

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

**Angiographische und klinische Ergebnisse der perkutanen
Koronarintervention im Vergleich von ostialen zu distalen
Stenosen des ungeschützten linkskoronaren Hauptstammes**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Nadine Denise Goldberger geb. Burk
Bietigheim-Bissingen

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Wöhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

Tag der Promotion: 06.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Die koronare Herzerkrankung.....	1
1.2 Die linkskoronare Hauptstammstenose	1
1.3 Therapie der linkskoronaren Hauptstammstenose	3
1.3.1 Konservative Therapie	3
1.3.2 Chirurgische Therapie	3
1.3.3 Interventionelle Therapie	4
1.4 Stent-Strategien und Stent-Techniken der interventionellen Therapie	5
1.4.1 Provisional-Stent-Strategie	5
1.4.2 Zwei-Stent-Strategie	5
1.4.3 Kissing-Balloon-Technik	7
1.4.4 Vergleich der verschiedenen Stent-Techniken	8
1.5 Ergebnisse der interventionellen Therapie	9
1.6 Ostiale Hauptstammstenosen versus distale Hauptstammstenosen	12
1.7 Perkutane Koronarintervention versus aortokoronare Bypass-Operation.....	13
1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	16
2.2 Qualitative und morphologische Koronaranalyse	16
2.3 Quantitative Koronaranalyse	17
2.4 Endpunkte der Studie	21
2.5 Statistische Analyse	21
3. Ergebnisse	22

3.1 Klinische Basisdaten	22
3.2 Eigenschaften der Läsion und prozedurale Daten.....	23
3.3 Angiographische Daten	25
3.4 Klinische Endpunkte	29
3.5 Prädiktoren für das Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses	30
4. Diskussion	31
5. Zusammenfassung.....	39
6. Literaturverzeichnis	41
Danksagung.....	53
Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

AG	acute gain (akuter Lumengewinn)
atm	physikalische Atmosphäre (Druckeinheit), 1 atm \triangleq 1,0133 bar
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-Metal-Stent
BNR	binary restenosis (binäre Restenose)
CABG	coronary artery bypass graft
CD-ROM	Compact Disc-Read Only Memory
DES	Drug-Eluting-Stent
EES	Everolimus-Eluting-Stent
FU	Follow-up (klinische Nachbeobachtung)
HSS	Hauptstammstenose
IVUS	intravascular ultrasound
KHK	Koronare Herzkrankheit
LLL	late lumen loss (später Lumenverlust)
LM	left main
LMCA	left main coronary artery
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MLD	minimal lumen diameter (minimaler Lumendurchmesser)
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
OCT	optical coherence tomography
PCI	perkutane Koronarintervention
PES	Paclitaxel-Eluting-Stent
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	quantitative Koronaranalyse
RCT	randomized controlled trial
RD	reference diameter (Referenzdurchmesser)
SES	Sirolimus-Eluting-Stent
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLF	target lesion failure (Zielläsionsversagen)

TLR	target lesion revascularization (Zielläsionsrevaskularisation)
TVR	target vessel revascularization (Zielgefäßrevaskularisation)
ZES	Zotarolimus-Eluting-Stent

1. Einleitung

1.1 Die koronare Herzerkrankung

Die ischämische Herzerkrankung ist weit verbreitet und ist weltweit laut der Global Burden of Disease-Studie aus dem Jahr 2016 die Hauptursache für den Verlust an Lebensjahren.²⁸ Sie ist eine chronische Erkrankung, die in ihrer Genese multifaktoriell bedingt ist.³⁵ Klinisch präsentiert sie sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, mit stabilen Beschwerden im Sinne der Angina pectoris oder auch als stumme Ischämie.³⁵ Ursächlich hierfür ist eine Myokardischämie, welche bedingt ist durch das Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot.³⁵ Die Sauerstoffversorgung des Myokards ist von der Blutperfusion durch die Koronararterien abhängig.³⁵ Diese ist bei der koronaren Herzerkrankung durch Einengung der Herzkranzgefäße vermindert.³⁵ Die Einengung der Herzkranzgefäße beruht pathophysiologisch auf der Ausbildung atherosklerotischer Plaques in der Intima der Gefäßwand.³⁴ Die Atherosklerose ist eine chronische inflammatorische Erkrankung, bei der sowohl metabolische als auch immunologische Faktoren eine Rolle spielen.³⁴ Am Anfang steht dabei eine Interaktion von endothelialer Dysfunktion, Blutflussstörungen und einer Ablagerung von Lipoprotein.⁷⁷

1.2 Die linkskoronare Hauptstammstenose

Die linkskoronare Hauptstammstenose nimmt aufgrund des großen Anteils der linken Koronararterie an der myokardialen Blutversorgung eine entscheidende Rolle ein.³⁸ Die linke Koronararterie übernimmt durchschnittlich 64% der Durchblutung beider Ventrikel.³⁸ Der linke Ventrikel wird je nach Versorgungstyp zu 75-100% von ihr versorgt.³⁸ Dies verdeutlicht die Wichtigkeit des linkskoronaren Hauptstammes für eine normale linksventrikuläre Herzfunktion.³⁸ Die linke Koronararterie nimmt ihren Ursprung aus dem linkskoronaren Sinus der Aorta und teilt sich an ihrem distalen Ende in den Ramus interventricularis anterior und den Ramus circumflexus.⁴ Diese Aufteilung des Hauptstammes in eine Bifurkation findet sich in der Mehrheit der Fälle.⁶⁹ Wenn zusätzlich ein Ramus intermedius aus der Aufteilung der linken Koronararterie entspringt, spricht man von einer Trifurkationsstenose.⁶⁹ Einteilen lässt sich der Hauptstamm in einen ostialen, medialen und distalen Abschnitt.⁴

Eine signifikante linkskoronare Hauptstammstenose kann bei 4% aller mittels Koronarangiographie untersuchten Patienten diagnostiziert werden.⁶⁷ Zu einer Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen kommt es gewöhnlich an Gefäßstellen, an denen durch Gefäßteilung ein gestörter Blutfluss herrscht und eine geringe Schubspannung über dem Endothel vorhanden ist.⁴¹ Solche hämodynamischen Bedingungen finden sich vor allem an der Bifurkation des Hauptstammes.²⁹ Eine niedrige Schubspannung und damit einhergehend atherosklerotische Läsionen sind an den seitlichen Gefäßwänden des Hauptstammes und seinen abgehenden Seitenästen zu finden.²⁹ Dadurch, dass die Region um die Carina durch eine hohe Schubspannung gekennzeichnet ist, sind dort oft keine oder nur in späten Stadien atherosklerotischen Plaques vorhanden.²⁹ Stenosen im linkskoronaren Hauptstamm sind somit zum größten Teil Bifurkationsstenosen am distalen Ende des Hauptstammes gefolgt von ostialen Hauptstammstenosen.⁶⁷ Mediale Anteile des Hauptstammes sind nur selten stenotisch verändert.⁶⁷ In intravaskulären Ultraschalluntersuchungen reichte in der Hauptzahl der Fälle der atherosklerotische Plaque kontinuierlich vom Hauptstamm in den Ramus interventricularis anterior.⁶² In beiden Seitenästen des Hauptstammes war in 2/3 aller Fälle Plaque zu finden.⁶² Interessanterweise sind Stenosen von Hauptstämmen, die kürzer als zehn Millimeter sind, zur Hälfte rein ostial lokalisiert.⁵⁰ Wohingegen sich in längeren Hauptstämmen überwiegend distale Stenosen finden.⁵⁰ Hauptstammstenosen sind oft mit anderen Koronarläsionen vergesellschaftet, so dass in den meisten Fällen eine Mehrgefäßerkrankung besteht.²⁵

Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Bifurkationsläsion um eine Verengung einer Herzkranzarterie, die kurz vor dem Abgang eines signifikanten koronaren Seitenastes oder im Abgang dessen auftritt.⁴⁸ Unter einem signifikanten Seitenast versteht man einen Seitenast, der aufgrund seiner Bedeutung für das Myokardgewebe erhalten werden soll.⁴⁸ Die Einteilung von Bifurkationsstenosen erfolgt anhand der Medina-Klassifikation.⁵² Dabei werden den Abschnitten proximales Hauptgefäß, distales Hauptgefäß und proximaler Seitenast entweder eine 1 bei Vorhandensein einer signifikanten Stenose oder, wenn dies nicht der Fall ist, eine 0 in oben genannter Reihenfolge zugeordnet.⁵²

Des Weiteren spricht man von einer wahren Bifurkationsstenose, wenn sowohl das Hauptgefäß als auch der Seitenast betroffen sind.⁸³

1.3 Therapie der linkskoronaren Hauptstammstenose

1.3.1 Konservative Therapie

Die rein konservative Therapie einer signifikanten Hauptstammstenose erbrachte unzureichende Ergebnisse mit einer Fünf-Jahres-Mortalitätsrate von 51-57%.^{7, 47}

1.3.2 Chirurgische Therapie

Nachdem 1960 die erste Bypass-Operation (CABG) in den USA durchgeführt wurde, konnte ihre Überlegenheit hinsichtlich der Überlebensrate gegenüber der konservativen Therapie in einigen Studien belegt werden.^{8, 9, 80} Die davon mit 1492 Patienten größte Studie, die die Überlegenheit der Bypass-Operation zeigt, ist die CASS (Collaborative Coronary Surgery) -Studie.¹² Dort wurde die medikamentöse Therapie der linkskoronaren Hauptstammstenose anhand von Risikogruppen hinsichtlich des Stenosegrades und der linksventrikulären Funktion mit der aortokoronaren Bypass-Therapie verglichen.¹² Die aortokoronare Bypass-Operation war der medikamentösen Therapie in allen Risikogruppen hinsichtlich der Drei-Jahres-Überlebensrate von 91% gegenüber 69% überlegen.¹² Nach 15 Jahren stand der medikamentösen Therapie mit einer medianen Überlebenszeit von 6,2 Jahren eine Überlebenszeit von 13,1 Jahren mit chirurgischer Therapie gegenüber.⁹ Ähnliche Ergebnisse lieferte die Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease in der Subgruppe der Hauptstammstenosen.⁸⁰ Es zeigte sich eine 42-Monats-Überlebensrate von 88% bei aortokoronarer Bypass-Operation im Gegensatz zu 65% bei medikamentöser Therapie.⁸⁰ Die aortokoronare Bypass-Operation zeigte nach einer Metaanalyse, die sechs Studien mit insgesamt fast 1100 Patienten analysierte, eine Krankenhausmortalität von durchschnittlich 2,8% und einer 30-Tages-Mortalitätsrate von 3-4,2%.⁷⁸ Ein Teil der Studien lieferten Daten zur Zwei-Jahres-Mortalität mit 5-6%.⁷⁸ Da die Bypass-Operation schon Jahrzehnte eine bewährte Behandlungsmethode bei der linkskoronaren Hauptstammstenose ist, sind dementsprechend lange Nachbeobachtungsdaten verfügbar.

Langezeitnachsbeobachtungsdaten von 20 Jahren zum Erfolg der aortokoronaren Bypass-Operation lieferte die Studie Cleveland Clinic experience of CABG for patients with LM stenosis.⁷⁰ 3803 Patienten, die aufgrund einer linkskoronaren Hauptstammstenose zwischen 1971 und 1998 einen aortokoronaren Bypass erhielten, hatten eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 93,6%.⁷⁰ Nach fünf Jahren lag das Überleben bei 83%, nach 10 Jahren bei 64% und nach zwanzig Jahren bei 28%.⁷⁰ Von einer erneuten Revaskularisation konnten 98,9% nach einem Jahr, 76% nach 10 Jahren und 61% aller Patienten 20 Jahre nach der Bypass-Operation verschont bleiben.⁷⁰ Zusammenfassend liefert die aortokoronare Bypass-Operation gute Ergebnisse und stellt eine bewährte Behandlungsmethode bei linkskoronarer Hauptstammstenose dar. Alternative Revaskularisationstherapien, wie die perkutane Koronarintervention, müssen sich an den hohen Erfolgsraten der Bypass-Operation messen.⁷⁰

1.3.3 Interventionelle Therapie

Andreas Grüntzig führte 1977 die erste dokumentierte Ballondilatation einer Herzkranzarterie durch.³² 1989 wurden die ersten Daten von 33 Patienten mit ungeschützten Hauptstammstenosen, die interventionell mit einer Ballondilatation behandelt wurden, veröffentlicht.⁶¹ Die PTCA war zwar bei 94% der Patienten erfolgreich und die prozedurale Mortalität lag bei 9,1%, jedoch lag die Dreijahresüberlebensrate bei nur 36%.⁶¹ Daher wurde die Therapie der Hauptstammstenose mittels Ballondilatation zunächst wieder verlassen.⁶¹ Wie auch in anderen Koronargefäßabschnitten waren die Hauptprobleme der damaligen Ballondilatation der akute Gefäßverschluss und die hohe Restenoserate.³¹ Da die Gefäßwand des Hauptstammes im Gegensatz zu den anderen Koronargefäßen über einen höheren Anteil an elastischen Fasern verfügt, ist die Restenoserate aufgrund des elastischen Recoils bei alleiniger Ballondilatation höher als bei anderen Läsionen.⁴⁹ Durch die Entwicklung von Gefäßstützen, Verbesserung der Techniken sowie der Plättchenhemmung konnte sich die interventionelle Kardiologie rasant weiterentwickeln.³¹ Damit kam der interventionellen Therapie der Hauptstammstenosen zunächst bei inoperablen Patienten wieder größere Bedeutung zu.³¹

1.4 Stent-Strategien und Stent-Techniken der interventionellen Therapie

Ostiale und mediale Hauptstammstenosen werden mit einer Einfach-Stent-Strategie behandelt.²⁵ Bifurkationsstenosen des Hauptstammes gehören im Hinblick auf Interventionserfolg und Langzeitergebnis zu den komplexesten und anspruchsvollsten Koronarläsionen in der interventionellen Kardiologie.⁴⁴ Jede Bifurkationsstenose unterscheidet sich anatomisch in der Plaquemorphologie, im Winkel und Durchmesser sowie auch während der Intervention durch das Auftreten von Dissektion oder Plaqueshift voneinander.⁴⁶ Bei distalen Hauptstamm-bifurkationsläsionen gibt es die Möglichkeit einer Ein-Stent- oder Zwei-Stent-Strategie.⁶⁶ Die geeignete Strategie muss individuell anhand verschiedener Einflussfaktoren ausgewählt werden: Plaqueverteilungsmuster, Bifurkationswinkel, Vorhandensein einer Seitenaststenose und Seitenastdurchmesser.⁶⁶

