

Aus der Kardiologischen Fachklinik
des Herz-und Kreislaufzentrums
Rotenburg an der Fulda
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. Vallbracht

*Langzeitvergleich
zwischen einem Siliziumkarbid beschichteten
Stent (Tenax™)
und
einem unbeschichteten Stent (Nir™)
beim Menschen*

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vorgelegt von
Babett Sippel
aus Eisenach

Frankfurt am Main, 2003

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. C. Vallbracht

Koreferent: Prof. Dr. A. Zeiher

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 2004

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Pathophysiologische Betrachtungen der Restenoseentstehung	4
2.1.	Physiologische Mechanismen am Endothel	4
2.2.	Die gestörte Endothelfunktion durch PTCA oder Stentimplantation	6
2.3.	Restenose nach PTCA oder Stentimplantation	8
2.4.	Stents in der Festkörper-Protein-Wechselwirkung	10
3.	Methodische Ansätze	12
3.1.	Studiendesign	12
3.2.	Patientenkollektiv	13
3.3.	Stents	15
3.3.1.	Tenax ^{complete} TM	15
3.3.2.	Nir TM	16
3.3.3.	Amorphes Siliziumkarbid	17
3.4.	Studienablauf	19
3.4.1.	Stentimplantation	19
3.4.2.	Medikation	19
3.5.	Angiografische Auswertung	20
3.6.	Follow-up	20
3.7.	Statistik	21
3.7.1.	Testverfahren	21
3.7.2.	Randomisierung	21
3.7.3.	Definitionen	22
4.	Ergebnisse	23
4.1.	Patientencharakteristika zum Einschlusszeitpunkt	24
4.2.	Behandlungsdaten und Stenosedefinition	25
4.3.	Patientencharakteristika im Langzeitvergleich Tenax TM /Nir TM	26
4.4.	Gefäßzuordnung im Langzeitvergleich zwischen Tenax TM /Nir TM	29
4.5.	Endpunktanalyse	30
4.6.	Patienten mit und ohne Rezidivstenose	37
5.	Diskussion	39
6.	Zusammenfassung	45
7.	Conclusion	47

8.	Literaturverzeichnis	4
9.	Anhang	4
9.1.	Abkürzungen	4

EINLEITUNG

Die Hauptursache der kardialen Morbidität und Mortalität in den Industriestaaten ist die koronare Herzerkrankung. ¹ Zur Behandlung höhergradiger symptomatischer koronarer Stenosen stehen heute Verfahren wie die PTCA und Stentimplantation zur Verfügung. Die PTCA wurde 1977 durch Andreas Grüntzig eingeführt. ²

Die ersten Stents in menschlichen Koronarien wurden fast zeitgleich 1986 von Jean Puél in Toulouse und von Ullrich Sigwart in Lausanne implantiert. ³ Intrakoronare Stents revolutionierten die interventionelle Kardiologie. ⁴

Seit Einführung der Stentimplantation nimmt die Anzahl der Koronarinterventionen, speziell der Stentimplantationen, stetig zu. 1986 wurden in Deutschland nur 7999 Koronarinterventionen durchgeführt. Im Jahre 2000 waren es bereits 594898 diagnostische Herzkatheter und 180336 Koronarinterventionen. Etwa 46% der Koronarinterventionen erfolgen als prima vista Eingriffe. Bei mehr als zwei Dritteln aller Koronarinterventionen wurde eine adjuvante Stentimplantation vorgenommen (68,3% im Jahre 2000 versus 56,8% im Jahre 1999). ⁵

Zu Beginn der Stentära waren akute und subakute Thrombosen die Hauptprobleme des Verfahrens. ^{6,4} Erst nach vollständiger Endothelialisierung des Stents scheint das Risiko akuter Stentthrombosen gebannt zu sein. Dank der Einführung der oralen Antiaggregation mit Acetylsalicylsäure, Ticlopidin und Clopidogrel oder oraler, beziehungsweise parenteraler Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Heparin, konnte die Thromboserate deutlich gesenkt werden. ⁷ Bei Stentimplantationen gehört die orale Antiaggregation heute zur Standardbehandlung. ^{8,9,10}

Die parenterale Antikoagulation erfolgt nur in Ausnahmefällen, da sich dadurch die Blutungsgefahr bei Interventionen erhöht. Durch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wurde die Thromboserate nach Stentimplantationen auf etwa 0,6% gesenkt. ¹¹

Trotz intensiver Stentweiterentwicklung ist die Stent-Restenose ein limitierender Faktor dieser Methode. ^{10,11} Besonders im Langzeitverlauf liegt die Inzidenz der Restenosen in Abhängigkeit von Stentdesign und Patientenpopulation zwischen 20-42 %. ^{1,10} Das Design, die Oberflächenbeschaffenheit und die chemische Eigenschaften sind wichtige Faktoren bei der Stententwicklung. ¹²

In Europa stehen derzeit etwa 50 Stenttypen für die Therapie der Koronarstenose zur Verfügung. ¹³

Die ersten Stents waren aus Edelstahl oder Tantal, einem gewebefreundlichen Metall der Vanadiumgruppe. Gebräuchlich ist der 316 L rostfreie Stahlstent. Das L steht für einen geringen Carbonanteil, welcher einen guten Korrosionsschutz bietet. ¹⁴

Unterschieden werden Röhrenstents, Maschenstents oder aus einem Draht gebogene Stents. Die metallischen Stentstreben oder Maschen bergen nicht nur mechanische Probleme im Gefäß, sondern sie ermöglichen auch das Auftragen von Medikamenten, Polymeren oder anderen Beschichtungen. ¹⁵

Diese Beschichtungen sollen die Biokompatibilität der Stents erhöhen, stellen aber auch hohe Anforderungen an das umgebende Gewebe und die Hämostasekompatibilität. ¹⁴

In den letzten Jahren wurden verschiedene Beschichtungen sowohl am Tier als auch beim Menschen getestet. Die antikoagulative Wirkung des Heparins schien für eine Stentbeschichtung geeignet. Studien zeigten eine Reduktion der thrombotischen Ereignisse. ^{16,17,14}

Entscheidend für die Entwicklung eines Stents sind nicht nur gute prozessuale Ergebnisse, sondern auch gute Langzeitergebnisse mit niedrigen Thromboseraten und Restenoseraten. ¹⁸

Andere Stentbeschichtungen, wie zum Beispiel Gold, zeigten gute Akutergebnisse, erbrachten jedoch im Langzeitverlauf ein erhöhtes Risiko für Restenosen und eine erhöhte Revaskularisationsrate für die Zielläsion. ¹⁹

Die vorliegende Arbeit untersucht die Langzeitergebnisse eines beschichteten hypothrombogenen Stents. Der Siliziumkarbid beschichtete Tenax™-Stent (Biotronik, D-12359 Berlin) wurde dabei mit dem 316 L Nir™-Stent (Boston Scientific GmbH, D-40880 Ratingen) mit den Endpunkten Restenoserate und Revaskularisation der Zielläsion, sowie Vorkommen akuter kardialer Ereignisse verglichen.

Siliziumkarbid als Halbleiter eignet sich aufgrund elektronischer und elektrochemischer Eigenschaften als Stentbeschichtung. ¹⁵ Es hat die Fähigkeit, die elektrochemischen Verhältnisse durch Elektronentransfer an der Stentoberfläche zu ändern und damit die Degeneration der Proteine in der Gerinnungskaskade zu beeinflussen. ¹⁵

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten eine geringere Leukozytenadhäsion und Thrombozytenadhäsion an der Stentoberfläche Siliziumkarbid beschichteter Stents, sowie eine Abnahme der Fibroblastentätigkeit und der Restenose. ^{20,21}

Eine Untersuchung zu akut und mittelfristigen Ergebnissen des Siliziumkarbid beschichteten Stents (Tenax™) und eines unbeschichteten Stents (Nir™) erfolgte in der TENISS-Studie. 497 Patienten wurden randomisiert.

Nach einem Zeitraum von $4,7 \pm 1,2$ Monaten erschienen 76,7% der Patienten zum geplanten Follow-up. Die Restenoserate beim Tenax™-Stent war im geplanten Follow-up 21,3% und lag beim Nir -Stent bei 21%. ²²

Es könnte jedoch sein, dass die Langzeitergebnisse sich zwischen beiden Stents deutlich unterscheiden. Deshalb sollen die Langzeitergebnisse nach 20 ± 3 Monaten in Hinsicht auf Restenoserate, Revaskularisationsrate in der Zielläsion und auf Eintreten akuter kardialer Ereignisse mit Hilfe dieser Arbeit dargestellt werden.

1. PATHOPHYSIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN DER RESTENOSEENTSTEHUNG

1.1. Physiologische Mechanismen am Endothel

Das menschliche Gefäßendothel hat eine Fläche von rund 1000 m². Bei einem Blutvolumen von 5-6 Litern bedeutet das einen kontinuierlichen Kontakt von diesem Blutvolumen mit 1m² Endotheloberfläche bei einer angenommenen mittleren Schichtdicke von 5 µm des Blutfilmes. Das Endothel kontrolliert unter anderem die Permeabilität und Thrombogenität der Gefäße. Es steuert inflammatorische und immunologische Prozesse über Mediatoren. Substanzen, die vom Endothel gebildet werden, sind unter anderem Stickstoffmonoxid als Endothel Derived Relaxing Factor (EDRF) und Prostacyclin als Vasodilatoren. Die Antagonisten Endothelin und Angiotensin II wirken vasokonstriktorisch. Verschiedene Wachstumsfaktoren wie der Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Transforming Growth Factor-β (TGF-β) und das Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) vermitteln die Proliferation glatter Muskelzellen und Endothelzellen. Inflammatorische Modulatoren sind intrazelluläre und vaskuläre Adhäsionsmoleküle wie Intracellular Adhesion Molecule (ICAM) und das Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM). 23

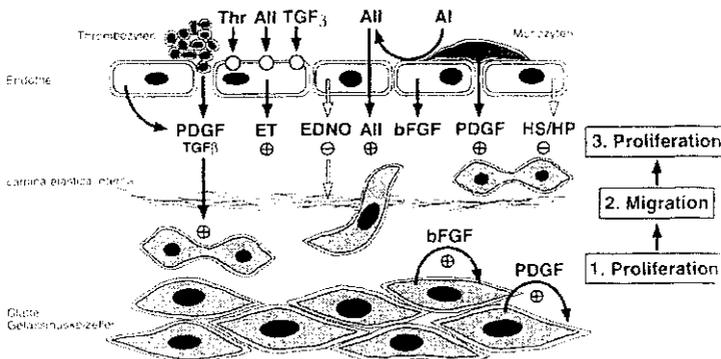


Bild 1, Unger 24:

Beeinflussung der Gefäßstruktur durch das Gefäßendothel

(Abk. siehe Anhang)

Der Gewebefaktor (TF), der Plasminogenaktivator-Inhibitor I (PAI-1) und der Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) beeinflussen die Hämostase und die Thrombolysen. Unter physiologischen Bedingungen verhindert das Endothel eine Plättchenadhäsion und blockt die Thrombinformation beziehungsweise die Fibrindeposition. 25,23

Funktionsstörungen des Endothels beeinflussen das antithrombotisch/prothrombotische Gleichgewicht des Endothels, das heißt funktionell gestörtes oder morphologisch geschädigtes Endothel ist prothrombotisch und proinflammatorisch. 25

Die Störungsmechanismen sind bedingt durch den Kontakt des Endothels mit mechanischen Kräften, Hormonen oder schädlichen Substanzen.

Bei der Arteriosklerose zum Beispiel ist die Vasomotion erheblich verändert.

Einwandernde LDL-Lipoproteine führen zu einer Hemmung der Vasodilatation bei uneingeschränkter Vasokonstriktion. 26

Endothelin wird verstärkt gebildet, im weiteren Verlauf kommt eine generalisierte Endotheldysfunktion mit der Ausbildung von Thromben hinzu. 27,28,29

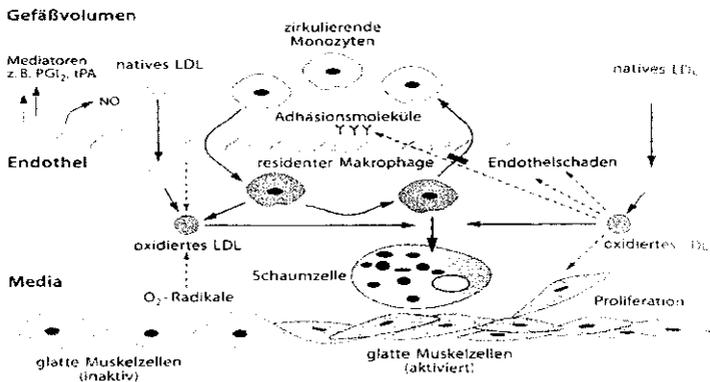


Bild 2, Unger 24:

Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion

(Abk. siehe Anhang)

Funktionelle Störungen des Endothels bewirken letztlich auch strukturelle Störungen, das heißt ein arteriosklerotisch verengtes Gefäß mit erhöhter Vasokonstriktion führt langfristig zum vollständigen Verschluss des Gefäßes.

