

**Aus dem Unfallkrankenhaus - Berlin
Innere Medizin -Kardiologie**

DISSERTATION

**„ Fortschritte in der Behandlung
koronarer Bifurkations-Stenosen mit medikamenten
(Sirolimus – und Paclitaxel)- beschichteten Stents“**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin**

von

**Gubran Mater
aus Aden-Jemen**

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. X. Kleber

2. Prof. Dr. med. W. Konertz

3. Prof. Dr. med. D. Mathey

Datum der Promotion: 14.06.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
2 Material und Methode	7
2.1 Datenerhebung	7
2.2 Stenosequantifizierung	9
2.3 Begleitmedikation	11
2.4 Statistik	12
3 Ergebnisse	13
3.1 Patienten	13
3.2 Indikationen	14
3.3 Stenoseklassifikation	16
3.4 Stenosegrade	16
3.5 Interventionen und Ergebnisse	17
3.6 Akut- und Krankenhauskomplikationen	18
3.7 Follow-up	20
3.8 Vergleich Patienten mit und ohne Revaskularisation	20
3.9 Vergleich Patienten mit und ohne Komplikationen	22
3.10 QCA-Ergebnisse der Follow-up Angiographien	24
4 Diskussion	28

5 Zusammenfassung	36
6 Literaturverzeichnis	38
7 Anhang	42
7.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	42
7.2 Abkürzungen	43
7.3 Eidesstattliche Versicherung	44
7.4 Lebenslauf	45
7.5 Danksagung	46

1. Einleitung:

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist in den westlichen Industrieländern die Haupttodesursache, gefolgt von zerebrovaskulären Erkrankungen [1].

Die invasive Diagnostik und Therapie stellen einen sehr wichtigen Fortschritt in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung dar.

Neben der Entwicklung der Ballonangioplastie (PTCA) stellte die Entwicklung koronarer Stents einen Meilenstein in der Behandlung von invasiv diagnostizierten Stenosen der Herzkranzarterien dar. Beide Behandlungsmethoden waren vor allem in ihren Anfangszeiten mit Problemen behaftet. Die PTCA wies hohe Raten an Restenosen auf, die implantierten Stents führten in hohem Maße zu akuten und subakuten Stentthrombosen. Weitere Fortschritte in der Materialentwicklung, beim Stentdesign und in der Optimierung der medikamentösen Begleittherapie machten die Stentimplantation zur Standardprozedur bei der Behandlung von Koronarstenosen.

Das Indikationsspektrum erweiterte sich stetig, so dass heute nur noch wenige Läsionen nicht interventionell behandelt werden können bzw. nur noch bei einzelnen Läsionstypen keine Standardprozeduren festgelegt sind.

Zu den Gebieten mit weiterhin hohem Diskussionsbedarf gehören die in dieser Arbeit behandelten Bifurkationsstenosen, die mit einer Häufigkeit von 5 bis 20% angegeben werden und vornehmlich die LAD-Bifurkationen zu den Abgängen der Diagonaläste betreffen.

Bereits 1984 wurden die ersten Ergebnisse von Ballondilatationen an Bifurkationsstenosen publiziert (2,3). Die Ergebnisse waren jedoch keinesfalls befriedigend und hohe Restenoseraten waren der limitierende Faktor.

1991 wurden erste Berichte über Stentimplantationen in Bifurkationsstenosen vorgestellt (4,5), jedoch lag die Rate an akuten Seitenastverschlüssen bei 9%. Zwei Jahre später berichtete Colombo (6) erstmals über die Implantation von zwei Stents zur Behandlung von Bifurkationsstenosen.

Seit dieser Zeit wurden verschiedenste Behandlungsansätze unter Verwendung von ein, zwei oder drei Stents in den einzelnen Segmenten der Läsion entwickelt und Ergebnisse publiziert (7-10). Zusätzlich wurden speziell auf Bifurkationen zugeschnittene Stentmodelle entwickelt (11). Ein aktueller Ansatz, das modifizierte T-Stenting mit „crushing-technique“ (12) brachte jedoch ebenfalls keinen neuen Durchbruch bzgl. der Langzeitergebnisse.

Eine internationale, multizentrische Untersuchung aus dem Jahr 2006 (13) konnte bei 421 konsekutiven Patienten, die mit einem High-End Baremetal Stent (BMS) behandelt wurden, eine Revaskularisation im Bereich der Zielläsion von 17% nach sechs Monaten nachweisen, womit die Rate an Revaskularisationen nach Behandlung von Bifurkationsstenosen nicht über der Rate im Bereich „einfacher“ Läsionen lag.

Die möglichen Verbesserungen durch den Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents (DES) sind aufgrund kleiner Fallzahlen und stark schwankender Ergebnisse bislang nicht konklusiv (14-16).

Ziel der vorliegenden Arbeit war, weitere Fortschritte in der Behandlung von Bifurkationsstenosen durch den Einsatz von DES nachzuweisen.

2. Methode:

2.1 Datenerhebung:

Im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung wurden alle Patienten von 10/2003 bis zum 24.11.05 erfasst, bei denen hämodynamisch relevante (>50ige) de-novo-Bifurkations-Stenosen sowie In-Stent Restenosen nach Implantation von BMS an Bifurkationen mit einem Seitenast ≥ 2 mm im Unfallkrankenhaus Berlin behandelt wurden. Bifurkationsstenosen im Bereich des linken Hauptstamms wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

Zum Zwecke der Datenanalyse wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Parameter erfasst.

Tabelle 1	Parameter
Demographische Daten	Geschlecht
	Alter
Antropometrische Daten	Größe
	Gewicht
	Body-Maß-Index
Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit	Arterielle Hypertonie
	Hyperlipidämie
	Diabetes Mellitus
Klinische Präsentation (Indikation zur Intervention)	
Ergebnisse der invasiven Diagnostik	Zahl der relevant stenosierten

	Koronargefäße
	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)
	Stenosierung im Bereich der Bifurkation (visuell und quantitativ)
	Klassifizierung der Bifurkation nach Medina (17)
Ablauf der Prozedur	
Ergebnis der Prozedur	Residualstenose (visuell und quantitativ)
Prozedurassoziierte Komplikationen	Gefäßverschluss, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis, Notfall- Bypass-OP, Tod
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	Re-Intervention, akute bzw. subakute Stentthrombose, Myokardinfarkt, Bypass-OP, Blutung, zerebrovaskuläre Ereignisse, Tod
Angiographisches und klinisches Ergebnis nach 4-6 Monaten	Restenose (visuell und quantitativ), pectanginöse Beschwerden
Komplikationen während des Nachbeobachtungszeitraums	Myokardinfarkt, Tod, Revaskularisationen im Bereich der behandelten Läsion

Tabelle 1

Die Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung wurden gemäß den nachfolgend aufgeführten Definitionen erfasst.

- ein arterieller Hypertonus, definiert als gemessene Blutdruckwerte > 130/85 mmHg, bzw. >120/80 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus,

- ein anamnestisch bekannter Diabetes mellitus,
- ein Grenzwert für das LDL-Cholesterin von 100 mg/dl.

Verwendet wurden Paclitaxel-beschichtete Stents (Taxus®, Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA) sowie Sirolimus-beschichtete Stents (Cypher®, Cordis a Johnson & Johnson Company, USA). Bei Notwendigkeit einer Kissing-Balloon-Prozedur wurde der im Unfallkrankenhaus Berlin entwickelte ukb-Adapter (s. Abbildung 1) zur simultanen Inflation beider Ballons verwendet.

Sämtliche Interventionen wurden von fünf in der Technik des Bifurkationsstentings erfahrenen interventionellen Kardiologen durchgeführt. Die Gefäßverhältnisse der Patienten wurden angiographisch in standardisierten Projektionen auf einer Philips Integris BH3000 oder Philips Allura FD10 mit einer Bildfrequenz von 12,5 /min dargestellt.

Die Koronargefäße wurden selektiv mit einem wasserlöslichen im Gefäß verbleibenden, jodhaltigen Röntgenkontrastmittel über den geeigneten Katheter gefüllt.