1.4.1 Provisional-Stent-Strategie

Bei der provisional-Stent-Strategie handelt es sich am ehesten um eine Herangehensweise an eine Bifurkationsläsion.⁴⁵ Dabei erfolgt zunächst nach Drahtanlage in beiden Ästen der Bifurkation die Stentanlage in das Hauptgefäß.⁴⁴ Aufgrund der Verjüngung des Hauptgefäßes nach distal sollte mittels Proximal Optimization Technique (POT) eine Aufdehnung der Stents proximal der Carina im Hauptgefäß erfolgen.²² Dadurch kann eine optimale Anpassung der Stentstreben an die Gefäßwand erreicht werden.²² Danach kann entschieden werden, ob auch im Seitenast eine Stentimplantation erfolgen sollte und in eine Zwei-Stent-Technik übergegangen wird.⁴³ Gründe hierfür wären beispielsweise eine eingeschränkte Koronarperfusion oder ein schlechtes angiographisches Ergebnis im Seitenast, welcher bedeutend Myokardgewebe versorgt.⁴³ Die provisional-Stent-Strategie kann bei vielen Bifurkationsläsionen angewandt werden.⁴⁵

1.4.2 Zwei-Stent-Strategie

Dadurch, dass bei Hauptstamm-bifurkationsstenosen in der Regel beide Äste bedeutend für die Myokardversorgung sind, gibt es durchaus Gegebenheiten, bei denen eine geplante Zwei-Stent-Strategie erfolgen sollte.^{38, 45} Dazu gehören beispielsweise komplexe Läsionen mit Seitenastbeteiligung oder ein wahrscheinlicher Verlust des Seitenastes bei zunächst Ein-Stent-Technik.⁴⁵

Die Auswahl der geeigneten Zwei-Stent-Strategie kann anhand anatomischer Verhältnisse, wie des Bifurkationswinkels, erfolgen.⁴³

1.4.2.1 T-Stent-Technik

Die T-Stent-Technik kann am Besten bei einem Bifurkationswinkel von 90° verwendet werden.²⁵ Diese Konfiguration findet sich häufig bei distalen Hauptstamm-bifurkationsläsionen.²⁵ Die erste Stentimplantation erfolgt im Seitenast mit Abdeckung des Ostiums, aber ohne, dass dabei der Stent zu weit in das Hauptgefäß hineinreicht.²⁵ Daraufhin wird ein zweiter Stent in das Hauptgefäß implantiert.²⁵ Es besteht die Gefahr, dass ein stentfreier Spalt zwischen Hauptgefäß und Seitenast entsteht oder der Seitenaststent zu weit in das Hauptgefäß hineinragt.²⁵

1.4.2.2 T-and-Protrusion-Stent-Technik / reverse-T-Stent-Technik

Hierbei handelt es sich um eine Abwandlung der T-Stent-Technik.²⁵ Es wird zunächst der Hauptast gestentet.²⁵ Danach erfolgt die Stentimplantation in den Seitenast.²⁵ Dann wird ein Stent ostial in den Seitenast eingebracht, sodass er 1-2 mm in den Hauptaststent hineinreicht und mit hohem Druck entfaltet.²⁵

1.4.2.3 Crush-Technik

Wenn der Durchmesser des Hauptgefäßes größer ist als der Gefäßdurchmesser des Seitenastes und der Bifurkationswinkel kleiner 60° ist, kann die Crush-Technik eingesetzt werden.²⁵ Nach der Drahtsondierung beider Äste wird der erste Stent in den Seitenast eingebracht, aber noch nicht expandiert.¹⁹ Der zweite Stent wird dann im Hauptgefäß platziert, sodass er die Bifurkationsregion abdeckt.¹⁹ Der Seitenaststent wird nun ca. 4-5 mm in den Hauptast zurückgezogen.¹⁹ Bei korrekter Positionierung kann nun zunächst der Stent im Seitenast entfaltet werden.¹⁹ Danach wird der Hauptaststent aufgedehnt.¹⁹ Dabei werden die Stentstreben des Seitenaststents, die in den Hauptast ragen, an die Wand gedrückt.¹⁹ Eine Weiterentwicklung dieser Technik ist die Double-Kissing-Crush-Technik.¹³

1.4.2.4 Culotte-Technik

Die Culotte-Technik findet Verwendung, wenn eine ostiale Seitenaststenose bei ähnlichen Seitenastdurchmessern oder ein Bifurkationswinkel, der kleiner als 60° ist, besteht.²⁵ Zunächst erfolgt auch eine Drahtanlage in beide Seitenäste.¹⁶ Der erste Stent wird in das Hauptgefäß eingesetzt.¹⁶ Mit einem weiteren Draht wird nun der Seitenast durch die Stentstreben des ersten Stents sondiert.¹⁶ Gegebenenfalls werden dafür die Stentstreben mittels Ballondilatation aufgedehnt.¹⁶ Durch die Stentstreben des ersten Stents hindurch wird dann der zweite Stent implantiert.¹⁶ Dabei wird der zweite Stent in den Seitenast so positioniert, dass eine Überlappung beider Stents im proximalen Hauptgefäß entsteht.¹⁶ Dadurch ist eine gute Abdeckung des Seitenastostiums gewährleistet.¹⁶ Eine Schwierigkeit ist hierbei durch die Stentstreben hindurch wieder Zugang zu beiden Seitenästen zu erhalten.¹⁶

1.4.2.5 Simultaneous-Kissing- und V-Stent-Technik

Diese Stent-Technik ist ideal bei Medina 0-1-1 Läsionen oder großem Hauptstammdurchmesser.²⁵ Die Stents werden hierbei gleichzeitig oder nacheinander in den Seitenästen mit der Ausbildung einer kurzen Neo-Carina durch die Stentstreben im Hauptstamm implantiert.²⁵

1.4.3 Kissing-Balloon-Technik

Bei einer Kissing-Balloon-Dilatation handelt es sich um eine Dilatationstechnik, bei der zwei Ballons in den jeweiligen Seitenästen expandiert werden und sich im Hauptgefäß berühren.⁴³ Wurde eine Ein-Stent-Strategie angewandt, muss routinemäßig keine Kissing-Balloon-Nachdilatation erfolgen, wobei dies bei Hauptstammläsionen generell empfohlen wird.⁴³ Zeigt der Seitenast nach der Stentimplantation im Hauptast allerdings eine signifikante ostiale Stenose oder eine Flusslimitation, sollte mittels Kissing-Balloon-Technik nachdilatiert werden.⁴³ Bei Zwei-Stent-Techniken ist eine Kissing-Balloon-Nachdilatation unabdingbar.⁴⁴ Um eine vollständige Stentexpansion zu erhalten, sollte zuerst die Inflation des Ballons im Seitenast und dann im Hauptast erfolgen.⁴⁴

1.4.4 Vergleich der verschiedenen Stent-Techniken

Im Vergleich der verschiedenen Stent-Techniken bei Bifurkationsstenosen, vor allem im Hinblick auf eine Ein- oder Zwei-Stent-Strategie konnte in der Nordic Bifurcation-Studie (NORDIC I) und der British Bifurcation Coronary-Studie (BBC) eine niedrigere Rate an unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE= major adverse cardiac events) nach neun Monaten bei Ein-Stent-Technik gezeigt werden.^{2, 36, 73} In einer Analyse beider Studien ergab sich nach fünf Jahren eine höhere Rate an Mortalität jeglicher Ursache bei Anwendung einer Zwei-Stent-Strategie.³ Jedoch handelte es sich bei diesen Studien nicht allein um Hauptstamm-bifurkationsstenosen. In einer Metaanalyse von sieben Beobachtungsstudien mit insgesamt 2328 Patienten ergab im Vergleich von Ein-Stent-Strategien und Zwei-Stent-Strategien bei Hauptstammstenose eine Überlegenheit der Ein-Stent-Strategie hinsichtlich MACE von 20,4% zu 32,8% ($p < 0,001$).⁴⁰ Die Rate an erneuter Zielläsionsrevaskularisation (TLR) für Ein-Stent-Technik betrug 10,1% im Gegensatz zu 24,3% für Zwei-Stent-Technik ($p < 0,001$).⁴⁰ Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Studien war 32 Monate.⁴⁰ Jedoch lieferte eine Zehn-Jahres-Analyse von multizentrischen Beobachtungsstudien mittels Propensity-Matching kein signifikant unterschiedliches Ergebnis von provisional-Strategie und Zwei-Stent-Technik.³² Weder die Rate an MACE (60% vs. 66%, $p > 0,05$) noch an TLR (25% vs. 28%, $p > 0,05$) waren signifikant unterschiedlich.³² Daten aus randomisierten prospektiven Studien zur Stent-Technik bei Hauptstammstenosen gibt es nur wenige. Die DK-Crush-III (Double-Kiss-Crush)-Studie randomisierte 419 Patienten zur Double-Kissing-Balloon und Crush-Technik oder Culotte-Technik.¹³ Bei der DK-Crush-Technik handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Crush-Technik.¹³ Dabei erfolgt zunächst die Implantation eines Stents in den Seitenast.¹³ Dessen Stentstreben, die etwas in den Hauptast hineinragen, werden analog zur Crush-Technik mittels Balloon an die Gefäßwand des Hauptastes gedrückt.¹³ Danach wird die erste Kissing-Balloon-Dilatation durchgeführt.¹³ Die zweite Kissing-Balloon-Dilatation erfolgt nach Platzierung des Hauptaststents.¹³ Nach einem Jahr ergab sich in der DK-Crush-III-Studie eine signifikant höhere Rate an MACE in der Culotte-Gruppe (16,3% vs. 6,3% $p = 0,001$).¹³ Dies war hauptsächlich auf eine höhere Rate an Zielgefäßrevaskularisation (TVR) in der Culotte-Gruppe zurückzuführen (11% vs. 4,3%, $p = 0,016$).¹³

Auch nach drei Jahren bestätigte sich das schlechtere Abschneiden der Culotte-Gruppe (MACE 23,7% vs. 8,2%; $p < 0,001$).¹⁴ Die provisional-Stent-Strategie wurde in der DK-CRUSH-V-Studie mit der Double-Kiss-Crush-Technik bei komplexen Hauptstamm-bifurkationsläsionen verglichen.¹⁵ Dabei zeigte sich nach Randomisierung von 482 Patienten, dass der Endpunkt der Studie Target Lesion Failure (kardialer Tod, Zielgefäßassoziierter Myokardinfarkt und klinisch begründete Zielläsionsrevaskularisation) nach einem Jahr mit 5% signifikant weniger häufig in der Crush-Technik-Gruppe auftrat als in der provisional-Stenting-Gruppe mit 10,7% ($p = 0,02$).¹⁵ Statistisch signifikant war hierbei auch der Unterschied bei zielgefäßassozierten Myokardinfarkten (provisional-Technik 2,9% vs. Crush-Technik 0,4%; $p = 0,03$).¹⁵ Somit scheint die DK-Crush-Technik bei komplexen Hauptstammläsionen im direkten Vergleich zur provisional-Stent-Strategie die überlegene Technik zu sein.¹⁵ Nichtsdestotrotz führen die Autoren auf, dass bei einfachen Hauptstamm-bifurkationsläsionen die provisional-Strategie dennoch die Technik der Wahl ist.¹⁵

Die aktuell geplante European Bifurcation Club Left Main-Studie vergleicht Ein- und Zwei-Stent-Technik bei Hauptstamm-bifurkationsstenosen mit der Hypothese, dass diese von einer Ein-Stent-Strategie im Vergleich zu einer Zwei-Stent-Strategie profitieren.¹⁸ Die Ergebnisse der Studie werden weitere wichtige Informationen liefern.¹⁸

1.5 Ergebnisse der interventionellen Therapie

Im ULTIMA (The Unprotected Left Main Trunk Intervention Multi-Center Assessment) -Register wurden Daten von 279 Patienten, die eine perkutane Koronarintervention mit Bare-Metal-Stentimplantation bei linkskoronarer Hauptstammstenose erhielten, ausgewertet.⁸¹ 46% dieser Patienten waren inoperabel oder hatten ein hohes Operationsrisiko.⁸¹ Die Ein-Jahres-Mortalität für alle Patienten betrug 24,2% und war rein kardial 20,2%.⁸¹ Einen Myokardinfarkt erlitten innerhalb eines Jahres 9,8% und 9,4% der Patienten erhielten eine CABG.⁸¹ 24,2% der Patienten mussten sich einer erneuten perkutanen Koronarintervention unterziehen.⁸¹ Studien, die Patientengruppen mit einem niedrigen Operationsrisiko und normaler linksventrikulärer Funktion untersuchten, zeigten niedrigere kardiale Mortalitätsraten von 2,3%-2,5% in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten.^{65, 72}

Erneute Revaskularisationen mittels CABG oder PCI waren allerdings in 16-21% nötig.^{65, 72} In Drei-Jahres Daten zeigte sich eine kardiale Mortalität von 11,9%, darunter 21,4% versus 4,2% für Patienten mit einem hohen versus niedrigen operativen Risiko.⁷⁷ 23,9% der Patienten mussten erneut revaskularisiert werden.⁷⁹

Mit Aufkommen der Drug-Eluting-Stents konnte sich die interventionelle Behandlung der ungeschützten Hauptstammstenose wesentlich weiterentwickeln.³¹ In der Metaanalyse von Biondi-Zocchai et al. wurden 16 Studien mit insgesamt 1278 Patienten, die eine Drug-Eluting-Stent-Therapie bei einer ungeschützten Hauptstammstenose erhielten, hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) untersucht.⁶ Die MACE-Rate betrug in einer medianen Nachbeobachtungszeit von zehn Monaten 16,5%.⁶ Davon verstarben 5,5% der Patienten und die Zielgefäßrevaskularisationsrate (TVR) betrug 6,5%.⁶ Wie auch bei anderen Koronarläsionen konnte für die Hauptstammstenose in der Subgruppenanalyse einiger Studien dieser Metaanalyse im Vergleich von DES (206 Patienten) zu BMS (190 Patienten) eine Überlegenheit der DES-Gruppe in Bezug auf MACE ($p=0,004$), wie auch in Hinblick auf TVR ($p=0,04$) gezeigt werden.⁶ Auch in einer Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bestätigte sich die Überlegenheit der DES-Implantation gegenüber der BMS-Implantation hinsichtlich geringerer MACE-Raten von 19,4% vs. 31,8% ($p=0,022$).⁸⁶ Im FRIEND (French multicentre registry for stenting of unprotected LMCA stenosis) -Register wurden prospektiv 151 Patienten eingeschlossen, welche mit einer Paclitaxel-Eluting-Stenttherapie versorgt wurden.¹⁰ 2% der Patienten verstarben bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer akuten Stentthrombose.¹⁰ In der mittleren Langzeit-Nachbeobachtung (3,1 Jahre) erlitten 19% ein MACE, wovon 3,3% auf kardiale Tode, 5,3% auf Myokardinfarkte, 2% auf TLR und 2,7% auf TVR zurückzuführen waren¹⁰. Die ISAR-LEFT-MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions) -Studie konnte den Paclitaxel-Stent mit dem Sirolimus-Stent vergleichen, indem 607 Patienten zu einem der beiden Stents randomisiert wurden.⁵³ Nach zwei Jahren ergab sich eine Rate aus Tod, Myokardinfarkt und TLR von 21,3% in der Paclitaxel- und von 20,6% in der Sirolimus-Gruppe ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,96$).⁵³

