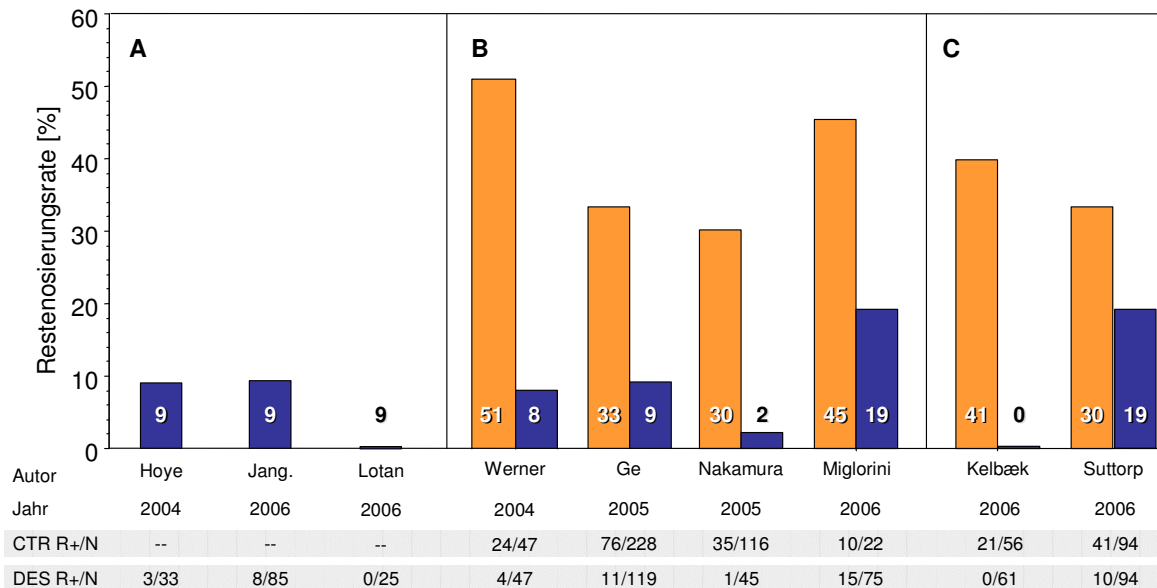


und Restenose nahe legen (Welt et al. 2002; Shah 2003). Die bislang vorliegenden Untersuchungen sind allerdings überwiegend assoziativer Natur und bislang nicht unabhängig repliziert worden. Da der Restenosierungsprozess und die involvierten Faktoren und Signalwege bislang schlecht verstanden sind, dürften Hypothesen-unbasierte Untersuchungsansätze, wie genetische Kopplungsanalysen oder genomweite Assoziationen am ehesten geeignet sein, Genvarianten zu identifizieren, die mit einer erhöhten Restenosierungsneigung verbunden sind.

Hinsichtlich der Therapie der chronischen Okklusionen durch Implantation lässt sich feststellen, dass diese mit sehr ähnlichen Langzeitergebnissen behandelt werden können wie Stenosen mit gleicher Länge des Stent-versorgten Abschnitts und gleichem Referenz-Gefäßdurchmesser.

Problematisch in mehrerlei Hinsicht sind nach wie vor langstreckige Verschlüsse, da sie sowohl schwieriger zu öffnen sind als auch vermehrt restenosieren. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob durch die Verwendung von weniger Stents eine Verminderung der Restenosierung bewirkt werden könnte. Eine fokussierte Stentimplantation („*Spot stenting*“), wie sie erfolgreich bei längerstreckigen Stenosen zur Verminderung der Restenosierung angewandt wurde (Colombo et al. 2001; Prieto et al. 2002; Dietz et al. 2006), lässt sich bei längerstreckigen Okklusionen vermutlich nur schwer umsetzen. Die benachbarten Gefäßabschnitte sind häufig arteriosklerotisch schwer verändert und können nach Öffnung hämodynamisch relevante Stenosen darstellen. Hinzukommt, dass während der Rekanalisation leicht Dissektionen auftreten können, die durch Stentimplantation gedeckt werden müssen, um einen Gefäßverschluss abzuwenden.

Es liegen mehrere positive Berichte und zwei randomisierte Studien zur Therapie von chronischen Totalverschlüssen durch Medikamente freisetzende Stents (*drug-eluting stents*; DES) vor. Diese Studien fasst Abbildung 23 zusammen. In einigen der Studien wurden auch komplexe langstreckige Läsionen behandelt. Insgesamt sind in den Untersuchungen 587 Patienten mit DES behandelt worden. Die Restenosierungsrate gemittelt über alle Studien ergibt sich zu 8,9%.



**Abbildung 23:** Übersicht über Studien zur Implantation von DES zur Behandlung von chronischen Koronarokklusionen. Es liegen drei Untersuchungen ohne weitere Kontrollen (A), vier Untersuchungen mit historischen zeitnahen Kontrollen, bei denen unbeschichtete Stents verwendet wurden (B) und zwei randomisierte Studien (C) vor. Die meisten Untersuchungen wurden mit Sirolimus freisetzenden Stents durchgeführt.

Blaue Säulen zeigen die Restenosierungsraten nach Implantation von DES. Orange Säulen zeigen die Kontrollen: Die Tabelle gibt den Erstautor, das Erscheinungsjahr sowie die Anzahl der Patienten mit Restenose (R+) und die Anzahl der behandelten Patienten (N) an.

Die Prädiktoren für eine Restenosierung nach der Implantation von DES stimmen mit den Prädiktoren nach der Implantation von unbeschichteten Stents überein. Insbesondere die Länge des Stent-versorgten Segments ist einer der wesentlichen Prädiktoren der Restenosierung. Auch nach der Implantation von DES ist das Vorliegen einer Koronarokklusion als Ausgangsbefund in univariater Analyse mit einer erhöhten Restenosierungsneigung verbunden. In multivariater Analyse hat das Vorliegen einer Okklusion keinen prädiktiven Wert für das Auftreten einer Restenosierung (Lemos et al. 2004).

Entgegen früherer Annahmen sind Wiedereröffnungen von chronischen Verschlüssen keine risikoarmen Eingriffe. Gefahren gehen zum einen von den intensiven Manipulationen aus, die im Rahmen der Rekanalisation notwendig werden. Hier sind insbesondere Perforationen und Dissektionen Probleme, die durch die steifen Führungsdrähte erzeugt werden können. Die Führungskatheter müssen

fest im Ostium der Kranzarterie oder tiefer verankert werden, was wiederum Gefäßdissektionen nach sich ziehen kann. Durch die Manipulationen können Seitenäste oder Kollateralen verlegt werden (Stone et al. 2005b).

Bislang kann aus randomisierten Studien belegt werden, dass die Wiedereröffnung chronischer Verschlüsse durch Stentimplantation im Vergleich zur Ballonangioplastie die Häufigkeit von Restenosen (Metaanalysen in dieser Arbeit, Abbildung 21 und 22, Seiten 47 und 48) und erneuten Eingriffen an der Zielläsion vermindert (Agostini et al. 2006). Erkauft wird dies mit einer signifikanten Erhöhung der Rate von Nicht-Q-Zackeninfarkten; insgesamt wird die Rate von MACE (*major adverse cardiac effects*) aber gesenkt (Agostini et al. 2006). In den randomisierten Studien wurde durch Stentimplantation eine nicht signifikante Verminderung der Mortalitätschance um 30 % gegenüber der Ballonangioplastie beobachtet. Wesentlich ist, dass die in die Studien einbezogenen Patienten in der Regel Angina pectoris oder einen positiven Ischämienachweis hatten. Damit unterscheidet sich dieses Vorgehen von der grundsätzlichen Wiedereröffnung jedes chronisch verschlossenen Gefäßes nach einem Infarkt. Für dieses Vorgehen liegen äußerst widersprüchliche Ergebnisse vor, was unter anderem mit dem unterschiedlichen Alter der Verschlüsse – und damit mit der Anzahl der noch rettbaren Myozyten und dem Ausmaß des ventrikulären Remodelings – zusammenhängen könnte. Eine kürzlich durchgeführte große randomisierte Studie zur Frage der prognostischen Bedeutung einer Wiedereröffnung jedes anhaltend verschlossen Infarktgefäßes durch Intervention zeigte keinen günstigen Effekt dieses Vorgehens (Hochman et al. 2006). Dabei betrug die Verschlussdauer 3 bis 28 Tage nach Myokardinfarkt.

### **Bedeutung der Befunde für die Praxis**

Koronarokklusionen weisen nach einer Stentimplantation kein grundsätzlich anderes Risiko für das Auftreten einer Restenosierung auf als nicht okkludierte Stenosen, wenn wesentliche andere Parameter mit Einfluss auf die Restenosierung berücksichtigt werden. Damit sind sie prinzipiell durch Stentimplantation gut behandelbar. Die Einschätzung, dass ein anhaltend gutes Ergebnis nach Intervention bei Koronarokklusionen nur selten erreicht werden kann, traf für die Ballonangioplastie sicher zu. Durch die Implantation von Stents sind sie aber mit gutem Langzeitergebnis behandelbar geworden.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die interventionelle Behandlung von Koronarverschlüssen allein mittels Ballonangioplastie war durch eine hohe Restenosierungsneigung geprägt. Diese konnte zwar durch Stentimplantation vermindert werden, dennoch war unklar, ob das Vorliegen eines chronischen Koronarverschlusses einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Restenose nach Stentimplantation darstellt.