2.2 Stenosequantifizierung:

Zuerst wurde die Einschätzung des Stenosegrades visuell semiquantitativ vorgenommen. Neben der visuellen Einschätzung der Stenosen erfolgte unmittelbar nach Intervention eine computergestützte quantitative angiografische Analyse. Im Rahmen der quantitativen computergestützten Koronarangiographie: (QCA; Inturis Cardio Image Viewing Package, Release 1.22, Philips, Best, Niederlande) wurden

Residualstenosen von weniger als 50% bei anterograder Flussrichtung als erfolgreiches Interventionsergebnis gewertet.

Für die QCA wurde zunächst eine Kalibrierung am koronaren Katheter vorgenommen. Dann wurde die Stenose des betroffenen Koronargefäßes mit der entsprechenden Software halbautomatisch vermessen. Es wurden nur Läsionen in Gefäßsegmenten mit einem Referenzdiameter (Gefäßdiameter der gesunden Koronararterie direkt proximal der Läsion) von >2,0 mm zur Analyse aufgenommen. Eine mindestens 50%ige Diameterstenose in der QCA wurde als hämodynamisch relevant angesehen und bei entsprechender Klinik bzw. entsprechendem Ischämienachweis behandelt.

Zur detaillierten Stenosevermessung wurde in jedem Segment der Bifurkation der Referenzdiameter (RD) sowie der minimale Diameter (MLD) gemessen. Unter der Annahme, dass es sich bei der Koronararterie um eine Struktur mit im Prinzip kreisrunder Schnittfläche handelt und die arteriosklerotischen Ablagerungen konzentrisch verteilt sind, wurde der Stenosegrad nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Stenosegrad in \%} = 100 - \left(\left(\left(\frac{1}{2} \text{ MLD} \right)^2 \times \pi \right) \div \left(\left(\frac{1}{2} \text{ RD} \right)^2 \times \pi \right) \right) \times 100$$

Die nach dieser Formel berechneten Stenosegrade wurden zur Analyse verwendet. Diese Form der Stenoseberechnung lässt nur einen eingeschränkten Vergleich mit den in anderen Publikationen angegebenen Werten zu, ist jedoch hinreichend für einen Vergleich der Werte vor der Intervention, nach der Intervention und bei der Kontrolle geeignet.

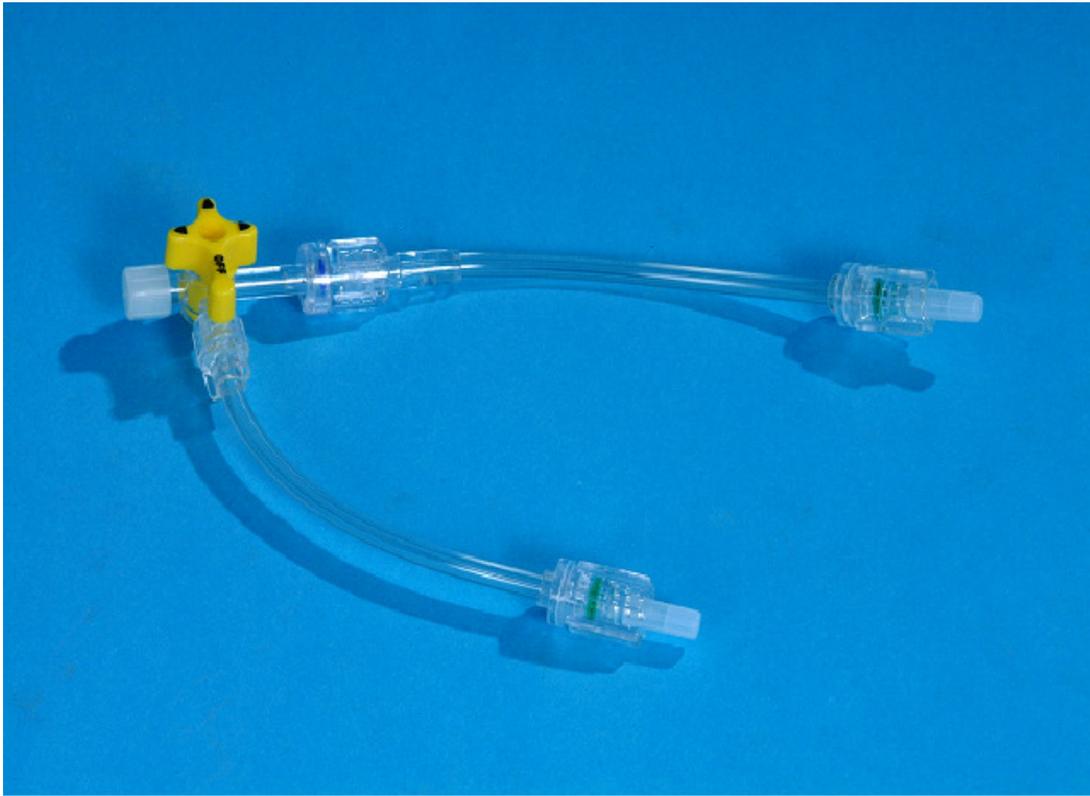


Abbildung 1: ukb-Adapter

2.3 Begleitmedikation:

Alle Patienten erhielten routinemäßig eine Clopidogrel-Startdosis von 600mg sofort postinterventionell, falls nicht bereits eine laufende Clopidogreltherapie bestand. Im Fall einer laufenden Clopidogreltherapie wurde postinterventionell eine Zusatzdosis von 150 mg Clopidogrel gegeben. Ab dem ersten postinterventionellen Tag wurde den Patienten 75mg Clopidogrel pro Tag per os für 12 Monate verordnet, zusätzlich eine Dauertherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag, gemäß den aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (18).

2.4 Statistik

Die verwendeten statistischen Methoden in dieser Arbeit sind deskriptiver Natur und geben für die longitudinalen Parameter die Anzahl, den Minimalwert, den Maximalwert, den Mittelwert, die Standardabweichung und den Median an. Die quantitativen Daten werden als Anzahl und Anteil an der Gesamtheit in Prozent angegeben. Für vergleichende Untersuchungen wurden der 2-seitige Student's-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test verwendet.

3. Ergebnisse:

3.1 Patienten

Im untersuchten Zeitraum wurden 24 Frauen (27%) und 65 Männer (73%) entsprechend den Einschlusskriterien behandelt.

Die demographischen /antropometrischen Daten sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2	Median	Min. - Max.
Alter	65	39-87
Größe	174	152-196
Gewicht	80	55-136
BMI	27	20-47

Tabelle 2

An Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriosklerotischen Herzkrankheit wurden die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie sowie der manifeste Diabetes Mellitus erfasst (gemäß den in der Einleitung genannten Definitionen).