Ebenso zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von Stentthrombosen innerhalb eines Jahres (PES 0,3% vs. SES 0,7%, $p=0,57$).⁵³ Es erfolgte in dieser Studie ebenfalls eine angiographische Analyse mit einer vergleichbaren binären Restenoserate in beiden Gruppen: PES 16% vs. SES 19,4%, ($p=0,30$).⁵³ Drug-Eluting-Stents der neueren Generation (Everolimus, Zotarolimus, Biolimus) zeigten in Daten des NEST (New-Generation Drug-Eluting Stent Experience in the Percutaneous Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Disease) - Registers von 154 Patienten eine MACE-Rate innerhalb von zwei Jahren von 18,8%.⁵ 1,3% der Patienten verstarben aufgrund kardialer Ursachen, es gab keinen Myokardinfarkt sowie keine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose.⁵ Eine erneute Zielgefäßrevaskularisation (TVR) benötigten 12,3% der Patienten, eine Zielläsionsrevaskularisation (TLR) 4,5% der Patienten.⁵ Die ISAR-LEFT-MAIN 2 Studie randomisierte 324 Hauptstammstenosen zur Zotarolimus-Eluting-Stentimplantation und 326 zur Everolimus-Eluting-Stentimplantation.⁵⁴ Nach einem Jahr konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt oder TLR festgestellt werden (ZES 17,5% vs EES 14,3% $p=0,25$).⁵⁴ Stentthrombosen ereigneten sich ebenfalls in einer vergleichbaren Häufigkeit (ZES 0,9% vs. EES 0,6% $p>0,99$).⁵⁴ Die angiographische Analyse zeigte in 21,5% der ZES-Gruppe und in 16,5% der EES-Gruppe eine binäre Restenose ($p=0,24$).⁵⁴ Prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich von Drug-Eluting-Stents neuerer und früherer Generationen bei Hauptstammstenosen fehlen. Im Vergleich von Registerdaten von Paclitaxel- und Everolimus-Eluting-Stentimplantation bei Hauptstammstenose zeigte sich der Everolimus-Stent dem Paclitaxel-Stent hinsichtlich dem Endpunkt der Studie Target Lesion Failure (kardialer Tod, Zielgefäß-assoziiertes Myokardinfarkt, Zielläsionsrevaskularisation) mit 7,6% zu 16,3% überlegen ($p=0,01$).⁵⁶ Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Patientenzahl, Geschlecht, Alter, Diabetes, NSTEMI und linksventrikulärer Funktion.⁵⁶ In den Drei-Jahres-Daten einer gepoolten Analyse der ISAR-LEFT MAIN und ISAR-LEFT MAIN 2 Studie ergaben sich vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE= major adverse cardiac and cerebrovascular events) und Stentthrombosen bei Drug-Eluting-Stents der frühen und neueren Generation.¹¹

Von 1257 Patienten wurden 650 mit einem Drug-Eluting-Stent der neueren Generation behandelt und es erlitten 28,2% ein MACCE innerhalb von 3 Jahren.¹¹ In der Gruppe der früheren Generation mit 607 Patienten lag die MACCE-Rate bei 27,5% ($p=0,86$).¹¹ Allerdings zeigte sich eine niedrigere MACCE-Rate innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention bei der neueren Stent-Generation mit 2,7% im Vergleich zu 5,3% der früheren Generation ($p=0,01$).¹¹ Dies war hauptsächlich auf eine niedrigere Myokardinfarktrate nach 30 Tagen bei Stents der neueren Generation (Zotarolimus, Everolimus) zurückzuführen.¹¹ Definitive und wahrscheinliche Stentthrombosen traten bei 0,8% der neueren Generation und 1,6% der früheren Generation auf ($p=0,25$).¹¹

1.6 Ostiale Hauptstammstenosen versus distale Hauptstammstenosen

Die perkutane Koronarintervention erreicht in der Behandlung von isolierten ostialen und medialen Hauptstammstenosen sehr gute Ergebnisse und ist daher eine sichere und effektive Behandlungsmethode.^{17, 59}

Chieffo et al. untersuchten mittels multizentrischer Registerdaten die Langzeitergebnisse bei 147 Patienten mit nicht-Bifurkationsläsionen im linkskoronaren Hauptstamm.¹⁷ Die MACE-Rate lag in der Nachbeobachtung nach zwei Jahren (median 886 Tage) bei 7,4%, davon 2,7% kardiale Tode und 0,7% Zielläsionsrevaskularisationen.¹⁷ Im Vergleich der DES der früheren und neueren Generation bestätigten sich die guten Ergebnisse der PCI bei ostialen Hauptstammstenosen mit geringen Raten an MACE ($p=0,549$) in beiden Gruppen.⁵⁹ Nach zwei Jahren ergaben sich ebenfalls in beiden Gruppen nicht signifikant verschiedene niedrige Raten an Zielläsionsrevaskularisation für Stents der ersten Generation mit 0,9% und der neuen Generation mit 2,7% ($p= 0,339$).⁵⁹ Im Vergleich von ostialen/medialen zu distalen Hauptstammstenosen zeigten erstere die besseren Ergebnisse.⁴⁰ Palmerini et al. verglichen die Ergebnisse von 1111 ostialen und distalen Hauptstammstenosen miteinander und kamen zu dem Schluss, dass innerhalb von zwei Jahren Bifurkationsstenosen ein schlechteres Ergebnis als ostiale Stenosen aufweisen.⁶³ Das Überleben frei von unerwünschten kardialen Ereignissen war mit 80% in der ostialen Gruppe signifikant höher als mit 72% bei distalen Stenosen ($p=0,03$).⁶³

Interessanterweise hatten Patienten mit distalen Hauptstammstenosen, die mit einer Zwei-Stent-Technik therapiert werden mussten, signifikant schlechtere Überlebensraten frei von MACE (67%) als die Gruppe mit Ein-Stent-Strategie (75%, $p=0,02$).⁶³ Im Gesamten waren die Unterschiede bezüglich unerwünschter kardialer Ereignisse auf Unterschiede in der Anzahl der Zielläsionsrevaskularisationen (TLR) zurückzuführen⁶³.

Die MACE-Rate im DELTA (Drug Eluting Stent for Left Main Coronary Artery Disease) -Register zeigte sich bei distalen Bifurkationsstenosen ebenfalls signifikant höher als bei ostialen Stenosen.⁵⁸ Sie liefert mit einer medianen Nachbeobachtung von 1250 Tagen gute Langzeitdaten.⁵⁸ Die unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE) betragen distal 28,5% im Vergleich zu 19,1% bei ostialen Stenosen des Hauptstammes ($p<0,001$).⁵⁸ Die größten Unterschiede machten sich hinsichtlich der Häufigkeit der Zielläsionsrevaskularisation distal mit 12,6% und ostial mit 6% bemerkbar ($p<0,001$).⁵⁸

1.7 Perkutane Koronarintervention versus aortokoronare Bypass-Operation

Letztendlich muss sich die perkutane Koronarintervention bei Hauptstammstenosen mit den Ergebnissen der aortokoronaren Bypass-Operation messen, um die bestmögliche Therapie für den jeweiligen Patienten zu finden. In der SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) -Studie wurden 1800 KHK-Patienten mit Drei-Gefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose einer PCI mit einem Paclitaxel-Eluting-Stent oder einer CABG Behandlung zugeführt.⁵⁵ Dafür wurde eigens der Syntax-Score entwickelt, um die Komplexität der Koronarerkrankung anhand ausgewählter Kriterien in niedrig (0-22), mittel (23-32) und hoch (>32) einordnen zu können.⁷¹ In der Untergruppe der SYNTAX-Studie von 705 Patienten mit Hauptstammstenose trat ein MACCE (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation) nach fünf Jahren in 36,9% bei PCI und in 31% bei CABG auf ($p=0,12$).⁵⁵ Erneut revaskularisiert werden mussten signifikant mehr Patienten in der PCI-Gruppe als in der CABG-Gruppe (26,7% vs. 15,5%, $p<0,01$).⁵⁵ Beim Endpunkt Schlaganfall jedoch war die PCI der CABG signifikant überlegen (PCI 1,5% vs CABG 4,3%, $p=0,03$).⁵⁵ Bei Patienten mit niedrigem und mittlerem (0-32) SYNTAX-Score zeigten sich keine Unterschiede in MACCE (PCI 31,3% vs. CABG 32,1%, $p=0,74$).⁵⁵

Patienten mit hohem (>32) SYNTAX-Score hingegen zeigten eine signifikant höhere MACCE-Rate in fünf Jahren bei PCI mit 46,5% als bei CABG mit 29,7% ($p=0,003$).⁵⁵ Jedoch gab es nach Veröffentlichung der Syntax-Studie zahlreiche Weiterentwicklungen. Neue Stents, die dem Taxus (Paclitaxel) Stent in der Syntax-Studie weitaus überlegen sind und auch neue Techniken, sowohl auf chirurgischer als auch interventioneller Seite, konnten Verbesserungen ermöglichen.³¹

Zwei aktuelle Studien, die sich mit der Thematik PCI versus CABG bei Hauptstammstenose auseinandersetzen sind die NOBLE- und EXCEL-Studie.^{51,76} Bei beiden handelt es sich um große randomisierte kontrollierte Studien.^{51,76} In der NOBLE (Nordic-Baltic-British left main revascularization) -Studie wurden 1201 Patienten den Behandlungsarmen PCI oder CABG zugeteilt.⁵¹ Nach fünf Jahren war der primäre Endpunkt im Sinne der MACCE- (Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation) Rate in der CABG-Gruppe signifikant niedriger als in der PCI-Gruppe (19% vs. 29%, $p=0,0066$).⁵¹ Erneut revaskularisiert werden mussten mit DES behandelte Patienten zu 16% und CABG Patienten zu 10% ($p=0,032$).⁵¹ Im Rahmen der EXCEL (Evaluation of Xience versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularisation) -Studie randomisierte man 1905 Patienten mit einem Syntax-Score von 32 oder kleiner einer Behandlung mit PCI oder CABG.⁷⁶ Die primären Endpunkte Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt nach drei Jahren ereignete sich zu 15,4% in der PCI Gruppe und zu 14,7% in der CABG Gruppe (p für noninferiority=0,02).⁷⁶ Damit zeigte sich die PCI der CABG nicht unterlegen.⁷⁶ Hinsichtlich der sekundären Endpunkte (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Revaskularisation) nach drei Jahren war die PCI der CABG auch nicht unterlegen (23,1% vs. 19,1% p für noninferiority=0,01).⁷⁶ Einer erneuten Revaskularisationstherapie aufgrund von Ischämie mussten sich mehr Patienten nach PCI unterziehen als nach CABG (12,6% vs. 7,5%, $p < 0,001$).⁷⁶ Definitive Stentthrombosen zeigten sich bei nur 0,7% der Patienten, im Gegensatz zum Verschluss eines Bypasses bei 5,4% ($p < 0,001$).⁷⁶

1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die perkutane Koronarintervention bei Hauptstammstenose hat sich in den letzten Jahren als diskutabile Alternative zur aortokoronaren Bypass-Operation bei linkskoronarer Hauptstammstenose etabliert. Daher untersucht diese Arbeit die angiographischen und klinischen Ergebnisse der perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose. Vorab wurde zwischen ostialen und distalen Hauptstammstenosen unterschieden. Bei diesen beiden Patientengruppen wurde das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen, sowie das Auftreten von Stentthrombosen innerhalb von zwölf Monaten untersucht. Zusätzlich erfolgte bei beiden Gruppen eine quantitative koronarangiographische Analyse.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In dieser unizentrischen, retrospektiven Studie wurden Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 1.1.2010 bis zum 31.12.2014 im Universitätsklinikum Ulm eine ungeschützte Hauptstammintervention erhielten. Ausschlusskriterien waren eine bereits erfolgte aortokoronare Bypass-Operation, fehlendes adäquates digitales Bildmaterial sowie ein erfolgloser Interventionsversuch, wie z.B. im kardiogenen Schock mit letalem Ausgang. Zur Datenerhebung herangezogen wurden sämtliche digitalen Dokumente im SAP- (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung) System. Erhoben wurden Stammdaten der Patienten, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sowie die kardiovaskuläre Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, familiäre kardiale Belastung und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Begleiterkrankungen, wie Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, cerebrovaskuläre Ereignisse und Carotisstenose wurden ebenfalls erfasst. Ebenso wurde der Aufnahmezustand mit akutem Koronarsyndrom oder mit stabilen pectanginösen Beschwerden erhoben. Anhand von erfassten Daten konnte der EuroSCORE II errechnet werden. Die klinische Nachbeobachtung wurde im Zeitraum von zwölf Monaten nach Intervention dokumentiert. Angiographisch wurde im Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach Hauptstammintervention nachkontrolliert. Ein positives Votum der Ethikkommission Ulm liegt vor (Ethikantrag 192/17).

2.2 Qualitative und morphologische Koronaranalyse

Die Hauptstammstenose der Patienten wurde in ostiale und distale Läsionen klassifiziert. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer ostialen und distalen Stenose wurde der Patient der Gruppe mit distalen Stenosen zugeordnet. Distale Bifurkationsstenosen wurden anhand der Medina-Klassifikation eingeteilt. Jede Koronarläsion wurde auf das Vorliegen von Kalk, Thromben und Dissektion untersucht sowie eine Einteilung der Koronarperfusion anhand der TIMI-Klassifikation erstellt. Erhoben wurde außerdem die Stent-Technik (Ein-Stent-Technik, Crush-Technik, Culotte-Technik, provisional-Technik, T-Stent-Technik, V-Stent-Technik) und ob eine Kissing-Balloon-Dilatation erfolgte.

Anhand aller vorhandenen Stenosen im Koronarsystem vor der Hauptstammintervention wurde der Syntax-Score berechnet.