1.2. Die gestörte Endothelfunktion durch PTCA oder Stentimplantation

Durch PTCA oder Stentimplantation kommt es zur morphologischen und damit funktionellen Störung des Endothels. Die Interaktion von Gefäßwand (Endothel und Matrix), Blutbestandteilen (Leukozyten, Thrombozyten, Monozyten und Lymphozyten) mit dem Gerinnungssystem wird alteriert. Durch die endotheliale Störung erhält die Gefäßwand prothrombotischen, prokoagulativen und proinflammatorischen Charakter. Vom Endothel gebildete Zytokine und Mediatoren können diese Interaktionen nicht mehr überwachen und im Gleichgewicht halten. 30,25;23

Es kommt an der verletzten Gefäßwand zur Aktivierung von zirkulierenden Thrombozyten. Diese Thrombozyten setzen verstärkt Thrombin, Thromboxan und Adenosindiphosphat (ADP) frei. Matrixkomponenten wie Kollagenfibrillen interagieren über von Willebrandfaktor, Plättchenaktivierendem Faktor (PAF), P-Selectin und Interleukin 8 mit den Plättchenmembranglykoproteinrezeptoren Ia-IIa, Ib-IX, IIb und verursachen eine Plättchenadhäsion am Endothel. 27,25;31

Die erste Stufe der Hämostase ist eingeleitet.

Die Hämostase hat zwei sich beeinflussende Komponenten, die Koagulation und die Fibrinolyse. Am gesunden Endothel existieren vier Mechanismen um die Fibrindeposition zu verhindern. Zum ersten aktive Heparan-Dermantan-Gruppen auf der Glycocalix, zum zweiten Thrombomodulin abhängige Aktivierung von ProteinC/ ProteinS mit Zerstörung der Koagulationsfaktoren V und VIII, zum dritten Bildung des Gewebefaktorinhibitors und zum vierten Überlegenheit des Gewebe-Plasminogen-Aktivators und der Urokinaseaktivität. 25

Am gestörten Endothel ist Thrombomodulin erniedrigt proportional des endothelialen Schadens. Eine Schlüsselrolle erhalten der Gewebefaktor und der Faktor V. 32,33,34,29

Die Aktivierung und Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors I führt im Zusammenspiel mit dem Gewebefaktor, dem Faktor V und dem Thrombin zur Fibrindeposition und zur zweiten Stufe der Hämostase. Die gebildeten Thromben sind nicht nur ein Gemisch aus Fibrin, Thrombozyten und Erythrozyten. In der Frühform des weißen Thrombus sind Leukozyten, polymorphkernige Granulozyten und Monozyten zu finden. Koaggregate aus Leukozyten und Thrombozyten zirkulieren auch im Organismus, wenn keine pathologischen Prozesse ablaufen. Durch die inhibierende Wirkung des Stickstoffmonoxids und der Interleukine sind diese Koaggregate am intakten Endothel nicht adhärent.

Die Stickstoffmonoxidaktivität ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie erniedrigt, was zu einer verstärkten Aggregation von Thrombozyten führt und des weiteren zu einer verstärkten Vasokonstriktion.

Die Verbindung von Leukozyten, Thrombozyten und gestörten Endothelzellen führt zur Stimulierung von Thrombin und Entzündungsmediatoren. 25

Thrombozyten und Lymphozyten setzen gemeinsam eine Reihe immunologischer Prozesse auf der geschädigten Endothelseite in Bewegung, damit werden Immunglobuline exprimiert und Gewebefaktoren in Monozyten aktiviert. 25

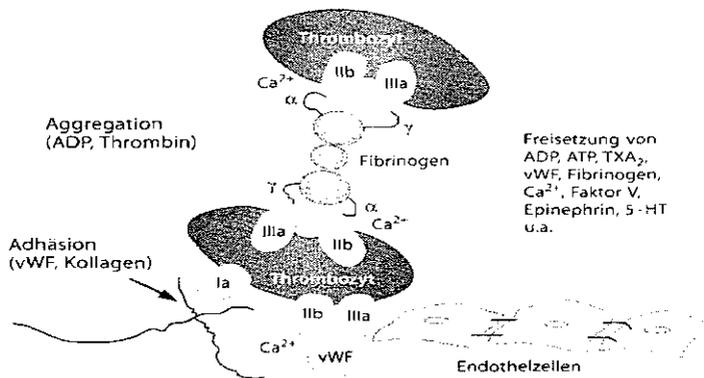


Bild 3, Unger 24:

Interaktionen bei der Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten im Bereich eines Endotheldefektes

(Abk. siehe Anhang)

1.3. Restenose nach PTCA oder Stentimplantation

Die mechanische Reizung des Endothels führt zu einer funktionellen Störung und morphologischen Zerstörung mit Dissektion der Intima. Eine verstärkte Adhärenz der Thrombozyten mit Freisetzung des Thrombins ist nun initiiert. Nach Ausbildung des Oberflächenthrombus erfolgt eine entzündliche Zellinfiltration mit Leukozyten und Granulozyten. Mit der Ausbildung des Granulationsgewebes kommt es zu einer Stimulierung der Proliferation glatter Muskelzellen und der Synthese von Proteoglykanmatrix. ^{35,36,10}

Tierexperimentelle Untersuchungen an Schweinen und Hunden zeigten eine erhöhte Restenoserate nach Stentimplantation unter folgenden Voraussetzungen: Einem Thrombus entlang der Stentmaschen oder Stentstreben, einer lokalen entzündlichen Antwort, einer tiefen Verletzung des Gefäßes durch den Stent, einer schlechten Apposition des Stents in der Gefäßwand, großen Plaques und von dünnen Gefäßen. ³⁵

Der Mechanismus der Restenose ist vergleichbar einem Wundheilungsmechanismus. Studien an Tieren und Menschen zeigen ähnliche Entstehungsprozesse der Restenose trotz des unterschiedlichen histologischen Aufbaus der Gefäßwand. Die Adventitia des Schweines hat einen größeren Anteil an elastischen Fasern. Bei Menschen und Kaninchen ist der Kollagenanteil in der Adventitia größer. ³⁵

Trigger der Restenoseentstehung ist die Gefäßwandverletzung mit Plättchenadhärenz, Makrophageninfiltration, Granulationsgewebe sowie Muskelzellmigration und Proliferation. Rezeptoren an der Oberfläche der glatten Muskelzelle werden durch Thrombin, Interleukine, Angiotensin II, Plattelet-Derived Growth Factor (PDGF) und andere mitogene Faktoren beeinflusst. ³⁶ Eine große Anzahl von Wachstumsfaktoren und Migrationsagentien, die abgegeben werden, bedingen ein starkes neointimales Wachstum. Das Neoendothel kann funktionelle Störungen aufweisen, besonders in Bezug auf die Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Wachstumsfaktoren.

Bleiben die beschriebenen Reaktionen auf die Intervention aus, sind die prozessualen Ergebnisse gut. Überschießende muskuläre Proliferation wirkt sich in Gefäßen mit kleinem Durchmesser deutlicher aus, da die Proliferation unabhängig vom Gefäßdurchmesser ist. ²⁴ Folge der Proliferation kann nicht nur die Veränderung der Strömungsverhältnisse sein, sondern auch der vollständige Verschluss des Gefäßes. ²⁴

Demzufolge sind bei der Stentweiterentwicklung das Stentdesign und das Oberflächenmaterial so auszuwählen, dass eine möglichst geringe Traumatisierung der Gefäßwand erfolgt mit Berücksichtigung der interaktiven Prozesse zwischen Stentoberfläche und Blutbestandteilen. 37

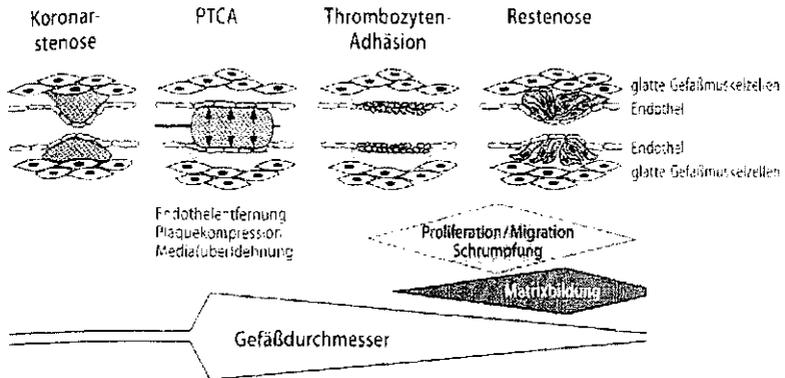


Bild 4, Unger 24:

Rolle des Gefäßendothels bei der Restenose

1.4. Stents in der Festkörper-Protein-Wechselwirkung

Die Implantation von Stents im Vergleich zur Ballonangioplastie reduziert je nach Indikation die Restenoserate um etwa 10%-40%. 38,39

Trotzdem stellt die Restenose ein bedeutendes Problem der interventionellen Kardiologie dar. 40,35 Nicht nur das Stentdesign, sondern die Stentoberfläche sind von großer Bedeutung, wie die pathophysiologischen Abläufe am Endothel vermuten lassen. Die Vielzahl der Studien an Tier und Mensch zeigt das große Interesse an einer effizienten Stentbeschichtung mit hoher Biokompatibilität und gutem Langzeiterfolg in Hinsicht auf Restenosen und Revaskularisationen im Zielgefäß. 14,12

Die verschiedenen Stentbeschichtungen umfassen Polymerbeschichtungen, Medikamentenbeschichtungen, Membranbeschichtungen oder inorganische Beschichtungen. Polymerbeschichtete Stents, zum Beispiel Methylmetakrylate und 2-Hydroxyethylmethakrylate, zeigten im Tierversuch eine geringere Gefäßwandreaktion im Vergleich zum unbeschichteten Stent, führten aber auch zu schweren thrombotischen Reaktionen trotz suffizienter Antiaggregation. 41,42 Medikamentenbeschichtete Stents, zum Beispiel Heparin, inhibierten im Tierversuch die neointimale Zellproliferation. 17 Die multizentrische MENTOR-Studie untersuchte 132 Patienten mit dem heparinbeschichteten Wiktorstent.

Nach sechs Monaten waren 85% der Patienten ohne akute kardiale Ereignisse. Die Restenoserate lag bei 22%. Heparinbeschichtete Stents zeigten gute akute und mittelfristige Ergebnisse. 43 Untersuchungen mit anderen Medikamenten wie Hirudin und Iloprost, einem Prostacyclinanalogon, zeigten positive Effekte bei der Inhibierung der Restenose nach vier Wochen, unabhängig vom vaskulären Trauma. 44 Paclitaxel beschichtete Gianturco-Roubin II Stents wurden in einer Tierstudie getestet. Nach vier Wochen zeigte sich eine deutliche Reduktion der Restenose ohne Entzündungsreaktion. 45

Vertreter der anorganische Gruppe sind Gold und Siliziumkarbid. Die biokompatible Goldbeschichtung zeigte zunächst gute Akutergebnisse bei 730 randomisierten Patienten, doch nach einem Jahr war der goldbeschichtete Stent mit einem erhöhten Risiko für Restenosen behaftet. Nur 62,9% der Patienten mit goldbeschichtetem Stent hatten kein akutes kardiales Ereignis im Vergleich zu 73,9% der Patienten mit Stahlstent. 19

Siliziumkarbid als Halbleiter eignet sich aufgrund seiner elektrochemischen Eigenschaften als Stentbeschichtung.

Tierexperimentell zeigte der Siliziumkarbid beschichtete Stent eine signifikant niedrigere Leukozyten- und Plättchenadhäsion an der Stentoberfläche im Gegensatz zum heparinbeschichteten Stent und zum Stahlstent. ²⁰

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen ergaben eine deutlich geringere Stentstenose und eine Abnahme der Intimadicke beim Siliziumkarbid beschichteten Stent im Vergleich zum unbeschichteten Stent nach einer Zeit von 26 Wochen. ²¹

Die Implantation Siliziumkarbid beschichteter Stents beim Menschen brachte gute prozessuale und mittelfristige Ergebnisse mit Restenoseraten von 21%. ^{46,47,48}

Diese Studien zeigen, dass Siliziumkarbid beschichtete Stents in der Lage sind, akute und subakute Stentthrombosen zu verringern und mittelfristig gute Ergebnisse in Bezug auf die Restenoserate zu erzielen. Die Langzeitergebnisse sollen in dieser Arbeit dargestellt werden.

2. METHODISCHE ANSÄTZE

2.1. Studiendesign

Die Langzeitstudie des Siliziumkarbid beschichteten Stents beruht auf der prospektiv randomisierten Tenax™-versus Nir™-Studie, welche am Herz-und Kreislaufzentrum Rotenburg an der Fulda und an der Universitätsklinik Homburg/Saar durchgeführt wurde.²²

Diese prospektive, randomisierte Zwei-Center-Studie stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Das Protokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Nach 81 ± 12 wurden folgende Endpunkte betrachtet.