**Fragestellung:** In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob das Vorliegen eines chronischen Verschlusses einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Restenosierung nach Stentimplantation darstellt.

**Patienten, Methoden und Ergebnisse:** Untersucht wurden die Ausgangs- und Follow-Up-Angiographien von 1276 Patienten, bei denen insgesamt 274 Okklusionen und 1442 nicht okkludierte Stenosen vorlagen. In univariater Analyse des Gesamtkollektivs war das Vorliegen einer Okklusion mit einem 1,4-fachen Risiko für das Auftreten einer Restenose verbunden (Stenosen: 27,0 %; Okklusionen 37,6 %;  $p < 0,0001$ ). Allerdings unterschieden sich Okklusionen und Stenosen wesentlich in anderen Parametern, die maßgeblichen Einfluss auf die Restenosierung nehmen, wie z.B. die Länge des mit Stents versorgten Gefäßsegments. Somit ließ dieser Vergleich keine validen Schlüsse hinsichtlich der eigentlichen Fragestellung zu. Um die Störfaktoren auszubalancieren, wurde eine Paarbildung mittels eines Algorithmus vorgenommen. Durch das computerisierte Vorgehen konnten aus den 1716 Läsionen der 1276 Patienten 144 Läsionspaare identifiziert werden, die hinsichtlich des Geschlechts und Diabetesstatus der Patienten, der Läsionslokalisation und dem Typ des Stents übereinstimmten; darüber wichen die Referenzgefäßdurchmesser nur um maximal 0,3 mm, die Längen der Stent-versorgten Gefäßabschnitte nur um maximal 8 mm voneinander ab. Die Läsionen unterschieden sich jedoch darin, ob sie chronische Totalverschlüsse oder nicht okkludierte Stenosen waren. Sowohl die Restenoserraten (Stenosen: 27 %; Okklusionen: 33 %;  $p = 0,44$ ) als auch die mittlere Durchmesserstenosen (Stenosen: 37 %; Okklusionen: 40 %;  $p = 0,35$ ) waren nach der Paarbildung nicht signifikant verschieden voneinander. Um die Validität dieser Analyse zu überprüfen, wurde am Gesamtkollektiv eine multivariate logistische Regression auf eine Restenosierung beim Follow-Up vorgenommen. In dieser Analyse erwiesen sich das Vorliegen eines Diabetes mellitus, die minimalen Lumendurchmesser vor und nach der Intervention sowie die Länge des Stent-

versorgten Segments als unabhängige Prädiktoren der Restenose. Diese Chance für eine Restenose stieg bei Vorliegen eines Diabetes um den Faktor 1,97 ( $p < 0,0001$ ) und mit 10 mm Längenzunahme des Stent-versorgten Segments um den Faktor 1,36 ( $p < 0,0001$ ). Größere Lumendurchmesser vor und nach der Intervention waren mit einer signifikant niedrigeren Restenose verbunden. Das Vorliegen einer Okklusion war nicht mit einer Erhöhung der Restenosierungswahrscheinlichkeit verknüpft. Beide Analysen zeigen übereinstimmend, dass die in univariater Analyse beobachtete erhöhte Restenosierungsrate von Okklusionen nicht auf das Vorliegen eines Gefäßverschlusses per se zurückgeführt werden kann, sondern dass diese durch assoziierte Störvariablen (*confounding factors*) hervorgerufen wird.

Schlussfolgerungen: Während die Langzeitergebnisse nach Behandlung von Koronarverschlüssen durch Ballonangioplastie mit einer erhöhten Restenoserate verbunden ist, stellt das Vorliegen eines Verschlusses nach Stentimplantation keinen unabhängigen Risikofaktor für eine Restenose dar.

---

## Literaturverzeichnis

Agostini, A, De Lapparent, T, Bretelle, F, Roger, V, Cravello, L and Blanc, B (2006). Abscess of the thigh and psoas muscle after transobturator suburethral sling procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85: 628-9.

Albiero, R, Rau, T, Schluter, M, Di Mario, C, Reimers, B, Mathey, DG, Tobis, JM, Schofer, J and Colombo, A (1997). Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 96: 2997-3005.

Appelman, YE, Koolen, JJ, Piek, JJ, Redekop, WK, de Feyter, PJ, Strikwerda, S, David, GK, Serruys, PW, Tijssen, JG, van Swijnregt, E and Lie, KI (1996). Excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty in functional and total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 78: 757-62.

Arslan, U, Balcioglu, AS, Timurkaynak, T and Cengel, A (2006). The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention in chronic total coronary occlusion. *Int Heart J* 47: 811-9.

Bauters, C, Hubert, E, Prat, A, Bougrimi, K, Van Belle, E, McFadden, EP, Amouyel, P, Lablanche, JM and Bertrand, M (1998). Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 31: 1291-8.

Bax, JJ, Schinkel, AF, Boersma, E, Elhendy, A, Rizzello, V, Maat, A, Roelandt, JR, van der Wall, EE and Poldermans, D (2004). Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation* 110: II18-22.

Bax, JJ, Schinkel, AF, Boersma, E, Rizzello, V, Elhendy, A, Maat, A, Roelandt, JR, van der Wall, EE and Poldermans, D (2003). Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation* 108 Suppl 1: II39-42.

Bell, MR, Berger, PB, Bresnahan, JF, Reeder, GS, Bailey, KR and Holmes, DR, Jr. (1992). Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 85: 1003-11.

Bertrand, ME, Legrand, V, Boland, J, Fleck, E, Bonnier, J, Emmanuelson, H, Vrolix, M, Missault, L, Chierchia, S, Casaccia, M, Niccoli, L, Oto, A, White, C, Webb-Peploe, M, Van Belle, E and McFadden, EP (1998). Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 98: 1597-603.

Braunwald, E (1996).

Acute Myocardial Infarction -- The Value of Being Prepared  
10.1056/NEJM199601043340113. N Engl J Med 334: 51-52.

Buller, CE, Dzavik, V, Carere, RG, Mancini, GB, Barbeau, G, Lazzam, C, Anderson, TJ, Knudtson, ML, Marquis, JF, Suzuki, T, Cohen, EA, Fox, RS and Teo, KK (1999). Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 100: 236-42.

Chung, CM, Nakamura, S, Tanaka, K, Tanigawa, J, Kitano, K, Akiyama, T, Matoba, Y and Katoh, O (2003).

Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 60: 368-74.

Colombo, A, De Gregorio, J, Moussa, I, Kobayashi, Y, Karvouni, E, Di Mario, C, Albiero, R, Finci, L and Moses, J (2001).

Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *Journal of the American College of Cardiology* 38: 1427-1433.

de Feyter, PJ, Kay, P, Disco, C and Serruys, PW (1999).

Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 100: 1777-1783.

Di Mario, C, Gil, R, Camenzind, E, Ozaki, Y, von Birgelen, C, Umans, V, de Jaegere, P, de Feyter, PJ, Roelandt, JR and Serruys, PW (1995).

Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 75: 772-7.

Dietz, U, Holz, N, Dauer, C and Lambertz, H (2006).

Shortening the stent length reduces restenosis with bare metal stents: matched pair comparison of short stenting and conventional stenting. *Heart* 92: 80-4.

Eagle, KA, Guyton, RA, Davidoff, R, Edwards, FH, Ewy, GA, Gardner, TJ, Hart, JC, Herrmann, HC, Hillis, LD, Hutter, AM, Jr., Lytle, BW, Marlow, RA, Nugent, WC, Orszulak, TA, Antman, EM, Smith, SC, Jr., Alpert, JS, Anderson, JL, Faxon, DP, Fuster, V, Gibbons, RJ, Gregoratos, G, Halperin, JL, Hiratzka, LF, Hunt, SA, Jacobs, AK and Ornato, JP (2004).

ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 44: e213-310.

Finci, L, Meier, B, Favre, J, Righetti, A and Rutishauser, W (1990).

Long-term results of successful and failed angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 66: 660-2.

Fischman, DL, Leon, MB, Baim, DS, Schatz, RA, Savage, MP, Penn, I, Detre, K, Veltri, L, Ricci, D, Nobuyoshi, M and et al. (1994).

A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 331: 496-501.

Frangogiannis, NG (2003).

Myocardial hibernation. Clinical and pathological perspectives. *Minerva Cardioangiol* 51: 261-74.

Gaziano, JM (2001). Global burden of cardiovascular disease. Heart disease. DP Zipes, P Libby, RO Bonow and E Braunwald. Philadelphia, Elsevier: 1 - 19.

Gioia, G, Powers, J, Heo, J and Iskandrian, AS (1995).

Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 75: 759-62.

Grüntzig, AR (1981).

Percutaneous transluminal angioplasty in coronary occlusion. *Hosp Pract (Off Ed)* 16: 129-36.

Hamm, CW, Kupper, W, Kuck, KH, Hofmann, D and Bleifeld, W (1990).

Recanalization of chronic, totally occluded coronary arteries by new angioplasty systems. *Am J Cardiol* 66: 1459-63.

Hancock, J, Thomas, MR, Holmberg, S, Wainwright, RJ and Jewitt, DE (1998).

Randomised trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 79: 18-23.