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren

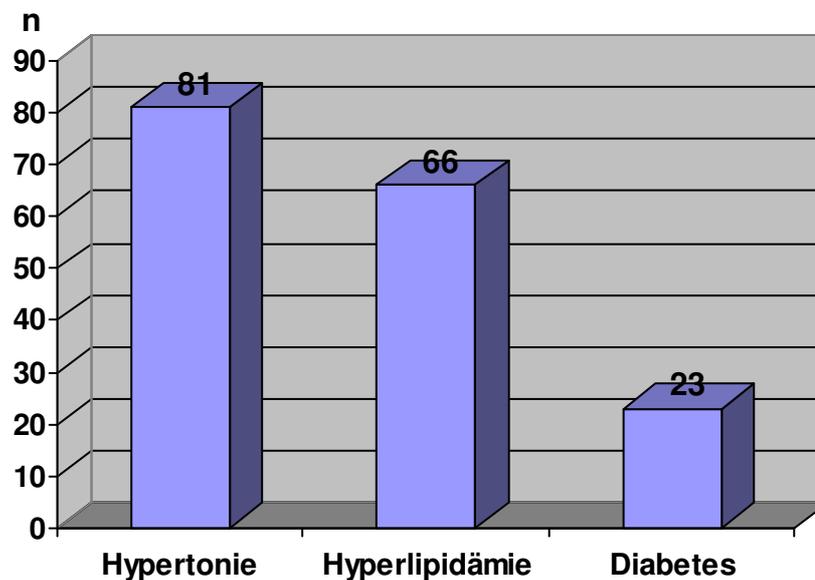
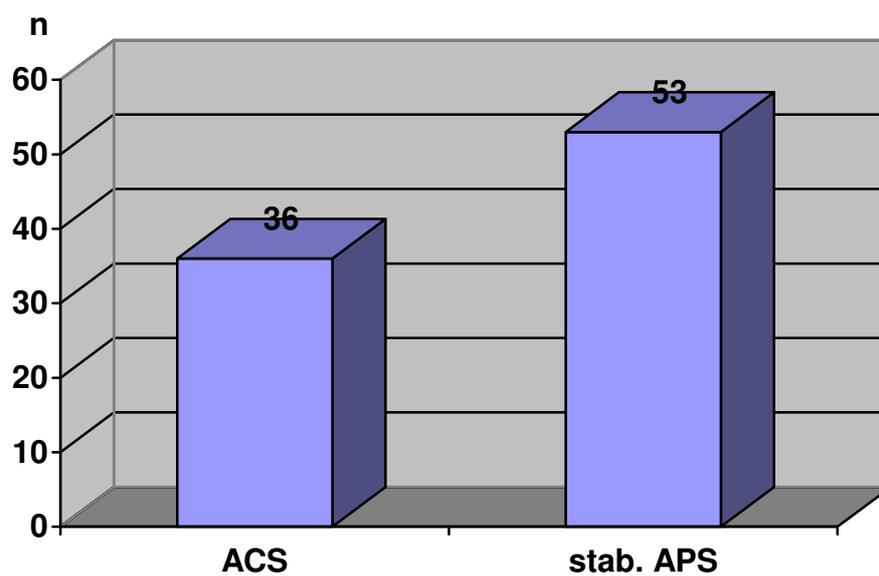


Abbildung 2

3.2 Indikation

Die Mehrzahl der Patienten wurde mit stabilen pektanginösen Beschwerden zur Untersuchung bzw. interventionellen Behandlung aufgenommen (53 Patienten, 59 %). Die übrigen 36 Patienten (41%) wurden aufgrund eines akuten Koronarsyndroms behandelt, darunter 24 Patienten mit IAPS, 7 Patienten mit STEMI (4 VWI und 3 HWI) und 5 Patienten mit NSTEMI.



(Abbildung 3: Indikation zur HK-Diagnostik bzw. Therapie)

Das Patientenkollektiv zeigte eine fortgeschrittene Koronarsklerose in verschiedenen Stadien (s. Abb. 4)

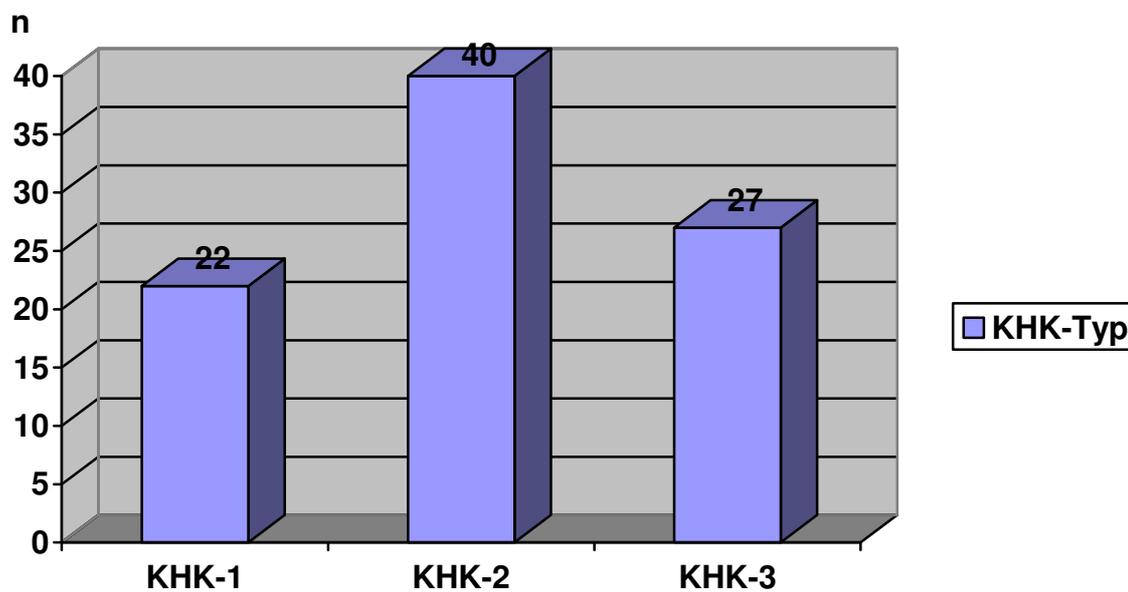


Abbildung 4: Verteilung der KHK-Schweregrade.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion, dargestellt als Ejektionsfraktion (EF), lag zwischen 14 und 85%, im Median bei 64%.

3.3 Stenoseklassifikation

Für diese Arbeit wurde die Medina Klassifikation des European Bifurcation Club übernommen, dabei ergab sich das folgende Verteilungsmuster (Abb. 5):

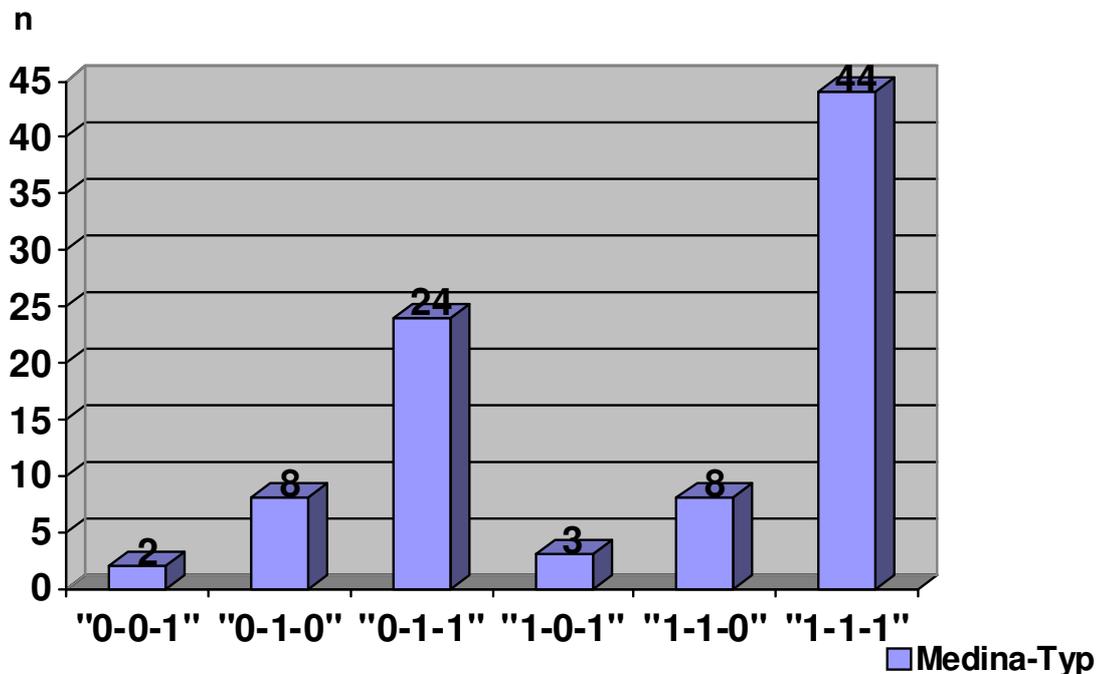


Abbildung 5

3.4 Stenosegrade

Die Daten zur Stenosierung der Segmente im Bereich der Bifurkation sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Dabei werden die Daten in Anlehnung an die Medina Klassifikation aufgeteilt in das proximale Segment des Hauptgefäßes, das distale Segment des Hauptgefäßes (nach Abgang des Seitenastes) sowie den Abgang des Seitenastes.