Der primäre Endpunkt war die Rate der kardialen Ereignisse (MACE) nach Stentimplantation.

Die sekundären Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben und die binäre Restenoserate.

2.2. *Patientenkollektiv*

Zur Studie wurden Männer und Frauen zwischen 20 und 80 Jahren zugelassen, die keine Kontraindikationen gegen Aspirin und Ticlopidin hatten. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

- Indikation zur PTCA Stenose > 70%, ≤ 20 mm Länge („eyeballing“)
- Stenosemorphologie Verschlüsse oder Stenosen
 minimaler Gefäßdurchmesser 2,8 mm
- Indikationen zu Stentimplantation (in Nativgefäßen und Grafts):
 ungenügendes Ergebnis nach PTCA (Stenose>50%)
 Dissektionen
 Rezidivstenose
- schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien waren:

- Ruheangina
- Myokardinfarkt < 4Tage
- Stenosemorphologie: kein Flow distal der Stenose maximaler Gefäßdurchmesser < 2,8 mm ungeschützte Hauptstammstenosen
- EF < 20%
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Schweres Klappenvitium
- Kontraindikation gegen die Studienmedikation (Aspirin, Heparin, Ticlopidin)
- Kontraindikation gegen notfallmäßige Bypassoperation
- Zustand nach Organtransplantation
- Zerebraler Insult < 6 Monate
- Die Prognose stark limitierende Faktoren (z.B. fortgeschrittenes Malignom)

Insgesamt wurden 497 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung zwischen September 1998 und September 1999 im Herz-und Kreislaufzentrum Rotenburg an der Fulda und in der Universitätsklinik Homburg/Saar mit einer signifikanten Koronarstenose ($>70\%$), bei denen im Rahmen einer PTCA die Indikation zur Stentapplikation gestellt wurde (bail out, Rezidiv, ungenügendes PTCA-Ergebnis), laut den o.g. Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

2.3. Stents

2.3.1. Tenax^{complete}™

Der ballonexpandierbare Tenax™ 316 L rostfreie Stahlstent ist beschichtet mit einer 0,04 - 0,1 µm Schicht von amorphem hypothrombogenen Siliziumkarbid (a-SiC:H). Die Nominaldurchmesser der Stents betragen 3,0; 3,5; und 4,0 mm, die Längen 10, 15 oder 20 mm.

	Tenax™
Design	Röhrenstent
Material	316 L+ a-SiC:H
Dicke der Struts	81 µm
Querschnittsprofil	< 1mm
Flächeanteil der Struts (expandiert)	13%/11%/10% (3,0/3,5/4,0mm Durchmesser)
Radialdruck	0,6 bar
Radialkraft	15 Nmm ²
Verkürzung	< 2,3%
Elastic Recoil	3,72 %
Röntgensichtbarkeit	gering

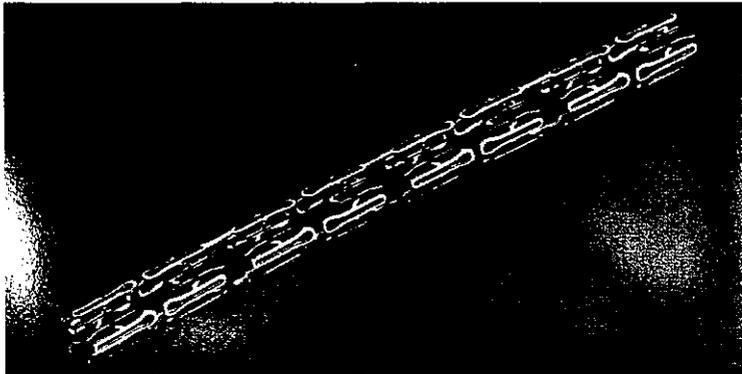
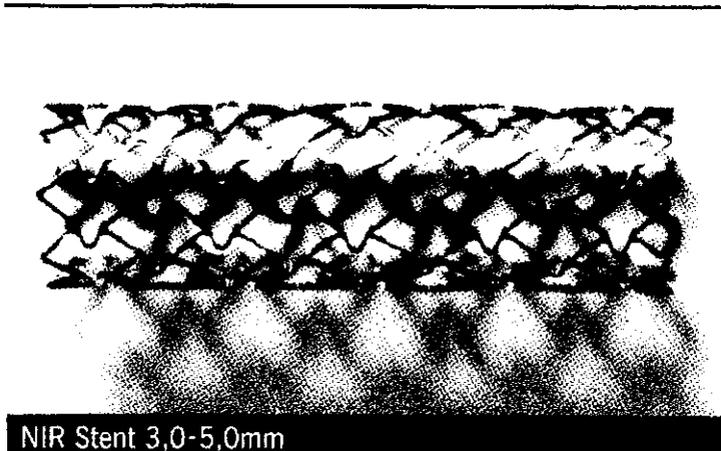


Bild 5:
Tenax™-Stent

2.3.2. Nir™

Der ballonexpandierbare rostfreie 316 L Stahlstent ist wenig flexibel. Die Metalloberfläche ist nicht beschichtet. Die Nominaldurchmesser betragen 3,0; 3,5; oder 4,0 mm, die Längen 9 und 16 mm.

	Nir™
Design	Zellulär aufgebauter Stent
Material	316 L
Dicke der Struts	100 µm
Querschnittsprofil	< 1mm
Flächeanteil der Struts (expandiert)	19%/17,5%/16%(3,0/3,5/4,0mm Durchmesser)
Radialdruck	>1,5 bar
Radialkraft	191,9Nmm ²
Verkürzung	<6,7%
Elastic Recoil	2,91%
Röntgensichtbarkeit	mittel



2.3.3. Amorphes Siliziumkarbid

Amorphes Siliziumkarbid ist hydrophob mit Elektronentransfermöglichkeit am äußeren Ende der α -Helix. Wichtig sind die geringe Zustandsdichte und die elektrische Leitfähigkeit des Materials zur Stabilisierung des elektrochemischen Gleichgewichts.⁴⁹ Mittels des PECVD-Prozesses (Plasma-Enhanced-Chemical-Vapour-Deposition) ist es möglich, temperaturempfindliche Substanzen auf andere Materialien aufzutragen. Die Substrattemperaturen variieren zwischen 30 und 300 °C. Die optimale Substrattemperatur liegt bei 250 °C.⁴⁹

Grundlage des Verfahrens ist die Verwendung gasförmiger chemischer Elemente, die durch Zuführen von Energie in Verbindungen unterschiedlicher Größe zerlegt werden, was wiederum zu freien Valenzen führt.⁴⁹ Der nächste Schritt ist die Anlagerung an das Substrat. Letztlich diffundieren die Teilchen an die Oberfläche und reagieren dort. Die Gaszusammensetzung ist bei dem Herstellungsprozess entscheidend. Silizium liegt in Form von Silan (SiH_4) vor. Die Phosphorquelle wird durch Phosphin (PH_3) sichergestellt und als letzter Stoff kommt Methan (CH_4) hinzu. Monosilan und Methan sind die kleinsten Moleküle. Sie erzeugen daher im Plasma die kleinsten aktiven Radikale.

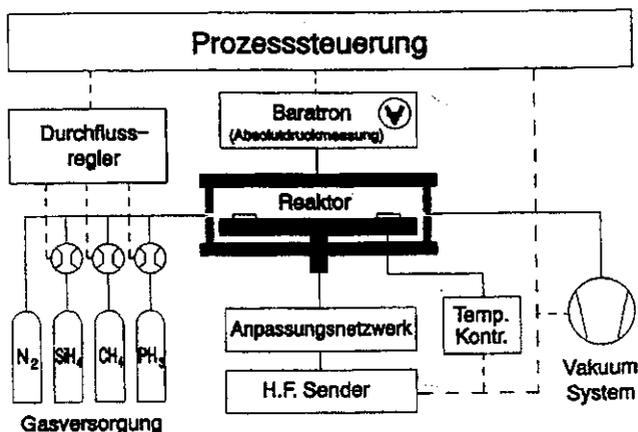


Bild 5. Schematischer Aufbau einer Anlage für PECVD. Gestrichelte Linien entsprechen Steuerleitungen, durchgezogene geben den Verlauf von Versorgungsleitungen an.

Bild 7, Boiz⁴⁹: Prozesssteuerung

Als Trägergas wird Wasserstoff verwendet, um freie Valenzen in der Schicht abzusättigen, d.h. für eine größere Dichte der Oberfläche zu sorgen. ⁴⁹

Siliziumkarbid als Halbleiter eignet sich aufgrund seiner elektrochemischen Eigenschaften als Stentbeschichtung. Die Fibrin oder Thrombenbildung ist verbunden mit einem Ladungstransfer an der Oberfläche. Wird ein Elektronentransfer an der Oberfläche ermöglicht, dann ist eine vermehrte Bildung von Polymeren nachweisbar mit Bildung des Fibrinopeptids A und damit eine verstärkte Fibrinkettenansammlung. ⁴⁹ Der Ladungstransfer vom Festkörper zum Protein muss zur Gewährleistung einer hohen Antithrombogenität unterbunden werden. Reines Silizium hat eine Bandlücke von etwa 1,85 eV und eine Anregungsenergie von etwa 0,45 eV. Beim Übergang zum amorphen Siliziumkarbid steigen die Bandlücke und die Aktivierungsenergie. Somit wird die Freigabe der Elektronen vermindert und damit die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B und die Fibrinkettenbildung. Der Elektronentransfer geschieht am Ende der α -Helix nach dem Frank-Condon-Prinzip. Die Beschichtung bedarf einer elektrischen Leitfähigkeit, die zur Stabilisierung des elektrochemischen Gleichgewichtes beiträgt. Für eine entsprechende Homogenität sorgt die Schichtung des Siliziumkarbids. Die Struktur der Siliziumkarbidsschichten ist geprägt durch die Kolumnarstruktur. Die einzelnen Säulen besitzen amorphe Mikrostrukturen mit wechselndem Kohlenstoffgehalt. Mechanisch wichtig sind bei antithrombogenen Beschichtungen Verschleiß und Haftungseigenschaften. Siliziumkarbid gilt aufgrund seiner elektronischen und elektrochemischen Eigenschaften als wenig thrombogen. Siliziumkarbid steigert die Gerinnungszeit um das Doppelte. Im Vergleich zu Titan und pyrolytischen Kohlenstoffen bedeutet das eine Verdreifachung der Gerinnungszeit. ⁴⁹

2.4. Studienablauf

2.4.1. Stentimplantation

Die perkutane Implantation der Stents durfte entweder von der Arteria femoralis, Arteria brachialis oder Arteria radialis erfolgen.

Die Stentimplantation erfolgte über die Punktion der Arteria femoralis in der Technik nach Judkins. Nach Einbringen der Schleuse wurden entweder 10 000 IE Heparin oder 100-200 IE/kg/KG Heparin appliziert. Bevor Aufnahmen in zwei Ebenen von der Zielläsion gemacht wurden, wurde Nitroglyzerin intrakoronar gegeben. Die der Stentapplikation vorausgehende Ballondilatation wurde mittels auf dem Markt befindlicher Kathetersysteme durchgeführt.

Die Läsionen durften nur mit einem Stent behandelt werden, ansonsten wurden die Patienten ausgeschlossen.

Mit Reststenosen von $\leq 30\%$ wurde die Intervention als erfolgreich gewertet.

2.4.2. Medikation

Mindestens zwei Tage vor der Intervention erhielten die Patienten 100 mg/die Aspirin per os. Erhielten die Patienten nicht zwei Tage vor der Intervention 100 mg/die Aspirin per os, dann wurde 250 mg Aspirin intravenös appliziert (Aspisol®).

Nach der Intervention bekamen die Patienten lebenslang 100mg/die Aspirin per os. Zusätzlich erhielten sie 2•250mg Ticlopidin für 28 Tage. Die übrige Begleitmedikation richtete sich nach den Begleiterkrankungen.

2.5. Angiografische Auswertung

Jeder Patient erhielt mindestens drei Koronarangiogramme mit Aufnahmen der Zielläsion vor der PTCA, nach der Stentimplantation und zur Kontrollangiografie. Die Angiogramme wurden auf CD aufgezeichnet.

Mittels des CAAS II (Pie-Medical, 6227 AJ Maastricht, Niederlande) erfolgte die Auswertung der Angiogramme. Die Projektionsebenen der Angiogramme vor PTCA, nach Stentimplantation und zur Kontrollangiografie waren identisch.

Ausgewertet wurde die Projektion mit der höchstgradigen Stenose.

Die Kalibrierung richtete sich nach den verwandten Führungskathetern. Die Referenzdurchmesser des Gefäßes proximal und distal der Läsion wurden automatisch bestimmt.