2.3 Quantitative Koronaranalyse

Die quantitative Koronaranalyse von einzelnen Koronargefäßen stellt eine bewährte Methode in der klinischen Forschung dar. Allerdings wird die Methode der Ein-Gefäßanalyse der quantitativen Koronaranalyse von Bifurkationsläsionen nicht gerecht.⁴² Die Verzweigungsverhältnisse an Gefäßbifurkationen folgen dem Prinzip des geringstmöglichen Energieverlustes des Blutflusses.⁵⁷ Das Gesetz von Murray setzt nach diesem Prinzip den Durchmesser des Hauptgefäßes mit den Durchmessern seiner abgehenden Äste miteinander in Beziehung: $D(\text{Hauptast})^3 = D(\text{Seitenast1})^3 + D(\text{Seitenast2})^3$ ⁵⁷. Finet et al. konnten dieses Prinzip bestätigen und eine Vereinfachung der mathematischen Verhältnisse von Hauptastdurchmesser zu Seitenastdurchmesser beschreiben: $D(\text{Hauptast}) = 0.678 \times (D(\text{Seitenast1}) + D(\text{Seitenast2}))$.²⁶ Damit lässt sich ein unbekannter Koronardurchmesser errechnen, wenn zwei Durchmesser bekannt sind.²⁶ Diese anatomischen Gegebenheiten stellen die größte Schwierigkeit für die quantitative Analyse von Bifurkationsläsionen dar.⁴² Durch die Verkleinerung des Gefäßdurchmessers nach der Bifurkation kommt es mit der Methode der Ein-Gefäßanalyse zu einer falschen Bestimmung des Referenzdurchmessers.⁴² Es konnte gezeigt werden, dass der Referenzdurchmesser im proximalen Hauptgefäß zu klein und im distalen Hauptgefäß zu groß angenommen wird.^{37, 42} Dadurch ergibt sich folglich auch eine falsche Berechnung der Diameterstenose aus dem Referenzdurchmesser und dem kleinsten Gefäßdurchmesser.^{37, 42} Die Diameterstenose wird proximal somit unterschätzt und distal überschätzt.^{37, 42} Problematisch ist auch die Entstehung von Pseudostenosen, dadurch, dass der minimale Lumendurchmesser im Seitenastostium platziert wird.³³ Des Weiteren macht die Ein-Gefäßanalyse durch das Bifurkationszentrum hindurch eine manuelle Korrektur nötig.³³ Um eine adäquate Koronaranalyse von Bifurkationsläsionen zu gewährleisten, wurden spezielle Methoden entwickelt.⁶⁸ Ramcharitar et al. beschrieben eine neue Methode zur Vermessung von Bifurkationsläsionen.⁶⁸

Girasis et al. konnten in vitro im Plexiglasmodell zeigen, dass sowohl das 11-Segment-Model als auch das 6-Segment-Model in der entwickelten Bifurkationssoftware CAAS (Cardiovascular Angiography Analysis System) von Pie Medical Imaging für die quantitative Koronaranalyse von Bifurkationsläsionen geeignet ist.³⁰ Während die quantitative Koronaranalyse von einzelnen Koronargefäßen mittels zweier orthogonaler Projektionsebenen durchgeführt wird, besteht die Schwierigkeit der Darstellung einer Bifurkationsläsion zur quantitativen Analyse in Gefäßüberlappungen von Haupt- und Seitästen oder einer starken Verkürzung der Gefäßstruktur.⁴² Daher wird zur quantitativen Koronaranalyse einer Bifurkationsläsion eine einzelne Projektionsebene mit der besten Darstellung von Haupt- und Seitast ausgewählt.⁴² Die quantitative Koronaranalyse in dieser Arbeit erfolgte mittels der 11-Segment-Analyse von CAAS (Cardiovascular Angiography Analysis System) 11.7 (Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands). Die Durchleuchtungssequenzen der Intervention wurden entweder auf CD-Rom gebrannt oder waren bereits als CD-Rom vorhanden. Die geeigneten Projektionsebenen konnten mit Rubo Dicom-Viewer 2.0® (Rubo Medical Imaging, Aerdenhout, Niederlande) ausgewählt und als Einzelbild festgehalten werden. Die Auswahl der Einzelbilder zur quantitativen Koronaranalyse erfolgte nach bestimmten Kriterien, wie die enddiastolische möglichst immobile Phase, der Ebene mit der geringsten Verkürzung des Gefäßes und dem geringsten Durchmesser der Läsion. Bei Bifurkationsstenosen wurde eine Projektionsebene mit dem größten Bifurkationswinkel bestimmt. Sollte eine Ein-Gefäßanalyse erfolgen, wurden zwei senkrecht zueinander stehende Projektionen ausgewählt. Gleichzeitig wurde als Referenz für die Vermessungen der in der jeweiligen Ebene mit Kontrastmittel gefüllte Führungskatheter herangezogen. Nach Kalibrierung des Katheters konnten die zu vermessenden Gefäßabschnitte markiert werden, welche sich aus dem gestenteten Segment und einem 5 mm langen Referenzbereich proximal und distal der Läsion zusammensetzen. Auf Basis dessen erfolgten eine Erkennung der Gefäßkonturen und die Berechnung der unten aufgeführten angiographischen Messwerte durch die Software. Bei Fehlerkennung waren manuelle Korrekturen möglich. Vermessen wurden Aufnahmen vor sowie nach Intervention und die angiographische Nachsorge.

Im Folgenden sind die koronarangiographischen Messwerte aufgeführt:

- Minimaler Lumendurchmesser (MLD) in mm
- Referenzdurchmesser (RD) in mm
- relative Diameterstenose (DS) in %: $(1-MLD/RD) \times 100$
- Akuter Lumengewinn (AG: acute gain) in mm:
MLD postinterventionell – MLD präinterventionell
- Später Lumenverlust (LLL: late lumen loss) in mm:
MLD postinterventionell – MLD Follow-up
- binäre Restenose (BNR: binary restenosis):
relative Diameterstenose > 50% im Follow-up

Bei ostialen Hauptstammstenosen wurden folgende Messbereiche vermessen:

- Gesamtes Segment: In-Stent-Segment + distales Segment
- In-Stent-Segment: gestentetes Segment
- Distales Segment: 5 mm langer Referenzbereich distal des gestenteten Segmentes

Bei distalen Hauptstammstenosen wurden folgende Messbereiche vermessen:

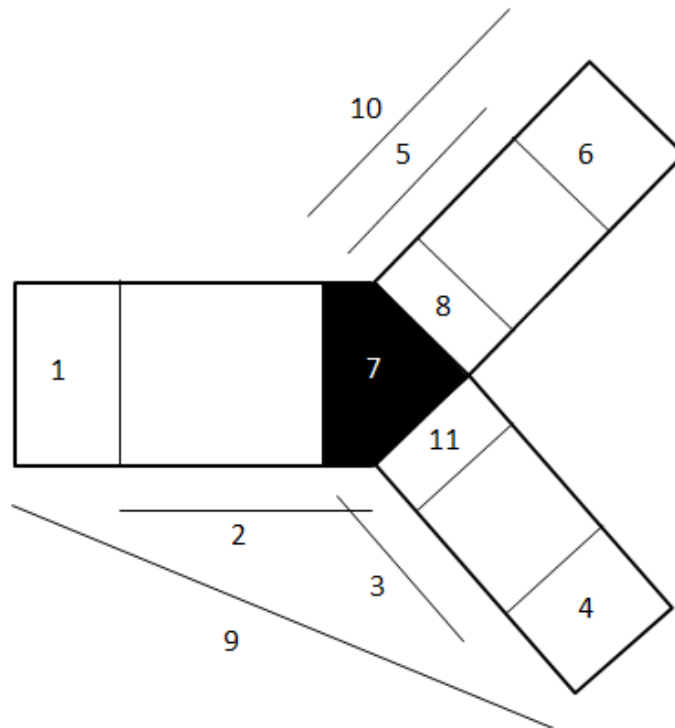


Abb. 1: 11-Segment-Modell zur quantitativen Koronaranalyse

- 1: proximaler Referenzbereich im Hauptstamm (5mm)
- 2: gestentetes Segment im Hauptstamm
- 3: gestentetes Segment im Hauptseitenast
- 4: distaler Referenzbereich im Hauptseitenast (5mm)
- 5: gestentetes Segment im Seitenast
- 6: distaler Referenzbereich im Seitenast (5mm)
- 7: Polygon
- 8: Ostium des Seitenastes (3mm)
- 9: gestentetes Segment des gesamten Hauptastes mit proximalem und distalem Referenzbereich
- 10: gestentetes Segment des Seitenastes mit distalem Referenzbereich
- 11: Ostium des Hauptseitenastes (3mm)

2.4 Endpunkte der Studie

Als Endpunkte dieser Arbeit wurde das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE = Major Adverse Cardiovascular Events) innerhalb eines definierten Zeitraumes von zwölf Monaten erfasst. Die unerwünschten kardialen Ereignisse setzten sich aus folgenden Punkten zusammen:

- kardialer Tod
- erneuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) zielgefäßassoziiert
- operative oder interventionelle Revaskularisation der Zielläsion

Ebenso wurden Stentthromboseereignisse nach den Kriterien des Academic Research Consortium erhoben.²⁰ Demnach wird die Stentthrombose innerhalb eines Jahres nach Intervention in eine akute (innerhalb 24h nach Stentimplantation), subakute (1-30 Tage nach Stentimplantation) und eine späte (31 Tage bis 1 Jahr) eingeteilt.²⁰

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse dieser Arbeit erfolgte mit Statistica Version 7.1 (Stat Soft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) und medcalc Software 17.9.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Für stetige Parameter wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung errechnet. Als Testverfahren wurde für nichtparametrische Parameter der U-Test und für parametrische Parameter der t-Test angewendet. Die Angabe von diskreten Parametern erfolgt in Summe und als Prozentangabe (%). Der Vergleich erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Für die Berechnung der Endpunkte dieser Arbeit nach zwölf Monaten wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet und mit dem log-rank-Test verglichen. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde für einen p-Wert $< 0,05$ definiert. Außerdem erfolgte eine multivariate Analyse mittels Cox-Regression (full-model) für wahrscheinlich einflussreiche Variablen ($p < 0,2$).

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Basisdaten

In dieser Arbeit wurden 176 Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose eingeschlossen. Diese setzten sich aus 142 distalen Stenosen und 34 ostialen Stenosen zusammen. Die klinischen Basisdaten beider Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen ist männlichen Geschlechts. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, wie auch bezüglich Niereninsuffizienz und BMI (Body-Mass-Index) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen. Durchschnittlich waren 2,8 Gefäße der Patienten erkrankt. Während die Gruppe mit distaler Hauptstammstenose mit $28,5 \pm 7$ einen statistisch signifikant höheren Wert als die Gruppe ostialer Läsionen mit $23,7 \pm 8$ im Syntax-Score erreichte, unterschied sich der EuroScore II nicht statistisch signifikant. Die klinische Präsentation mit stabiler oder instabiler Angina pectoris war in beiden Kollektiven ebenso vergleichbar.

Tabelle 1: Klinische Basisdaten der Patientengruppen mit ostialer Hauptstammstenose und distaler Hauptstammstenosen

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl der Patienten mit Prozentangabe (%), HSS: Hauptstammstenose; (Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	Gesamt	Distale HSS	Ostiale HSS	p-Wert
Anzahl der Patienten	176	142	34	
Alter, Jahre	72,3 \pm 10,6	72,3 \pm 10,6	72,0 \pm 11,0	0,83
Männliches Geschlecht	136 (77,3)	113 (79,6)	23 (67,7)	0,15
Arterielle Hypertonie	151 (85,8)	121 (85,2)	30 (88,2)	0,64
Hyperlipidämie	117 (66,5)	97 (68,3)	20 (58,8)	0,30
Nikotinabusus	51 (30,0)	42 (29,6)	9 (26,5)	0,72
Diabetes mellitus	60 (34,1)	50 (35,2)	10 (29,4)	0,52
Niereninsuffizienz	30 (17,0)	25 (17,6)	5 (14,7)	0,68
Body Mass Index, kg/m ²	27,1 \pm 4,4	27,3 \pm 4,6	26,9 \pm 4,5	0,80
Anzahl erkrankter Gefäße	2,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	2,7 \pm 0,5	0,29
Syntax Score	27,6 \pm 7,6	28,5 \pm 7,3	23,7 \pm 7,6	0,002
EuroScore II	6,4 \pm 7,3	6,3 \pm 7,3	5,7 \pm 7,1	0,68
stabile Angina	96 (54,5)	78 (54,9)	18 (52,9)	0,83
instabile Angina	80 (45,5)	64 (45,1)	16 (47,1)	0,83

3.2 Eigenschaften der Läsion und prozedurale Daten

Hinsichtlich Verkalkung und Thrombuslast unterschieden sich ostiale nicht von distalen Hauptstammstenosen. Signifikant unterschiedlich war jedoch die totale Stentlänge, welche in der distalen Gruppe 32,0 \pm 13,7 mm betrug und in der ostialen Gruppe 10,6 \pm 3,8 mm. Ebenso wurde bei ostialen Hauptstammstenosen im Durchschnitt nur ein Stent verwendet (1,0 \pm 0,2), wohingegen bei distalen Stenosen 1,97 \pm 1,1 Stents verwendet wurden. Der maximale Inflatationsdruck war in beiden Gruppen vergleichbar und war bei allen Läsionen 15,5 \pm 3,4 atm. In der Mehrheit aller Läsionen (84%) wurde eine Hochdrucknachdilatation (> 14 bar) durchgeführt. Die Einteilung der distalen Bifurkationsstenosen in die Medina-Klassifikation ergab, dass es sich bei 59,9% um echte Bifurkationsstenosen handelt (1-1-1, 1-0-1, 0-1-1). Am häufigsten waren dabei Stenosen vom Typ 1-1-1 mit 44,4%, am seltensten Stenosen vom Typ 0-1-1 mit 0,7%. Bezüglich der Interventionstechnik bei distalen Bifurkationsstenosen wurden 50% mit einem Stent behandelt.

Die am häufigsten angewandte Stent-Strategie war die provisional-T-Stent-Technik mit 52,1%, gefolgt von der T-Stent-Technik (29,6%). Andere Zwei-Stent-Techniken fanden seltener Verwendung. Eine Kissing-Balloon-Dilatation erfolgte in 62,7%. Genannte Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Eigenschaften der Läsionen und prozedurale Daten der Patientengruppe mit ostialer Hauptstammstenose und distaler Hauptstammstenose

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl der Patienten mit Prozentangabe (%). HSS: Hauptstammstenose; (Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	Gesamt	Distale HSS	Ostiale HSS	p-Wert
Anzahl an Läsionen	176	142	34	
Verkalkung	14 (8,0)	12 (8,5)	2 (5,9)	0,61
Thrombuslast	5 (2,8)	4 (2,8)	1 (5,9)	0,97
Totale Stentlänge in mm	27,8 \pm 15,4	32,0 \pm 13,7	10,6 \pm 3,8	< 0,001
Stents pro Läsion	1,77 \pm 1,03	1,97 \pm 1,1	1,0 \pm 0,2	< 0,001
Maximaler Inflationsdruck in atm	15,5 \pm 3,4	15,6 \pm 3,4	15,3 \pm 3,6	0,68
Hochdrucknachdilatation	148 (84,0)	123 (86,6)	25 (73,5)	0,08
Medina-Klassifikation				
1-1-1		63 (44,4)		
1-0-1		21 (14,8)		
0-1-1		1 (0,7)		
Stent-Technik bei Bifurkationsstenosen				
Ein-Stent-Strategie		71(50,0)		
Crush/ Mini-Crush-Technik		8 (5,6)		
Culotte-Technik		3 (2,1)		
Provisional-T-Technik		74 (52,1)		
T-Stent-Technik		42 (29,6)		
V-Stent-Technik		4 (2,8)		
Kissing-Balloon-Dilatation		89 (62,7)		

3.3 Angiographische Daten

Die angiographischen Messungen vor und nach der perkutanen Koronarintervention konnten bei allen Patienten dieser Studie durchgeführt werden. Bei ostialen Hauptstammstenosen wurde ein akuter Lumengewinn im In-Stent-Segment von $1,91 \pm 0,61$ mm erreicht. Der späte Lumenverlust im In-Stent-Segment war bei ostialen Stenosen $0,42 \pm 0,33$ mm, die binäre Restenoserate betrug 0%. Alle Messwerte für ostiale Hauptstammstenosen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es konnte bei distalen Hauptstammstenosen ein akuter Lumengewinn von $1,61 \pm 0,87$ mm im Hauptgefäß (Segment 9) erreicht werden. Für distale Hauptstammstenosen waren die niedrigsten Werte für den späten Lumenverlust in Segment 1 ($0,20 \pm 0,70$ mm), 4 ($0,20 \pm 0,66$ mm) und 6 ($-0,12 \pm 0,52$ mm) zu finden. In Bereichen nahe der Bifurkation hingegen zeigten sich die höchsten Werte in Segment 7 ($0,37 \pm 1,1$ mm) und Segment 11 ($0,37 \pm 0,73$ mm). Die höchste binäre Restenoserate betrug im Hauptgefäß (Segment 9) sowie im Seitgefäß (Segment 10) 8,2%. Die Messwerte für distale Hauptstammstenosen sind in Tabelle 4 dargestellt. Eine angiographische Nachbeobachtung konnte bei insgesamt 48,3% der Patienten vermessen werden.