Hochman, JS, Lamas, GA, Buller, CE, Dzavik, V, Reynolds, HR, Abramsky, SJ, Forman, S, Ruzyllo, W, Maggioni, AP, White, H, Sadowski, Z, Carvalho, AC, Rankin, JM, Renkin, JP, Steg, PG, Mascette, AM, Sopko, G, Pfisterer, ME, Leor, J, Fridrich, V, Mark, DB and Knatterud, GL (2006).

Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 2395-407.

Höher, M, Wohrle, J, Grebe, OC, Kochs, M, Osterhues, HH, Hombach, V and Buchwald, AB (1999).

A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 34: 722-9.

Holmes, DR, Jr., Vlietstra, RE, Reeder, GS, Bresnahan, JF, Smith, HC, Bove, AA and Schaff, HV (1984).

Angioplasty in total coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 3: 845-9.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, Feldman, AM, Francis, GS, Ganiats, TG, Jessup, M, Konstam, MA, Mancini, DM, Michl, K, Oates, JA, Rahko, PS, Silver, MA, Stevenson, LW, Yancy, CW, Antman, EM, Smith, SC, Jr., Adams, CD, Anderson, JL, Faxon, DP, Fuster, V, Halperin, JL, Hiratzka, LF, Jacobs, AK, Nishimura, R, Ornato, JP, Page, RL and Riegel, B (2005).



ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112: e154-235.

Ivanhoe, RJ, Weintraub, WS, Douglas, JS, Jr., Lembo, NJ, Furman, M, Gershony, G, Cohen, CL and King, SB, 3rd (1992).

Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up. *Circulation* 85: 106-15.

Kastrati, A, Schomig, A, Elezi, S, Schuhlen, H, Dirschinger, J, Hadamitzky, M, Wehinger, A, Hausleiter, J, Walter, H and Neumann, FJ (1997).

Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 30: 1428-36.

Kastrati, A, Schomig, A, Elezi, S, Schuhlen, H, Wilhelm, M and Dirschinger, J (1998). Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions. *Circulation* 97: 2396-401.

Kereiakes, DJ, Selmon, MR, McAuley, BJ, McAuley, DB, Sheehan, DJ and Simpson, JB (1985).

Angioplasty in total coronary artery occlusion: experience in 76 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 6: 526-33.

Kloner, RA and Jennings, RB (2001a).

Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 104: 2981-9.

Kloner, RA and Jennings, RB (2001b).

Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation* 104: 3158-67.

Lemos, PA, Hoye, A, Goedhart, D, Arampatzis, CA, Saia, F, van der Giessen, WJ, McFadden, E, Sianos, G, Smits, PC, Hofma, SH, de Feyter, PJ, van Domburg, RT and Serruys, PW (2004).

Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients - An evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 109: 1366-1370.

Levin, TN, Carroll, J and Feldman, T (1996).

High-speed rotational atherectomy for chronic total coronary occlusions. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 38: 34-39.

Lotan, C, Rozenman, Y, Hendler, A, Turgeman, Y, Ayzenberg, O, Beyar, R, Krakover, R, Rosenfeld, T and Gotsman, MS (2000).

Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 21: 1960-6.

Maiello, L, Colombo, A, Gianrossi, R, Mutinelli, MR, Bouzon, R, Thomas, J and Finci, L (1992).

Coronary angioplasty of chronic occlusions: factors predictive of procedural success. *Am Heart J* 124: 581-4.

Meier, B (1991).

Total coronary occlusion: a different animal? *J Am Coll Cardiol* 17: 50B-57B.

Melchior, JP, Meier, B, Urban, P, Finci, L, Steffenino, G, Noble, J and Rutishauser, W (1987).

Percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 59: 535-8.

Mercado, N, Boersma, E, Wijns, W, Gersh, BJ, Morillo, CA, de Valk, V, van Es, GA, Grobbee, DE and Serruys, PW (2001).

Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis - A comparative analysis from the balloon-to-stent era. *Journal of the American College of Cardiology* 38: 645-652.

Mintz, GS, Popma, JJ, Pichard, AD, Kent, KM, Satler, LF, Hong, MK and Leon, MB (1996).

Intravascular Ultrasound Assessment of the Mechanisms and Predictors of Restenosis Following Coronary Angioplasty. *J Invasive Cardiol* 8: 1-14.

Monraats, PS, Pires, NM, Agema, WR, Zwinderman, AH, Schepers, A, de Maat, MP, Doevendans, PA, de Winter, RJ, Tio, RA, Waltenberger, J, Frants, RR, Quax, PH, van Vlijmen, BJ, Atsma, DE, van der Laarse, A, van der Wall, EE and Jukema, JW (2005).

Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 112: 2417-25.

Mori, M, Kurogane, H, Hayashi, T, Yasaka, Y, Ohta, S, Kajiya, T, Takarada, A, Yoshida, A, Matsuda, Y, Nakagawa, K, Murata, T, Yoshida, Y and Yokoyama, M (1996).

Comparison of results of intracoronary implantation of the Palmaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *American Journal of Cardiology* 78: 985-989.

Oguri, M, Kato, K, Hibino, T, Yokoi, K, Segawa, T, Matsuo, H, Watanabe, S, Nozawa, Y, Murohara, T and Yamada, Y (2007).

Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis* 194: e172-8.

Olivari, Z, Rubartelli, P, Piscione, F, Etti, F, Fontanelli, A, Salemme, L, Giachero, C, Di Mario, C, Gabrielli, G, Spedicato, L and Bedogni, F (2003).

Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 41: 1672-8.

- Post, MJ, Borst, C and Kuntz, RE (1994).  
The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 89: 2816-21.
- Prieto, AR, Przybysz, A and Fischell, TA (2002).  
Long balloon angioplasty with focal stenting for the treatment of diffuse coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 57: 437-43.
- Rahel, BM, Suttorp, MJ, Laarman, GJ, Kiemeneij, F, Bal, ET, Rensing, BJ, Ernst, SM, ten Berg, JM, Kelder, JC and Plokker, HW (2004).  
Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 147: e22.
- Rau, T, Schofer, J, Schluter, M, Seidensticker, A, Berger, J and Mathey, DG (1998).  
Stenting of nonacute total coronary occlusions: Predictors of late angiographic outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 275-280.
- Rodriguez, AE, Santaera, O, Larribau, M, Fernandez, M, Sarmiento, R, Perez, B, Newell, JB, Roubin, GS and Palacios, IF (1995).  
Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 91: 1397-402.
- Ross, R (1995).  
Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 57: 791-804.
- Rozenman, Y, Gilon, D, Welber, S, Sapoznikov, D and Gotsman, MS (1993).  
Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis. *Am J Cardiol* 72: 1020-5.
- Rubartelli, P, Niccoli, L, Verna, E, Giachero, C, Zimarino, M, Fontanelli, A, Vassanelli, C, Campolo, L, Martuscelli, E and Tommasini, G (1998).  
Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 32: 90-6.
- Sasayama, S and Fujita, M (1992).  
Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 85: 1197-204.
- Schinkel, AF, Bax, JJ and Poldermans, D (2005).  
Clinical assessment of myocardial hibernation. *Heart* 91: 111-7.
- Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D, Elhendy, A, Ferrari, R and Rahimtoola, SH (2007a).  
Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 32: 375-410.
- Schinkel, AF, Poldermans, D, Elhendy, A and Bax, JJ (2007b).

Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* 48: 1135-46.

Schofer, J, Kresser, J, Rau, T, Kunze, KP, Kuhn, CR and Mathey, DG (1996).  
Recanalization of chronic coronary artery occlusions using laser followed by balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 78: 836-8.

Schofer, J, Rau, T, Schluter, M and Mathey, DG (1999).  
Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries - Should there be a difference? *European Heart Journal* 20: 1175-1181.

Schomig, A, Neumann, FJ, Kastrati, A, Schuhlen, H, Blasini, R, Hadamitzky, M, Walter, H, Zitzmann-Roth, EM, Richardt, G, Alt, E, Schmitt, C and Ulm, K (1996).  
A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334: 1084-9.

Schwartz, H, Leiboff, RL, Katz, RJ, Wasserman, AG, Bren, GB, Varghese, PJ and Ross, AM (1985).  
Arteriographic predictors of spontaneous improvement in left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* 71: 466-72.

Schwarz, ER, Whyte, WS and Kloner, RA (1997).  
Ischemic preconditioning. *Curr Opin Cardiol* 12: 475-81.

Seggewiss, H, Strick, S, Everlien, M, Fassbender, D, Schmidt, HK and Gleichmann, U (1995).  
[The recanalization of the chronically occluded infarct vessel in single-vessel coronary disease. The reduction of cardiac events in long-term clinical follow-up]. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 1305-11.

Serruys, PW, de Jaegere, P, Kiemeneij, F, Macaya, C, Rutsch, W, Heyndrickx, G, Emanuelsson, H, Marco, J, Legrand, V, Materne, P and et al. (1994).  
A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group. N Engl J Med* 331: 489-95.

Serruys, PW, Kay, IP, Disco, C, Deshpande, NV and de Feyter, PJ (1999).  
Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months - Results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent Study (BENESTENT) I, BENESTENT II pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Journal of the American College of Cardiology* 34: 1067-1074.