Weiterhin auszuwerten waren die proximalen und distalen Stenosedurchmesser, der minimale Lumendurchmesser, der minimale Gefäßdurchmesser und die Länge der Stenose. Für die Stenosen wurden nachinterventionell distaler und proximaler Stenosedurchmesser und Länge der Stenose bestimmt.

2.6. Follow-up

24 Stunden nach Stentimplantation erfolgten die Leisteninspektion und das Ruhe-EKG. Laborchemisch wurden Kreatinin, Blutbild und Kreatinkinase bestimmt.

Das geplante Follow-up wurde nach vier bis sechs Monaten durchgeführt.

Vorzeitige Angiografien erfolgten nur bei wiederholter Angina pectoris oder akuter koronarer Ischämie. Weitere Kontrolluntersuchungen nach dem geplanten Follow-up erfolgten nur bei Verdacht auf ein Rezidiv der Zielläsion sowie bei Interventionen in anderen koronaren Gefäßen. Wiederholte Angina pectoris, positives Belastungs-EKG/Szintigramm waren Anzeichen einer koronaren Ischämie. Bei Patienten, die nicht wieder in die Klinik kamen, wurde ein klinisches Follow-up erhoben, zum Teil mit Hilfe eines Telefon-Follow-ups.

2.7. Statistik

2.7.1. Testverfahren

Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test wurde verwandt zur Prüfung auf Gaußverteilung. Bei Gauß-verteilten Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Zur Signifikanzprüfung diente der Student's t-Test für unabhängige Stichproben. Bei nicht Gauß-verteilten Variablen beschreiben Median und Range unter Angabe von Minimum und Maximum die Stichprobe. Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Tests.

$P < 0,05$ bedeutet, dass der Unterschied zweier Stichproben signifikant ist.

Die Auswertung erfolgte über das Statistikprogramm Stat View[®] (SAS 1992-1998 Institute INC). Die biometrische Analyse von Stichproben erfolgte über BIAS für Windows 95/NT von Hans Ackermann in der Version 7.03 von 1989-1999.

2.7.2. Randomisierung

Zur Homogenisierung der Kollektive wurden bei der Randomisierung die Gruppen nach Gefäßverschluss/Stenose sowie nach den Stentindikationen bailout/ungenügendes PTCA-Ergebnis und Rezidiv unterschieden. Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels eines Random-Generators. Jedes Zentrum erhielt für jeden Patienten in fortlaufender Reihenfolge ein eigenes Kuvert mit dem Namen des zu implantierenden Stents. Der Umschlag durfte erst unmittelbar vor der Stentimplantation geöffnet werden.

2.7.3. Definitionen

Akute Verschlüsse sind definiert als signifikant beeinträchtigter Flow (TIMI Grad 0 oder 1), sekundär bedingt durch Dissektion, Thrombus, mikrovaskulären Spasmus, Notfallchirurgie, kontrollierte Myokardinfarkte oder Tod.

Ein Thrombus ist ein im Lumen lokalisierter, von Kontrastmittel umspülter, nichtcalzifizierter Füllungsdefekt, der in mehreren Ebenen sichtbar ist, oder die sichtbare Embolisation in die Gefäßperipherie.

Eine *akute Thrombose* ist ein Gefäßverschluss (TIMI Grad 0) innerhalb von 24 Stunden nach Stentapplikation.

Eine *subakute Thrombose* ist ein Gefäßverschluss (TIMI Grad 0) >24 Stunden und < 1 Monat nach Stentapplikation.

Q-wave-Infarkte werden anhand neuer Q-Zacken ($\geq 0,04s$) im EKG diagnostiziert und einem Anstieg der Kreatinkinase auf mindestens das Doppelte des oberen Normwertes bei gleichzeitig signifikantem CK-MB-Anteil.

Non-Q-wave-Infarkte zeigen keine pathologischen Q-Zacken, aber einen Anstieg der Kreatinkinase auf mindestens das Doppelte des oberen Normwertes.

Sowohl PTCA als auch Bypass-Op's werden als *Notfall Target Lesion Revascularization* bezeichnet, wenn die Zielläsion betroffen ist.

Elektive Revascularisationen erfolgen bei Angina pectoris mit /oder EKG Veränderungen in Kombination mit einer erneuten Stenose der Zielläsion.

Große Gefäßkomplikationen sind diejenigen, welche Transfusionen oder gefäßchirurgische Interventionen benötigen. Die Ausbildung von Pseudoaneurysmen gehört ebenfalls dazu.

Akutkomplikationen sind Komplikationen innerhalb von 24 Stunden nach Intervention.

Frühkomplikationen sind Komplikationen nach der Entlassung aus der Klinik bis zwei Monate danach. *Spätkomplikationen* treten nach ≥ 2 Monaten auf.

3. ERGEBNISSE

Randomisiert wurden 497 Patienten. Drei von ihnen (0,6%) wurden vor der Intervention wegen Protokollverletzung ausgeschlossen. Die Intention-to-treat Gruppe hatte 494/497 (99,4%) Patienten. Weitere 22/494 (4,5%) Patienten waren Protokollverletzer nach der Intervention, da 14/494 (2,8%) der Stents nicht erfolgreich zu platzieren waren, 6/250 (2,4%) der Tenax™ und 8/244 (3,3%) der Nir™-Stents ($p=0,6$). 8/494 (1,6%) Segmente waren länger als 20 mm und mussten entweder mit längeren Stents oder mit mehreren Stents behandelt werden, 1/250 (0,4%) der Tenax™ und 7/244 (2,8%) der Nir™-Patienten ($p=1$). Zur Kontrolluntersuchung erschienen nicht und waren auch nicht erreichbar 22/472 (4,7%) Patienten.

Insgesamt wurden 450/472 Patienten (95,3%) in das Langzeit-Follow-up nach 81 ± 12 Wochen eingeschlossen. Von diesen Patienten hatten 365/472 (77,3%) ein angiografisches Follow-up und ein klinisches Follow-up in diesem Zeitraum.

Nur 85/472 (18%) hatten ausschließlich ein klinisches Follow-up.

Die Verteilung Tenax™/Nir™ bei den 365 Patienten des angiografischen Follow-ups war folgende: 193/240 (80,4%) Tenax™-Patienten; 172/232 (74,1%) Nir™-Patienten ($p=0,12$). Bei den 85 Patienten des klinischen Follow-ups waren 40/240 (16,6%) Tenax™-Patienten und 45/232 (19,3%) Nir™-Patienten ($p=0,47$). Von 450 Patienten starben im gesamten Zeitraum 15 (3,3%), davon 7/233 (3%) Tenax™-Patienten und 8/217 (3,7%) Nir™-Patienten ($p=0,79$).

3.1. Patientencharakteristika zum Einschlusszeitpunkt

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	250	244	-,-
<i>Alter (Jahre)</i>	62,6±9,9	64±9,7	0,11
<i>Geschlecht (m)</i>	200 (80%)	190 (77,9%)	0,58
<i>Gefäßkrankungen</i>			
<i>Eingefäßkrankung</i>	78 (31,2%)	74 (30,3%)	0,92
<i>Zweigegefäßkrankung</i>	84 (33,6%)	93 (38,1%)	0,34
<i>Dreigegefäßkrankung</i>	88 (35,2%)	77 (31,6%)	0,44
<i>Medikation</i>			
<i>Aspirin</i>	230 (92,0%)	217 (88,9%)	0,28
<i>β-Blocker</i>	139 (55,6%)	128 (52,5%)	0,52
<i>CA⁺⁺-Antagonisten</i>	30 (13,6%)	42 (17,2%)	0,12
<i>Diuretika</i>	54 (21,6%)	67 (27,5%)	0,14
<i>Nitrate</i>	145 (58,0%)	134 (54,9%)	0,52
<i>Statine</i>	84 (33,6%)	98 (40,2%)	0,16
<i>Antiarrhythmika</i>	22 (8,8%)	32 (13,1%)	0,14
<i>ACE-Hemmer</i>	101 (40,4%)	121 (49,6%)	0,046
<i>Risikofaktoren für KHK</i>			
<i>Hypercholesterinämie</i>	189 (75,6%)	198 (81,1%)	0,15
<i>Diabetes mellitus</i>	56 (22,4%)	62 (25,4%)	0,46
<i>Raucheranamnese</i>	25 (10,0%)	24 (9,8%)	1,0
<i>Familienanamnese für KHK</i>	36 (14,4%)	41 (16,8%)	0,53
<i>Hypertonie</i>	133 (53,2%)	149(61,1%)	0,08
<i>Body Mass Index</i>	28,1±4	28,2±3,7	0,9

Tabelle 1: Risikofaktoren und Medikamente zum Einschlusszeitpunkt

3.2. Behandlungsdaten und Stenosedefinition

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
Patienten	250	244	-, -
Stenosedefinition			
<i>Verschluss</i>	31 (12,4%)	24 (9,8%)	0,39
<i>Stenose</i>	219 (87,6%)	220 (90,2%)	0,39
<i>Typ A</i>	149 (59,6%)	158 (64,7%)	0,26
<i>Typ B1</i>	64 (25,6%)	64 (26,2%)	0,91
<i>Typ B2</i>	13 (5,2%)	9 (3,7%)	0,51
<i>Typ C</i>	24 (9,6%)	13 (5,4%)	0,08

Tabelle 2:

Stenosedefinition und Verschluss im Vergleich Tenax™/Nir™

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
Patienten	250	244	-, -
Erfolgreiche Behandlung	240 (97,6%)	236 (96,7%)	0,81
Behandlungsdruck (bar)	12,8±1,8	12,9±2	0,92
Inflationszeit (s)	28,1±7,7	29±8,5	0,84
Stentlänge (mm)	15,5±3,4	14,8±3,6	0,023

Tabelle 3:

Behandlungsdaten zum Einschlusszeitpunkt im Vergleich Tenax™/Nir™

3.3. Patientencharakteristika im Langzeitvergleich Tenax™/Nir™

Insgesamt 450/472 Patienten (95,3%) wurden in das Langzeit-Follow-up nach 81±12 Wochen eingeschlossen. 365/472 Patienten (77,3%) hatten ein angiografisches und ein klinisches Follow-up, 85/472 Patienten (16,6%) hatten nur ein klinisches Follow-up.

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
Patienten	233	217	-, -
Alter (Jahre)	62,8±9,8	63,8±9,7	0,12
Geschlecht (m)	184 (78,9%)	168 (77,4%)	0,73
Gefäßkrankungen			
Eingefäßkrankung	66 (28,3%)	57 (26,2%)	0,67
Zweigegefäßkrankung	81 (34,7%)	84 (38,7%)	0,43
Dreigegefäßkrankung	86 (36,9%)	75 (34,5%)	0,62
Medikation			
Aspirin	119 (51,0%)	98 (45,1%)	0,10
β-Blocker	83 (35,6%)	63 (29,0%)	0,09
CA⁺⁺-Antagonisten	26 (11,1%)	26 (11,9%)	1,00
Diuretika	53 (22,7%)	48 (22,1%)	0,73
Nitrate	61 (26,1%)	45 (20,7%)	0,12
Statine	116 (49,8%)	102 (47,0%)	0,31
Antiarrhythmika	7 (3,0%)	18 (8,2%)	0,023
ACE-Hemmer	85 (36,5%)	72 (33,1%)	0,33
Risikofaktoren für KHK			
Hypercholesterinämie	187 (80,2%)	181 (83,4%)	0,46
Diabetes mellitus	54 (23,1)	58 (26,7%)	0,44
Raucheranamnese	20 (8,5%)	22 (10,1%)	0,62
Familienanamnese für KHK	30 (12,8%)	35 (16,1%)	0,34
Hypertonie	111 (47,6%)	88 (40,5%)	0,15

Tabelle 4: Risikofaktoren und Medikamente nach 81±12 Wochen

Der Vergleich Tenax™/Nir™ der Medikation im angiografischem Follow-up und im ausschließlich klinischen Follow-up zeigte folgende Ergebnisse:

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	193	172	-, -
<i>Medikation</i>			
<i>Aspirin</i>	112 (58,0%)	90 (52,3%)	0,29
<i>β-Blocker</i>	77 (39,8%)	59 (34,3%)	0,32
<i>CA⁺⁺-Antagonisten</i>	24 (12,4%)	24 (13,9%)	0,75
<i>Diuretika</i>	52 (26,9%)	43 (25,0%)	0,72
<i>Nitrate</i>	56 (29,0%)	41 (23,8%)	0,28
<i>Statine</i>	99 (51,2%)	86 (50,0%)	0,83
<i>Antiarrhythmika</i>	6 (3,1%)	15 (8,7%)	0,040
<i>ACE-Hemmer</i>	79 (40,9%)	65 (37,7%)	0,59

Tabelle 5:

Medikation in der Gruppe mit angiografischem und klinischem Follow-up im Vergleich Tenax™/Nir™

Die Medikation in der Gruppe mit dem klinischen Follow-up zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Stentgruppen.