Tabelle 3: Angiographische Messwerte der ostialen Hauptstammstenosen vor und nach Intervention sowie in der Nachbeobachtung

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Prozentangabe (%).

MLD: minimaler Lumendurchmesser; DS: Diameterstenose; RD: Referenzdurchmesser; FUP:

Follow-up; AG: akuter Lumengewinn; LLL: später Lumenverlust; BNR: binäre Restenose;

(Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	Pre	Post	FUP
Anzahl	34	34	12
MLD in mm			
Gesamtes Segment	1,80 \pm 0,56	3,47 \pm 0,53	3,30 \pm 0,50
In-Stent-Segment	1,80 \pm 0,57	3,72 \pm 0,48	3,50 \pm 0,40
Distales Segment	3,35 \pm 0,59	3,61 \pm 0,57	3,50 \pm 0,50
DS in %			
Gesamtes Segment	54,0 \pm 12,9	16,6 \pm 9,8	16,9 \pm 8,0
In-Stent-Segment	53,9 \pm 12,9	10,7 \pm 7,4	13,5 \pm 7,4
Distales Segment	14,0 \pm 9,1	13,6 \pm 10,8	13,2 \pm 8,2
RD in mm			
Gesamtes Segment	3,89 \pm 0,54	3,81 \pm 0,41	4,00 \pm 0,50
In-Stent-Segment	3,89 \pm 0,54	4,16 \pm 0,39	4,00 \pm 0,50
Distales Segment	3,89 \pm 0,54	4,16 \pm 0,39	4,00 \pm 0,50
	AG in mm	LLL in mm	BNR in %
Gesamtes Segment	1,67 \pm 0,62	0,28 \pm 0,34	0,00
In-Stent-Segment	1,91 \pm 0,61	0,42 \pm 0,33	0,00
Distales Segment	0,26 \pm 0,43	0,18 \pm 0,49	0,00

Tabelle 4: Angiographische Messwerte distaler Läsionen vor und nach Intervention sowie in der Nachbeobachtung

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Prozentangabe (%).

MLD: minimaler Lumendurchmesser; RD: Referenzdurchmesser; DS: Diameterstenose; FUP:

Follow-up; AG: akuter Lumengewinn; LLL: später Lumenverlust; BNR: binäre Restenose;

(Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	Pre	Post	FUP
Anzahl	142	142	73
MLD in mm			
Hauptgefäß			
Segment 9	1,70 \pm 0,69	3,31 \pm 0,76	2,97 \pm 0,95
Segment 1	4,10 \pm 1,03	4,49 \pm 0,72	4,28 \pm 0,71
Segment 2	2,44 \pm 0,91	4,01 \pm 0,63	3,80 \pm 0,65
Segment 7	1,77 \pm 0,77	3,47 \pm 0,76	3,12 \pm 1,02
Segment 11	2,99 \pm 0,84	3,42 \pm 0,60	3,10 \pm 0,86
Segment 3	2,06 \pm 0,89	3,19 \pm 0,64	2,92 \pm 0,87
Segment 4	2,66 \pm 0,69	3,09 \pm 0,65	2,98 \pm 0,72
Seitast			
Segment 10	1,91 \pm 1,12	2,77 \pm 2,24	2,32 \pm 0,71
Segment 8	2,01 \pm 0,98	2,79 \pm 0,69	2,52 \pm 0,81
Segment 5	1,91 \pm 1,03	2,66 \pm 0,65	2,42 \pm 0,76
Segment 6	2,44 \pm 0,79	2,66 \pm 0,64	2,81 \pm 2,50
RD in mm			
Hauptgefäß			
Segment 9	3,76 \pm 0,92	4,02 \pm 0,84	3,92 \pm 0,75
Segment 1	4,29 \pm 0,77	4,57 \pm 0,69	4,43 \pm 0,62
Segment 2	4,30 \pm 0,76	4,55 \pm 0,69	4,43 \pm 0,60
Segment 7	3,91 \pm 2,88	4,03 \pm 0,84	3,81 \pm 0,82
Segment 11	3,10 \pm 0,63	4,26 \pm 4,94	3,48 \pm 0,48
Segment 3	3,12 \pm 0,65	3,59 \pm 0,63	3,43 \pm 0,51
Segment 4	3,06 \pm 0,62	3,50 \pm 0,64	3,37 \pm 0,52
Seitast			
Segment 10	2,82 \pm 1,08	3,00 \pm 0,72	2,83 \pm 0,68
Segment 8	2,87 \pm 0,88	3,08 \pm 0,73	2,95 \pm 0,74
Segment 5	2,77 \pm 0,73	3,01 \pm 0,71	2,87 \pm 0,71
Segment 6	2,73 \pm 0,70	2,94 \pm 0,68	2,82 \pm 0,67

	Pre	Post	FUP
DS in %			
Hauptgefäß			
Segment 9	54,2±16,7	19,8±30,4	23,8±20,0
Segment 1	5,8±14,7	2,5±11,3	3,3±8,7
Segment 2	42,9±19,9	11,3±8,6	14,0±10,7
Segment 7	52,0±18,7	13,7±9,1	19,0±19,2
Segment 11	30,7±23,4	5,8±7,1	11,0±20,5
Segment 3	34,5±22,9	10,0±7,9	14,6±21,1
Segment 4	12,8±14,5	11,7±10,2	11,6±16,6
Seitast			
Segment 10	35,4±28,0	15,4±15,1	20,3±21,7
Segment 8	30,4±26,6	11,4±17,0	16,6±22,6
Segment 5	34,2±29,1	13,1±15,1	18,2±21,8
Segment 6	12,5±19,9	11,5±15,6	14,4±22,4
	AG in mm	LLL in mm	BNR in %
Hauptgefäß			
Segment 9	1,61±0,87	0,42±0,97	8,20%
Segment 1	0,43±0,98	0,20±0,70	0,00%
Segment 2	1,58±0,98	0,25±0,65	0,00%
Segment 7	1,70±0,94	0,37±1,13	8,20%
Segment 11	0,43±9,89	0,37±0,73	6,80%
Segment 3	1,14±0,88	0,35±0,88	8,20%
Segment 4	0,43±0,68	0,20±0,66	2,70%
Seitast			
Segment 10	0,87±2,50	0,32±0,58	8,20%
Segment 8	0,78±0,97	0,30±0,66	6,80%
Segment 5	0,76±0,96	0,26±0,58	6,80%
Segment 6	0,22±0,62	-0,12±2,52	4,10%

3.4 Klinische Endpunkte

In der klinischen Nachbeobachtung innerhalb von zwölf Monaten ereignete sich bei insgesamt 18,2% ein unerwünschtes kardiales Ereignis (MACE). In der Gruppe der ostialen Hauptstammstenosen kam es bei 20,6% zu einem MACE. Bei distalen Stenosen erlitten 17,6% ein MACE. Statistisch zeigte sich dabei kein Unterschied in beiden Gruppen ($p=0,71$). Bei Betrachtung der unerwünschten kardialen Ereignisse, die innerhalb von 4 Wochen nach Intervention auftraten, kam es bei ostialen Läsionen zu keinem Ereignis. In der distalen Gruppe trat innerhalb von vier Wochen bei 1,4% der Patienten ein Ereignis ein. Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,35$). Bei distalen Hauptstammstenosen war der prozentual größte Anteil an unerwünschten kardialen Ereignissen auf die Zielläsionsrevaskularisation mit 14,1% aller distalen Hauptstammstenosen zurückzuführen. In der ostialen Gruppe zeigte sich eine Rate an Zielläsionsrevaskularisationen von 5,9%. Dabei ergab sich numerisch ein deutlicher Unterschied, wenn auch kein statistisch signifikanter ($p=0,15$). Bei ostialen Hauptstammstenosen resultierte der größte Anteil an unerwünschten kardialen Ereignissen aus Todesfällen kardialer Ursache (12,2%). Hier konnte im Vergleich zu distalen Läsionen (2,9%) ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,03$) gezeigt werden. Ein zielgefäßassoziierter ST-Hebungsinfarkt trat bei ostialen Stenosen nicht auf, bei distalen Stenosen zu 2,9%. Ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt wurde bei 8,8% in der ostialen Gruppe und bei 3,6% in der distalen Gruppe erhoben. Auch hinsichtlich zielgefäßassoziierter Myokardinfarkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es traten weder akute noch subakute Stentthrombosen auf. Jedoch waren zwei späte Stentthrombosen bei Patienten mit distaler Hauptstammstenose zu vermerken.

Tabelle 5: Endpunkte beider Patientengruppen mit ostialer und distaler Hauptstammstenose

Alle Werte als Anzahl der Patienten N, die Prozentangaben % sind als Kaplan-Meier-Schätzer zum Studienendpunkt angegeben und gleichen nicht der Anzahl der betroffenen Patienten durch die Gesamtzahl der Patienten in den beiden Gruppen.

HSS: Hauptstammstenose; MACE: unerwünschtes kardiales Ereignis; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; TLR: Zielläsionsrevaskularisation;

(Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	Total	Distal HSS	Ostiale HSS	p-Wert
Anzahl	176	142	34	
Stentthrombose, N (%)				
Akut	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--
Subakut	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--
Spät	2 (1,1)	2 (1,4)	0 (0)	0,35
MACE	32 (18,2)	25 (17,6)	7 (20,6)	0,71
MACE innerhalb von 4 Wochen	2 (1,1)	2 (1,4)	0 (0)	0,35
Kardialer Tod	8 (4,5)	4 (2,9)	4 (12,2)	0,03
Myokardinfarkt – Zielgefäßassoziiert				
STEMI	4 (2,3)	4 (2,9)	0 (0,0)	0,33
NSTEMI	8 (4,5)	5 (3,6)	3 (8,8)	0,20
TLR	22 (12,5)	20 (14,1)	2 (5,9)	0,15

3.5 Prädiktoren für das Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses

Der späte Lumenverlust (LLL) in Segment 11 und ein Diabetes mellitus korrelierten in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse unabhängig mit dem Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses (MACE) innerhalb der zwölf Monate Nachbeobachtung.

Tabelle 6: Prädiktoren für ein unerwünschtes kardiales Ereignis in der Multivariaten Cox-Analyse

HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; LLL: später Lumenverlust;

(Universitätsklinikum Ulm 2010-2014); in Anlehnung an [74,75].

	HR	95% KI	p-Wert
Diabetes mellitus	2,77	1,0-7,5	0,0461
LLL in Segment 11	1,68	1,1-2,7	0,0299

4. Diskussion

In dieser Arbeit konnten die angiographischen und klinischen Ergebnisse der perkutanen Koronarintervention von ungeschützten Hauptstammstenosen sowohl akut als auch bis zu einem Zeitraum von zwölf Monaten gezeigt werden. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich erneuter Revaskularisation im Vergleich von ostialen zu distalen Stenosen. Ebenso war die Rate an zielgefäßassoziierten Myokardinfarkten statistisch vergleichbar. Jedoch zeigte sich bei Patienten mit ostialen Hauptstammstenosen eine statistisch signifikante vierfach höhere kardiale Mortalitätsrate. Die höchsten Werte für späten Lumenverlust sowie auch die höchste Rate an binären Restenosen in der Kontrollkoronarangiographie traten in den Segmenten nahe der Bifurkation auf. Letztlich korrelierte dieser Lumenverlust in Segment 11 und auch der Risikofaktor Diabetes mellitus unabhängig voneinander mit dem Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses innerhalb der ersten zwölf Monate nach perkutaner Koronarintervention.^{74,75}

Eine schnelle Restenosierung oder eine Stentthrombose, haben bei einer Hauptstammläsion weitreichende Konsequenzen. In Zeiten der ersten Ballondilatation von Andreas Grüntzig, zeigte sich noch eine hohe Zahl an Restenosen.^{32, 61} Mit der Entwicklung von Drug-Eluting-Stents konnte die Restenoserate zwar gesenkt werden, bleibt aber vor allem bei Hauptstamm-bifurkationsstenosen eine Herausforderung. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es in der Bifurkationsregion häufiger zu Restenosierungen kommt als bei ostialen Läsionen des Hauptstammes. Der größte Lumenverlust in dieser Arbeit war in den ostialen Abgängen der Bifurkationsäste zu finden. Auch andere Studien bestätigten die Restenosierung im ostialen Seitenast.^{5, 39} In einer IVUS-Analyse von 403 ungeschützten Hauptstammstenosen konnte bei 11,4% der Patienten Restenosierungen ausgemessen werden.³⁹ Im Vergleich dazu traten in der vorliegenden Arbeit zu 8,2% Restenosen in den jeweiligen Segmenten auf. Bei Bifurkationsstenosen restenosierte in der IVUS-Analyse am häufigsten das Ostium des Seitenastes.³⁹ Bei Zwei-Stent-Technik betrug der Anteil der ostialen Seitenastrestenosen 23,7% bei insgesamt 25,4% Restenosen.³⁹

Mechanismen, die vor allem zur Restenosierung bei Bifurkationsstenosen führen, sind bei fokalen Restenosen vor allem auf die technischen und mechanischen Komponenten bei der Implantation zurückzuführen.^{21, 39} Bifurkationsstenting ist technisch anspruchsvoll und eine zu geringe Stentaufdehnung, sowie eine Stentlücke können Restenosen begünstigen.^{21, 39} In der Analyse von Kang war eine zu geringe Stentaufdehnung in den meisten Fällen Ursache der Restenose.³⁹ Bifurkationsläsionen sind außerdem komplex und resultieren oft in einer langen Stentlänge, was ebenso wichtige Faktoren bei der Entstehung einer Restenose sind.³⁹ Yamada et al. konnten in einer Simulation herausfinden, dass die Position von Stentstreben in der Hauptstamm-bifurkation einen Einfluss auf den Blutfluss hat.⁸⁷ Streben, die bei der Hauptstamm-bifurkation frei in ein Gefäß ragen, verändern die Schubspannung des Blutflusses.⁸⁷ Durch Verringerung der Schubspannung kommt es zu einer vermehrten Atherogenität im betroffenen Gefäßabschnitt.⁸⁷ Erhöht sich die Schubspannung jedoch zu sehr, können sich Blutgerinnsel bilden.⁸⁷ Die richtige Positionierung der Stents hat somit entscheidenden Einfluss auf Restenosierung und Stentthrombose.⁸⁷ Vor allem im Bereich der Abgänge der Seitenäste konnte gezeigt werden, dass die Schubspannung durch Stentstreben deutlich verringert wird und dieser Bereich somit prädisponiert für die Entstehung einer Restenose ist.⁸⁷ Hinzu kommt noch, dass in dieser Arbeit der späte Lumenverlust im ostialen Segment 11 mit dem Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses korreliert.