Serruys, PW, Umans, V, Heyndrickx, GR, van den Brand, M, de Feyter, PJ, Wijns, W, Jaski, B and Hugenholz, PG (1985).  
Elective PTCA of totally occluded coronary arteries not associated with acute myocardial infarction; short-term and long-term results. *Eur Heart J* 6: 2-12.

Shah, PK (2003).  
Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis: as the leukocytes roll, the arteries thicken. *Circulation* 107: 2175-7.

Sievert, H, Rohde, S, Utech, A, Schulze, R, Scherer, D, Merle, H, Ensslen, R, Schrader, R, Spies, H and Fach, A (1999).  
Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol* 84: 386-90.

Sirnes, PA, Golf, S, Myreng, Y, Molstad, P, Emanuelsson, H, Albertsson, P, Brekke, M, Mangschau, A, Endresen, K and Kjekshus, J (1996).  
Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 28: 1444-51.

Smith, SC, Jr., Allen, J, Blair, SN, Bonow, RO, Brass, LM, Fonarow, GC, Grundy, SM, Hiratzka, L, Jones, D, Krumholz, HM, Mosca, L, Pasternak, RC, Pearson, T, Pfeffer, MA and Taubert, KA (2006).  
AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113: 2363-72.

Srivatsa, SS, Edwards, WD, Boos, CM, Grill, DE, Sangiorgi, GM, Garratt, KN, Schwartz, RS and Holmes, DR (1997).  
Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions - Influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *Journal of the American College of Cardiology* 29: 955-963.

Statistisches-Bundesamt (2007).  
Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt Fachserie 12 Reihe 4 Ausgabe 2007: 9 ff.

Stone, GW, Kandzari, DE, Mehran, R, Colombo, A, Schwartz, RS, Bailey, S, Moussa, I, Teirstein, PS, Dangas, G, Baim, DS, Selmon, M, Strauss, BH, Tamai, H, Suzuki, T, Mitsudo, K, Katoh, O, Cox, DA, Hoyer, A, Mintz, GS, Grube, E, Cannon, LA, Reifart, NJ, Reisman, M, Abizaid, A, Moses, JW, Leon, MB and Serruys, PW (2005a).  
Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 112: 2364-72.

Stone, GW, Reifart, NJ, Moussa, I, Hoyer, A, Cox, DA, Colombo, A, Baim, DS, Teirstein, PS, Strauss, BH, Selmon, M, Mintz, GS, Katoh, O, Mitsudo, K, Suzuki, T, Tamai, H, Grube, E, Cannon, LA, Kandzari, DE, Reisman, M, Schwartz, RS, Bailey, S, Dangas, G, Mehran, R, Abizaid, A, Moses, JW, Leon, MB and Serruys, PW (2005b).  
Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation* 112: 2530-7.

Suero, JA, Marso, SP, Jones, PG, Laster, SB, Huber, KC, Giorgi, LV, Johnson, WL and Rutherford, BD (2001).  
Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: A 20-year experience. *Journal of the American College of Cardiology* 38: 409-414.

Sugishita, K, Shimizu, T, Kinugawa, K, Harada, K, Ikenouchi, H, Matsui, H, Kohmoto, O, Takahashi, T and Omata, M (1997).

Chronic total occlusion of the left main coronary artery. *Intern Med* 36: 471-8.

Tamai, H, Berger, PB, Tsuchikane, E, Suzuki, T, Nishikawa, H, Aizawa, T, Fujii, K, Nozaki, Y, Kyo, E, Kobayashi, T, Reiber, J and Van Weert, AW (2004).

Frequency and time course of reocclusion and restenosis in coronary artery occlusions after balloon angioplasty versus Wiktor stent implantation: results from the Mayo-Japan Investigation for Chronic Total Occlusion (MAJIC) trial. *Am Heart J* 147: E9.

Tan, KH, Sulke, N, Taub, NA, Watts, E, Karani, S and Sowton, E (1993).

Determinants of success of coronary angioplasty in patients with a chronic total occlusion: a multiple logistic regression model to improve selection of patients. *Br Heart J* 70: 126-31.

Theroux, P and Fuster, V (1998).

Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 97: 1195-206.

Vanoverschelde, JL, Wijns, W, Borgers, M, Heyndrickx, G, Depre, C, Flameng, W and Melin, JA (1997).

Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 95: 1961-71.

Virmani, R and Farb, A (1999).

Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 10: 499-506.

Warren, RJ, Black, AJ, Valentine, PA, Manolas, EG and Hunt, D (1990).

Coronary angioplasty for chronic total occlusion reduces the need for subsequent coronary bypass surgery. *Am Heart J* 120: 270-4.

Weintraub, WS (2007).

The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol* 100: 3K-9K.

Welt, FG and Rogers, C (2002).

Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1769-76.

Werner, GS, Diedrich, J, Morguet, AJ, Buchwald, AB and Kreuzer, H (1997).

Morphology of chronic coronary occlusions and response to interventional therapy--a study by intracoronary ultrasound. *Int J Card Imaging* 13: 475-84.

---

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht unter  
Schofer, J, Rau, T, Schlüter, M and Mathey, DG (1999).  
Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries -  
Should there be a difference? European Heart Journal 20: 1175-1181.

Ein aus dieser Promotion entstandenes Poster mit dem Titel  
„Restenose nach Stentversorgung von okkludierten und nicht okkludierten  
Koronarläsionen: ein Vergleich nach Paarbildung“  
wurde 1998 von der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin mit dem  
ersten Posterpreis ausgezeichnet.

## **Danksagung**

Viele Menschen haben unmittelbar und mittelbar zum letztendlichen Gelingen dieser Arbeit beigetragen und ich bin ihnen sehr zu Dank verpflichtet.

Prof. Dr. J. Schofer und Prof. D.G. Mathey danke ich für die Überlassung des Themas, für ihre Unterstützung, die Ausbildung, für die guten Arbeitsbedingungen in der Praxis und auch für die vielen Möglichkeiten, die sie mir eingeräumt haben. Meinem Doktorvater, Prof. Schofer danke ich für seine anhaltende freundliche Unterstützung und seine Diskussionsbereitschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt dem wissenschaftlichen Mitarbeiter der Praxis Prof. Mathey, Prof. Schofer & Partner, meinem Lehrer Herrn Dr. rer. nat. Michael Schlüter, der mir so viel beigebracht hat und der mir stets zur Seite gestanden hat.

Viele weitere Mitarbeiter der Praxis waren ebenfalls am Gelingen dieser Arbeit beteiligt und auch ihnen sei herzlich gedankt. Stellvertretend sei hier Dr. med. Reza Golestani genannt, der mit mir zusammen viele Tausend Angiographien analysiert hat.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich auch bei meinem derzeitigen Chef, Lehrer und Freund Prof. Dr. Thomas Eschenhagen für sein Verständnis aber auch für seine Korrekturen und Ermahnungen bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung in allen Dingen des Lebens. Sie ermöglichten mein Studium und haben viel Geduld mit ihrem Sohn bewiesen.

Zuletzt danke ich meiner Liebsten: Frau Isabella Wimplinger, die nun schon so viele Jahre an meiner Seite steht und es immer noch mit mir aushält. Ich danke Dir für unendlich viel Schönes und für Deine Geduld mit mir.



## Lebenslauf

Name	Thomas Rau
Geburtsdatum	14. April 1964
Geburtsort	Hamburg
Eltern	Hans Martin und Hannelore Rau (geborene Klawns)
Schulausbildung	
1970 – 1974	Grundschule Glinde
1974 – 1983	Gymnasium Glinde, Abitur am 25. Mai 1983
1984 – 1985	Zivildienst; Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Hamburg-Bergedorf
1985 – 1992	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
1987	Ärztliche Vorprüfung
1988	1. Ärztliche Prüfung
1991	2. Ärztliche Prüfung
1992	3. Ärztliche Prüfung, Gesamtnote gut (1,66)
1993 – 1994	Assistent in der Abt. für Molekularbiologie, Institut für Physiologische Chemie (AG. Prof. Dr. F. Hölzel)
1994 – 1995	Arzt im Praktikum, Prof. Mathey, Prof. Schofer & Partner
1996, 1998	Assistenzarzt, Prof. Mathey, Prof. Schofer & Partner
1997	Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin, Diakoniekrankenhaus Alten Eichen, Hamburg
1999 – 2007	Assistenzarzt, Institut für Pharmakologie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen (Juli 1999 bis 2002) und Hamburg (Januar 1999 bis Juni 1999). Seit 2003 wieder im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UKE; Lehrstuhl Prof. Dr. Thomas Eschenhagen.

---

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: ..... Hamburg, den .....