Segment	Referenzdiameter	Minimaler Diameter	% Stenose
Hauptgefäß prox.	2,9 ± 0,4 mm	1,5 ± 0,6 mm	69 ± 23
Hauptgefäß dist.	2,6 ± 0,4 mm	1,3 ± 0,5 mm	74 ± 16
Seitenastabgang	2,3 ± 0,3 mm	1,3 ± 0,5 mm	68 ± 20

Tabelle 3

3.5 Interventionen und Ergebnisse

Im Rahmen der Interventionen erfolgte bei 16 Patienten (18%) eine alleinige Stentimplantation im Hauptgefäß über den Seitenastabgang hinweg, bei 66 Patienten (74%) wurde zusätzlich eine PTCA des Seitenastabgangs durchgeführt, davon bei 60 Patienten als Kissing-Balloon-Prozedur.

In 7 Fällen (8%) wurde sowohl im Hauptgefäß als auch im Seitenast ein Stent implantiert, in drei dieser Fälle als „kissing-stents“-Prozedur. Eine Vordilatation der Läsion in Kissing-Balloon Technik wurde bei 13 Patienten (15%) durchgeführt, eine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur erfolgte bei 60 Patienten (67%).

Es wurden hauptsächlich Paclitaxel-beschichtete Stents (Taxus[®], Boston Scientific, USA) und nur 10 Sirolimus-beschichtete Stents (Cypher[®], Cordis, USA) verwendet.

Der Durchmesser der verwendeten Stents lag zwischen 2,5 und 3,5 mm (im Mittel bei $2,9 \pm 0,3$ mm), die Länge lag zwischen 8 und 33 mm (im Mittel 21 ± 7 mm).

Durch die Prozedur konnten die in der Tabelle 4 aufgeführten Veränderungen im Bereich der Bifurkationen erzielt werden.

Segment	RD (mm)	MLD (mm)	Stenose (%)	Early gain
Proximales Hauptgefäß				
Prae	$2,9 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,6$	69 ± 23	
Post	$3,2 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$	25 ± 14	$1,3 \pm 0,8$
Distales Hauptgefäß				
Prae	$2,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,5$	74 ± 16	
Post	$2,9 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5$	21 ± 13	$1,4 \pm 0,7$
Hauptgefäß visuell				
prae	80 ± 17			
post	2 ± 11			

Seitenastabgang				
Prae	2,3 ± 0,3 mm	1,3 ± 0,5	68 ± 20	
post	2,9 ± 0,4	2,6 ± 0,5	21 ± 13	0,7 ± 0,6
Seitenast visuell				
Prae			69 ± 29	
Post			12 ± 22	

(Tabelle 4: RD: Referenzdiameter; MLD: minimal luminal diameter; Early gain: Zunahme des minimal luminal diameters durch die Intervention)

Nach den Ergebnissen der quantitativen Koronaranalyse konnte im Bereich des proximalen Hauptgefäßes in 6,7 % keine Vergrößerung des MLD erreicht werden, das Ziel einer Reduktion der Stenose auf $\leq 30\%$ wurde in 69,3 % erreicht werden.

Eine Vergrößerung des MLD im distalen Hauptgefäß wurde in 98,7 % erreicht, die Residualstenose war in 80 % der Läsionen $\leq 30\%$.

Bei der visuellen Einschätzung der Stenose durch den behandelnden Kardiologen wurde nicht zwischen proximalen und distalen Segment des Hauptgefäßes unterschieden, eine Residualstenose $\leq 30\%$ wurde in 98,9 % erreicht.

Der MLD im Bereich des Seitenastabgangs konnte in 92 % vergrößert werden, das Ziel einer Residualstenose $\leq 30\%$ wurde in 42,7% erreicht. Nach visueller Einschätzung wurde eine Residualstenose $\leq 30\%$ in 89,9 % erreicht.

Es traten keine prozedurassoziierten Komplikationen auf.

3.6 Akut- und Krankenhauskomplikationen

Während des Krankenhausverlaufs kam es bei 2/89 Patienten (2,2 %) zu einem Myokardinfarkt, in einem Fall durch eine subakute Stentthrombose verursacht, die

eine Re-Intervention erforderlich machte, im anderen Fall trat ein periinterventioneller Verschluss des Seitenastes auf, welcher nicht wiedereröffnet werden konnte.

3.7 Follow-up

Für alle Patienten wurde ein klinisches Follow-up nach mehr als 120 Tagen erhoben, 60/89 Patienten konnten invasiv nachuntersucht werden, so dass für diese auch die Daten der quantitativen Koronaranalyse vorliegen.

Während des Follow-ups kam es bei 14/89 Patienten (15,7 %) zu einem Komplikationsereignis (MACE). Bei allen diesen Patienten erfolgte eine Revaskularisationsmaßnahme im Bereich des behandelten Koronargefäßes, davon in drei Fällen mittels aortokoronarer Bypass Operation. Zwei Revaskularisationen erfolgten aufgrund eines Myokardinfarktes.

Folgende Faktoren wurden bzgl. eines möglichen ungünstigen Einflusses auf das Langzeit-Ergebnis bzgl. einer Revaskularisation und eines Komplikationsereignisses untersucht:

- Begleiterkrankungen
- Indikation zur Untersuchung / Behandlung
- Zahl der erkrankten Koronargefäße (1-Gefäß- vs. Mehr-Gefäßerkrankung)
- Stenosegrad vor und nach der Intervention in allen Segmenten der Bifurkation
- Prozedur
- Diameter und Länge des verwendeten Stents
- Vorhandensein einer Residualstenose von $\geq 30\%$

3.8 Vergleich Patienten mit und ohne Revaskularisation

In der nachfolgenden Tabelle (5) werden die Daten der Patienten mit und ohne Revaskularisation während des Follow-ups verglichen. Die in der Tabelle angegebenen Werte für die Stenosen stammen aus der Berechnung mittels QCA.

Faktor	Keine Revaskularisation (75 Patienten) n (%)	Revaskularisation (14 Patienten) n (%)	p
Begleiterkrankung			
Hypertonus	68 (90,7)	13 (92,9)	n.s.
Hyperlipidämie	54 (72)	13 (92,9)	n.s.
Diabetes Mellitus	22 (29,3)	2 (14,3)	n.s.
Indikation			
Elektiv	48 (64)	5 (35,7)	
Akut	27 (36)	9 (64,3)	<0,05
Ausmaß der KHK			
1-Gefäßerkrankung	18 (24)	4 (28,6)	
Mehr-Gefäßerkrankung	57 (76)	10 (71,4)	n.s.
Stenosegrad vor Int.			
Prox. Hauptgefäß	67 ± 24	77 ± 15	n.s.
Dist. Hauptgefäß	74 ± 16	72 ± 16	n.s.
Seitenastabgang	67 ± 19	71 ± 25	n.s.
Stenosegrad nach Int.			
Prox. Hauptgefäß	25 ± 14	26 ± 25	n.s.
Dist. Hauptgefäß	21 ± 13	21 ± 15	n.s.
Seitenastabgang	35 ± 18	36 ± 23	n.s.
Residualstenose >30% quant.			
Prox. Hauptgefäß	18 (24)	4 (28,6)	n.s.
Dist. Hauptgefäß	13 (17,3)	6 (42,9)	<0,05

Seitenastabgang	38 (50,6)	5 (35,7)	n.s.
Residualstenose >30% vis.			
Hauptgefäß	3 (4,0)	0 (0,0)	n.s.
Seitenast	8 (10,7)	2 (14,3)	n.s.
Prozedur			
Nur Stent Hauptgefäß	11 (14,7)	5 (35,7)	n.s.
Stent Hauptgefäß + PTCA Seitenast	58 (77,3)	8 (57,1)	n.s.
Stents in beiden Gefäßen	6 (8)	1 (7,1)	n.s.
Abschließende „Kissing- balloon“ Prozedur	56 (74,7)	4 (28,6)	<0,001
Stentmaße			
Durchmesser	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,3	n.s.
Länge	20,9 ± 6,5	19,4 ± 7,9	n.s.

Tabelle 5

3.9 Vergleich Patienten mit und ohne Komplikationen

Bei den in Tabelle 6 dargestellten Daten für den Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Komplikationsereignisse sind die beiden Patienten mit Komplikationen während des stationären Aufenthaltes in die Gruppe der „Komplikations-Patienten“ eingeschlossen, auch wenn der Langzeit-Verlauf keine weiteren Ereignisse zeigte.