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	40	45	-,*
<i>Medikation</i>			
<i>Aspirin</i>	7 (17,5%)	8 (17,7%)	1,00
<i>β-Blocker</i>	6 (15,0%)	4 (8,8%)	0,50
<i>CA⁺⁺-Antagonisten</i>	2 (5,0%)	2 (4,4%)	1,00
<i>Diuretika</i>	1 (2,5%)	5 (11,1%)	0,20
<i>Nitrate</i>	5 (12,5%)	4 (8,8%)	0,72
<i>Statine</i>	17 (42,5%)	16 (35,5%)	0,65
<i>Antiarrhythmika</i>	1 (2,5%)	3 (6,6%)	0,61
<i>ACE-Hemmer</i>	6 (15,0%)	7 (15,5%)	1,00

Tabelle 6:

Medikation in der Gruppe mit ausschließlich klinischem Follow-up im Vergleich Tenax™/Nir™

3.4. Gefäßzuordnung im Langzeitvergleich zwischen Tenax™/Nir™

In beiden Stentgruppen gab es keine Unterschiede im Vergleich zwischen dem angiografischen und klinischen Follow-up.

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	193	172	-, -
<i>Gefäß</i>			
<i>RCA</i>	64 (33,1%)	61 (35,4%)	0,74
<i>RIVA</i>	82 (42,5%)	55 (32,0%)	0,051
<i>RCX</i>	38 (19,6%)	49 (28,4%)	0,06
<i>RMS</i>	4 (2%)	4 (2,3%)	1,00
<i>Bypass</i>	0	0	0
<i>Rd</i>	2 (1,0%)	2 (1,1%)	1,00
<i>Hauptstamm</i>	3 (1,5%)	1 (0,5%)	0,62

Tabelle 7:

Gefäßzuordnung der Patienten mit kombiniert angiografischem und klinischem Follow-up im Vergleich Tenax™/Nir™

<i>Variable</i>	<i>Angiografisches Follow-up</i>	<i>Klinisches Follow-up</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	365	85	-, -
<i>Gefäß</i>			
<i>RCA</i>	125 (34,2)	30 (35,3%)	0,90
<i>RIVA</i>	137 (37,5%)	30 (35,3%)	0,80
<i>RCX</i>	87 (23,8%)	21 (24,7%)	0,89
<i>RMS</i>	8 (2,2%)	2 (2,3%)	1,00
<i>Bypass</i>	0	0	0
<i>Rd</i>	4 (1,0%)	2 (2,3%)	0,60
<i>Hauptstamm</i>	4 (1,0%)	0	0,60

Tabelle 8:

Gefäßzuordnung der Patienten im Vergleich angiografisches Follow-up und klinisches Follow-up

3.5. Endpunktanalyse

Primärer Endpunkt war die MACE (Major Advers Cardiac Event)-Rate nach 81 ± 12 Wochen.

28/233 (12,0%) der Tenax™ Patienten und 31/217 (14,3%) der Nir™ Patienten hatten mindestens ein MACE nach 81 ± 12 Wochen ($p = 0,57$).

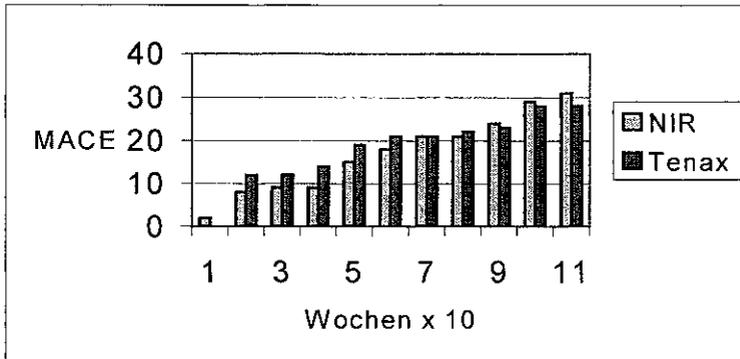


Abb.1:

Die absolute MACE-Rate nach 81 ± 12 Wochen im Vergleich Tenax™/Nir™

In den ersten sechs Beobachtungsmonaten war die MACE-Rate des Tenax™-Stents gering höher (12/250,4,8%) als die MACE-Rate des Nir™-Stent (9/244,3,7%) ($p=0,65$).

In den darauf folgenden sechs Monaten kam es zur Umkehr. 16/233 (6,8%) Tenax™ Patienten hatten ein MACE, im Gegensatz zu 22/217 (10,1%) der Nir™ Patienten ($p=0,23$).

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	250	244	-,-
<i>Infarkt</i>	1 (0,4%)	3 (1,2%)	0,62
<i>Tote</i>	4 (1,6%)	2 (0,8%)	0,68
<i>vorzeitige Revaskularisation der Zielläsion</i>	7 (2,8%)	4 (1,6%)	0,54
<i>MACE</i>	12 (4,8%)	9 (3,6%)	0,65

Tabelle 9:

Auflistung der MACE-Rate innerhalb der ersten sechs Monate im Vergleich Tenax™/Nir™

<i>Variable</i>	<i>Tenax™</i>	<i>Nir™</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	233	217	-,-
<i>Infarkt</i>	2 (0,8%)	8 (3,7%)	0,054
<i>Tote</i>	3 (1,3%)	6 (2,7%)	0,32
<i>vorzeitige Revaskularisation der Zielläsion</i>	11 (4,7%)	8 (3,7%)	0,64
<i>MACE</i>	16 (6,8%)	22 (10,1%)	0,23

Tabelle 10:

Auflistung der MACE-Rate nach sechs Monate im Vergleich Tenax™/Nir™

Vorzeitige Revaskularisationen der Zielläsion hatten 16/233 (6,9%) der Tenax™ Patienten und 11/217 (5,1%) der Nir™ Patienten ($p=0,55$).

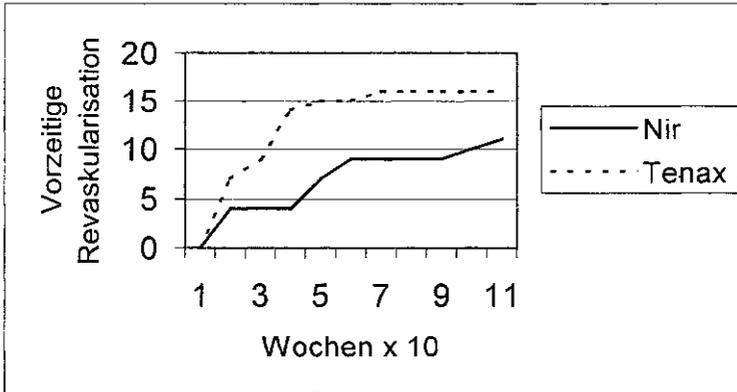


Abb.2:

Vorzeitige Revaskularisation der Zielläsion nach 81 ± 12 Wochen im Vergleich Tenax™/Nir™

Koronare Bypässe wurden bei 9/450 Patienten (2,0%) angelegt. 3/233 Patienten (1,3%) kamen aus der Tenax™-Gruppe, 6/217 Patienten (2,8%) kamen aus der Nir™-Gruppe ($p=0,32$).

Die Infarktrate unterschied sich in den beiden Stentgruppen signifikant.

14/450 Patienten (3,1%) hatten im Langzeit-Follow-up einen Myokardinfarkt. 11/217 Patienten (5,0%) kamen aus der Nir™-Gruppe und 3/233 Patienten (1,3%) kamen aus der Tenax™-Gruppe. Der p-Wert betrug nach 60 Wochen $p < 0,04$ (nach Ablauf des gesamten Beobachtungszeitraumes $p < 0,027$).

Die Infarkte bei den Tenax™ Patienten waren nicht assoziiert mit den Zielläsionen. 2/3 Tenax™ Patienten (66,7%) hatten einen Infarkt in einem anderen Koronargefäß, ein Tenax™ Patient lehnte eine wiederholte Angiografie ab.

In der Nir™-Gruppe waren 3/11 Infarkte (27,3%) sekundär entstanden nach wiederholter Behandlung des Zielgefäßes oder eines unbekanntem anderen Koronargefäßes. 5/11 Nir™ Patienten (45,5%) hatten einen Infarkt in einem Gebiet, welches nicht der Zielläsion entsprach.

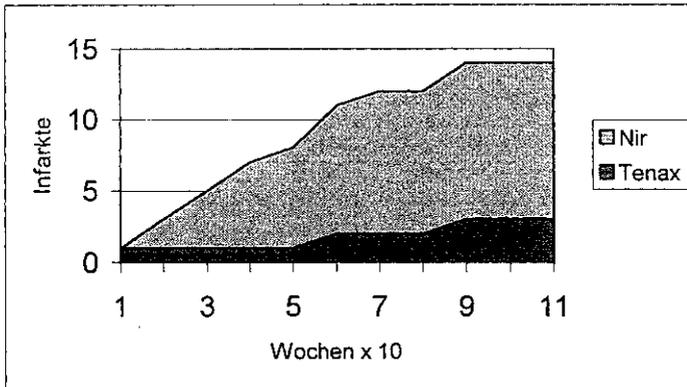


Abb.3:

Infarktrate nach 81±12 Wochen im Vergleich Tenax™/Nir™

Die Anzahl der Todesfälle war in beiden Gruppen fast gleich. Insgesamt 15/450 Patienten (3,3%) starben im Beobachtungszeitraum, 7/233 (3,0%) der Tenax™ Patienten und 8/217 (3,7%) der Nir™ Patienten ($p=0,79$).

Neun Patienten starben an kardialen Ursachen, 5/233 Patienten (2,1%) der Tenax™ und 4/217 Nir™ Patienten (1,8%) ($p=1,0$). Fünf Patienten starben an nichtkardialen Ursachen, 1/233 Patienten (0,4%) der Tenax™- und 4/217 (1,8%) der Nir™-Gruppe ($p=0,37$).

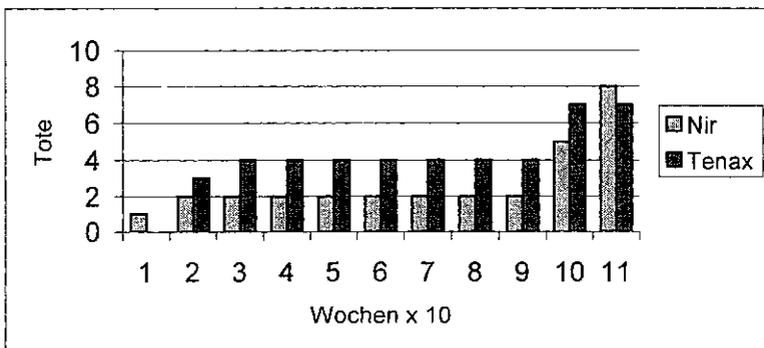


Abb.4:

Anzahl der Todesfälle nach 81±12 Wochen im Vergleich Tenax™/Nir™

Das ereignisfreie Überleben beinhaltet alle Fälle, die weder einen Myokardinfarkt noch eine Angina pectoris mit Konsequenzen hatten, die nicht gestorben waren und die keine vorzeitige Revaskularisation der Zielläsion hatten. 168/233 Patienten (71,1%) der Tenax™-Gruppe und 156/217 Patienten (71,9%) der Nir™-Gruppe hatten kein Ereignis ($p=1,0$).

Wiederholte Angina pectoris hatten 54/450 Patienten (12,0%), 27/233 (11,6%) der Tenax™ Patienten und 27/217 (12,4%) Nir™ Patienten ($p=0,88$).

Die Anzahl der Todesfälle unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant, 7/233 der Tenax™ Patienten und 8/217 der Nir™ Patienten starben ($p=0,79$).

Eine Revaskularisation (vorzeitig und geplant) der Zielläsion bekamen 96/450 (21,3%) Patienten, 51/233 (21,9%) der Tenax™ Patienten und 45/217 (20,7%) der Nir™ Patienten ($p=0,81$). 34/233 (14,6%) der Tenax™ Patienten hatten eine Revaskularisation in der Zielläsion im geplanten Follow-up, im Gegensatz zu 35/217 (16,1%) der Nir™ Patienten ($p=0,74$).

354/450 Patienten (78,6%) hatten keine weitere Revaskularisation der Zielläsion.

182/233 Patienten (78,1%) der Tenax™ und 172/217 Patienten (79,2%) der Nir™-Gruppe ($p=0,81$).

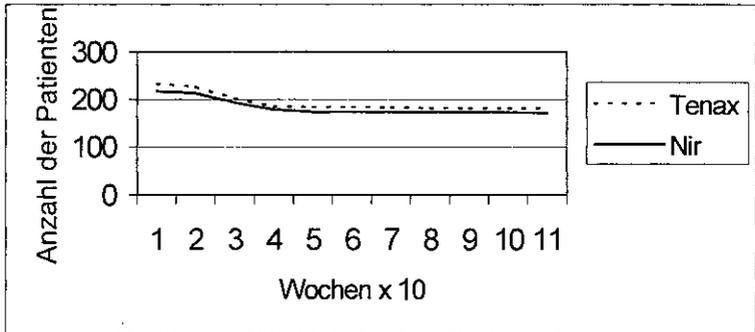


Abb.5:

Anzahl der Patienten ohne weitere Revaskularisation in der Zielläsion nach 81 ± 12 Wochen im Vergleich TenaxTM/NirTM

58/193 (30,0%) der TenaxTM-Patienten hatten eine Restenose von $27,7 \pm 19\%$ und 46/172 NirTM-Patienten (26,7%) eine Restenose von $27,9 \pm 19\%$.