## Anhang

### Publikation im European Heart Journal

*European Heart Journal* (1999) 20, 1175–1181

Article No. euhj.1998.1476, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

# Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries

## Should there be a difference?

J. Schofer, T. Rau, M. Schlüter and D. G. Mathey

*Center for Cardiology Othmarschen, Hamburg, Germany*

**Aims** It is not known whether the higher restenosis rates reported after balloon angioplasty of occluded as opposed to non-occluded coronary arteries are still found after placement of coronary stents in lesions matched for factors known to affect late angiographic outcome

**Methods and Results** In a retrospective analysis of 1276 patients who had undergone coronary stent placement and in whom 6-month angiographic follow-up was available, we identified 144 patients with a total coronary occlusion which matched a non-occluded coronary lesion in another 144 patients. Matching lesion pairs were of the same type (de novo or restenotic), were supplied with the same type of stent, had reference vessel diameters identical within 0.3 mm and stented vessel segment lengths identical within 8 mm, and were located in corresponding target vessels. After stenting, statistically identical minimal lumen diameters had been achieved in both groups (occluded:  $2.74 \pm 0.35$  mm, non-occluded:  $2.77 \pm 0.32$  mm,  $P=0.45$ ). At follow-up, minimal lumen diameters were not different (occluded:  $1.65 \pm 0.77$  mm, non-occluded:  $1.76 \pm 0.76$  mm,  $P=0.24$ ), reflecting an identical late lumen loss for occlusions ( $1.09 \pm 0.76$  mm) and non-occluded lesions

( $1.01 \pm 0.70$  mm,  $P=0.38$ ). Because of the significantly larger acute gain, the loss index was significantly lower for occluded vessels ( $0.40 \pm 0.27$  vs  $0.51 \pm 0.35$ ,  $P=0.003$ ). Corresponding restenosis rates were 33% (occluded) and 28% (non-occluded;  $P=0.44$ ). For stented vessel segment lengths  $>18$  mm, restenosis rates were markedly higher (occluded: 42%, non-occluded: 36%) than for stented vessel segment lengths  $\leq 18$  mm (occluded: 25%, non-occluded: 22%).

**Conclusions** In occluded and non-occluded coronary lesions matched for factors known to affect the angiographic outcome, no difference between the respective restenosis rates was observed within 6 months of coronary stenting. Thus, either type of coronary lesion appears to exhibit the same propensity for neointimal hyperplasia. (*Eur Heart J* 1999; 20: 1175–1181)

**Key Words** Stents, occlusions, coronary disease, restenosis, angiography.

See page 1142 for the Editorial comment on this article

## Introduction

Balloon angioplasty of coronary occlusions, as opposed to non-occluded coronary lesions, has been associated with a significantly higher 6-month restenosis rate<sup>[1–4]</sup>. To explain this discrepancy, several mechanisms are conceivable: an increased propensity in occlusions for thrombus formation at the luminal surface of the lesion, increased elastic recoil, increased vessel remodelling<sup>[2,5]</sup>, and enhanced neointimal hyperplasia secondary to increased vessel wall injury<sup>[6,7]</sup>. The placement of coronary

stents in non-occluded coronary lesions has been demonstrated to reduce the restenosis rate<sup>[8,9]</sup>. Also, stenting as opposed to balloon angioplasty of coronary occlusions has recently been shown to lower the restenosis rate<sup>[10–13]</sup>.

It is not known, though, whether stented coronary occlusions 'behave' differently during follow-up from stented non-occluded coronary lesions, that is, if their very nature gives rise to a different angiographic outcome. Regardless of whether the target lesion is an occluded or a non-occluded coronary lesion, patient characteristics such as the presence or absence of diabetes, lesion characteristics such as a de novo or a restenotic/reoccluded lesion, angiographic variables such as the baseline reference vessel diameter and the minimal lumen diameter after stenting, and, lastly, procedural

Revision submitted 15 December 1998, and accepted 16 December 1998

*Correspondence:* Prof Dr Joachim Schofer, Othmarscher Kirchenweg 168, 22763 Hamburg, Germany.

variables such as the type of stent implanted and the length of the stented vessel segment are all known (or suspected) to influence angiographic outcome after stenting<sup>[14]</sup>. It was therefore the purpose of this study to minimize any influence of these variables by matching and then assessing the restenosis rates after stenting in patients with coronary occlusions vs patients with non-occluded coronary lesions.

## Methods

### Patients

Between April 1994 and December 1996, 1928 consecutive patients underwent coronary stent placement at our institution. There were 294 patients who had exclusively non-acute coronary occlusions (age >1 week; thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade 0 or 1; total number, 340) and 1538 patients who had exclusively non-occluded coronary lesions (total number, 2066); the remaining 96 patients had both occluded (total number, 113) and non-occluded coronary lesions (total number, 128). Six-month follow-up angiography data were available from 192 patients (65%) with exclusively occluded coronary lesions (total number, 214), from 1034 patients (67%) with exclusively non-occluded coronary lesions (total number, 1373), and from 50 patients (52%) with both occluded (total number, 60) and non-occluded coronary lesions (total number, 69). This cohort of 1276 patients with a total of 274 occluded and 1442 non-occluded coronary lesions comprised the study group.

### Coronary intervention

The patients were informed about the coronary interventional procedure and gave their written consent. During the procedure, a total of 10 000 to 15 000 units of heparin were given as a bolus injection. Balloon angioplasty utilized the monorail system after passage of the lesions with a guide wire. Adjunctive stent implantation was routinely performed after recanalization of a total occlusion and in non-occluded lesions if the following criteria were met: (1) suboptimal result of balloon angioplasty (residual stenosis >20% or major dissection) or (2) bail-out situation.

High-pressure stent implantation was angiographically guided using non-compliant balloons. The aim was to achieve a visually estimated residual diameter stenosis of 0%. Patients were discharged on a 4 to 12 weeks prescription combination of 100 mg · day<sup>-1</sup> of acetylsalicylic acid and 500 mg · day<sup>-1</sup> of ticlopidine. A repeat angiogram was scheduled after 6 months.

### Quantitative coronary angiography

Angiographic variables obtained for every patient included the reference vessel diameters proximal and distal

to the lesion and the minimal lumen diameter. Measurements were taken in identical 'worst view' projections using a hand-held digital caliper with optically magnified images. The proximal and distal reference vessel diameters were averaged to obtain a mean reference vessel diameter. The primary end-point of the study was restenosis at follow-up, defined as a diameter stenosis of  $\geq 50\%$ .

### Definitions of derived angiographic variables

Acute gain = minimal lumen diameter post-stenting minus minimal lumen diameter at baseline; late lumen loss = minimal lumen diameter post-stenting minus minimal lumen diameter at follow-up; loss index = late lumen loss divided by acute gain.

### Matching

A computerized algorithm was used to find pairs of occluded and non-occluded lesions which matched with respect to the patient's gender and history of diabetes, the target vessel, the type of lesion (de novo or restenotic), and the type of stent used. The reference vessel diameter and stented vessel segment length had to be identical within 0.3 mm and 8 mm, respectively. The matching algorithm was programmed such that the 274 occluded lesions were consecutively called up, and for each, the set of non-occluded lesions was scanned for a stenosis meeting the matching criteria. In case of a successful matching, neither lesion nor patient could be matched again.

### Statistics

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  1 standard deviation, where appropriate. In case of a non-Gaussian distribution, median and range are given. Group differences among continuous variables were assessed with the Mann-Whitney U-test. Nominal data were analysed with the chi-square test. Statistical significance was assumed at the 5% level.

## Results

### Lesions

The 274 total occlusions were supplied with stents of a median total length of 24 mm, whereas in the 1442 non-occluded lesions the median length of the stented vessel segment amounted to only 15 mm ( $P < 0.001$ ). A statistically significant difference between both sets of lesions was also found for the restenosis rates (occlusions: 38% vs non-occluded lesions: 27%,  $P < 0.001$ ).

### Matched patients

The matching process yielded 144 lesion pairs in 288 patients. Pertinent characteristics for these patients are

Table 1 Demographic patient data

	Occlusions	Non-occluded lesions	P
Number of patients	144	144	
Male gender	125 (87%)	125 (87%)	(M)
Age (years)	58 ± 9	59 ± 9	0.52
Angina class (CCS)			0.54
0	7 (5%)	13 (9%)	
1	13 (9%)	13 (9%)	
2	62 (43%)	59 (41%)	
3	53 (37%)	46 (32%)	
4	9 (6%)	13 (9%)	
Unstable angina	19 (13%)	18 (13%)	1.00
Diabetes	11 (8%)	11 (8%)	(M)
Hyperlipidaemia	101 (70%)	106 (74%)	0.60
Hypertension	70 (44%)	88 (56%)	0.044
Smoking			0.13
never	51 (35%)	62 (43%)	
current	47 (33%)	32 (22%)	
ex	46 (32%)	50 (35%)	
Coronary artery disease			0.20
1 vessel	67 (47%)	52 (36%)	
2 vessels	57 (40%)	68 (47%)	
3 vessels	20 (14%)	24 (17%)	
Prior CABG	2 (1%)	6 (4%)	0.28
Prior myocardial infarction	69 (48%)	53 (37%)	0.07
Target vessel distribution			(M)
LAD	59 (41%)	59 (41%)	
LCx	33 (23%)	33 (23%)	
RCA	52 (36%)	52 (36%)	

CABG=coronary artery bypass grafting; CCS=Canadian Cardiovascular Society; LAD=left anterior descending coronary artery; LCx=left circumflex coronary artery; RCA=right coronary artery; (M)=variable included in matching algorithm.

summarized in Table 1. There were no statistically significant differences between patients with total occlusions and patients with non-occluded lesions (except for the prevalence of hypertension).

#### Indication for repeat angiography

Repeat angiography in the 288 matched patients was performed electively in 102 patients with total occlusions (71%) and in 97 patients with non-occluded coronary lesions (67%), on the grounds of recurrent symptoms in 42 patients with total occlusions (29%) and in 47 patients with non-occluded coronary lesions (33%,  $P=0.61$ ).