Auch die in dieser Tabelle angegebenen Werte für die Stenosen entstammen den Berechnungen mittels QCA.

Faktor	Keine Komplikationen (73 Patienten) n (%)	Komplikationen (16 Patienten) n (%)	p
Begleiterkrankung			
Hypertonus	66 (90,4)	15 (93,8)	n.s.
Hyperlipidämie	52 (71)	14 (87,5)	n.s.
Diabetes Mellitus	20 (27,4)	3 (18,8)	n.s.
Indikation			
Elektiv	47 (64,4)	6 (37,5)	
Akut	26 (35,6)	10 (62,5)	<0,05
Ausmaß der KHK			
1-Gefäßerkrankung	18 (24,7)	4 (25)	
Mehr-Gefäßerkrankung	55 (75,3)	12 (75)	n.s.
Stenosegrad vor Int.			
Prox. Hauptgefäß	67 ± 24	79 ± 14	n.s.
Dist. Hauptgefäß	74 ± 16	74 ± 17	n.s.
Seitenastabgang	68 ± 20	70 ± 24	n.s.
Stenosegrad nach Int.			
Prox. Hauptgefäß	25 ± 14	25 ± 20	n.s.
Dist. Hauptgefäß	21 ± 13	20 ± 14	n.s.
Seitenastabgang	35 ± 18	35 ± 22	n.s.
Residualstenose >30% quant.			
Prox. Hauptgefäß	19 (26)	9 (56,3)	<0,02

Dist. Hauptgefäß	22 (30,1)	7 (43,8)	<0,002
Seitenastabgang	38 (52,1)	5 (31,3)	<0,005
Residualstenose >30% vis.			
Hauptgefäß	1 (1,4)	0 (0,0)	n.s.
Seitenast	6 (8,2)	3 (18,8)	n.s.
Prozedur			
Nur Stent Hauptgefäß	11 (14,7)	5 (31,3)	n.s.
Stent Hauptgefäß + PTCA Seitenast	57 (78,1)	9 (56,3)	n.s.
Stents in beiden Gefäßen	5 (6,8)	2 (12,5)	n.s.
Abschließende „Kissing-balloon“ Prozedur	54 (73,9)	6 (37,5)	<0,005
Stentmaße			
Durchmesser	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,3	n.s.
Länge	21,1 ± 6,4	19,4 ± 7,9	n.s.

Tabelle 6

Einen ungünstigen Einfluss auf Revaskularisation und das Auftreten jedweder der vorab definierten Komplikationen scheinen demnach ein Akut-Eingriff sowie ein Fehlen der abschließenden Kissing-Balloon-Prozedur zu haben. Eine Residualstenose > 30% wirkt sich auf die Wahrscheinlichkeit eines Komplikationsereignisses unabhängig vom betroffenen Segment aus, auf eine Revaskularisation jedoch nur im distalen Segment des Hauptgefäßes. Betrachtet man bei der Berechnung des Einflusses der Residualstenose die Ergebnisse der

visuellen Stenoseeinschätzungen, so zeigt sich kein Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Revaskularisation oder einer Komplikation.

3.10 Ergebnisse der quantitativen Koronaranalyse der Follow-up Angiographien

Die Daten der quantitativen Koronaranalyse aus den Follow-up Angiographien zeigt

Tabelle 7:

Segment	RD (mm)	MLD (mm)	Stenose (%)	MLD post – MLD Follow-up (mm)
Proximales Hauptgefäß	3,2 ± 0,4	2,6 ± 0,7	32 ± 23	0,1 ± 0,6
Distales Hauptgefäß	2,9 ± 0,5	2,5 ± 0,7	27 ± 24	0,2 ± 0,7
Seitenastabgang	2,3 ± 0,4	1,7 ± 0,5	44 ± 23	0,2 ± 0,5

Tabelle 7

Im Durchschnitt kam es damit im Verlauf zu einer Abnahme des postinterventionellen MLD um die für die einzelnen Segmente angegebenen Werte.

Eine Abnahme des nach der Intervention erreichten MLD trat in 60% der proximalen Abschnitte des Hauptgefäßes, in 63% der distalen Abschnitte und in 82% der Seitenastabgänge auf.

In den übrigen Fällen kam es in den angegebenen Segmenten zu einer weiteren Zunahme des MLD.

Durch den Vergleich des Stenosegrades direkt nach der Intervention mit dem Stenosegrad in der Kontrolle konnte die angiographische Restenoserate ermittelt werden. Zum Vergleich der Gruppen ohne Komplikationsereignis bzw. ohne Revaskularisation wurde die binäre Restenoserate verwendet, d.h. es wurden

Restenosen > 50% gewertet, jedoch nur dann, wenn postinterventionell eine Residualstenose < 50% bestanden hatte. Den Vergleich zeigt die Tabelle 8 für die Patienten mit bzw. ohne Komplikationsereignis.

	Keine Komplikationen (73 Patienten) n (%)	Komplikationen (16 Patienten) n (%)	p
In-Stent-Restenose			
Prox. Hauptgefäß	4 (5,5)	6 (37,5)	<0,001
Dist. Hauptgefäß	6 (8,2)	4 (25)	n.s.
Seitenastabgang	10 (13,7)	5 (31,3)	n.s.

Tabelle 8

Tabelle 9 gibt die Daten und den Vergleich für die Patienten mit bzw. ohne Revaskularisation wieder:

	Keine Revaskularisation (75 Patienten) n (%)	Revaskularisation (14 Patienten) n (%)	p
In-Stent-Restenose			
Prox. Hauptgefäß	5 (6,7)	5 (35,7)	<0,01
Dist. Hauptgefäß	6 (8)	4 (28,6)	<0,03
Seitenastabgang	10 (13,3)	5 (35,7)	<0,05

Tabelle 9

4. Diskussion

Die koronare Herzkrankheit als eine der Haupttodesursachen aus dem Bereich des kardiovaskulären Krankheitskomplexes, welcher in der Todesursachenstatistik in den westlichen Industriestaaten an erster Stelle steht, weist noch immer Bereiche auf, in denen die optimale Behandlungsstrategie noch nicht definiert ist. Im Rahmen der interventionellen Behandlung der KHK gehören die Stentimplantation an Bifurkationsstenosen sowie die interventionelle Behandlung von Hauptstammstenosen zu den wenigen Problembereichen, in denen verschiedene interventionelle Verfahren mit der chirurgischen Behandlung konkurrieren. Besonders die Behandlung der immerhin 5 bis 20% ausmachenden Bifurkationsläsionen ist durch zahlreiche, konkurrierende Verfahren zur Stentimplantation gekennzeichnet.

In der Entwicklung der interventionellen Techniken waren die anfänglichen Ergebnisse mit alleiniger Ballonangioplastie (2,3) enttäuschend, auch die wenige Jahre später veröffentlichten Ergebnisse erster Serien mit Stentimplantation (4,5) wiesen noch zahlreiche prozedurbedingte Probleme auf. Die im Laufe der 90er-Jahre publizierten Techniken unter Verwendung verbesserter Stents zeigten anhaltend Komplikations- und Revaskularisationsraten, die deutlich über denen bei Nicht-Bifurkations-Läsionen lagen. Unter den verschiedenen Techniken konnte keine einen eindeutigen Vorteil aufweisen, bei zahlreichen Publikationen handelte es sich lediglich um „Fallberichte“ mit kleinen Patientenzahlen (7-9). Die geringe Patientenzahl war auch das Problem der Berichte über spezielle Bifurkationsstents (11). Die erste Übersichtsarbeit, die Ergebnisse aus einem größeren Patientenkollektiv vorstellte, wurde im Jahr 2000 von Lefèvre (10) und Mitarbeitern veröffentlicht. Die zwischen 1996 und 1998 behandelten 366 Patienten (373 Bifurkationen) wiesen mit einer Rate von 4% Akut-Komplikationen

(Krankenhausaufenthalt) und 17,2 % Revaskularisationen und 21,6% Komplikationen nach sieben Monaten (Daten für die ersten 283 Patienten) Ergebnisse auf, die bereits in Richtung der Nicht-Bifurkations-Läsionen gingen. Geringere Akut-Komplikationen (2%) und vergleichbare Langzeit-Ergebnisse konnten 2006 in der bislang größten publizierten Serie an einem internationalen, multizentrischen Register (13) mit einem High-End Baremetal Stent gezeigt werden

