

Aus dem Institut/der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Angiographische Analyse bei Patienten mit Stent-Implantation
in den Hauptstamm der linken Koronararterie und Ballon-
Angioplastie des Seitenastes

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Behrouz Kherad

aus Teheran

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 Koronare Herzerkrankung.....	6
1.2 Linke Hauptstammstenosen	6
1.3 Diagnose	7
1.4 Behandlung der signifikanten Hauptstammstenosen	8
1.4.1 Ergebnisse der herzchirurgischen Behandlung	8
1.4.2 CABG vs konservativ medikamentöse Therapie.....	8
1.4.3 PCI VERSUS CABG	9
1.4.4 PCI WITH STENTING	12
1.5 Behandlung der distalen LMCA.....	14
1.5.1 Definition und Klassifikation von Bifurkationsstenosen.....	14
1.5.2 Einstent oder Zweistent-Strategie.....	15
1.5.3 Einstent-Strategie	16
1.5.4 Zweistent Strategien.....	16
1.6 Fragestellung.....	18
2 METHODEN:.....	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.1.1 Patientenauswahl	19
2.2 Definition der verwendeten Parameter.....	19
2.3 Koronarangiographie und PCI.....	20
2.4 Durchführung der Quantitativen Koronarangiographie.....	21
2.5 Statistische Auswertung	21
2.5.1 Deskriptive Statistik	21
2.5.2 Darstellung der Ergebnisse	22
2.5.3 Testwahl	22
3 RESULTATE	23
3.1 Patientenauswahl	23
3.2 Basisdaten.....	23
3.3 Koronarangiographie.....	25
3.4 Koronarintervention (PCI).....	27
3.5 Follow-Up	34
4 DISKUSSION	41
5 REFERENZEN.....	47

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG VON ARTERIOSKLEROTISCHEM PLAQUE INNERHALB DER LMCA BIFURKATION. [8].....	7
ABBILDUNG 2. MEDINA KLASSIFIKATION FÜR BIFURKATIONSLESIONEN; PMV: PROXIMALES SEGMENT DES HAUPTGEFÄßES; DMV: DISTALES SEGMENT DES HAUPTGEFÄßES; SB: SEITENAST. [42].....	15
ABBILDUNG 3. BASISDATEN DER PATIENTEN IN BEIDEN GRUPPEN.....	24
ABBILDUNG 4A. QCA DES HAUPTGEFÄßES NACH ERFOLGTER DIAGNOSTISCHER KORONARANGIOGRAPHIE.....	25
ABBILDUNG 4 B. QCA DES SEITENASTES NACH ERFOLGTER DIAGNOSTISCHER KORONARANGIOGRAPHIE.....	26
ABBILDUNG 5 A. VERWENDETE STENTGRÖßE, STENTLÄNGE UND DILATATIONSDRÜCKE FÜR DAS HAUPTGEFÄß.....	28
ABBILDUNG 5 B. VERWENDETE BALLONGRÖßE, BALLONLÄNGE UND DILATATIONSDRÜCKE FÜR DAS SEITENGEFÄß.....	28
ABBILDUNG 6. QCA DES SEITENGEFÄßES NACH ERFOLGTER PCI DES HAUPTSTAMMES.....	29
ABBILDUNG 7 A. QCA DES HAUPTGEFÄß NACH ERFOLGTER PCI.....	30
ABBILDUNG 7 B. QCA DES SEITENASTES NACH ERFOLGTER PCI.....	31
ABBILDUNG 8 A. ERRECHNETES ACUTE GAIN IN MM NACH ERFOLGTER PCI IM HAUPTGEFÄß IN BEIDEN GRUPPEN.....	32
ABBILDUNG 8B. ERRECHNETES ACUTE GAIN IN MM NACH ERFOLGTER PCI IM SEITENGEFÄß IN BEIDEN GRUPPEN.....	33
ABBILDUNG 9. DURCHSCHNITTLICHE ZEIT IN MONATEN BIS ZUR KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE DER PATIENTEN IN BEIDEN GRUPPEN IN MONATEN.....	34
ABBILDUNG 10. ANGINA PECTORIS NACH CCS KLASSIFIKATION DER PATIENTEN IN BEIDEN GRUPPEN.....	35
ABBILDUNG 11. DYSPNOE NACH NYHA KLASSIFIKATION DER PATIENTEN IN BEIDEN GRUPPEN.....	35
ABBILDUNG 12 A. QCA DES HAUPTGEFÄß NACH ERFOLGTER KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE.....	36
ABBILDUNG 12 B. QCA DES SEITENASTES NACH ERFOLGTER KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE.....	37
ABBILDUNG 13 A. ERRECHNETES LATE LOSS DES HAUPTGEFÄßES NACH KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE IN MM IN BEIDEN GRUPPEN.....	38
ABBILDUNG 13 B. ERRECHNETES LATE LOSS DES SEITENASTES NACH KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE IN MM IN BEIDEN GRUPPEN.....	39
ABBILDUNG 14. KORONARINTERVENTION NACH ERFOLGTER KONTROLLKORONARANGIOGRAPHIE IN PROZENT IN BEIDEN GRUPPEN.....	40