#### Angiographic analysis of matched lesions

Table 2 summarizes the angiographic and procedural variables for matched lesions. The cumulative frequency distributions for minimal lumen diameter at baseline, after stenting and at follow-up are shown in Fig. 1. Despite the significantly different baseline, the minimal lumen diameter achieved acutely after stenting was not different for occluded vs non-occluded lesions. The slight difference between minimal lumen diameters at follow-up did not reach statistical significance; this fact

is also reflected in a similar late lumen loss in both groups (Fig. 2). The loss index, however, was significantly lower for occlusions ( $0.40 \pm 0.27$  vs  $0.51 \pm 0.35$ ,  $P=0.003$ ; Fig. 3). In contrast to the whole cohort of occluded and non-occluded lesions, the restenosis rate for matched occlusions was statistically not different from that of non-occluded lesions (33% and 28%, respectively).

The restenosis rates for matched occluded and non-occluded lesions were also determined relative to baseline reference diameter, minimal lumen diameter post-stenting, and length of the stented vessel segment. Lesions for which either of the former two variables exceeded 2.75 mm tended to be associated with lower restenosis rates. For stented vessel segment lengths  $\leq 18$  mm, a significantly lower restenosis rate was found than for stented vessel segment lengths  $>18$  mm (24% vs 39%, respectively,  $P=0.006$ ). The restenosis rates for both occluded and non-occluded lesions were lower for stented vessel segment lengths  $\leq 18$  mm (25% and 22%, respectively) than for stented vessel segment lengths  $>18$  mm (42% and 36%, respectively;  $P=0.045$  between occlusions,  $P=0.073$  between non-occluded lesions; Fig. 4). Within either range of stented vessel segment lengths, no statistically significant difference was found between occluded and non-occluded lesions.



Table 2 Angiographic and procedural patient data

	Occlusions	Non-occluded lesions	P
Number of lesions	144	144	
Baseline			
Reference vessel diameter (mm)	2.80 ± 0.35	2.80 ± 0.33	0.85
Minimal lumen diameter (mm)	0 ± 0	0.74 ± 0.29	<0.001
Diameter stenosis (%)	100 ± 0	73 ± 10	<0.001
Lesions subtended by collaterals	103 (72%)	16 (11%)	<0.001
After balloon angioplasty			
Minimal lumen diameter (mm)	1.67 ± 0.45	1.76 ± 0.45	0.09
Diameter stenosis (%)	40 ± 15	37 ± 15	0.10
After stenting			(M)
Stent types per lesion			
Palmaz-Schatz (J&J) only	39 (27%)	39 (27%)	
Microstent (AVE) only	84 (58%)	84 (58%)	
MultiLink (ACS) only	10 (7%)	10 (7%)	
Others/combinations	11 (8%)	11 (8%)	
Stents per lesion	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.45
Stented vessel segment length (mm)*	18 (6-64)	16 (6-64)	(M)
Minimal lumen diameter (mm)	2.74 ± 0.35	2.77 ± 0.32	0.45
Diameter stenosis (%)	2 ± 10	1 ± 10	0.42
Acute gain (mm)	2.74 ± 0.35	2.03 ± 0.39	<0.001
At follow-up			
Follow-up period (months)	5.0 ± 1.7	5.4 ± 1.7	0.06
Reference vessel diameter (mm)	2.73 ± 0.42	2.78 ± 0.42	0.33
Minimal lumen diameter (mm)	1.65 ± 0.77	1.76 ± 0.76	0.24
Diameter stenosis (%)	40 ± 26	37 ± 24	0.35
Late lumen loss (mm)	1.09 ± 0.76	1.01 ± 0.70	0.38
Loss index	0.40 ± 0.27	0.51 ± 0.35	0.003
Restenotic lesions	47 (33%)	40 (28%)	0.44
Reoccluded lesions	7 (5%)	4 (3%)	0.54

ACS=Advanced Cardiovascular Systems, Inc.; AVE=Arterial Vascular Engineering, Inc.; J&J=Johnson & Johnson Interventional Systems; (M)=variable included in matching algorithm. \*median.

### Collaterals

Clearly discernible collaterals were present in 103 occluded (72%) and 16 non-occluded lesions (11%). Restenosis rates in occluded lesions corrected for the presence or absence of collaterals, were 34% and 29%, respectively ( $P=0.728$ ); in non-occluded lesions, the corresponding restenosis rates were 13% and 30%, respectively ( $P=0.250$ ).

### Matched versus unmatched lesions

Mean baseline reference diameter ( $2.92 \pm 0.54$  mm) and mean minimal lumen diameter post-stenting ( $2.78 \pm 0.43$  mm) for the 130 unmatched occlusions were statistically not different from the corresponding values (cf. Table 2) for the 144 matched occlusions. In the unmatched set of lesions, though, the median length of the stented vessel segment was at 30 mm (range, 6-156 mm) significantly longer than in the matched set of lesions ( $P<0.001$ ). However, this difference did not result in statistically significant differences in minimal lumen diameter at follow-up ( $1.49 \pm 0.92$  mm,  $P=0.12$

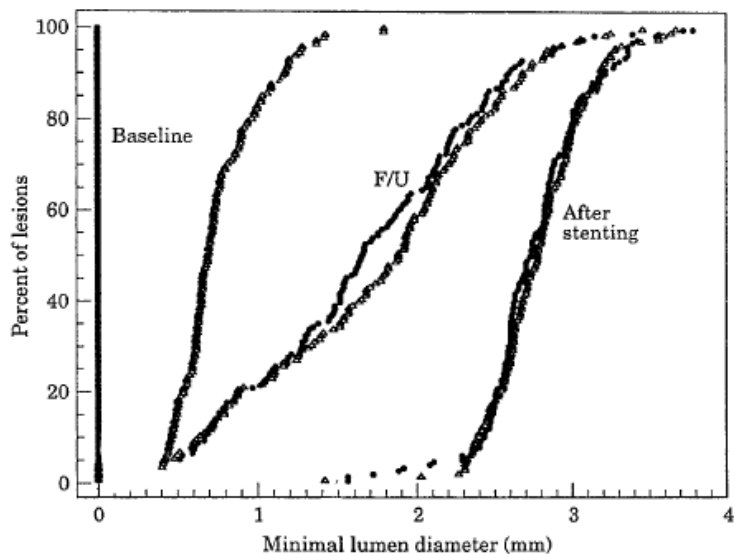
vs matched occlusions) and restenosis rate (43%,  $P=0.098$  vs matched occlusions).

In the 1298 unmatched non-occluded lesions, the median stented vessel segment length was at 15 mm (range, 4-99 mm) shorter by 1 mm ( $P<0.001$ ) than in the 144 matched non-occluded lesions. No statistically significant differences were found between the two sets of lesions as regards baseline reference diameter ( $2.90 \pm 0.45$  mm), minimal lumen diameter post-stenting ( $2.82 \pm 0.38$  mm) and at follow-up ( $1.81 \pm 0.81$  mm), and restenosis rate (27%).

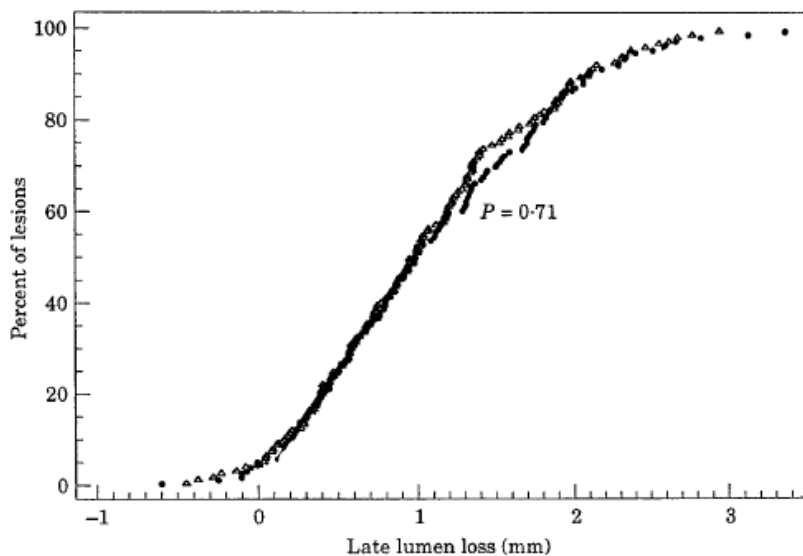
## Discussion

### Major findings

This study is based on the retrospective analysis of 1276 consecutive patients who had undergone high-pressure stent placement in a total of 274 non-acute coronary occlusions and 1442 non-occluded coronary lesions and in whom repeat angiography had been performed electively in about 70% of patients and on the grounds of recurrent symptoms in the remainder. The restenosis



**Figure 1** Cumulative frequency distributions of the minimal lumen diameter at baseline, after stenting, and at follow-up (F/U) for 144 occlusions (●) and 144 matched non-occluded (△) lesion. The difference in the distribution curves at follow-up is statistically not significant.