Erste Ergebnisse mit medikamentenfreisetzenden Stents wurden 2003 von Colombo (14) präsentiert, in einer Serie von 20 konsekutiven Patienten traten bei 3 (15%) Patienten Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes auf, nach einem mittleren klinischen Follow-up von $1,5 \pm 0,6$ Monaten (1 bis 3,5 Monate) kam es zu keinen weiteren subakuten Stentthrombosen oder anderen Komplikationen. In dieser Untersuchung wurden die Läsionen mittels modifizierten T-Stentings mit Crush-Technik behandelt. Ein Jahr später veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe die erste randomisierte Arbeit zum Vergleich zweier Techniken mit DES an einer Gruppe von 85 Patienten mit 86 behandelten Läsionen. Es wurde dabei zwischen primär geplanter Implantation eines Sirolimus-freisetzenden Stents in Hauptgefäß und Seitenast und einer Implantation im Seitenast nur im Falle eines suboptimalen PTCA-Ergebnisses im Seitenast verglichen. Letztlich erfolgte eine Stentimplantation in beide Gefäße in 63/86 (73%) Bifurkationen. Dabei zeigte sich eine erhöhte Rate an Akut- und Langzeit-Ereignissen in der Gruppe mit 2 Stents.

Eine der wenigen bislang publizierten Arbeiten in denen Patienten mit akuten Koronarsyndromen mit DES an Bifurkationen behandelt wurden ist der Artikel von Tanabe et al. 2004 (15). Die 58 Patienten mit insgesamt 65 behandelten de-novo-Bifurkationsstenosen wurden mit vier verschiedenen Techniken (T-Stenting, Culotte-Stenting, Kissing-Stents, Crush-Technik) behandelt, jedoch wurde die insgesamt

niedrige Komplikationsrate von 10,3% nach 6 Monaten nicht auf die angewendete Technik aufgeschlüsselt.

Einen Vorteil durch Einsatz einer abschließenden Kissing-Balloon-Prozedur für den Langzeitverlauf hinsichtlich Entwicklung einer Restenose zeigte eine Arbeit aus dem Jahr 2005 (19) bei Verwendung der Crush-Technik. Die Rate an Revaskularisationen war mit 14,9% in der 181 Patienten umfassenden Patientenpopulation jedoch nicht wesentlich niedriger als in anderen Arbeiten mit unbeschichteten Stents. Ein retrospektiver Vergleich zwischen Crush-Technik und T-Stenting aus dem Jahr 2006 (20) zeigte keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Komplikationsrate nach 1 Jahr auf einem deutlich erhöhten Rate an Komplikationsniveau (26,4% nach Crush vs. 36,1% nach T-Stenting), die Revaskularisationsrate nach Crush-Technik war jedoch signifikant niedriger (14,0% vs. 31,1, $p=0,01$).

Eine Überlegenheit des Einsatzes von 2 Stents (i.S. einer Stentimplantation in Hauptgefäß und Seitenast) konnte bislang weder für Bare-Metal-Stents noch für Drug-Eluting-Stents nachgewiesen werden. Yamashita et al. (21) berichteten 2000 über 92 Patienten, von denen 53 mit zwei und 39 mit einem Stent behandelt wurden. Nach 6 Monaten waren die angiographische Restenoserate, die Revaskularisationsrate und die Gesamt-Komplikationsrate in der Gruppe der mit zwei Stents behandelten Patienten höher, ohne dass die Unterschiede statistisch signifikant gewesen wären. 2006 fanden Kim und Mitarbeiter (22) sogar eine signifikant niedrigere Revaskularisationsrate nach Verwendung einer einfachen Technik mit Verwendung von einem Stent im Vergleich zu komplexen Techniken mit zwei Stents. In dieser Patientengruppe wurden Hauptstammstenosen mit Sirolimus-freisetzenden Stents behandelt.

In der in dieser Arbeit beschriebenen Patientengruppe von 89 Patienten handelt es sich um eine Serie von konsekutiv behandelten Patienten, welche unabhängig vom

klinischen Präsentationssyndrom eingeschlossen wurden. Die Gruppe ist bzgl. der demographischen Daten und der Begleiterkrankungen mit denen anderer Autoren gut vergleichbar (19,20,23). In diesen Arbeiten wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI) jedoch nicht behandelt. Die Raten an instabiler Angina Pectoris als Indikation zur Behandlung lagen in den genannten Berichten zwischen 19,8 und 25,5 %, im eigenen Patientengut bei 26%, hinzu kommt in der hier untersuchten Gruppe jedoch noch ein Anteil von 15% mit akutem Myokardinfarkt.

Die Verteilung der Bifurkationslokalisationen (84% LAD / Diagonalast; 16% LCX / Marginalast) ist im Vergleich zu den anderen Publikationen deutlich zu Gunsten der LAD/Diagonalast-Bifurkation verschoben.

Ein Vergleich der Bifurkationstypen mit der Literatur ist nicht möglich, da die Medina-Klassifikation von den anderen Autoren noch nicht verwendet wurde. Die Angaben zu den Gefäßdiametern sind in den zum Vergleich herangezogenen Arbeiten im Hauptgefäß nicht in proximalen und distalen Anteil der Stenose aufgeschlüsselt. Zum Vergleich wird aus dieser Arbeit der Mittelwert aus der Messung proximal und distal des Seitenastabgangs verwendet. Für das Hauptgefäß liegen die Referenzdiameter in der Arbeit von Ge et al. 2005 (19) bei $2,81 \pm 0,58$ mm, bei Ge et al. (20) 2006 $2,74 \pm 0,52$ und bei Hoye 2006 (23) $2,71 \pm 0,59$ mm. In den eigenen Daten findet sich ein Wert von $2,79 \pm 0,46$ mm, was einer fast identischen Gefäßgröße im Vergleich zur Literatur entspricht. Postinterventionell gibt die zitierte Literatur für das Hauptgefäß folgende Werte an: $3,36 \pm 0,53$ mm respektive $3,26 \pm 0,45$ mm, Hoye et al geben keinen postprozeduralen Referenzdiamter an. In der eigenen Arbeit liegt er bei $3,09 \pm 0,38$ mm und damit gering unter den Ergebnissen der Literatur. Der initiale Minimal Luminal Diameter (MLD) liegt bei Ge et al. 2005 und 2006 (19,20) sowie Hoye et al. (23) konstant bei $0,95 \pm 0,51$ mm; $0,93 \pm 0,51$ mm und $0,93 \pm 0,52$ mm, in der

eigenen Arbeit lag der MLD vor Intervention bei $1,39 \pm 0,54$ und damit deutlich über den Werten der anderen Autoren. Postinterventionell sind die Werte besser vergleichbar $2,69 \pm 0,43$ in der eigenen Untersuchung, Ge et al. 2005(19): $2,92 \pm 0,54$; Ge et al. 2006 (20): $2,86 \pm 0,44$; Hoyer et al. 2006 (23): $2,73 \pm 0,56$ mm. Die Messwerte für den Seitenast sind mit einem Referenzdiameter von $2,33 \pm 0,31$ mm vor Intervention fast identisch mit der Literatur (Werte zwischen $2,34 \pm 0,48$ und $2,44 \pm 0,58$ mm), der MLD liegt mit $1,39 \pm 0,54$ mm wiederum über den Angaben der anderen Autoren, die zwischen $0,84 \pm 0,48$ und $0,89 \pm 0,52$ mm schwanken. Die Referenzdiameter nach der Intervention liegen in der eigenen Gruppe mit $2,41 \pm 0,37$ mm unter den Werten der Literatur ($2,85 \pm 0,48$ bis $2,87 \pm 0,46$ mm). Für den MLD werden von den anderen Autoren Werte ober- ($2,42 \pm 0,44$ und $2,46 \pm 0,46$ mm) bzw. unterhalb ($2,26 \pm 0,51$) der eigenen Ergebnisse ($2,41 \pm 0,37$ mm) genannt.