Ein weiterer Faktor, welcher mit dem Auftreten von MACE korreliert, war in dieser Arbeit der Risikofaktor Diabetes mellitus. Zahlreiche Studien ergaben ebenfalls, dass Diabetes mellitus ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von MACE bei Hauptstammstenosen ist.^{21, 60} Es konnte festgestellt werden, dass Diabetes mellitus durch Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zu einer vermehrten Restenoserate führt.¹ Pathophysiologisch begünstigt Diabetes mellitus die endotheliale Dysfunktion durch die Aktivierung von Wachstumsfaktoren und durch Glykosilierung aktiviertes entzündliches Geschehen.¹

Interessanterweise konnte in der ISAR-LEFT-MAIN 2 Studie gezeigt werden, dass das Risiko ein MACE zu erleiden lediglich bei Diabetikern erhöht ist, die mit einem DES der neuen Generation, wie mit einem Zotarolimus-Eluting-Stent, behandelt wurden, jedoch nicht mit einem DES der früheren Generation (Paclitaxel, Sirolimus).^{11, 54} Ursächlich ist wohl am ehesten eine Interaktion im Wirkmechanismus.¹¹

In dieser Arbeit ergab sich das Auftreten von MACE innerhalb von zwölf Monaten zu 20,6% bei ostialen und zu 17,6% bei distalen Hauptstammstenosen. Andere Studien konnten ähnliche Ergebnisse bezüglich MACE liefern. Eine Metaanalyse von 1278 Hauptstammstenosen, die mit DES der ersten Generation behandelt wurden, zeigte ein MACE von 16,5% in einer medianen Nachbeobachtung von zehn Monaten.⁶ Innerhalb von zwei Jahren wurde im French Left Main Taxus Register ein MACE von 15,8% beobachtet.⁸⁵ Im NEST-Register konnte prospektiv ein MACE von 18,8% in 551,5 Tagen bei Behandlung mit DES der neueren Generation wie Everolimus, Zotarolimus festgestellt werden.⁵ Die ISAR-LEFT-MAIN 2 Studie verglich den Zotarolimus-Eluting-Stent mit dem Everolimus-Eluting-Stent bei insgesamt 650 Patienten und zeigte eine MACE-Rate von 17,5% bzw. 14,3%.⁵⁴ Wesentlich niedrigere Raten an MACE konnte das FRIEND-Register erheben.¹⁰ In der prospektiven multizentrischen Analyse ereignete sich ein MACE innerhalb von zwölf Monaten bei 8% der Patienten.¹⁰ Gründe hierfür sind wohl, dass dieses Patientenkollektiv ein wesentlich niedrigeres Risikoprofil hatte als die Patienten in den oben genannten Studien und auch in der vorliegenden Arbeit. So waren nur 3,3% der Patienten im FRIEND-Register an einem Diabetes mellitus erkrankt und der durchschnittliche Syntax-Score lag bei 17,45.¹⁰ In dieser Arbeit hingegen war der durchschnittliche Syntax-Score 27,6 und auch der Anteil Diabetes-erkrankter Patienten war wesentlich höher. Dies dürfte ebenso ein Grund dafür sein, dass sich im FRIEND-Register eine wesentlich niedrigere Rate an TLR ergab.¹⁰ In dieser Arbeit konnte eine TLR von 12,5% ermittelt werden. Im FRIEND-Register lag die TLR innerhalb von zwölf Monaten bei 2%.¹⁰ Andere Studien zeigten zu dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich TLR von 6,5%-13% innerhalb von zehn Monaten bis zwei Jahren.^{5, 6, 54, 85}

Die Häufigkeit der Stentthrombosen konnte mittels dualer Plättchenhemmung deutlich gesenkt werden.³¹ Hinsichtlich der Häufigkeit von Stentthrombosen deckt sich diese Arbeit mit einer Anzahl von 1,1% Stentthrombosen mit anderen Studien (0-3% innerhalb eines Jahres).^{5, 54, 85}

In dieser Arbeit konnte innerhalb der Nachbeobachtung eine statistisch vergleichbare Rate an MACE bei Patienten mit ostialen und distalen Stenosen festgestellt werden (20,6% vs. 17,6%, $p=0,71$). Die DES-Implantation in isolierten nicht-Bifurkationsstenosen des linken Hauptstammes liefert sehr gute Ergebnisse.^{17, 59} In mehreren Studien, die ostiale mit distalen Hauptstammstenosen vergleichen, hatten erstere signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich MACE und TLR als letztere.^{40, 58, 63} Beim Vergleich jedoch von nicht-distale Stenosen mit distalen Stenosen, die mit einer Ein-Stent-Technik behandelt werden konnten, zeigte sich vereinzelt, dass die niedrigeren MACE-Raten nun nicht mehr statistisch signifikant sind.¹⁰ Letztlich waren vor allem Patienten mit distalen Stenosen, die mit einer Zwei-Stent-Technik behandelt werden mussten, von einem schlechteren Verlauf hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse betroffen als Patienten mit ostialen Stenosen.⁴⁰ Die Metaanalyse von Karrowni et al. mit 3718 Patienten konnte im Gegensatz zu dieser Arbeit zeigen, dass distale Hauptstammstenosen ein zweifach höheres Risiko für MACE als nicht-distale Stenosen aufweisen.⁴⁰ Dieser Unterschied war hauptsächlich auf eine höhere Rate an TLR/TVR bei distalen Stenosen zurückzuführen.⁴⁰ Die Rate an TLR unterschied sich in der vorliegenden Arbeit zwar nicht signifikant in beiden Gruppen, dennoch war das Auftreten von TLR hauptverantwortlich für MACE bei distalen Stenosen. Eine weitere große Studie, die Ergebnisse der perkutanen Koronarintervention von 482 ostialen mit 1130 Patienten mit distaler Hauptstammstenose vergleichen konnte, ist das DELTA-Register.⁵⁸ Auch im DELTA-Register ergab sich ein höherer Bedarf an TLR bei distalen Hauptstammstenosen als bei ostialen.⁵⁸ Ursächlich hierfür ist wohl am ehesten die höhere Neigung zu Renstenosierung nahe der Bifurkationsregion als im ostialen Abschnitt des Hauptstammes.^{39, 41} Ostiale Läsionen sind im Gegensatz zu Bifurkationsläsionen weniger komplex, kürzer und haben einen größeren Gefäßdurchmesser, was sich günstig hinsichtlich Restenosierung auswirkt.^{21, 58}

Des Weiteren konnte im DELTA-Register kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialen Todes und Myokardinfarkt festgestellt werden, jedoch bestand auch eine längere Nachbeobachtungszeit mit 1250 Tagen.⁵⁸ Erstaunlicherweise zeigte die vorliegende Arbeit eine vierfach höhere kardiale Mortalitätsrate in der ostialen Patientengruppe als bei distalen Stenosen. Im Vergleich der Patientenpopulationen ist wiederum in dieser Arbeit mit durchschnittlich 72 Jahren ein deutlich älteres Patientengut zu finden (DELTA: 64,3 Jahre/66,3 Jahre ostial/distal).⁵⁸ Die Basisdaten dieser Arbeit sind in beiden Gruppen vergleichbar, sodass dies keinen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse liefert. Bei Betrachtung der Todesfälle dieser Arbeit im Detail zeigte sich, dass drei der vier Patienten in der Gruppe der ostialen Stenosen im Rahmen eines Herzversagens ohne Hinweis auf eine Restenose im gestenteten Gebiet verstarben. Lediglich ein Todesfall in der ostialen Gruppe war auf einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt zurückzuführen.⁷⁴ In Anbetracht der kleinen Patientenpopulation mit ostialen Hauptstammstenosen und damit einhergehender Limitation in der Aussagekraft dieser Arbeit, könnte es sich auch um einen Zufallsbefund handeln. Ein weiterer Grund könnte in der fehlenden periinterventionellen Bildgebung mittels OCT oder IVUS liegen, wodurch es zur Fehleinschätzung der Läsion kommen kann. Ebenfalls könnte ein zu kleiner Stent in Relation zum Gefäßdurchmesser oder eine zu geringe Stentaufdehnung ursächlich gewesen sein.^{21, 39}

Eine falsche Einschätzung des Gefäßdurchmessers spielt auch eine Rolle bei der Methode der quantitativen Koronaranalyse bei Bifurkationsstenosen. Dies war ebenso ein Aspekt in der vorliegenden Arbeit. Die Standardmethode der Ein-Gefäßanalyse der QCA ist ausgelegt auf einzelne Läsionen in geraden und eher kurzen Gefäßabschnitten.⁴² Bei Verwendung dieser Methode bei Bifurkationsläsionen können fehlerhafte Messwerte entstehen.⁴² Die Schwierigkeit besteht vor allem in der Bestimmung des richtigen Referenzdurchmessers des Hauptastes und der Seitenäste. Dies wird erschwert durch die anatomisch gegebene Verjüngung des Gefäßes vom Hauptstamm bis in die Seitenäste und dem damit einhergehenden abnehmenden Gefäßdurchmesser.⁴² Dadurch wird der Referenzdurchmesser des Hauptastes unterschätzt und des Seitenastes überschätzt.^{37, 42}

Da sich die Diameterstenose rechnerisch aus den Parametern des minimalen Lumendurchmessers und des Referenzdurchmessers ergibt, wird sie folglich am Hauptast unterschätzt und am Seitast überschätzt.^{37, 42} Um dieses Problem zu umgehen, könnte man die Bifurkation in die drei Abschnitte proximaler Hauptast, distaler Hauptast und Seitenast einteilen.⁴² Allerdings zeigt sich dies problematisch, wenn die Läsion im Seitenastostium liegt und proximal kein läsionsfreier Referenzbereich vorhanden ist.⁴² Wie bereits beschrieben, ist aber eben dieser Bereich, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, sehr häufig von Läsionen betroffen.²⁹ Es kommt dann zur Unterschätzung des Referenzdurchmessers und ebenso der Diameterstenose.⁴² Auch häufig benötigte manuelle Korrekturen führen zu einer erheblichen Interobserver-Variabilität.⁴² Aus diesem Grund wurde die quantitative Analyse dieser Arbeit mit einer speziellen Bifurkationssoftware durchgeführt, welche in einer Studie im Plexiglasmodell validiert werden konnte.³⁰ Weitere Vorteile einer speziellen Bifurkationssoftware sind außerdem Informationen über die Bifurkationsmorphologie und die exakte Läsionsstelle durch die Aufteilung in Segmente.⁶⁸ Im klinischen Alltag kann die Fehleinschätzung von Durchmesser und Stenosegrad hinsichtlich Therapieentscheidung und Stentauswahl gravierende Folgen haben.⁴⁵ Die größte Rolle spielt die quantitative Koronaranalyse allerdings bei Studien und die Wahl der QCA Methode ist somit wichtig im Hinblick auf die Bewertung dieser. So haben große randomisierte Studien, wie beispielsweise die British Bifurcation Coronary-Studie, die die Ein-Stent-Strategie mit der Zwei-Stent-Strategie bei Bifurkationsstenosen vergleicht, die Methode der Ein-Gefäßanalyse angewandt.³⁶ Dies kann zu einer Fehleinschätzung der Bifurkationsläsionen, unter anderem auch bezogen auf die Häufigkeit von wahren Bifurkationsläsionen, führen.⁴² Des Weiteren basiert die TLR nach Kriterien des Academic Research Consortiums auf der Diameterstenose, welche mittels quantitativer Koronaranalyse bestimmt werden soll.³³ Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der Auseinandersetzung mit der Methodik bei der kritischen Bewertung von Studien. Nichtsdestotrotz bleibt auch die quantitative Koronaranalyse mittels spezieller zweidimensionaler Bifurkationssoftware limitiert durch Überlappung, Verkürzung und die oft ungenügende Darstellung aller Stenosen in einer Ebene.^{42, 45}

Die Behandlung der Hauptstammstenose war lange Zeit eine reine Domäne der chirurgischen Therapie. Mit der Entwicklung von beschichteten Stents und neuen Techniken wurde die interventionelle Therapie zur diskutablen Alternative mit immer besseren Ergebnissen. Nichtsdestotrotz müssen sich die Ergebnisse der PCI mit den Ergebnissen der CABG bei Hauptstammstenosen messen. Aktuelle Metaanalysen, welche unter anderem aktuelle RCTs wie NOBLE und EXCEL sowie auch SYNTAX LEFT MAIN analysierten, zeigten vergleichbare Ergebnisse beider Methoden.^{27, 64, 84} Diese konnten auch in Langzeitergebnissen von bis zu 60 Monaten Nachbeobachtung bestätigt werden.²⁷ Zusammenfassend ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Mortalität.^{27, 64, 84} Ebenso unterschied sich das Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.^{27, 64, 84} Die Rate an erneuter Revaskularisation jedoch war in der PCI-Gruppe deutlich höher.^{27, 64, 84} In der Subgruppe mit niedrigem Syntax-Score zeigten sich niedrigere Mortalitätsraten zur Gunsten der PCI, bei hohem Syntax-Score zu Gunsten der CABG.⁶⁴ Um einen Vergleich der Ergebnisse der Metaanalysen zu den Ergebnissen dieser Studie zu ziehen, liefert eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien mit 4717 Patienten Daten zu den Ergebnissen nach zwölf Monaten.⁸² In der PCI-Gruppe ergab sich eine MACE-Rate (definiert als Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall) von 8,5% im Vergleich von 8,9% zur CABG-Gruppe.⁸² Dabei lag die Rate an Tod bei 5,4%, Myokardinfarkt 3,4% und erneute Revaskularisation bei 8,7% in der PCI-Gruppe. (Vergleich CABG: 6,6%, 4,3%, 4,5%).⁸² In dieser Arbeit sind die Raten an Myokardinfarkten mit 6,8% und erneuter Revaskularisation mit 12,5% höher. Ursächlich hierfür ist wohl am ehesten der Unterschied in den Patientenpopulationen. Befanden sich die Patienten der Metaanalyse durchschnittlich im 60. Lebensjahrzehnt,⁸² so waren die Patienten dieser Studie im Durchschnitt 72 Jahre alt. Ebenso findet sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen Syntax-Scores von 28 in dieser Arbeit.^{74,75} Der Syntax-Score in den Studien der Metaanalyse war in fünf von sechs Studien niedriger als in der vorliegenden Arbeit.⁸² Beispielsweise war der Syntax-Score in den aktuellsten Studien NOBLE und EXCEL 22 und 20.^{51, 76} Weiter lag auch der Anteil Diabetes-Erkrankter in dieser Studie bei 34,1% und in der Metaanalyse zwischen 15 und 36%.⁸²

Im Gegensatz zur randomisierten Patientenpopulation handelt es sich in dieser Arbeit bei 45,5% der Patienten um Koronarinterventionen im akuten Koronarsyndrom und 39,8% hatten bereits eine mittel- bis hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion.^{74,75} Nichtsdestotrotz zeigten sich wie oben bereits diskutiert vergleichbare Ergebnisse dieser Arbeit bei vergleichbarem Patientengut, welche die Bedingungen im klinischen Alltag in einer alternden Bevölkerung wohl sehr gut widerspiegeln. Schlussendlich sollte die Entscheidung, welcher Therapie ein Patient zugeführt wird, individuell für den jeweiligen Patienten sein und von Spezialisten von chirurgischer Seite als auch interventioneller Seite getroffen werden.