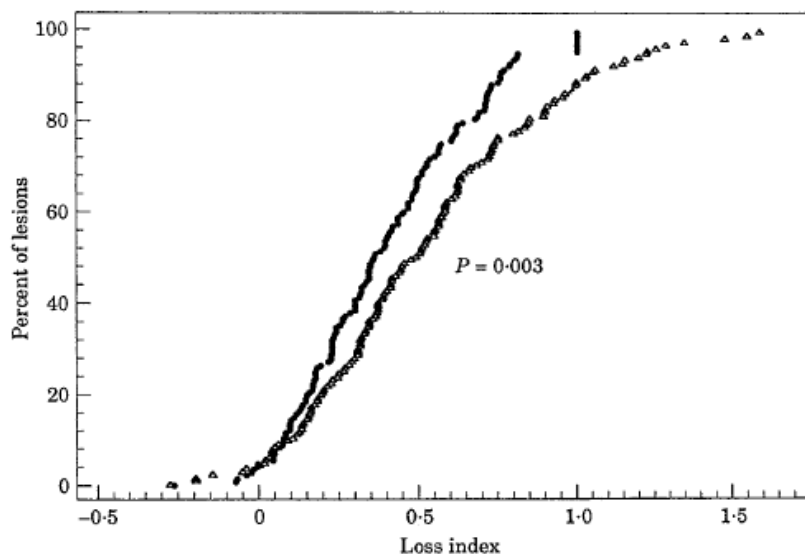


**Figure 2** Cumulative frequency distributions of the late lumen loss for occlusions (●) and matched non-occluded (△) lesion. There is no statistical difference between the distributions.

rate in the group of occlusions was at 38% significantly higher than in the group of non-occluded lesions where it was only 27%. However, the median length of the stented vessel segment—a variable known to affect restenosis<sup>[5,13-16]</sup>—was found to be significantly higher in the group of occlusions than in the group of non-occluded lesions (namely, 24 mm vs 15 mm). Therefore, it is possible that the longer stented vessel segment length was responsible for the higher restenosis rate in

occlusions. To minimize the influence of such confounding factors on the restenosis rate, and possibly to determine an effect solely related to the nature of the lesion (i.e. occluded or non-occluded), matching of the lesions for known confounding variables was performed.

The matching process identified 144 lesion pairs. In these, the acute result of the intervention (in terms of minimal lumen diameter and residual diameter stenosis) was the same for both lesion groups. At follow-up,

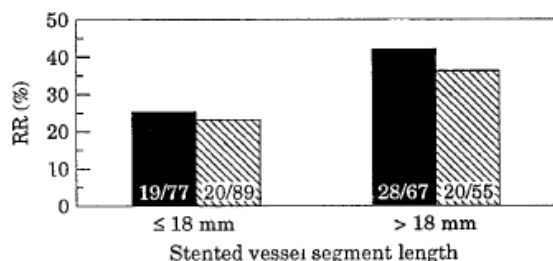


**Figure 3** Cumulative frequency distributions of the loss index (late lumen loss/acute gain) for occlusions (●) and matched non-occluded (△) lesions. For occlusions, the loss index is consistently, and statistically significantly, lower than for non-occluded lesions.

minimal lumen diameter and percent diameter stenosis were also not different between groups, indicative of an identical late lumen loss for occluded and non-occluded lesions. Interestingly, the loss index, i.e. the late lumen loss normalized by the acute lumen gain, was lower for occlusions. This indicates that, in occlusions, the significantly higher degree of lumen enlargement required to achieve an acute angiographic result identical to that of non-occluded lesions is not compensated for by an increased late lumen loss. The restenosis rates in the matched lesion subsets (33% for occluded and 28% for non-occluded lesions) were statistically not different, and neither were the reocclusion rates (5% and 3%, respectively).

### Collaterals

The presence of angiographically visible collateral flow has been shown to be a predictor of restenosis after



**Figure 4** Influence of the length of the stented vessel segment, dichotomized at 18 mm, on the restenosis rates (RR) of occlusions (solid bars) vs non-occluded lesions (hatched bars). Note that the abscissae are categorical. The numbers in each bar denote the number of restenotic lesions relative to all lesions in that group.

balloon angioplasty<sup>[17]</sup>. In our study, no statistically significant difference in restenosis rates was found between lesions subtended by collaterals and lesions for which no collaterals were visible, either for occluded or for non-occluded lesions. The absence after coronary stenting of a negative remodelling enhanced by collateral flow might explain this finding.

### Lesion matching

Since the matching algorithm attempted to assign a non-occluded lesion to every occlusion under the conditions presented, no corresponding non-occluded lesion could be found for 130 occlusions (47%). These turned out to have a significantly longer median stented vessel segment length (i.e. 30 mm) than the matched occlusions, indicative of the fact that occlusions tended to be longer than non-occluded lesions. Nevertheless, stented vessel segment lengths up to 64 mm were included among the matched sets of lesions. Thus, we feel that the findings of this study hold true for an acceptably wide range of lesion lengths encountered in clinical practice.

### Possible differences in mechanisms of restenosis between occluded and non-occluded lesions

An occlusion per se is considered to be a risk factor for a poor late outcome after balloon angioplasty<sup>[1,2,4]</sup> and also after stenting<sup>[14]</sup>. In this study, the late lumen loss was not different between occluded and non-occluded lesions, when matched for factors known to affect the



restenosis rate. This indicates that neither a greater amount of thrombotic material present before stenting<sup>[3,18,19]</sup> nor deeper vessel wall injury, nor increased wall stress induced by stenting<sup>[6,7]</sup> appear to affect late angiographic outcome in occlusions other than in non-occluded lesions.

### Length of stented vessel segment

The length of the stented vessel segment is known to be a major determinant of late outcome in non-occluded<sup>[14-16]</sup> as well as occluded lesions<sup>[5,13]</sup>. In the present study, the restenosis rate was significantly higher for stented vessel segment lengths >18 mm than for shorter stented vessel segment lengths ( $\geq 18$  mm). This was true for both occluded and non-occluded lesions. However, within either range of stented vessel segment lengths no difference was found between the restenosis rates of the matched cohorts of occluded and non-occluded lesions.

### Limitations of the study

This study had a retrospective design. Our findings therefore need to be validated in a prospective study. Overtly long occlusions were under-represented because no corresponding non-occluded lesions could be assigned under the matching conditions. Computerized quantitative coronary angiography was not available. However, it has been shown that quantitative coronary angiography using a hand-held digital caliper compares favourably with the computerized technique<sup>[20]</sup>.

### Conclusions

Stenting of occluded as opposed to non-occluded coronary artery lesions is not associated with different restenosis rates when the lesions are matched for factors known to affect the angiographic outcome, specifically, when the length of the stented vessel segment is not different between these types of lesion. Since neointimal hyperplasia remains a major factor in late luminal narrowing after stenting, the propensity for neointima formation is apparently not different in occluded and non-occluded coronary lesions.

### References

- [1] Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, Reeder GS, Bailey KR, Holmes DR Jr. Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 1992; 85: 1003-11.
- [2] Violaris GA, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. *Circulation* 1995; 91: 2140-50.
- [3] Puma JA, Sketch MH Jr, Tchong JE *et al.* Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1-11.
- [4] Berger PB, Holmes DR Jr, Ohman EM *et al.* for the MARCATOR investigators. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1-7.
- [5] Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, Borriero M, Finci L, Almagor Y. Intracoronary stent insertion after balloon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 713-9.
- [6] Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG *et al.* Restenosis and the proportional response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-74.
- [7] Kuntz RE, Gibson M, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
- [8] Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F *et al.* for the BENESTENT study group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
- [9] Fischman DL, Leon MB, Baim DS *et al.* for the Stent REStenosis Study investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- [10] Sirnes PA, Golf S, Myreng Y *et al.* Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
- [11] Mori M, Kurogane H, Hayashi T *et al.* Comparison of results of intracoronary implantation of the Palmaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 985-9.
- [12] Hancock J, Thomas MR, Holmberg S, Wainwright RJ, Jewitt DE. Randomised trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 1998; 79: 18-23.
- [13] Rau T, Schofer J, Schlüter M, Seidensticker A, Berger J, Mathey DG. Stenting of non-acute total coronary occlusions: predictors of late angiographic outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 275-80.
- [14] Kastrati A, Schömig A, Elezi S *et al.* Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
- [15] Strauss BH, Serruys PW, de Scheerder IK *et al.* Relative risk analysis of angiographic predictors of restenosis within the coronary Wallstent. *Circulation* 1991; 84: 1636-43.
- [16] Ellis SG, Savage M, Fischman D *et al.* Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992; 86: 1836-44.
- [17] Urban P, Meier B, Finci L, de Bruyne B, Steffenino G, Rutishauser W. Coronary wedge pressure: a predictor of restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 504-9.
- [18] Zidar FJ, Kaplan BM, O'Neill WW *et al.* Prospective, randomized trial of prolonged intracoronary urokinase infusion for chronic total occlusions in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1406-12.
- [19] Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1643-51.
- [20] Theron HT, Lambert CR, Pepine CJ. Video densitometry versus digital calipers for quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1886-90.

---

## Abgekürztes Schriftenverzeichnis

\* geteilte Erstautorenschaft.

**Rau, T** and Mathey, D (1996). Holiday heart syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 1108.

Schofer, J, Kresser, J, **Rau, T**, Kunze, KP, Kühn, CR and Mathey, DG (1996). Recanalization of chronic coronary artery occlusions using laser followed by balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 78: 836-8.

Albiero, R, **Rau, T**, Schlüter, M, Di Mario, C, Reimers, B, Mathey, DG, Tobis, JM, Schofer, J and Colombo, A (1997). Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 96: 2997-3005.