Das interventionelle Vorgehen bei den hier beschriebenen Patienten unterscheidet sich deutlich vom Prozedere der anderen Arbeitsgruppen. In 92% der Fälle wurde lediglich ein Stent zur Behandlung der Bifurkation verwendet, dabei in 18% als alleinige Stentimplantation im Hauptgefäß über den Seitenastabgang hinweg, in den übrigen 74% ergänzt durch eine Dilatation des Seitenastabgangs durch die Stentmaschen. Eine Stentimplantation in beiden Gefäßen unter Einsatz von zwei Stents erfolgte in lediglich 8%. In den Arbeiten von Ge (20) und Hoyer (23) wurde ausschließlich über die Crush-Technik berichtet, bei der ein Einsatz von zwei Stents obligatorisch ist. Ge berichtet 2006 (20) über einen Vergleich zwischen Crush-Technik und T-Stenting, dabei wird über den Anteil der Patienten die im Rahmen des T-Stenting mit einem oder zwei Stents behandelt wurden keine nähere Angabe gemacht. Insgesamt ist die Prozedur in den drei genannten Arbeiten jedoch komplexer.

Das Auftreten postprozeduraler Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes ist ein in der Literatur relativ wenig diskutiertes Problem, die Raten werden zwischen 4,8% (23) und 8,8% (19) angegeben. Im Vergleich ist die Rate von 2,2% in der eigenen Untersuchung, insbesondere unter Berücksichtigung der 15% Patienten mit akutem Myokardinfarkt, als ausgesprochen niedrig zu bewerten.

Im Langzeitverlauf musste bei 14 Patienten eine Revaskularisation der initial behandelten Bifurkation durchgeführt werden, dies entspricht einer Rate von 15,7%. Der Vergleich mit der Literatur wird durch unterschiedliche Zeitintervalle nach denen über die Ergebnisse berichtet wird erschwert. Ge et al. (19) geben eine Revaskularisationsrate von 17,1% nach neun Monaten an, in der Arbeit aus dem Jahr 2006 berichten sie von 22,0 % nach zwölf Monaten. In der Arbeit von Hoye et al. (23) wird die Rate nach neun Monaten 11% angegeben, was im Vergleich zur eigenen Arbeit als etwas besseres Langzeit-Ergebnis zu bewerten ist. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist der höhere Anteil an Akut-Patienten im eigenen Krankengut zu berücksichtigen.

Als mögliche Prädiktoren eines Revaskularisationsereignisses oder einer Komplikation im Langzeitverlauf werden von Ge et al. 2005 (19) das Fehlen einer abschließenden Kissing-Balloon-Prozedur (HR 4,17; 95% CI 1,30 bis 14,3, $p=0,02$), das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (HR 1,79; 95% CI 1,14 bis 2,80, $p=0,01$), ein frühzeitiges Beenden der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (OR 16,8; 95% CI 1,31 bis 159,5, $p=0,03$) und das Patientenalter (OR 1,10; 95% CI 1,00 bis 1,21, $p=0,048$) genannt.

Patienten, bei denen keine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur durchgeführt wurde, zeigten auch in der eigenen Arbeit ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Revaskularisationsmaßnahme im Follow-up (34,5 vs. 6,7 %, $p<0,001$). Die

Ergebnisse des BISCOR-Registers (13), in dem eine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur keinen Einfluss auf das Langzeit-Ergebnis hatte, könnte einen Hinweis auf den Einfluss des verwendeten Stentdesigns geben. Bei dem im BISCOR-Projekt verwendeten Stent handelt es sich um einen Bare metal Stent mit einer einzigartigen Kombination aus maximaler Flexibilität, einem sehr flachen Profil, sehr schmalen Streben und weiten lateralen Öffnungsflächen. In-vitro-Tests haben eine ausgeprägte Unempfindlichkeit gegenüber Formveränderungen durch Dilatationen der Stentmaschen gezeigt. Diese Vorzüge sind bei den für die hier verwendeten medikamentenbeschichteten Stents nicht gegeben.

Das Alter der Patienten mit Revaskularisationsereignis im Follow-up waren signifikant jünger als die Patienten ohne Ereignis ($56,7 \pm 12,2$ vs. $64,1 \pm 9,5$ Jahre, $p < 0,02$). Ein akutes Koronarsyndrom als Indikation zur Intervention war in der eigenen Arbeit ein weiterer Risikofaktor für ein negatives Langzeitergebnis (stabile KHK vs. akutes Koronarsyndrom, $p < 0,05$).

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus war im eigenen Patientengut nicht als Risikofaktor zu identifizieren. Eine Einteilung in den Medina-Typ 1-1-1 (signifikante Läsion im Hauptgefäß proximal und distal des Seitenastabgangs sowie am Seitenastabgang selber) war ebenfalls kein Risikofaktor.

Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist durch die relativ geringe Patientenzahl begrenzt, eine weitere „Schwachstelle“ ist die mit vier Monaten im Vergleich zur Literatur kurze Nachbeobachtungszeit. Der Anteil von 67% invasiv kontrollierter Patienten erscheint niedrig, ist jedoch im Vergleich zur Literatur (80% bei Ge (19), 79 % Ge (20), 77% Hoye (23)) im Rahmen.

Die Durchführung der quantitativen Koronaranalyse ist bei Bifurkationsstenosen durch eine Reihe von anatomischen Unzulänglichkeiten geprägt, für das experimentelle sehr komplizierte Verfahren zur Zeit erprobt werden, insbesondere im Rahmen der 3D-Rekonstruktion von Bifurkationsstenosen. Daher haben die Ergebnisse der quantitativen Koronaranalyse in dieser Arbeit methodologische Grenzen, was die teilweise erheblichen Differenzen zur visuellen Einschätzung / Beurteilung der Stenosen erklären kann.

5. Zusammenfassung:

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Patienten, bei denen zwischen Oktober 2003 und dem 24. November 2005 eine Stentimplantation im Bereich einer Bifurkation der Koronararterien mit einem medikamentenbeschichteten Stent erfolgte, erfasst.

Ziel dieser Arbeit war es mögliche Verbesserungen in der Behandlung von Bifurkationsstenosen durch die Verwendung der medikamentenbeschichteten Stents zu evaluieren und verschiedene Implantationstechniken zu vergleichen.

Während des Intervalls der Datenerhebung wurden insgesamt 89 Patienten (27% Frauen) gemäß den Einschlusskriterien für diese Untersuchung behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 39 und 87 Jahren (Median 65 Jahre). Der Anteil der Patienten mit Diabetes Mellitus lag bei 26%. 53/89 Patienten (59%) wurden aufgrund stabiler pectanginöser Beschwerden behandelt, die verbleibenden 36 Patienten (41%) wegen eines akuten Koronarsyndroms.

Die behandelte Bifurkation war bei 75 Patienten (84%) im Bereich der LAD und eines ihrer Diagonaläste lokalisiert, bei den übrigen Patienten im Bereich des LCX und eines Marginalastes. Der Stenosegrad vor Intervention lag im Hauptgefäß bei 72 ± 20 %, im Seitenast bei 68 ± 20 %.

Bei 16 Patienten wurde eine alleinige Stentimplantation im Hauptgefäß über den Seitenastabgang hinweg durchgeführt, bei 74% der Patienten erfolgte zusätzlich eine Ballondilatation des Seitenastabgangs durch die Stentmaschen. Eine Implantation in Hauptgefäß und Seitenast erfolgte bei 7 Patienten, davon bei 3 Patienten in Kissing-Stent-Technik. Eine Vordilatation in Kissing-Balloon-Technik war bei 13 Patienten erforderlich, eine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur erfolgte 60 Patienten (67%).

Durch die Intervention konnte der Stenosegrad im Hauptgefäß auf 23 ± 14 % und im Seitenast auf 35 ± 19 % reduziert werden.

Die Rate an technisch erfolgreichen Interventionen, definiert als eine Residualstenose $< 50\%$ in beiden Gefäßen, lag bei 63%, im Hauptgefäß bei 97%.

Postinterventionelle Komplikationen traten während des Krankenhausaufenthaltes bei zwei Patienten (2,2%) auf. Die einen Myokardinfarkt verursachende subakute Stentthrombose wurde in beiden Fällen durch eine erneute Intervention behoben.