5. Zusammenfassung

Die interventionelle Behandlung von ungeschützten linkskoronaren Hauptstammstenosen mittels perkutaner Koronarintervention liefert immer bessere Resultate. War bis vor einigen Jahren die aortokoronare Bypass-Operation die Therapie der Wahl, stellt die perkutane Koronarintervention nun eine sehr gute Behandlungsalternative dar. Ziel der Arbeit war es, die Akut- und Langzeiterfolge der perkutanen Intervention an einem ungeschützten Hauptstamm zu erheben. Dabei wurden sowohl klinische als auch angiographische Daten erhoben. Unterschieden werden sollte dabei zwischen einer ostialen und distalen Hauptstammstenose. Dafür wurde eine quantitative Koronaranalyse vor und nach Koronarintervention durchgeführt. Die quantitative Koronaranalyse erfolgte mit dem Cardiovascular Angiography Analysis System, bei Bifurkationsläsionen mit geeigneter Bifurkationssoftware. Außerdem wurde innerhalb von zwölf Monaten nach Intervention eine klinische Nachbeobachtung hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE), welche sich zusammensetzen aus kardialem Tod, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisation (TLR), erhoben. Ebenso wurde das Auftreten von Stentthrombosen erfasst. Insgesamt erhielten 176 Patienten eine Hauptstammintervention, von welchen 34 an einer ostialen und 142 an einer distalen Hauptstammstenose erkrankt waren. Die klinischen Basisdaten beider Gruppen sowie der EuroScore II waren vergleichbar. Unterschiedlich war jedoch der Syntax-Score in beiden Gruppen, welcher in der ostialen Gruppe $23,7 \pm 8$ und in der distalen $28,5 \pm 7$ betrug. Bei Bifurkationsläsionen war die am häufigsten angewandte Stent-Technik das provisional-T-Stenting (52,1%). Nach einer klinischen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten waren sowohl die Ergebnisse hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse (ostial 20,6% vs. distal 17,6%, $p=0,71$) als auch der Zielläsionsrevaskularisation (ostial 5,9% vs. distal 14,1%, $p=0,15$) statistisch vergleichbar in beiden Gruppen. Ebenfalls zeigte sich beim Auftreten von zielgefäßassoziierten Myokardinfarkten kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein zielgefäßassoziiertes ST-Hebungsinfarkt trat bei ostialen Stenosen nicht auf, bei distalen Stenosen in 2,8% ($p=0,33$). Ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt ereignete sich bei 8,8% in der ostialen Gruppe und bei 3,6% in der distalen Gruppe ($p=0,20$).

Patienten mit ostialen Läsionen zeigten jedoch eine statistisch signifikante vierfach höhere Rate an kardialen Todesfällen als Patienten mit distalen Läsionen (ostial 12,2% vs. distal 2,9%, $p=0,03$). Es traten lediglich 1,1% späte Stentthrombosen auf. Bei ostialen Hauptstammstenosen konnte ein später Lumenverlust (LLL) von $0,42 \pm 0,33$ mm ermittelt werden. Die binäre Restenoserate war bei 0%. In der distalen Gruppe zeigten sich die höchsten Werte für den späten Lumenverlust in der Bifurkationsregion ($0,37 \pm 1,13$ mm) und im Abgang des Hauptseitenastes ($0,37 \pm 0,73$ mm). Ebenso war in diesem Bereich auch die höchste binäre Restenoserate zu finden. Die Bifurkationsregion und der ostiale Abgang des Hauptseitenastes waren somit am anfälligsten für Restenosierung im Vergleich zu den anderen Abschnitten der distalen Läsionen. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse waren der späte Lumenverlust im ostialen Abgang des Hauptseitenastes ($p=0,0299$, Hazard Ratio 1,68, Konfidenzintervall 1,1-2,7) sowie Diabetes mellitus ($p=0,0461$, Hazard Ratio 2,77, Konfidenzintervall 1,0-7,5) unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses (MACE) innerhalb der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten.

Diese Arbeit liefert Daten zur perkutanen Koronarintervention bei ungeschützter Hauptstammstenose unter Bedingungen, welche den klinischen Alltag sehr gut widerspiegeln. Limitierend bleibt jedoch die kleine Patientenzahl vor allem in der Gruppe mit ostialen Stenosen. Es konnte dennoch gezeigt werden, dass die perkutane Koronarintervention bei ungeschützter Hauptstammstenose auch im Hinblick auf das alternde Patienten Klientel eine effektive Behandlungsmöglichkeit sowohl bei ostialen als auch distalen Läsionen ist.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ: Potential Mechanisms Promoting Restenosis in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 27: 528-535 (1996)
- ² Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, Niemelä M, Cooter N, Chew DP, Steigen TK, Oldroyd KG, Jensen JS, Lassen JF, Thuesen L, Hildick-Smith D: Simple or Complex Stenting for Bifurcation Coronary Lesions: A Patient-Level Pooled-Analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv* 4: 57-64 (2011)
- ³ Behan MW, Holm NR, de Belder AJ, Cockburn J, Erglis A, Curzen NP, Niemelä M, Oldroyd KG, Kervinen K, Kumsars I, Gunnes P, Stables RH, Maeng M, Ravkilde J, Jensen JS, Christiansen EH, Cooter N, Teigen TK, Vikman S, Thuesen L, Lassen JF, Hildick-Smith D: Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Eur Heart J*: 37 1923-1928 (2016)
- ⁴ Bergelson BA, Tommaso CL: Left main coronary artery disease: Assessment, diagnosis, and therapy. *Am Heart J* 129: 350-359 (1995)
- ⁵ Bernelli C, Chieffo A, Buchanan GL, Montorfano M, Carlino M, Latib A, Figini F, Takagi K, Naganuma T, Maccagni D, Colombo A: New-Generation Drug-Eluting Stent Experience in the Percutaneous Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: The NEST Registry. *J Invasive Cardiol* 25: 269-275 (2013)
- ⁶ Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, Migliorini A, Antoniucci D, Carrie D, Sangiorgi G, Chieffo A, Colombo A, Price MJ, Teirstein PS, Christiansen EH, Abbate A, Testa L, Gunn JPG, Burzotta F, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I: A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 155: 274-283 (2008)
- ⁷ Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM: Progress Study of 590 Consecutive Nonsurgical Cases of Coronary Disease Followed 5-9 Years. I Arterographic Correlation. *Circulation* 47: 1147-1153 (1973)

- ⁸ Campeau L, Corbara F, Crochet D, Pettitclerc R: Left Main Coronary Artery Stenosis: The Influence of Aortocoronary Bypass Surgery on Survival. *Circulation* 57: 1111-1115 (1978)
- ⁹ Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR: Comparison of Surgical and Medical Group Survival in Patients With Left Main Coronary Artery Disease. Long-term CASS Experience. *Circulation* 91: 2325-2334 (1995)
- ¹⁰ Carrie D, Eltchaninoff H, Lefevre T, Silvestri M, Brunel P, Fajadet J, Moynagh A, Gilard M, Koning R, Dibie A, Darremont O, Lablanche JM, Blanchard D: Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenosis with paclitaxel-eluting stents: the FRIEND (French multicentre registry for stenting of unprotected LMCA stenosis) registry. *Eurointervention* 7: 680-688 (2011)
- ¹¹ Cassese S, Kufner S, Xhepa E, Byrne RA, Kreutzer J, Ibrahim T, Tiroch K, Valgimigli M, Tölg R, Fusaro M, Schunkert H, Langwitz KL, Mehilli J, Kastrati A: Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol* 105: 575-584 (2016)
- ¹² Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DH, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T: Effect of Coronary Bypass Surgery on Survival Patterns in Subsets of Patients With Left Main Coronary Artery Disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 48: 765-777 (1981)
- ¹³ Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB: Comparison of Double Kissing Crush Versus Culotte Stenting for Unprotected Distal Left Main Bifurcation Lesions. Results From a Multicenter, Randomized, Prospective DKCRUSH-III Study. *J Am Coll Cardiol* 61: 1482-1488 (2013)
- ¹⁴ Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Sansoto T, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB: Clinical Outcome After DK Crush Versus Culotte Stenting of Distal Left Main Bifurcation Lesions. The 3-Year Follow-Up Results of the DKCRUSH-III Study. *J Am Coll Cardiol Intv* 8: 1335-1342 (2015)

- ¹⁵ Chen SL, Zhang JJ, Han Y, Kan J, Chen L, Qiu C, Jiang T, Tao L, Zeng H, Li L, Xia Y, Gao C, Santoso T, Paiboon C, Wang Y, Kwan TW, Ye F, Tian N, Liu Z, Lin S, Lu C, Wen S, Hong L, Zhang Q, Sheiban I, Xu Y, Wang L, Rab TS, Li Z, Cheng G, Cui L, Leon MB, Stone GW: Double Kissing Versus Provisional Stenting for Left Main Distal Bifurcation Lesions. DKCRUSH-V Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 70:2605-2617 (2017)
- ¹⁶ Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P: Placement of Coronary Stents in Bifurcation Lesions by the "Culotte" Technique. *Am J Cardiol* 82: 943-949 (1998)
- ¹⁷ Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airoidi F, Sangiorgi G, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzioni E, Rogacka R, Serruys PW, Colombo A: Favorable Long-Term Outcome After Drug-Eluting Stent Implantation in Nonbifurcation Lesions That Involve Unprotected Left Main Coronary Artery. *Circulation* 116: 158-162 (2007)
- ¹⁸ Chieffo A, Hildick-Smith D: The European Bifurcation Club Left Main Study (EBC MAIN): rationale and design of an international, multicentre, randomised comparison of two stent strategies for the treatment of left main coronary bifurcation disease. *Eurointervention* 12: 47-52 (2016)
- ¹⁹ Colombo A, Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Liistro F, Airoidi F, Chieffo A, Spanos V, Montorfano M, Di Mario C: Modified T-Stenting Technique With Crushing for Bifurcation Lesions: Immediate Results and 30-Day Outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 60: 145-151 (2003)
- ²⁰ Cutlip D E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen D J, Van Es G -, Steg P G, Morel M -, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff M W, Serruys P W: Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation*, 115: 2344-2351(2007)
- ²¹ Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R: In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol* 56: 1897-1907 (2010)
- ²² Darremont O, Leymarie JL, Lefèvre T, Albiero R, Mortier P, Louvard Y: Technical Aspects of the Provisional Side Branch Stenting Strategy. *Eurointervention* 11 Suppl V: V86-90 (2015)

- ²³ D'Ascenzo F, Iannaccone M, Giordana F, Chieffo A, Connor SO, Napp LC, Chandran S, de la Torre Hernandez JM, Chen SL, Varbella F, Omede P, Taha S, Meliga E, Kawamoto H, Montefusco A, Chong M, Garot P, Sin L, Gasparetto V, Abdirashid M, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Gaita F, Escaned J, Smith DH, Lefevre T, Colombo A, Sheiban I, Moretti C: Provisional vs. two-stent technique for unprotected left main coronary artery disease after ten years follow up: A propensity matched analysis. *Int J Cardiol* 211: 37-42 (2016)
- ²⁴ European Coronary Surgery Study Group: Long-term Results of Prospective Randomized Study of Coronary Artery Bypass Surgery in Stable Angina Pectoris. *Lancet* 2: 1173-1180 (1982)
- ²⁵ Fajadet J, Chieffo A: Current management of left main coronary artery disease. *Eur Heart J* 33: 36-50 (2012)
- ²⁶ Finet G, Gilard M, Perrenot B, Rioufol G, Motreff P, Gavit L, Prost R: Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *Eurointervention* 3: 490-498 (2007)
- ²⁷ Garg A, Rao SV, Agrawal S, Theodoropoulos K, Mennuni M, Sharma A, Garg L, Ferrante G, Meelu OA, Sargysan D, Reimers B, Cohen M, Kostis JB, Stefanini GG: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Left Main Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 119: 1942-1948 (2017)
- ²⁸ GBD 2016 Causes of Death Collaborators: Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390: 1151-1210 (2017)
- ²⁹ Giannoglou G, Antonios A, Konstantinos K, Chatzizisis Y: Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *Eurointervention Supplement* 6: J16-J23 (2010)
- ³⁰ Girasis C, Schuurbiens JCH, Onuma Y, Abben JP, Weijers B, Boersma E, Wentzel JJ, Serruys PW: Two-Dimensional Quantitative Coronary Angiographic Models for Bifurcation Segmental Analysis: In Vitro Validation of CAAS Against Precision Manufactured Plexiglas Phantoms. *Catheter Cardiovasc Interv* 77: 830-839 (2011)
- ³¹ Grech ED: ABC of interventional cardiology: Percutaneous coronary intervention. 1: History and development. *Br Med J* 326: 1080-1082 (2003)