Schofer, J, **Rau, T**, Schlüter, M and Mathey, DG (1997). Short-term results and intermediate-term follow-up of laser wire recanalization of chronic coronary artery occlusions: a single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 30: 1722-8.

**Rau, T**, Schofer, J, Schlüter, M, Seidensticker, A, Berger, J and Mathey, DG (1998). Stenting of nonacute total coronary occlusions: Predictors of late angiographic outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 275-280.

Schofer, J, **Rau, T**, Schlüter, M and Mathey, DG (1999). Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries - Should there be a difference? *European Heart Journal* 20: 1175-1181.

Schofer, J, **Rau, T**, Schlüter, M and Mathey, DG (1999). Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries. Should there be a difference? *Eur Heart J* 20: 1175-81.

Steiner, K, Waase, I, **Rau, T**, Dietrich, M, Fleischer, B and Broker, BM (1999). Enhanced expression of CTLA-4 (CD152) on CD4+ T cells in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 115: 451-7.

Doetze, A, Satoguina, J, Burchard, G, **Rau, T**, Loliger, C, Fleischer, B and Hoerauf, A (2000). Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. *Int Immunol* 12: 623-30.

Schofer, J, Schlüter, M, **Rau, T**, Hammer, F, Haag, N and Mathey, DG (2000). Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 35: 1554-9.

Seeber, S, Becker, K, **Rau, T**, Eschenhagen, T, Becker, CM and Herkert, M (2000). Transient expression of NMDA receptor subunit NR2B in the developing rat heart. *J Neurochem* 75: 2472-7.

Damm, J, **Rau, T**<sup>\*</sup>, Maihofner, C, Pahl, A and Brune, K (2001). Constitutive expression and localization of COX-1 and COX-2 in rabbit iris and ciliary body. *Exp Eye Res* 72: 611-21.

Hinz, B, Brune, K, **Rau, T** and Pahl, A (2001). Flurbiprofen enantiomers inhibit inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages. *Pharm Res* 18: 151-6.

Munzel, F, Eschenhagen, T, **Rau, T** and Zolk, O (2001). Emergencies in the practice. Hazards of "mix syringe". *MMW Fortschr Med* 143: 44-7.

Gong, H, Sun, H, Koch, WJ, **Rau, T**, Eschenhagen, T, Ravens, U, Heubach, JF, Adamson, DL and Harding, SE (2002). Specific beta(2)AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a G(i)-coupled form of the beta(2)AR in myocytes from failing human heart. *Circulation* 105: 2497-503.

Heubach, JF, **Rau, T**, Eschenhagen, T, Ravens, U and Kaumann, AJ (2002). Physiological antagonism between ventricular beta 1-adrenoceptors and alpha 1-adrenoceptors but no evidence for beta 2- and beta 3-adrenoceptor function in murine heart. *Br J Pharmacol* 136: 217-29.

**Rau, T**, Heide, R, Bergmann, K, Wuttke, H, Werner, U, Feifel, N and Eschenhagen, T (2002). Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 12: 465-72.

Wuttke, H, **Rau, T**<sup>\*</sup>, Heide, R, Bergmann, K, Bohm, M, Weil, J, Werner, D and Eschenhagen, T (2002). Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 72: 429-37.

El-Armouche, A, **Rau, T**, Zolk, O, Ditz, D, Pamminger, T, Zimmermann, WH, Jackel, E, Harding, SE, Boknik, P, Neumann, J and Eschenhagen, T (2003). Evidence for protein phosphatase inhibitor-1 playing an amplifier role in beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes. *Faseb J* 17: 437-9.

El-Armouche, A, Zolk, O, **Rau, T** and Eschenhagen, T (2003). Inhibitory G-proteins and their role in desensitization of the adenylyl cyclase pathway in heart failure. *Cardiovasc Res* 60: 478-87.

Hinz, B, Auge, D, **Rau, T**, Rietbrock, S, Brune, K and Werner, U (2003). Simultaneous determination of aceclofenac and three of its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 17: 268-75.

Hinz, B, **Rau, T**, Auge, D, Werner, U, Ramer, R, Rietbrock, S and Brune, K (2003). Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 74: 222-35.

**Rau, T**, Nose, M, Remmers, U, Weil, J, Weissmüller, A, Davia, K, Harding, S, Peppel, K, Koch, WJ and Eschenhagen, T (2003). Overexpression of wild-type Galpha(i)-2 suppresses beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes. *Faseb J* 17: 523-5.

Werner, U, Werner, D, **Rau, T**, Fromm, MF, Hinz, B and Brune, K (2003). Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 74: 130-7.

Wiechert, S, El-Armouche, A, **Rau, T**, Zimmermann, WH and Eschenhagen, T (2003). 24-h Langendorff-perfused neonatal rat heart used to study the impact of adenoviral gene transfer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H907-14.

Keller, DI, Coirault, C, **Rau, T**, Cheav, T, Weyand, M, Amann, K, Lecarpentier, Y, Richard, P, Eschenhagen, T and Carrier, L (2004). Human homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. *J Mol Cell Cardiol* 36: 355-62.

**Rau, T**, Wohlleben, G, Wuttke, H, Thuerauf, N, Lunkenheimer, J, Lanczik, M and Eschenhagen, T (2004). CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 75: 386-93.

Schweikert, A, **Rau, T**, Berkholz, A, Allera, A, Daufeldt, S and Wildt, L (2004). Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 113: 67-72.

Seeber, S, Humeny, A, Herkert, M, **Rau, T**, Eschenhagen, T and Becker, CM (2004). Formation of molecular complexes by N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B and ryanodine receptor 2 in neonatal rat myocardium. *J Biol Chem* 279: 21062-8.

Wuttke, H, **Rau, T** and Eschenhagen, T (2004). Genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes--impact on treatment with beta-blockers. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 831-5.

Wuttke, H, **Rau, T** and Eschenhagen, T (2004). Beta blockers in cardiac insufficiency. When, how much and which substance. *Med Monatsschr Pharm* 27: 415-20; quiz 421-2.

Grimm, M, Haas, P, Willipinski-Stapelfeldt, B, Zimmermann, WH, **Rau, T**, Pantel, K, Weyand, M and Eschenhagen, T (2005). Key role of myosin light chain (MLC) kinase-mediated MLC2a phosphorylation in the alpha 1-adrenergic positive inotropic effect in human atrium. *Cardiovasc Res* 65: 211-20.

Hinz, B, Chevts, J, Renner, B, Wuttke, H, **Rau, T**, Schmidt, A, Szelenyi, I, Brune, K and Werner, U (2005). Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. *Br J Clin Pharmacol* 59: 80-4.

Müller, V, Stahmann, N, Riethdorf, S, **Rau, T**, Zabel, T, Goetz, A, Janicke, F and Pantel, K (2005). Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin Cancer Res* 11: 3678-85.

Willipinski-Stapelfeldt, B, Riethdorf, S, Assmann, V, Woelfle, U, **Rau, T**, Sauter, G, Heukeshoven, J and Pantel, K (2005). Changes in cytoskeletal protein composition indicative of an epithelial-mesenchymal transition in human micrometastatic and primary breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 11: 8006-14.

Lilje, C, Razek, V, Joyce, JJ, **Rau, T**, Finckh, BF, Weiss, F, Habermann, CR, Rice, JC and Weil, J (2006). Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J* 27: 1855-60.

Mühlhauser, U, Zolk, O, **Rau, T**, Münzel, F, Wieland, T and Eschenhagen, T (2006). Atorvastatin desensitizes beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes via reduced isoprenylation of G-protein gamma-subunits. *Faseb J* 20: 785-7.

**Rau, T**, Erney, B, Gores, R, Eschenhagen, T, Beck, J and Langer, T (2006). High-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia: impact of ABCC2 polymorphisms on plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 80: 468-76.

**Rau, T**, Diepenbruck, S, Diepenbruck, I and Eschenhagen, T (2006). The 2988G>A polymorphism affects splicing of a CYP2D6 minigene. *Clin Pharmacol Ther* 80: 555-8.

zu Schwabedissen, CM, Mevissen, V, Schmitz, F, Woodruff, S, Langebartels, G, **Rau, T**, Zerres, K, Hoffmann, R and Ortlepp, JR (2006). Obesity is associated with a slower response to initial phenprocoumon therapy whereas CYP2C9 genotypes are not. *Eur J Clin Pharmacol* 62: 713-20.

---

Bierend, A, **Rau, T**<sup>\*</sup>, Maas, R, Schwedhelm, E and Boger, RH (2007). P2Y(12) polymorphisms and antiplatelet effects of aspirin in patients with coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. e-published ahead of print (

Riethdorf, S, Fritsche, H, Müller, V, **Rau, T**, Schindlbeck, C, Rack, B, Janni, W, Coith, C, Beck, K, Janicke, F, Jackson, S, Gornet, T, Cristofanilli, M and Pantel, K (2007). Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res* 13: 920-8.

Schneider, C, Jaquet, K, Malisius, R, Geidel, S, Bahlmann, E, Boczor, S, **Rau, T**, Antz, M, Kuck, KH and Krause, K (2007). Attenuation of cardiac remodelling by endocardial injection of erythropoietin: ultrasonic strain-rate imaging in a model of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 28: 499-509.