Während der Nachbeobachtung musste bei 14 Patienten (15,7%) eine Revaskularisation des behandelten Gefäßes durchgeführt werden, bei zwei Patienten aufgrund eines Myokardinfarktes. Bei Einschluss der beiden Patienten mit einer Komplikation während des Krankenhausaufenthaltes, ergibt sich eine Gesamtkomplikationsrate von 17,9% am Ende des Follow-ups.

Die beiden einzigen Faktoren, die nach der statistischen Auswertung mit einem negativen Einfluss auf den Langzeitverlauf assoziiert zu sein scheinen sind ein akutes Koronarsyndrom als Indikation zur Behandlung und das Verzichten auf eine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur. Damit bestätigt sich für die verwendeten Stents (Taxus®, Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA, sowie Cypher®, Cordis a Johnson & Johnson Company, USA), dass eine abschließende Kissing-Balloon-Prozedur erforderlich ist.

6. Literaturverzeichnis:

1. Murray C J, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1249-1276
2. Zack PM, Ischinger T. Experience with a technique for coronary angioplasty of bifurcational lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10:433-443
3. Meier B, Grüntzig AR, King SB, Douglas JS, Jr., Hollman J, Ischinger T, Aueron F, Galan K. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:10-14
4. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry, RC, Whitworth H, Sousa JE, Tio F, Almagor Y, Ponder R, Penn IM, Leonard B, Levine SL, Fisch RD and Palmaz JC. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-161
5. Pan M, Medina A., de Lezo SJ, Romero M, Melián F, Pavlovic D, Hernández E, Segura J, Marrero J, Torres F, Giménez D, Ortega JR. Follow-up patency of side branches covered by intracoronary Palmaz-Schatz stent. *Am Heart J* 1995;129:436-440
6. Colombo A, Galione A, Nakamura S, Finci L. „Kissings“ stents for bifurcational lesions. *Cath Cardiovasc Diagn*.1993; 30: 327-330
7. Schampaert E, Fort S, Adelman AG, Schwartz L. The V-stent: a novel technique for coronary bifurcation stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:320-326

8. Fort S, Lazzam C, Schwartz L. Coronary "Y" stenting: a technique for angioplasty of bifurcation stenosis. *Can J Cardiol* 1996;12:678-682
9. Khoja A, Ozbek C, Bay W, Heisel A. Trouser-like stenting: a new technique for bifurcation lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41:192-196
10. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, Premchand RK, Giullard N, Piechaud JF. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:274-283
11. Cervinka P, Foley DP, Sabate M, Costa MA, Serrano P, Ligthart JM, Serruys PW. Coronary bifurcation stenting using dedicated bifurcation stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:105-111
12. Colombo A, Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Liistro F, Airolidi 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* 2003;60:145-151
13. Rux S, Sonntag S, Schulze R, Rau M, Weber F, Mühling H, Cioppa A, Kleber FX. Acute and Long-Term Results of the Bifurcation Stenting with Coroflex Registry. *Am J Cardiol* 2006;98: 1214-1217
14. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomised Study to Evaluate Sirolimus-Eluting Stents Implanted at Coronary Bifurcation Lesions. *Circulation* 2004;109:1244-1249
15. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, Aoki J, Arampatzis CA, Saia F, Lee C, Degertekin M, Hofma SH, Sianos G, McFadden E, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Restenosis

- Rates Following Bifurcation Stenting With Sirolimus-Eluting Stents for De Novo Narrowings. *Am J Cardiol* 2004;91:115-118
16. Pan M, de Lezo JS, Medina A, Romero M, Segura J, Pavlovic D, Delgado A, Ojeda S, Melián F, Herrador J, Urena I, Burgos L. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004;148:1145-1151
17. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A New Classification of Coronary Bifurcation Lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 183
18. Silber S, Albertson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nodrehaug J-E, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *E Heart J* 2005; 26:804-847
19. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Chieffo A, Carlino M, Covaja N, Colombo A. Clinical and Angiographic Outcome After Implantation of Drug-Eluting-Stents in Bifurcation Lesions With the Crush Stent Technique: Importance of Final Kissing Balloon Post-Dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613-620
20. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Agostoni P, Airolidi F, Sangiorgie GM, Michev I, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Corvaja N, Colombo A. Treatment of bifurcation lesions with two stents: one year angiographic and clinical follow up of crush versus T stenting. *Heart* 2006;92:371-376
21. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vaghetti M, Corvaja N, Albiero R, Finci L, Di Mario C, Tobis JM, Colombo A. Bifurcation lesions:

two stents versus one stent - immediate and follow-up results. J Am Coll Cardiol 2000;35:1145-1151

22. Kim YH; Park SW; Hong MK; Park DW; Park KM; Lee BK; Song JM; Han KH; Lee CW; Kan DH; Song JK; Kim JJ; Park SJ. Comparison of Simple and Complex Stenting Techniques in the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Bifurcation Stenosis. Am J Cardiol 2006;97:1597-1601

23. Hoyer A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CAG, Ong ATL, Cosgrave J, Sangiorgi GM, Airolidi F, Montorfano M, Michev I, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Aoki J, Granillo GAR, Valgimigli M, Sianos G, van der Giessen WJ, de Freyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW, Colombo A. Long-Term Outcomes After Stenting of Bifurcation Lesions With the "Crush" Technique. Predictors of an Adverse Outcome. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1949-1958

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Nr.	Titel / Inhalt	Seite
1	Erfasste Parameter	7-8
2	Demographische / Antropometrische Daten	13
3	QCA-Ergebnisse praeinterventionell	16
4	Vergleich QCA-Ergebnisse prae- versus postinterventionell	17-18
5	Vergleich Patienten mit versus ohne Revaskularisationsmaßnahme	21-22
6	Vergleich Patienten mit versus ohne Komplikationen	23-24
7	QCA-Ergebnisse der Follow-up Angiographien	26
8	Vergleich In-Stent-Restenosen bei Patienten mit versus ohne Komplikationen	27
9	Vergleich In-Stent-Restenosen bei Patienten mit versus ohne Revaskularisationsmaßnahme	27

Abbildungen

Nr.	Titel / Inhalt	Seite
1	Ukb-Adapter	11
2	Risikofaktoren	13
3	Indikationen	14
4	KHK-Schweregrade	15
5	Stenoseotypen nach Medina-Klassifikation	16

7.2 Abkürzungen:

ACS	Acute Coronary Syndrome
APS	Angina Pectoris Symptomatik
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stent
DES	Drug-Eluting Stent
EF	Ejection Fraction
IAPS	Instabile Angina Pectoris Symptomatik
HWI	Hinterwandinfarkt
KHK	Koronare Herz-Krankheit
LAD	Left Anterior Descending
LCX	Left Circumflexus
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MLD	Minimal Luminal Diameter
NSTEMI	Non ST-Elevation Myocardial Infarction
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty.
QCA	Quantitative Coronary Angiography
RD	Reference Diameter
TLR	Target Lesion Revascularization
UKB	Unfallkrankenhaus -Berlin
VWI	Vorderwandinfarkt

7.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gubran, Mater, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Fortschritte in der Behandlung koronarer Bifurkations-Stenosen mit medikamenten (Sirolimus – und Paclitaxel)- beschichteten Stents“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebene Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

7.4 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen darf mein Lebenslauf elektronisch nicht veröffentlicht werden.

7.5 Danksagung

Herrn Prof. F.-X. Kleber danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit und die gute Betreuung sowie Unterstützung während dieser Arbeit. Ich danke allen, die mich unterstützt haben, insbesondere Herrn Dr. med. S. Rux, für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und seine Gradlinigkeit, mit der er mich bis zur endgültigen Abgabe meiner Dissertation motiviert hat. Meiner Familie möchte ich ganz herzlich für ihre moralische Unterstützung in meiner gesamten bisherigen Werdegang danken, insbesondere meiner Mutter, die mir mit ihrer Liebe und Ermutigung viel Kraft gibt. Diese Arbeit widme ich meinem verstorbenen Vater, der das Vertrauen an mich nie verloren und immer an meine Möglichkeiten geglaubt hat.