Hintergrund: Perkutane Koronarinterventionen (PTCA) von Stenosen im distalen Bereich des Hauptstammes der linken Koronararterie mit Beteiligung der Bifurkation sind mit deutlich schlechteren Langzeit-Ergebnissen assoziiert als PTCA von Stenosen im Bereich des ostialen und des medialen Hauptstammes. Zahlreiche Techniken wurden zur Behandlung von Stenosen im Bereich der distalen Bifurkation untersucht, inklusive Ein-Stent- und Zweistentstrategien. Die bisherigen Ergebnisse deuten an, dass die Einstentstrategie der Zweistentstrategie überlegen ist. Eine Strategie, in der die Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie mittels Stent-Implantation behandelt wird und der ostiale LCx mittels eines medikamenten-beschichteten Ballons behandelt wird, wurde bisher nicht untersucht. In dieser Studie haben wir diese Strategie angiographisch analysiert, in der die Stenosen im Hauptstamm mit einer Stent-Implantation behandelt wurden und der Seitenast entweder mittels eines konventionellen Ballons oder aber mittels eines medikamenten-beschichteten Ballons behandelt wurde.

Methode:

In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich zu einer elektiven PTCA einer Stenose im distalen Bereich des Hauptstammes der linken Koronararterie vorgestellt haben. Bei allen Patienten wurde zunächst die Stenose des Hauptstammes mittels eines medikamenten-beschichteten Stents versorgt, gefolgt von einer Ballondilatation in Doppelballontechnik des Hauptstammes und der ostialen Ramus circumflex (LCX) entweder mittels medikamenten-beschichteten Ballon im Seitenast (DEB Gruppe) oder mittels konventionellem Ballon im Seitenast (Kontroll-Gruppe).

Klinische und angiographische Parameter wurden zwischen beiden Gruppen während der initialen Untersuchung und nach 6 Monaten im klinischen und angiographischen Follow-up miteinander verglichen.

Resultate:

20 Patienten wurden in dieser Studie eingeschlossen (12 Patienten in der DEB Gruppe und 8 Patienten in der Kontroll-Gruppe). Es zeigten sich weder in den klinischen Parametern vor der Untersuchung noch in den angiographischen Parametern vor der PTCA zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Bei allen Patienten erfolgte die Intervention erfolgreich und es traten keine periprozeduralen Komplikationen auf.

Postinterventionell und in der Kontrollkoronarangiographie nach 6 Monaten zeigten sich angiographisch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Hauptstammes der linken Koronararterie und bezüglich der LCx zwischen den beiden Gruppen.

Es zeigte sich jedoch angiographisch ein signifikant geringerer später Lumendurchmesserverlust in der DEB-Gruppe (DEB-Gruppe: 0,06 +/- 0,76 mm im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe: -1,34 +/- 0,51 mm, p= 0,001).

Weiterhin zeigte sich klinisch ein deutlich geringerer Trend bezüglich der erneuten Revaskularisationsrate im Zielgefäß in der DEB-Gruppe (DEB 0% (0/12) im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe: 25% (2/8)).

Schlussfolgerung: Eine interventionelle Strategie mit Stent-Implantation des Hauptstammes der linken Koronararterie und PTCA mittels medikamenten-beschichteten Ballon der LCx ist sicher und reduziert signifikant den späten Lumendurchmesserverlust der LCX.