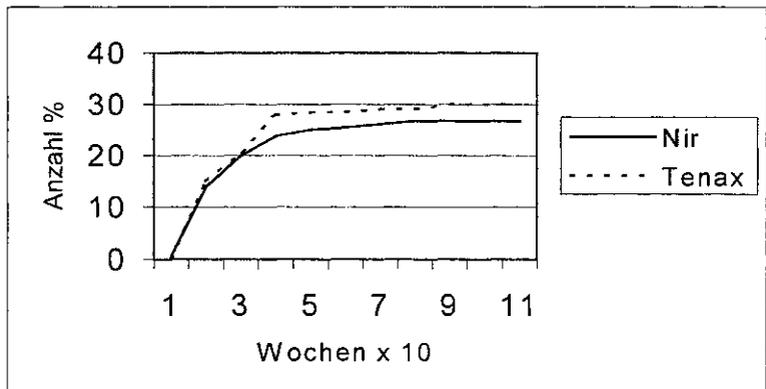


Abb.6:

Anzahl der Patienten in % nach 81 ± 12 Wochen im Vergleich TenaxTM/NirTM mit einer Restenose von $27,8 \pm 19\%$

Die Verteilung der Follow-up Angiografien zeigte, dass 365/494 Patienten (73,9%) mindestens ein angiografisches Follow-up hatten, 172/232 (74,2%) der Tenax™ Patienten und 193/240 (80,4%) der Nir™ Patienten (p=0,12).

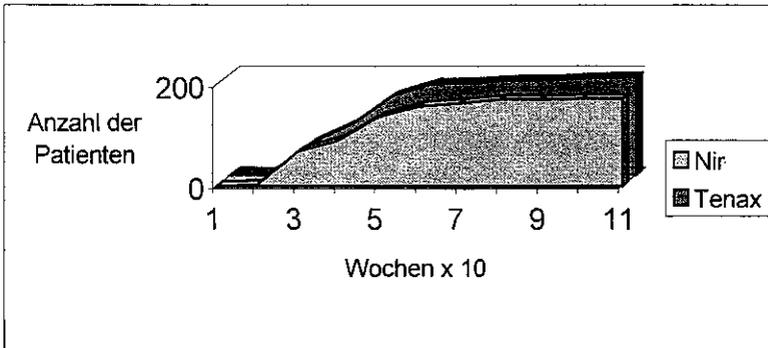


Abb.7:
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Follow-up Angiografie

3.6. Patienten mit und ohne Rezidivstenose

Die Restenose war mit einer Lumeneinengung des Gefäßes von $\geq 50\%$ definiert. Von 365/450 Patienten (81,1%), bei denen ein angiografisches Follow-up durchgeführt wurde, hatten 104/365 Patienten (28,4%) eine Restenose und 261/365 Patienten (71,5%) keine Restenose. Zwischen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Stenose unmittelbar nach Stentimplantation, der Stentlänge und des Referenzdurchmessers.

<i>Variable</i>	<i>Restenose</i>	<i>Keine Restenose</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	104 (28,4%)	261 (71,5%)	-, -
<i>Referenzdurchmesser (mm)</i>	3,0 \pm 0,2	3,1 \pm 0,2	0,94
<i>Stentlänge (mm)</i>	15,2 \pm 3,4	14,9 \pm 3,1	0,89
<i>Stenosis post Stenting (%)</i>	18,6 \pm 5,5	17,2 \pm 5,5	0,78

Tabelle 11:

Gefäßdaten und Stentdaten im Vergleich Restenose versus keine Restenose

In Bezug auf die Risikofaktoren ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Restenose und keiner Restenose.

<i>Variable</i>	<i>Restenose</i>	<i>Keine Restenose</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	104 (28,4%)	261 (71,5%)	-, -
<i>Diabetes mellitus</i>	30 (28,8%)	53 (20,3%)	0,09
<i>Hypercholesterinämie</i>	83 (79,8%)	233 (89,2%)	0,018
<i>Statine</i>	47 (45,1%)	170 (65,1%)	0,0005

Tabelle 12:

Risikofaktoren für KHK und Statine im Vergleich Restenose versus keine Restenose

Allein auf die Restenose bezogen ergaben sich bei den Risikofaktoren folgende Werte:

<i>Variable</i>	<i>Restenose</i>	<i>p=</i>
<i>Patienten</i>	104 (28,4%)	-, -
<i>Diabetes mellitus/ kein Diabetes mellitus</i>	30/38 (78,9%) 74/280 (26,4%)	0,09
<i>Hypercholesterinämie/ Keine Hypercholesterinämie</i>	83/299 (27,7%) 21/65 (32,3%)	0,54
<i>Cholesterot (mg/dl)</i>	197,6±41,8	-, -
<i>Statine/ keine Statine</i>	47/207 (22,7%) 57/158 (36,0%)	0,007
<i>LDL (mg/dl)</i>	116,9±40	-, -
<i>HDL (mg/dl)</i>	42,6±9,7	-, -

Tabelle 13:

Risikofaktoren/keine Risikofaktoren bezogen auf die Restenose

In der Patientengruppe, die keine Restenose vorzuweisen hatte, hatten 233/261 Patienten (89,2%) eine Hypercholesterinämie im Unterschied zur Gruppe mit relevanter Restenose. Hier hatten 83/104 Patienten (79,8%) eine Hypercholesterinämie ($p=0,018$).

4. DISKUSSION

Seit der Einführung der Stents 1986 durch Puél und Sigwart sind diese intrakoronaren Gefäßstützen ein unentbehrlicher Teil der interventionellen Kardiologie geworden.² Durch akute und subakute Thrombosen wurden anfänglich gute Langzeitergebnisse verhindert. 4;50;38

Die Modifikation der postinterventionellen Medikation mit Einführung der oralen Antiaggregation erbrachte eine Senkung der Stentthrombosen und eine Senkung der Blutungskomplikationen. 51;11

Der Implantationserfolg koronarer Stents lag bei 90-96% mit einer Akutkomplikationsrate von 1%. 36

In Bezug auf die Langzeiterfolge stellen die Restenosen ein großes Problem der interventionellen Kardiologie dar.⁴⁰ Vergleichsstudien zwischen PTCA und Stentimplantation zeigen, dass die Restenoserate durch die Stents deutlich gesenkt werden kann. 52;53;54

Angiografisch dokumentierte Restenosen kommen bei 30-50% der Patienten nach PTCA vor mit 20-30% Revaskularisation in der Zielläsion.⁵⁴ Patienten, die sich einer PTCA unterziehen, haben ein größeres Risiko bei der Entstehung einer Restenose nach wiederholter Intervention. Die Restenose erhöht sich auf etwa 34% nach der zweiten Dilatation und auf etwa 40% nach der vierten Dilatation.⁵¹ Abhängig von der Stenosemorphologie können Stents Restenosen und Revaskularisationen in der Zielläsion um 20-30% reduzieren.⁵⁴

Bei der Entstehung der Restenose kommt es nach dem Elastic Recoil zum chronischen Remodeling des Gefäßes mit Veränderung der Gefäßgeometrie gefolgt von der neointimalen Hyperplasie. 60% der Stenosen entstehen durch das Remodeling des Gefäßes mit funktioneller Konstriktion.⁵⁵

Diese durch Neointimabildung hervorgerufenen Restenosierungsprozesse können durch proliferationshemmende Substanzen, aufgetragen auf Stents, beeinflusst werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Halbleiter Siliziumkarbid für die Beschichtung eines Stents ausgewählt im Vergleich zu einem unbeschichteten Stahlstent.

Die Daten des Langzeitvergleiches des Tenax™-und des Nir™-Stents wurden nach 81±12 Wochen erhoben. Ausgehend von anfänglich 497 Patienten konnten die Daten von 450 Patienten im Langzeit-Follow-up erhoben werden. Als primärer Endpunkt wurde die MACE-Rate definiert.

Im gesamten Zeitraum ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Tenax™-Stent (12%) und dem Nir™-Stent (14,3%) in der Rate der akuten kardialen Ereignisse. Patienten mit einem Tenax™-Stent (4,8%) hatten in den ersten sechs Monaten eine gering höhere MACE-Rate als Patienten mit einem Nir™-Stent (3,6%). Nach den ersten sechs Monaten hatten 6,8% der Tenax™ und 10,1% der Nir™ Patienten ein akutes kardiales Ereignis. Die MACE-Rate zeigt einen Trend auf, welcher hauptsächlich bedingt ist durch die signifikant ($p < 0,04$ nach 60 Wochen) unterschiedliche Myokardinfarktrate mit 1,3% bei den Tenax™ und 5,0% bei den Nir™ Patienten. Die Patienten mit Nir™-Stent hatten nach den ersten sechs Beobachtungsmonaten eine Steigerung der MACE-Rate um 6,5% im Vergleich zu den ersten sechs Beobachtungsmonaten bei fast identischer Revaskularisation in der Zielläsion. Ein Erklärungsversuch ist, dass das unterschiedliche Stentdesign differente Gefäßtraumata hervorruft. Dies hat ein modifiziertes Gefäßremodeling zur Folge. Signifikant unterschiedliche Längen des Tenax™-Stents ($15,5 \pm 3,4$ mm) und des Nir™-Stents ($14,8 \pm 3,6$ mm) sowie differente Radialkräfte beider Stents lassen unterschiedliche Gefäßwandschäden vermuten und würden die MACE-Entwicklung bedingt erklären. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die positive Wirkung der Siliziumkarbidbeschichtung nach sechs Monaten, welche sich im Tierversuch so zeigte.²¹ In welchem Ausmaß sich Ergebnisse aus Tierversuchen auf Patientenstudien übertragen lassen ist fraglich, da unterschiedliche histologische Voraussetzungen zwischen Iliakalarterien gesunder Kaninchen und Koronargefäßen von multimorbiden Patienten bestehen.

Als sekundäre Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben und die binäre Restenoserate definiert. Das ereignisfreie Überleben war zwischen beiden Stentgruppen fast homogen verteilt und lag bei 71%. Die binäre Restenoserate mit $27,7 \pm 19\%$ bei den Tenax™ Patienten und $27,9 \pm 19\%$ bei den Nir™ Patienten war fast gleich. Patienten mit Restenose versus keiner Restenose hatten im Vergleich der Risikofaktoren deutliche Unterschiede. Es nahmen signifikant weniger Patienten mit einer Hypercholesterinämie Statine ein. Patienten mit einer Hypercholesterinämie und Statineinnahme hatten ein geringeres Restenoserisiko. Weitere Begleitmedikation waren die Calciumantagonisten, welche im Patientenkollektiv zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich verteilt waren. Zum Einschlusszeitpunkt waren die ACE-Hemmer als Begleitmedikation signifikant unterschiedlich verteilt.

Jedoch im Langzeit-Follow-up bekamen 36,5% der Tenax™-Patienten und 33,1% der Nir™-Patienten einen ACE-Hemmer. Der Unterschied war nach 81±12 Wochen mit $p=0,33$ nicht mehr signifikant.

Eine retrospektive Analyse an 525 Patienten zeigte, dass Statine mit einer signifikant erniedrigten Infarktrate ($p<0,04$) und einer signifikant reduzierten Revaskularisation in der Zielläsion ($p<0,05$) assoziiert waren. In der Stentgruppe reduzierten die Statine die Restenose auf 25,4%. Die Placebogruppe hatte eine Restenose von 38%. 56,57

Calciumantagonisten sind in der Lage, Restenosen um 30 % zu reduzieren. 58
Lediglich ACE-Hemmer haben keinen Einfluss auf die Restenoserate. 59

Beide Stents zeigten in voneinander unabhängigen Studien gute akut- und mittelfristige Ergebnisse.

Der Nir™-Stent wurde zwischen Juni 1996 und Mai 1997 709 Patienten implantiert. Die Follow-up Daten wurden nach 8,6±2,8 Monaten erhoben und zeigten eine ereignisfreie Überlebensrate von 87,9%. Die MACE-Rate lag bei 12,1% vergleichbar mit der MACE-Rate in der Langzeitstudie im Vergleich Tenax™/Nir™. Der Nir™-Stent zeigte in dieser Studie einen hohen prozessualen Erfolg bei normaler und komplexer Koronar anatomie. 60

Bezugnehmend auf differente Ergebnisse bei unterschiedlichen Längen eines Stenttypes erbrachte der Vergleich eines kurzen und langen Nir™-Stents folgende Restenoseraten: Die Restenoserate des 32 mm Nir™-Stents war 47,4%. Die Restenoserate des 16 mm Nir™-Stents war nur 13,3%, $p=0,01$. 61

Der Siliziumkarbid beschichtete Stent (Tenax™) wurde sowohl im Tierversuch als auch am Menschen getestet.