- ³² Gruentzig AR, Sennig A, Siegenthaler WE: Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 301: 61-68 (1979)
- ³³ Grundeken MJ, Ishibashi Y, Ramcharitar S, Tuinenburg JC, Reiber JHC, Tu S, Aben JP, Girasis C, Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW: The need for dedicated bifurcation quantitative coronary angiography (QCA) software algorithms to evaluate bifurcation lesions. *Eurointervention* 11: V44-V49 (2015)
- ³⁴ Hansson GK: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 352: 1685-1895 (2005)
- ³⁵ Herold G, und Mitarbeiter: Koronare Herzerkrankung. In: Dr. med. Gerd Herold (Hrsg) *Innere Medizin*, 2015, Köln, S. 237-248 (2015)
- ³⁶ Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton DC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH: Randomized Trial of Simple Versus Complex Drug-Eluting Stenting for Bifurcation Lesions: the British Bifurcation Coronary Study: Old, New and Evolving Strategies. *Circulation* 121: 1235-1243 (2010)
- ³⁷ Ishibashi Y, Grundeken MJ, Nakatani S, Iqbal J, Morel MA, Généreux P, Girasis C, Wenzel JJ, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW: In vitro validation and comparison of different software packages or algorithms for coronary bifurcation analysis using calibrated phantoms: Implications for clinical practice and research of bifurcation stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 85: 554-563 (2015)
- ³⁸ Kalbfleisch H, Hort W: Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am Heart J* 94: 183-188 (1977)
- ³⁹ Kang SJ, Mintz GS, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Han KH, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Mechanism of In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation. *Intravascular Ultrasound Analysis. Circ Cardiovasc Interv* 4: 9-14 (2011)
- ⁴⁰ Karrowni W, Makki N, Dhaliwal AS, Vyas A, Blevins A, Dughman S, Girotra S, Cram P, Horwitz PA: Single Versus Double Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Bifurcation Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol* 26: 229-233 (2014)

- ⁴¹ Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S: Pulsatile Flow and Atherosclerosis in the Human Carotid Bifurcation: Positive Correlation between Plaque Location and Low and Oscillating Shear Stress. *Atherosclerosis* 5: 293-302 (1985)
- ⁴² Lansky A, Tuinenburg J, Costa M, Maeng M, Koning G, Popma J, Cristea E, Gavit L, Costa R, Rares A, Van Es GA, Lefevre T, Reiber H, Louvard Y, Morice MC on behalf of the European Bifurcation Angiographic Sub-Committee: Catheter Cardiovasc Interv 73: 258-266 (2009)
- ⁴³ Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, Lefevre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, Pan M, Darremont O, Albiero R, Ferenc M, Louvard Y: Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *Eurointervention* 10: 545-560 (2014)
- ⁴⁴ Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefevre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, Louvard Y, Stankovic G: Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *Eurointervention* 12: 38-46 (2016)
- ⁴⁵ Lassen JF, Burzotta F, Banning AP, Lefevre T, Darremont O, Hildick-Smith D, Chieffo A, Pan M, Holm NR, Louvard Y, Stankovic G: Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club. *Eurointervention* 13: 1540-1553 (2018)
- ⁴⁶ Latib A, Colombo A: Bifurcation Disease: What Do We Know, What Should We Do? *JACC Cardiovasc Interv* 1: 218-226 (2008)
- ⁴⁷ Lim JS, Proudfit WL, Sones FM Jr: Left main coronary arterial obstruction: Long-term follow-up of 141 nonsurgical cases. *Am J Cardiol* 36: 131-135 (1975)
- ⁴⁸ Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, Hildick-Smith D, Galassi AR, Pan M, Burzotta F, Zelizko M, Dudek D, Ludman P, Sheiban I, Lassen JF, Darremont O, Kastrati A, Ludwig J, Iakovou I, Brunel P, Lansky A, Meerkin D, Legrand V, Medina A, Lefevre T: Classifications of Coronary Artery Bifurcation Lesions and Treatments: Time for a Consensus!. *Catheter Cardiovasc Interv* 71: 175-183 (2008)
- ⁴⁹ Macaya C, Alfonso F, Iniguez A, Goicolea J, Hernandez R, Zarco P: Stenting for Elastic Recoil During Coronary Angioplasty of the Left Main Coronary Artery. *Am J Cardiol* 70: 105-107 (1992)

- ⁵⁰ Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Laird JR, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ: Intravascular Ultrasound Assessment of the Stenoses Location and Morphology in the Left Main Coronary Artery in Relation to Anatomic Left Main Length. *Am J Cardiol* 88: 1-4 (2001)
- ⁵¹ Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T, Ravkilde J, Jensen LO, Kalinauskas G, Lindner RBA, Pentikainen M, Hervold A, Banning A, Zaman A, Cotton J, Eriksen E, Margus S, Sörensen HT, Nielsen PH, Niemelä M, Kervinen K, Lassen JF, Maeng M, Oldroyd K, Berg G, Walsh SJ, Hanratty CG, Kumsars I, Stradins P, Steigen TK, Fröbert O, Graham ANJ, Endresen PC, Corbascio M, Kajander O, Trivedi U, Hartikainen J, Anttila V, Hildick-Smith, Thuesen L, Christiansen EH: Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 388: 2743-2752 (2016)
- ⁵² Medina A, Surez de Lezo J, Pan M: A New Classification of Coronary Bifurcation Lesions. *Rev Esp Cardiol* 59: 183-184 (2006)
- ⁵³ Mehili J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Maßberg S, Laugwitz KL, Dirschinger J, Schömig A for the ISAR-LEFT-MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions) Study Investigators: Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 1760-1768 (2009)
- ⁵⁴ Mehili J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Pache J, Hausleiter J, Byrne RA, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Seyfarth M, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A for the ISAR-LEFT-MAIN 2 Study Investigators: Zotarolimus- Versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 62: 2075-82 (2013)
- ⁵⁵ Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzylo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F: Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation online* 113: 1-17 (2014)

- ⁵⁶ Moynagh A, Salvatella N, Harb T, Darremont O, Boudou N, Dumonteil N, Lefevre T, Carrie D, Louvard Y, Leymarie JL, Chevalier B, Morice MC, Garot P: Two-year outcomes of everolimus vs. paclitaxel-eluting stent for the treatment of unprotected left main lesions: a propensity score matching comparison of patients included in the French Left Main Taxus (FLM Taxus) and the LEft MAIn Xience (LEMAX) registries. *Eurointervention* 9: 452-462 (2013)
- ⁵⁷ Murray CD: The Physiological Principle Of Minimum Work Applied To The Angle Of Branching Arteries. *J Gen Physiol* 9: 835-841 (1926)
- ⁵⁸ Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, Valgimigli M, Jegere S, Makkar RR, Palacios IF, Costopoulos C, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Caprazano P, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburio C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A: Long-Term Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Ostial/Mid-Shaft Lesions Versus Distal Bifurcation Lesions in Unprotected Left Main Coronary Artery: The DELTA Registry (Drug-Eluting Stent for Left Main Coronary Artery Disease): A Multicenter Registry Evaluating Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Treatment. *J Am Coll Cardiol Interv* 6: 1242-1249 (2013)
- ⁵⁹ Naganuma T, Chieffo A, Takagi K, Panoulas VF, Mitomo S, Sticchi A, Latib A, Miyazaki T, Sato K, Costopolous C, Fujino Y, Montorfano M, Carlino M, Nakamura S, Colombo A: First Generation Versus New Generation Drug-Eluting Stents for the Treatment of Ostial/Midshaft Lesions in Unprotected Left Main Coronary Artery: The Milan and New-Tokyo (MITO) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 85: E63-E69 (2015)
- ⁶⁰ Ojeda S, Pan M, Martin P, Mazuelos F, de Lezo JS, Romero M, Segura J, Pavlovic D, Medina A, de Lezo JS: Immediate Results and Long-Term Clinical Outcome of Patients With Unprotected Distal Left Main Restenosis. The CORPAL Registry (Córdoba and Las Palmas). *J Am Coll Cardiol Interv* 7: 212-221 (2014)
- ⁶¹ O'Keefe JH, Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Ligon RW: Left Main Coronary Angioplasty: Early and Late Results of 127 Acute and Elective Procedures. *Am J Cardiol* 64: 144-147 (1989)

- ⁶² Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi SY, Tsujita K, Kubo T, Doi H, Templin B, Lansky AJ, Dangas G, Leon MB, Mehran R, Tahk SJ, Stone GW, Ochiachi M, Moses JW: Intravascular Ultrasound Classification of Plaque Distribution in Left Main Coronary Artery Bifurcations: Where Is the Plaque Really Located?. *Circ Cardiovasc Interv* 3: 105-112 (2010)
- ⁶³ Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, Vecchi G, Sangiorgi G, Ruffini M, Bartorelli AL, Briguori C, Vignali L, Di Pede F, Ramondo A, Inglese L, De Carlo M, Bolognese L, Benassi A, Palmieri C, Filippone V, Barlocco F, Lauria G, De Servi S: Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J* 30: 2087-2094 (2009)
- ⁶⁴ Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Della Riva D, Reggiani LB, Christiansen EH, Holm NR, Thuesen L, Makikallio T, Morice MC, Ahn JM, Park SJ, Thiele H, Boudriot E, Sabatino M, Romanello M, Biondi-Zoccai G, Cavalcante R, Sabik JF, Stone GW: Clinical Outcomes With Percutaneous Coronary Revascularization Vs Coronary Artery Bypass Grafting Surgery In Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of 6 Randomized Trials And 4686 Patients. *Am Heart J*: 190: 54-63 (2017)
- ⁶⁵ Park SJ, Park SW, Hong MK, Cheong SS, Lee CW, Kim JJ, Hong MK, Mintz GS, Leon MB: Stenting of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenoses: Immediate and Late Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 31: 37-4 (1998)
- ⁶⁶ Predescu LM, Zarma L, Platon P, Postu M, Bucsa A, Croitoru M, Deleanu DE, Ginghina C: Current treatment of left main coronary artery disease. *Cor Vasa* 58: e328-e339 (2016)
- ⁶⁷ Ragosta M, Dee S, Sarembock IJ, Lipson LC, Gimple LW, Powers ER: Prevalence of Unfavorable Angiographic Characteristics for Percutaneous Intervention in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 67: 357-362 (2006)
- ⁶⁸ Ramcharitar S, Onuma Y, Aben JP, Consten c, Weijers B, Morel MA, Serruys PW: A novel dedicated quantitative coronary analysis methodology for bifurcation lesions. *Eurointervention* 3: 553-557 (2008)
- ⁶⁹ Reig J, Petit M: Main Trunk of the Left Coronary Artery: Anatomic Study of the Parameters of Clinical Interest. *Clin Anat* 17: 6-13 (2004)

- ⁷⁰ Sabik JF, Blackstone EH, Firstenberg M, Lytle BW: A Benchmark for Evaluating Innovative Treatment of Left Main Coronary Disease. *Circulation* 116: I-232-I-239 (2007)
- ⁷¹ Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW: The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 1: 219-227 (2005)
- ⁷² Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO, Macaluso G, Bouvier JL, Comet B: Unprotected Left Main Coronary Artery Stenting: Immediate and Medium-Term Outcomes of 140 Elective Procedures. *J Am Coll Cardiol* 35: 1543-1550 (2000)
- ⁷³ Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjørgen I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L for the Nordic PCI Study Group: Randomized Study on Simple Versus Complex Stenting of Coronary Artery Bifurcation Lesions. The Nordic Bifurcation Study. *Circulation* 114: 1955-1961 (2006)
- ⁷⁴ Stephan T, Goldberger N, Keßler M, Felbel D, Rattka M, Wöhrle J, Rottbauer W, Markovic S: One-year clinical and angiographic outcomes after percutaneous coronary interventions in ostial versus distal left main lesions – a retrospective single center study. Preprint at Research Square. DOI: 10.21203/rs.2.17061/v1 (2019)
- ⁷⁵ Stephan T, Keßler M, Goldberger N, Rottbauer W, Markovic S: Angiographic results after percutaneous coronary interventions in ostial versus distal left main lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.08.025 (2020)
- ⁷⁶ Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown 3 WM, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler D, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP for the EXCEL Trial Investigators: Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 375: 2223-2235 (2016)

- ⁷⁷ Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK: Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol* 209: 13-22 (2015)
- ⁷⁸ Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB, Guyton RA, Mach MJ, Sergeant PT, Shemin RJ, Smith PK, Yusuf S: Revascularisation for Unprotected Left Main Stem Coronary Artery Stenosis. Stenting or Surgery. *J Am Coll Cardiol* 51: 885-892 (2008)
- ⁷⁹ Takagi T, Stankovic G, Finci L, Toutouzas K, Chieffo A, Spanos V, Liistro F, Briguori C, Corvaja N, Albero R, Sivieri G, Paloschi R, Di Mario C, Colombo A: Results and Long-Term Predictors of Adverse Clinical Events After Elective Percutaneous Interventions on Unprotected Left Main Coronary. *Circulation* 106: 698-702 (2002)
- ⁸⁰ Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, Thomsen J, Meadows WR: Survival in Subgroups of Patients with Left Main Coronary Artery Disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 66: 14-22 (1982)
- ⁸¹ Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, Colombo A, Macaya C, Holmes DR, Cohen DJ, Whitlow PL, Ellis SG: Long-Term Clinical Outcomes After Unprotected Left Main Trunk Percutaneous Revascularization in 279 Patients. *Circulation* 104: 1609-1614 (2001)
- ⁸² Testa L, Latib A, Bollati M, Montone RA, Colombo A, Crea F, Bedogni F: Unprotected Left Main Revascularization: Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass. An Updated Systematic Review And Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One* 12: e0179060 (2017)
- ⁸³ Thomas M, Hildick-Smith D, Louvard Y, Albiero R, Darremont O, Stankovic G, Pan M, Legrand V, DeBruyne B, Lefevre T: Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease. A consensus view from the first meeting of the European Bifurcation Club. *Eurointervention* 2: 149-153 (2006)
- ⁸⁴ Upadhaya S, Baniya R, Madala S, Subedi SK, Khan J, Velagapudi RK, Bachuwa G: Drug-Eluting Stent Placement Versus Coronary Artery Bypass Surgery For Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *J Card Surg* 32: 70-79 (2017)

⁸⁵ Vaquerizo B, Lefevre T, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, Garot P, Routledge H, de Marco F, Untersee T, Zwahlen M, Morice MC: Unprotected Left Main Stenting in the Real World: Two-Year Outcomes of the French Left Main Taxus Registry. *Circulation* 119: 2349-2356 (2009)

⁸⁶ Wang XZ, Xu K, Li Y, Jing QM, Liu HW, Zhao X, Wang G, Wang B, Ma YY, Chen SL, Han YL: Comparison of the Efficacy of Drug-eluting Stents Versus Bare-metal Stents for the Treatment of Left Main Coronary Artery Disease. *Chin Med J* 128: 721-726 (2015)

⁸⁷ Yamada Y, Tsukahara T, Motosuke M, Fujino Y: CFD Analysis of Strut Influence on Blood Flow in Stent-Implanted Left Main Coronary Artery Bifurcation. *IEEE Eng Med Biol Mag* 38: 3306-3309 (2016)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgenden Fachartikeln veröffentlicht:

- Stephan T, Goldberger N, Keßler M, Felbel D, Rattka M, Wöhrle J, Rottbauer W, Markovic S: One-year clinical and angiographic outcomes after percutaneous coronary interventions in ostial versus distal left main lesions – a retrospective single center study. Preprint at Research Square (2019) <https://doi.org/10.21203/rs.2.17061/v1>

Licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

- Stephan T, Keßler M, Goldberger N, Rottbauer W, Markovic S: Angiographic results after percutaneous coronary interventions in ostial versus distal left main lesions. *Cardiovasc Revasc Med* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.025>

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.