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) of distal unprotected left main (UPLM) lesions are associated with worse outcomes than those following PCI of disease confined to the ostium or mid shaft. Various techniques have been used to treat distal ULM disease including single-vessel and two-vessel stenting. Comparisons between conventional and drug eluting balloon strategies for treatment of the side branch in UPLM coronary bifurcation disease are rare. This study assessed the angiographic impact in patients with distal left main disease.

Methods: Patients undergoing non-emergent PCI for distal ULM coronary disease comprised the study cohort. All patients underwent PCI and drug eluting stenting of the LCA towards the LAD (main vessel) and kissing balloon of the main vessel and side vessel using either a conventional balloon or a drug eluting balloon for the CX (side vessel). Baseline characteristics and angiographic outcomes at follow-up were compared for patients undergoing PCI of the side branch with a conventional balloon versus PCI using a drug eluting balloon

Results: 20 patients (12 in a DEB Group vs. 8 in the control group) underwent treatment of distal UPLM coronary disease with PCI. Baseline characteristics of both groups were not significantly different. No periprocedural events occurred in both groups and there were no MACE in both groups after 6 month. Angiographic results at baseline and at the follow-up for the main vessel did not differ significantly in both groups (main vessel minimum lumen diameter before PCI: DEB: Median: 1,475 mm; Q1: 1,015 mm; Q3: 2,1575 mm vs control: Median: 2,34 mm; Q1: 1,565 mm; Q3: 2,7 mm, $p=0,11$, main vessel minimum lumen diameter after PCI: DEB $2,89 \pm 0,46$ mm vs control: $3,39 \pm 0,63$ mm, $p=0,69$, main vessel minimum lumen diameter at follow-up: DEB: Median: 3 mm; Q1: 2,75 mm; Q3: 3,21 mm vs control: Median: 2,88 mm; Q1: 2,7 mm; Q3 3,1 mm, $p=0,77$; acute gain: DEB $1,29 \pm 0,56$ mm vs control: $1,08 \pm 0,75$ mm, $p=0,925$ and late loss (DEB $0,03 \pm 0,47$ mm vs control: $-0,31 \pm 0,71$ mm, $p=0,176$). Angiographic results at baseline and at the follow-up for the side vessel did again not differ significantly in both groups (side vessel minimum lumen diameter before PCI: DEB $1,91 \pm 0,82$ mm vs control: $1,84 \pm 0,86$ mm, $p=0,91$, side vessel minimum lumen diameter after PCI of the main vessel: DEB $1,36 \pm 0,65$ mm vs control: $1,33 \pm 0,67$ mm, $p=0,93$; side vessel minimum lumen diameter after kissing balloon: DEB $2,11 \pm 0,63$ mm vs control: $2,06 \pm 0,74$ mm, $p=0,88$; side vessel minimum lumen diameter at follow-up: DEB $2,28 \pm 0,76$ mm vs control: $1,86 \pm 0,42$ mm, $p=0,232$); acute gain: DEB $0,31 \pm 0,85$ mm vs control: $1,35 \pm 0,9$ mm, $p=0,3$. However there was a significantly lower late loss in the DEB group (DEB $0,06 \pm 0,76$ mm vs control: $-1,34 \pm 0,51$ mm, $p=0,001$) and less target vessel revascularisation (TVR) in the DEB group (DEB 0% (0/12) vs control: 25% (2/8)):

Conclusion: Using PCI with a drug eluting balloon strategy for treatment of the side branch in UPLM coronary bifurcation disease is safe, significantly reduces late loss and reduces the rate of TVR

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung als Manifestation der Arteriosklerose stellt eine der Hauptursachen für die Mortalität und die Morbidität in den Industriestaaten dar. Obwohl die Mortalitätsrate der koronaren Herzerkrankung in den letzten Jahren zunehmend abgenommen hat, ist die koronare Herzerkrankung weiterhin für mindestens ein Drittel aller Todesfälle bei Patienten über 35 Jahren verantwortlich [1].