Nach 26 Wochen kam es bei Kaninchen zur Verringerung der Stentstenose (15,8±4,7%), der Intimadicke und der mitotischen Aktivität der Fibroblasten im Vergleich zu unbeschichteten Stents. 21

Von Juli 1998-Juli 1999 wurden 206 Patienten 231 Tenax™ -Stents in 9 Zentren implantiert. Die Implantation des Tenax™-Stents war in allen Läsionen erfolgreich und reduzierte die Stenose von 62±16% auf 16±10%. Nach 6 Monaten hatten nur 10% der Patienten Angina pectoris > Klasse II und 1,9% der Patienten eine erneute Angioplastie. 47

Untersuchungen an vier verschiedenen Stents (Röhrenstent, Multizellularstent, Maschenstent und Drahtstent) an 523 Läsionen ergaben im Langzeitvergleich Restenoseraten von 10% für den Multizellularstent, zum Beispiel Nir™ und 20% Restenosen für den Röhrenstent, zum Beispiel Tenax™. 62

Die TENISS-Langzeitstudie mit guten Ergebnisse in der ereignisfreien Überlebensrate und in der MACE-Rate für beide Stents ist vergleichbar mit zurückliegenden Langzeitstudien.

Nach Stentimplantation von 1000 aufeinanderfolgenden Patienten wurden von November 1989 bis Juni 1994 angiografische und klinische Daten gesammelt.

Nach 14±17 Monaten erhielten 890 Patienten ein klinisches Follow-up.

251 Patienten erlitten späte kardiale Ereignisse, davon 20 % eine TLR, 10% eine Angioplastie einer de novo Läsion, 3,7 % Bypässe und 4,7% starben. 81% der Patienten waren frei von Angina pectoris. 63

In der START-Studie wurden 452 Patienten über 4 Jahre beobachtet. Die Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob Stentimplantation in de novo Läsionen niedrigere Restenoseraten und bessere Langzeiterfolge bringen als PTCA.

Die Revaskularisationsrate in der Stentgruppe betrug 12 %.

84% der wiederholten Interventionen waren 24 Wochen nach Beginn der Studie. 53

Die beStent-Studie zeigte bei 100 behandelten Patienten nach einem Jahr ein ereignisfreies Überleben von 82 %. Die ereignisfreie Überlebensrate war signifikant ($p=0,003$) erniedrigt bei Patienten mit Läsionen >15mm im Vergleich zu Patienten mit Läsionen <15mm. 64

Die Benestent-Studie beschäftigte sich mit dem Vergleich Stentimplantation/PTCA im Langzeitverlauf. 516 Patienten wurden ein Jahr lang beobachtet. Die ereignisfreie Überlebensrate betrug in der Stentgruppe 76,8%. 23% der Patienten aus der Stentgruppe hatten ein MACE. In der Stentgruppe starben 1,2% der Patienten, damit weniger Patienten als im Langzeitvergleich Tenax™/Nir™. Die TLR-Rate in der Stentgruppe lag bei 10%. Wiederholt Angina pectoris hatten 16% der Patienten aus der Stentgruppe. 52

Einer kleineren Anzahl von Patienten (106) wurden 113 Stents implantiert und der Langzeitverlauf wurde beobachtet. Nach 6 Monaten mit 100% Follow-up gab es 20% MACE (4% Tote, 6% Myokardinfarkte, 2% Bypässe, 8% TLR) und 19 % Restenosen.

Nach 65 ± 9 Monaten hatten 74 % der Patienten ein angiografisches Follow-up und 86% ein klinisches Follow-up. Im TENISS-Langzeitvergleich hatten 81% ein angiografisches Follow-up und 18,8% ein reines klinisches Follow-up. 70% der Patienten überlebten nach 104 Monaten ereignisfrei, vergleichbar mit dem TENISS-Langzeitvergleich. Die MACE-Rate hatte um 9% zugenommen auf 29%.⁶⁵

Eine weitere Langzeitstudie, die das angiografische und klinische Verhalten nach Implantation eines ballonexpandierbaren Stents in nativen Koronargefäßen bei 300 Patienten untersuchte, zeigte sehr gute Ergebnisse nach einem Jahr. Die ereignisfreie Überlebensrate lag bei 80 % und die TLR Rate bei 13%. Die Restenosen waren hier signifikant unterschiedlich, je nach Vorbehandlung. So gab es in den nichtvorgedehnten Läsionen nur 14 % Restenosen und in den vorgedehnten Läsionen entsprechend 39% Restenosen, bedingt durch ein verstärktes Gefäßtrauma.⁶⁶

Die Langzeitstudien zeigen sehr gute Langzeitergebnisse, besonders in den Stentgruppen mit niedrigen Reangiografieraten und niedrigen Restenoseraten.

731 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung wurden in einer Studie eingeschlossen. 367 der Patienten erhielten einen Inflow-Stent und 364 der Patienten erhielten einen goldbeschichteten Stent. Nach 30 Tagen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den akuten kardialen Ereignissen, wie Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation in der Zielläsion. Im Jahres-Follow-up zeigte sich eine ereignisfreie Überlebensrate von 62,9% für den goldbeschichteten Stent im Vergleich zum Stahlstent mit 73,9%, $p=0,001$. Das Risiko der Restenoseentstehung war beim goldbeschichteten Stent im Langzeitvergleich höher.¹⁹

Diese Untersuchungen zeigen, dass sowohl das Stentdesign als auch die Oberflächenbeschichtung die Langzeitprognose deutlich beeinflussen, besonders in Bezug auf die Restenoserate und die daraus resultierende Ereignisfreiheit.^{12,13}

Die TENISS-Langzeitstudie hat einige Limitierungen. Aus ethischen Gründen war eine Wiederholungsangiografie von Patienten ohne Angina pectoris oder Ischämiezeichen mit normalem Angiogramm nach $4,7 \pm 1,2$ Monaten nicht möglich.

Desweiteren wurde die Studie nur einfachblind durchgeführt, d.h. ein Teil der Untersucher wusste von der Teilnahme seines Patienten an der Studie. Der Stenttyp war bei der Auswertung der Koronarfilme bekannt, so dass auch hier limitierend ein gewisser Einfluß auf das Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vorliegende Arbeit hat gute Langzeitergebnisse für beide Stents gezeigt. Lediglich bei der Infarktrate kam es zu einem signifikanten Unterschied ($p < 0,04$ nach 60 Wochen) zwischen beiden Stentgruppen. In der Tenax™-Gruppe hatten signifikant weniger Patienten einen akuten Myokardinfarkt im Beobachtungszeitraum. Die MACE-Rate und die ereignisfreie Überlebensrate zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Stents im Langzeitvergleich und waren mit den Ergebnissen anderer Langzeitstudien bedingt vergleichbar.

Um die Vorzüge der Siliziumkarbidbeschichtung in Stents beim Menschen im Langzeitvergleich eindeutig zu beweisen, müssten gleiche Stentdesigns zu Grunde gelegt werden, da unterschiedliche Stentdesigns wie differente Längen und Radialkräfte unterschiedliche Traumata im Gefäß bewirken und damit unterschiedliche Langzeitergebnisse erreichen, wie Langzeitstudien bewiesen haben.

Zu berücksichtigen ist, dass klinische Ereignisse nach einer Stentimplantation nach einem Jahr nicht nur ausschließlich auf die implantierten Stents zurückzuführen sind, sondern auch Ausdruck eines fortschreitenden arteriosklerotischen Prozesses sein können. 52

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit analysiert die Langzeitergebnisse eines Siliziumkarbid beschichteten Stents (Tenax™) und eines unbeschichteten Stahlstents (Nir™). Anliegen der Arbeit war es, eine Information über das Langzeitverhalten eines beschichteten Stents im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent zu erhalten. In Tierversuchen gelang es darzustellen, dass Siliziumkarbid wegen seiner elektrochemischen Mechanismen wenig thrombogen war. Desweiteren reduzierte es die Stentstenose durch geringe Gewebereaktionen.²¹

Langzeitergebnisse mit dieser Oberflächenbeschichtung lagen bis jetzt noch nicht vor. Nach einer Zeit von 81 ± 12 Wochen wurde in einem randomisierten Patientenkollektiv von 497 Patienten untersucht, ob sich Unterschiede nach definierten Endpunkten für beide Stents ergaben.

Nach diesem Zeitraum zeigten sich gute klinische und angiografische Ergebnisse. Die ereignisfreie Überlebensrate war bei beiden Stents fast gleich. Es ergaben sich bei der MACE-Rate im gesamten Zeitraum keine Unterschiede.

In den ersten sechs Beobachtungsmonaten war der Tenax™-Stent im Vergleich zum Nir™-Stent unwesentlich schlechter. Die folgenden sechs Monate verlief die MACE-Rate des Tenax™-Stent fast plateauartig im Vergleich zum Nir™-Stent. In dieser Zeitspanne war der Nir™-Stent bei der Todesrate und bei der MACE-Rate unwesentlich schlechter. Die Infarktrate war in den ersten 6 Monaten schon zu Ungunsten des Nir™-Stents verteilt.

In den folgenden 6 Monaten war der Nir™-Stent deutlich schlechter und über den gesamten Zeitraum gesehen signifikant schlechter als der Tenax™-Stent.

Beide Stents zeigten etwa gleiche Revaskularisationsraten in der Zielläsion, die bei 20% lagen.

Die Restenose war im Vergleich beider Stents fast identisch mit $27 \pm 19\%$.

Beide Stents zeigten gute Langzeitergebnisse in der MACE-Rate und in der ereignisfreien Überlebensrate. Die Oberflächenbeschichtung mit Siliziumkarbid erbrachte im Langzeitverlauf keinen entscheidenden Vorteil für den Tenax™-Stent, wie nach den im Vorfeld durchgeführten Studien mit dieser Oberflächenbeschichtung zu erwarten gewesen wäre.²¹ Eine eindeutige Beurteilung der Vorzüge der Oberflächenbeschichtung mit Siliziumkarbid im Langzeitvergleich beim Menschen ist aufgrund des unterschiedlichen Designs der Stents nicht möglich.

Beide Stents haben niedrige Restenoseraten im Langzeitvergleich mit einer hohen ereignisfreien Überlebensrate und sind damit für den klinischen Gebrauch geeignet, zeigen jedoch keine signifikante Senkung der Restenose zu vergleichbaren Stenttypen. Der Vorteil der Stents im Langzeitverlauf ist die signifikante Reduktion von Revaskularisationen in der Zielläsion und damit eine deutliche Senkung der MACE-Rate bei niedriger Inzidenz von prozessualen Komplikationen. ^{53,63}

6. CONCLUSION

The existing paper is analysing the long term results of a silicon carbide coated stent (Tenax™) and a non-coated stent (Nir™). It was a matter of concern to receive information about the long-term reaction of a coated stent compared to a non-coated stent.

Animal experiments have shown that silicon carbide was less thrombogenic due to its electro-chemical mechanisms. Furthermore it reduced the stent stenosis through low tissue reactions. ²¹

Long-term results with this surface coating have not been available yet.

497 patients were randomized and medically examined after 81 ± 12 weeks to show differences between both stents. There were good clinical and angiographic results after this period of time but no obvious difference between the stents concerning the event free survival rate. The MACE-rate was similar as well during this period of time.

The Tenax™- stent differed only marginally from the Nir™- stent during the first six months of observation. In the following six months the MACE-rate proceeded almost like a plateau in comparison to the Nir™- stent. During this period the Nir™- stent was negligibly inferior according to the death rate and the MACE-rate. The Nir™- stent showed more myocardial infarctions in the first six months as well.

In the following six months the Nir™- stent was clearly worse than the Tenax stent and significantly worse after the whole period of time. Both stents showed more or less equal target lesion revascularizations of 20%.

The restenosis was almost identical in comparison of both stents with $27 \pm 19\%$. Both stents showed good long-term results in the MACE-rate and in the event free survival rate. The coating with silicon carbide did not show any decisive advantage for the Tenax™- stent which could have been expected after studies run in the past. ²¹

The definite assessment of the coating with silicon carbide is not possible because of the different stent design.

Both stents have low restenosis rates in a long term comparison with a high event free survival rate and are suited for clinical use although they do not show any significant decrease of restenosis if you compare it with other stent types.