1.2 Stenosen des Hauptstammes der linken Koronararterie

Signifikante Stenosen des Hauptstammes der ungeschützten linken Koronararterie (ULMCA) sind definiert als Stenosen mit angiographisch mehr als 50% Einengung und werden bei 4-6% aller Patienten gefunden, die sich einer Koronarangiographie unterziehen [2]. Patienten mit signifikanten Stenosen des Hauptstammes der ungeschützten linken Koronararterie haben in 70% der Fälle eine koronare Herzerkrankung mit Mehrgefäßbeteiligung [3] und die Prognose von Patienten mit ULMCA, die konservativ behandelt werden, ist mit einer Dreijahres-Mortalitätsrate von 50% schlecht [4].

Die linke Koronararterie entspringt in der Regel einige Millimeter oberhalb der Ebene des rechten Koronarostiums als Hauptstamm der linken Koronararterie (LMCA) aus dem links-koronaren Sinus der Aorta ascendens und teilt sich nach einer variablen Strecke in den Ramus interventrikularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflex (LCX) auf.

Bei Patienten mit einem rechts-dominanten Versorgungstyp und bei Patienten mit einem ausgeglichenen Versorgungstyp, ist der LMCA verantwortlich für 75% des Blutflusses des linken Ventrikels und bei Patienten mit einem links-dominanten Versorgungstyp ist der LMCA verantwortlich für 100% des Blutflusses des linken Ventrikels [5].

Der LMCA kann generell in drei anatomische Segmente unterteilt werden: ostialer LMCA, medialer LMCA (oder auch Shaft-LMCA genannt) und distaler LMCA [6]. Meistens zeigen sich überlappende arteriosklerotische Veränderungen beginnend am distalen LMCA, die sich in den proximalen RIVA fortsetzen [7].

Arteriosklerotische Läsionen entstehen in der Regel an Gefäßabschnitten, an denen der koronare Fluss gestört ist und wo es zu einer Verminderung der Schubspannung kommt. Im LMCA bildet die laterale Wand der distalen Bifurkation kurz vor Abgang des RIVA und des LCX einen Ort mit verminderter Schubspannung und den Gefäßabschnitt an dem primär arteriosklerotische Veränderungen auftreten (siehe Abbildung 1), wobei die Carina selbst in der Regel nicht befallen ist [8].

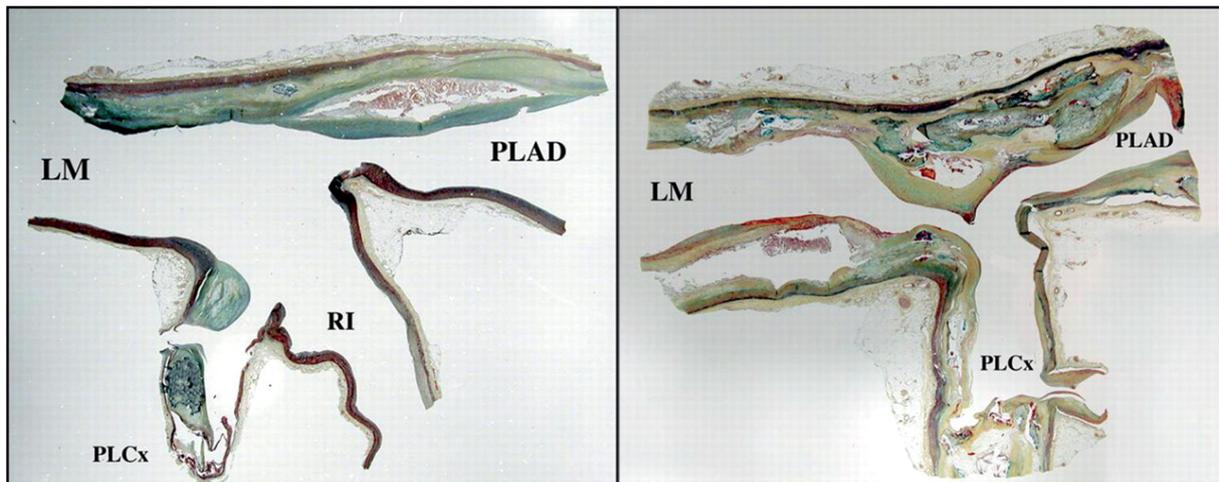


Abbildung 1: Verteilung von arteriosklerotischem Plaque innerhalb der LMCA Bifurkation. Longitudinaler Schnitt durch die Bifurkation einer LMCA mit arteriosklerotischem Plaque an der lateralen Wand; LM: Hauptstamm der linken Koronararterie, PLAD: proximaler RIVA; PLCx: proximaler LCX; RI: Ramus intermedius. [8].