The long term advantage of the stents is the significant reduction of revascularization in the target lesion which means a clear lowering of the MACE-rate. ^{53,63}

The present data show good clinical and angiographic long-term results of both stents.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Yutani C. Coronary atherosclerosis and interventions: pathological sequences and restenosis. *Pathol Int.* 1999;49(4 Suppl):273-290.
2. Gruentzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lütolf U, Meier B, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. *Lancet.* 1978;I:801-802.
3. Sigwart U. Coronary Stents. *Z Kardiol.* 1995;84 Suppl 2:65-77.
4. Kocsis J. Heparin- coated stents. *J Long Term Eff Med Implants.* 2000;10:19-45.
5. H.Mannebach. 17. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol.* 2001;90:665-667.
6. Beythien C. Influence of stentlength and heparin coating on platelet activation: a flow cytometric analysis in a pulsed floating model. *Thromb Res.* 1999;94:79-86.
7. Cannon C. Clotting for the Clinician: An Overview of the Thrombosis and antithrombotic Therapie. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2:95-106.
8. Furman M. Antithrombotic therapy in the cardiac catheterization laboratory: focus on antiplatelet agents. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2:386-394.
9. Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schühlen H, Pache J, Steinbeck G, Schmitt C, Ulm K, Neumann FJ, Schomig A. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: A randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2000;50:290-297.
10. Libby P. A cascade model for Restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation.* 1992;86(6Suppl):47-52.
11. P.H.Grewe. Stent bedingte Veränderungen der Koronarmorphologie- Pathologisch-anatomische und experimentelle Befunde nach Ballondilatation. *Z Kardiol.* 2001;90:630-636.
12. Hehrlein C. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. *Coron Artery Dis.* 1995;6:581-586.
13. Mahr P. Biophysikalische Prüfung koronarer Stents: Welche Faktoren beeinflussen das Dilatations- und Recoilverhalten? *Z Kardiol.* 2000;89:513-521.
14. Bertrand O, Sipehia R, Mongrain R, Rodés J, Tardif J, bilodeau L, Côté G, Bourassa M. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:562-571.

15. Gunn J. Stent coatings and local drug delivery. *Eur Heart J.* 1999;20:1693-1700.
16. Hårdhammer P, van Beusekom H, Emanuelsson H, Hofma S, Albertsson P, Verdouw P, Boersma E, Serruys P, van der Giessen W. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996;93:423-430.
17. Ahn Y. Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. *Cathet Cardiovasc Interv.* 1999;48:324-330.
18. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser N, Neumann FJ. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:2593-8.
19. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101:2478-83.
20. Monnik S, van Boven A, Paals H, Tichelaar I, de Kaarn P, Crjins H, van Oeveren W. Silicon-carbide coated coronary stents have low platelet and leucocyte adhesion during platelet activation. *J Invest Med.* 1999;47:304-310.
21. Unverdorben M, Schywalsky M, Labahn D, Bolz A, Amon M, Länger F, Schaldach M, Hübner K, Vallbracht C, Schüttler J. Stents coated with antithrombogenic amorphous silicon carbide- preliminary results in the New Zealand White Rabbit. *Perfusion.* 2000;13:124-130.
22. Unverdorben M, Sattler K, Degenhardt R, Tews K, Hennen B, Schieffer H, Vallbracht C. Comparison of a silicon coated stent vs. a non-coated stent in man: The Tenax- vs. Nir-Stent Study (TENISS). *Eur Heart J.* 2000;21 (Suppl.):262.
23. Kroll J. Regulation der Endothelfunktion und der Angiogenese durch den Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktor-A (VEGF-A). *Z Kardiol.* 2000;89:206-218.
24. Unger F. *Herzkrankungen und die Interventionsmöglichkeiten.* 1 ed. Salzburg: Springer-Verlag; 1998.
25. Becker BF. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol.* 2000;89:160-167.

26. Tanner F. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxation of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium derived nitric oxide. *Circulation*. 1991;83:2137-2020.
27. Sakariassen K. Mechanisms of thromboembolism at arterial plaques. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:615-625.
28. Kristensen S. Pathophysiology of coronary thrombosis. *Semin Interv Cardiol*. 2000;5:109-115.
29. Kim H. Changes of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor antigen levels and induction of tissue factor expression on the monocytes in coronary artery disease. *Cardiology*. 2000;93:31-36.
30. Ikeda U. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol*. 1998;21:11-14.
31. Marcus A. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. *FASEB J*. 1993;7:516-522.
32. Giesen P. Intimal tissue factor activity is released from the arterial wall after injury. *Thromb Haemost*. 2000;83:622-628.
33. Qureshi A. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part Pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery*. 2000;46:1344-1359.
34. Sueishi K. Endothelial function in thrombosis and thrombolysis. *Jpn Circ J*. 1992;56:192-198.
35. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:499-506.
36. Hombach V. Recurrent stenosis following coronary angioplasty. Clinical, cellbiological and molecular aspects. *Z Kardiol*. 1995;84:5-21.
37. Rogers C, Edelman E. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*. 1995;91:2995-3001.
38. Fischman D, Leon M, Baim D, Schatz R, Savage M, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein P, Fish R, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. The STRESS Trial. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.

39. Serruys P, Emanuelsson H, van der Giesson W, Lunn A, Kiemeny F, Macaya C, Rutsch W, Heyndryx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy J, Materne P, Bonnier H, Morice M, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrak P, de Jaegere P, Morel M. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation*. 1996;93:412-422.
40. Keelan P. Modification of molecular events in coronary restenosis using coated stents: The Mayo Clinic Approach. *Semin Interv Cardiol*. 1998;3:211-215.
41. Bar F. New biocompatible polymer surface coating for stents results in a low intimal response. *J Biomed Mater Res*. 2000;52:193-198.
42. Tepe G, Duda S, Hanke H, Schulze S, Hagneier S, Bruck B, Schott U, Betz E, Schmahl F, Claussen C. Covered stents for prevention of restenosis. Experimental and clinical results with different stent designs. *Invest Radiol*. 1996;31:223-9.
43. Vrolix MC, Legrand VM, Reiber JH, Grollier G, Schaliij MJ, Brunel P, Martinez-Elbal L, Gomez-Recio M, Bar FW, Bertrand ME, Colombo A, Brachman J. Heparin-coated Wiktor stents in human coronary arteries (MENTOR Trial). *Am J Cardiol*. 2000;86:385-389.
44. Alt E. Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost. *Circulation*. 2000;101:1453-1458.
45. Hong M. Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin II stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. *Coron Artery Dis*. 2001;12:513-515.
46. Özbek C, Heisel A, Groß B, Bay W, Schieffer H. Coronary implantation of silicon-carbide-coated Palmaz-Schatz stents in patients with high risk of stent thrombosis without oral anticoagulation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;41:71-78.
47. Fournier J. Initial results and 6 month clinical follow-up after implantation of a silicon carbide coated coronary stent. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:567-572.
48. Heublein B. Silicon carbide coating NA Semiconducting Hybrid Design of coronary Stents NA Feasibility Study. *J Invasive Cardiol*. 1998;10:255-262.

49. Bolz A. Physikalische Mechanismen der Festkörper-Protein-Wechselwirkung an der Phasengrenze a-SiC:H-Fibrinogen. In: *Biomedical Engineering*. Erlangen: University of Erlangen-Nuremberg; 1991:147.
50. Colombo A, Hall P, Nakamura A, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldeberg S, Tobis J. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-1688.
51. De Jaegere P, Serruys P, Bertrand M, Wiegand V, Kober G, Marquis J, Valeix B, Uebis R, Piessens J. Wiktor stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol*. 1992;69:598-609.
52. Macaya C, Serruys P, Ruygrok W, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, DenHeijer P, Koch K, Simon R, Morice M, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel M. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of the Benestent trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:255-261.
53. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Calabuig J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1498-506.
54. Moussavian M. Restenosis after Angioplasty. *1092-8464*. 2001;3:103-113.
55. Faxon D. Remodeling of the coronary artery after vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40:129-140.
56. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:962-8.
57. Walter D. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after stent implantation in carriers of the PI(A2)allele of platelet glykoprotein IIIa gene. *Eur Heart J*. 2001;22:587-595.
58. Hillegass W, Ohman E, Leimberger J, Califf R. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1994;73:835-839.

59. Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:362-9.
60. Cremonesi A. Clinical Experience with the NIR-Stent: Retrospective observation on acute results and follow-up in 709 Patients. *Int J Angiol.* 2000;9:111-116.
61. Kobayashi Y. Comparison of immediate and follow-up results of the short and long NIR-stent with the Palmaz-Schatz stent. *Am J Cardiol.* 1999;84:499-504.
62. Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Fernandez-Ortiz A, Banuelos C, Macaya C. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs: complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1490-7.
63. Colombo A. Coronary stenting in 1000 consecutive patients. Long-term clinical and angiographic results. *G Ital Cardiol.* 1997;27:19-31.
64. Roguin A, Gruberg L, Markiewicz W, Grenadier E, Peled B, Hir J, Linn S, Eisen I, Beyar R. One-year clinical follow-up with the serpentine balloon expandable stent: report of the first 100 patients. *Coron Artery Dis.* 1999;10:421-5.
65. Debbas N, Sigwart U, Eeckhout E, Stauffer JC, Karpuz H, Vogt P, Kappenberger L, Goy JJ. Intracoronary stenting for restenosis: Long-term follow-up: A single center experience. *J Invas Cardiol.* 1996;8:241-248.
66. Savage M, Fischman D, Schatz R. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1207-1212.

8. ANHANG

8.1. Abkürzungen

Bild 1, Beeinflussung der Gefäßstruktur durch das Endothel

A I / II	Angiotensin I / II
bFGF	Basic fibroblast-growth-Factor
EDNO	Vom Endothel gebildetes Stickstoffmonoxid (NO)
ET	Endothelin
HS/HP	Heparinartige Substanzen
PDGF	Platelet-derived-growth-Factor
TGF β	Transforming-growth-Factor β
Thr	Thrombin

Bild 2, Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion

LDL	Low Density Lipoproteins
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
tPA	Gewebsplasminogenaktivator

Bild 3, Interaktionen bei der Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten im Bereich eines Endotheldefektes

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CA ²⁺	Calcium
II b/ III a	Glykoproteine II b/ III a
5-HT	Serotonin
vWF	von Willebrand-Factor

Lebenslauf

Name: Sippel, geb.Ritsche
Vorname: Babett
Heimatanschrift: Am Ramsberg 96, 99817 Eisenach
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dr.Erwin Ritsche, Facharzt für Allgemeinmedizin
Dr.Jutta Ritsche, Fachärztin für Allgemeinmedizin
Geburtsdatum: 17.05.1969
Geburtsort: Eisenach
Grundschule: 1975-1979 Grundschule in Berka/Werra
Polytechnische Oberschule: 1979-1983 in Berka/Werra
Erweiterte Oberschule: 1983-1987 Ernst Abbé Oberschule Eisenach
Abitur: Juli 1987
Studium: 1988-1991 Karl Marx Universität Leipzig
1991-1993 Medizinische Hochschule Erfurt
1993-1994 Praktisches Jahr Wartburgklinikum
Eisenach
Ärztliche Prüfungen: 1990 Physikum an der Karl Marx Universität
Leipzig
1994 Staatsexamen an der Medizinischen
Hochschule Erfurt
1996 Approbation Friedrich Schiller
Universität Jena
Ärztliche Tätigkeit: 1993-1996 Ärztin im Praktikum im
Wartburgklinikum Eisenach
1996-1999 Ärztin in Weiterbildung in der Klinik
für Innere Medizin im Wartburgklinikum
Erziehungsurlaub
2001-2002 Ärztin in Weiterbildung zum Facharzt für
Allgemeinmedizin in der Gemeinschafts-
praxis Dr.Ritsche Berka/Werra
seit 03/2002 Ärztin im amtsärztlichen Dienst im
Gesundheitsamt des Landratsamtes
Wartburgkreis als designierte Amtsärztin

Eisenach, den

24.02.2003 Babett Sippel

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Langzeitvergleich zwischen einem Siliziumkarbid beschichteten Stent (Tenax™) und einem unbeschichteten Stent (Nir™) beim Menschen“

in der kardiologischen Fachklinik des Herz- und Kreislaufzentrums Rotenburg an der Fulda unter Leitung von Prof. Dr. C. Vallbracht mit Unterstützung durch Priv.-Doz. Dr. M. Unverdorben und Dr. rer. nat. R. Degenhardt ohne sonstige Hilfen selbst durchgeführt und beim Verfassen der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wird in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:
American Heart Journal.

Eisenach, den 24.02.2003 Babell Sippel

Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die mir bei dieser Arbeit hilfreich zur Seite gestanden haben. Herr Prof. Dr. C. Vallbracht half mir bei der Realisierung des Promotionswunsches und der Durchführung der Promotion am Herz-und Keislaufzentrum Rotenburg an der Fulda.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Unverdorben und Herrn Dr. rer. nat. Ralf Degenhardt aussprechen. Ihre Erfahrung in wissenschaftlichen Arbeiten, die konstruktive Kritik, sowie die aufopferungsvolle Geduld ermöglichten es mir diese Arbeit zu verfassen.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern für die Motivation und nicht zuletzt auch meinem Mann Carsten, der viel Verständnis für den hohen Zeitaufwand bei der Datenerfassung und bei der Fertigstellung der Dissertation aufgebracht hat.