1.3 Diagnose

Der Goldstandard in der Diagnosestellung von signifikanten Stenosen des Hauptstammes der linken Koronararterie stellt die Koronarangiographie dar, jedoch kann es bereits einige Hinweise im Ruhe-EKG und während nicht-invasiven Belastungstests geben.

Weiterhin haben sich intravaskuläre Bildgebungsverfahren bei angiographisch nicht eindeutigen Befunden wie z.B. die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) bewährt.

1.4 Behandlung von signifikanten Stenosen des Hauptstammes der linken Koronararterie

1.4.1 Ergebnisse der herzchirurgischen Behandlung

Die aortokoronare Bypass (CABG) Operation zur Behandlung der ULMCA ist eine seit den 70 iger Jahren etablierte Technik mit exzellenten Ergebnissen und stellt den Goldstandard in der Therapie von signifikanten Stenosen des LMCA dar [4].

Eine Metaanalyse von Taggart et al zeigte nach Analyse von 6 Studien mit einer Gesamtpatientenanzahl von 10788 hervorragende Kurzzeit- und Intermediärergebnisse der aortokoronare Bypass Operation zur Behandlung der ULMCA mit einer niedrigen Krankenhausmortalität von 2-3% und mit einer niedrigen 5-Jahres Mortalität von 5-6% [9].

Ausgezeichnete Langzeitergebnisse zeigten sich in der „Cleveland Clinic experience of CABG for patients with LM stenosis“ Studie mit einem Gesamt-follow-up von 20 Jahren. Bei den 3803 Patienten, die sich zwischen 1971 und 1988 einer CABG Operation unterzogen haben, zeigte sich ein Überleben von 97,6% nach 30 Tagen, 93,6% nach einem Jahr, 83% nach 5 Jahren und 64% nach 10 Jahren.

Des Weiteren zeigte sich bei den erfolgreich operierten Patienten eine sehr niedrige Notwendigkeit zur erneuten Koronarintervention. So brauchten 99,7% nach 30 Tagen, 98,9% nach 1 Jahr, 89% nach 5 Jahren, 76% nach 10 Jahren und 61% nach 20 Jahren keine erneute Koronarintervention [10].

Diese Studien stellen mit ihren Ergebnissen somit den Benchmark dar, gegen den sich andere Therapieformen in der Behandlung der ULMCAD messen lassen müssen.

1.5.2 CABG vs. konservativ medikamentöse Therapie

Eine Reihe von kontrollierten Studien und ein nationales Register haben gezeigt, dass Patienten mit angiographischen Stenosen größer 50% des LMCA von einer CABG Operation im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie profitieren [11-13] und diese Ergebnisse führten letztendlich zur Empfehlung zu einer primär herzchirurgischen Therapie in den internationalen Leitlinien [14].

In der „Veterans Administration Cooperative Study that compared a strategy of initial CABG versus deferred CABG“ Studie wurden Patienten entweder direkt nach Diagnosestellung mittel CABG Operation therapiert oder aber der Operationszeitpunkt erfolgte später. Es zeigte sich in dieser Studie in der Gruppe, die initial einer CABG Operation zugeführt wurden, ein signifikanter Überlebensvorteil nach 2 Jahren (93 zu 71%) [15, 16] und nach 11 Jahren, jedoch nicht nach 18 Jahren [12].

Wenn man die Studienergebnisse im Detail analysiert, zeigte sich dieser Überlebensvorteil vor allem bei den Patienten, die angiographisch eine Stenose des LMCA > 75% und/oder eine eingeschränkte systolische linksventrikulären Ejektionsfraktion aufwiesen [16].

Das CASS Register zeigte ähnliche Ergebnisse. Das CASS Register hat Patienten aufgrund ihres Stenosegrades und der linksventrikulären systolischen Funktion in verschiedene Risikokategorien eingeteilt. Nach 3 Jahren zeigte sich in den Risikokategorien mit der besten und schlechtesten Prognose ein Überlebensvorteil in der CABG Gruppe (97% zu 85% und entsprechend 82% zu 34%) [17]. Nach 15 Jahren bestätigte sich der Überlebensvorteil in der CABG Gruppe (37% zu 27%) [18].

Schließlich hat sich das Outcome der Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose, die sich einer herzchirurgischen Therapie unterzogen haben, über die Jahre verbessert. So hat die Metanalyse von Taggart und seine Kollegen zeigen können, dass Patienten, die sich nach 1995 einer CABG Operation unterzogen haben, eine noch niedrigere 30 Tages Mortalität (3-4,2) aufwiesen und ein noch besseres 2-Jahres Überleben (95) zeigten, als die Patienten, die sich vor 1995 einer CABG Operation unterziehen mussten [9].

1.4.2 PCI VERSUS CABG

Die aortokoronare Bypass Operation galt lange als Goldstandard für die Behandlung von Patienten mit ULMCA. Die ersten Erfahrungen zur Behandlung von ULMCA mittels Koronarintervention und Implantation von Stents erfolgte bei Patienten, die aufgrund eines hohen perioperativem Risiko keine geeigneten Operationskandidaten darstellten. Seitdem haben Beobachtungsstudien und randomisierte Studien zeigen können, dass beide Verfahren bei bestimmten Patientengruppen gleichwertig sind.

Das MAIN-Compare Register war das erste multizentrische Register, welches die Langzeitergebnisse nach CABG Operation und PCI in der Behandlung von ULMCAD verglich. In dem Register wurden 2240 Patienten eingeschlossen, die sich entweder einer PCI (DES=784; BMS=318) oder einer CABG Operation (n=1138) unterzogen hatten [19]. Nach 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtmortalitätsrate und der Rate an Myokardinfarkten und cerebrovaskulären Ereignissen. Es zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Rate an TVR in der PCI Gruppe [20].

In der Syntax Studie, einer multizentrischen randomisierten Studie, wurden Patienten mit einer ULMCA entweder zu einer CABG Operation (n=348) oder einer PCI mit einem Taxus Stent (N=357) randomisiert [3].

In der ULMCA Gruppe wurde der primäre Endpunkt, die MACE Rate, nach 12 Monaten in der PCI Gruppe erfüllt (13,7% PCI zu 15,8% CABG). Es zeigte sich überdies, dass obwohl in der PCI Gruppe die TVR signifikant höher war als in der CABG Gruppe (11,8% zu 6,5%), das Schlaganfallrisiko in der PCI Gruppe signifikant geringer war als in der CABG Gruppe (0,3% zu 2,7%) [21].

PTCA mit einer Paclitaxel-beschichteten Stent (PES) Implantation zeigte nach 3 Jahren ähnliche MACE Raten verglichen mit CABG behandelten Patienten (22,3% CABG gegenüber 26,8% PTCA, $p=0.2$). Es zeigten sich vor allem hinsichtlich der MACE Raten bei Patienten mit niedrigem (23% CABG gegenüber 18% PTCA, $p=0,33$) und mittlerem (23,4% CABG gegenüber 23,4% PTCA, $p=0,9$) SYNTAX Score ähnliche Ergebnisse, wohingegen die MACE Rate bei Patienten mit hohem SYNTAX Score signifikant höher in der PTCA Gruppe ausfiel (21,3% CABG gegenüber 37,3% PTCA, $p=0,003$).

Analog zu den MACE Raten, zeigten sich hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes (Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Myokardinfarkt) ähnliche Resultate zwischen beiden Gruppen (14,3% CABG gegenüber 13% PTCA, $p=n.s.$). Es zeigte sich lediglich in der Revaskularisationsrate eine höhere Inzidenz in der PTCA Gruppe (11,7% CABG gegenüber 20% PTCA, $p=0,01$) und die Anzahl an kardiovaskulären Ereignisse war auch nach 3 Jahren in der CABG Gruppe noch signifikant höher (4% CABG gegenüber 1,2% PTCA) [3].

In der PRECOMBAT Studie, in der Patienten mit ULMCA Stenosen zu einer CABG Operation (300 Patienten) oder einer PTCA mit Sirolimus-beschichteten Stent (SES) Implantation (300 Patienten) randomisiert wurden, zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit der PTCA Gruppe für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Ereignisse) nach einem Jahr. Dieses bestätigte sich auch nach 2 Jahren (12,2 % PTCA gegenüber 8,1% CABG, $p=0,12$). Es zeigte sich in der PRECOMBAT Studie jedoch erneut eine höhere Revaskularisationsrate in der PTCA Gruppe im Vergleich zu der CABG Gruppe (9% PTCA gegenüber 4,4% CABG, $p=0,02$) [22].

Die Ergebnisse hinsichtlich der chirurgischen Therapie im Vergleich zur Behandlung mittels medikamenten-beschichteten Stents zur Behandlung der ungeschützten Hauptstammstenose können wie folgt zusammengefasst werden:

- Nach einem Jahr und länger zeigen beide Verfahren hinsichtlich dem kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall) ähnliche Resultate.
- Mit der Zunahme des Syntax Scores zeigt sich ein Vorteil der chirurgischen Therapie im Vergleich zur PCI.
- Patienten mit niedrigem bzw. mittlerem Syntax Score profitieren mehr von einem interventionellen Verfahren im Vergleich zur chirurgischen Therapie.
- Patienten, die mittels interventionellem Verfahren behandelt wurden, haben eine höhere erneute Revaskularisationsrate.

Die aktuellen Leitlinien haben diese Ergebnisse ähnlich interpretiert und kommen zu folgenden Empfehlungen:

Die American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions PCI Leitlinien von 2011 empfehlen bei Patienten mit signifikanten Hauptstammstenosen die chirurgische Therapie, wobei bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko das interventionelle Verfahren empfohlen wird [23].

Die europäischen Leitlinien von der European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery von 2014, empfehlen die chirurgische Therapie bei allen Patienten mit einem SYNTAX Score >22 [24].

1.4.3 PCI WITH STENTING

1.4.3.1 DES versus BMS

Der Großteil von den initial durchgeführten Beobachtungsstudien, die die Revaskularisation mittels bare metal stent (BMS) und drug eluting stent (DES) bei Patienten mit ULMCA verglichen haben, haben einen größeren prozeduralen Erfolg, weniger late lumen loss und eine geringere Rate an angiographisch gesicherten In-stentrestenosen und Zielgefäß-Revaskularisationen (TVR) mit DES gezeigt [25-27]. In der einzigen randomisierte Studie, die DES und BMS zur Behandlung von ULMCAD untersucht hat, wurden 103 Patienten mit stabiler Angina entweder zu einem paclitaxel-eluting stent (PES) oder BMS randomisiert. In dem angiographischen und klinischen Follow-up nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Stenoserate (6 zu 22%), sowie eine signifikante Reduktion in der Zielgefäß-Revaskularisationsrate (2 zu 16%) in der PES Gruppe [25].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in dem MAIN-COMPARE und dem LE MANS Register. In beiden Registern wurden Patienten mit ULMCAD eingeschlossen [28, 29].

In dem MAIN-COMPARE Register, dem größeren der beiden Register mit 217 Patienten, zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied in dem Risiko für Tod oder Myokardinfarkt nach drei Jahren in beiden Gruppen (14,3% zu 14,9%), jedoch eine signifikant geringere Rate an Zielgefäß-Revaskularisationen nach drei Jahren in der DES Gruppe (5,4% zu 12,1%) [28].

1.4.3.2 Vergleich verschiedener drug eluting stents (DES)

Obwohl verschiedene DES in einer Reihe von klinischen Situationen miteinander verglichen wurden, gibt es nur sehr wenige Daten zur Behandlung von ULMCAD. Ergebnisse von einer randomisierten Studie [30] und mehreren Beobachtungsstudien [31, 32], zeigten ähnliche Ergebnisse mit paclitaxel- und sirolimus-eluting Stents (PES bzw. SES) bei Patienten mit ULMCAD.

Im ULMD Florence Register, in dem 224 Patienten mit PES und 166 mit einem evorolimus-eluting stent (EES) behandelt wurden, zeigte sich eine signifikant höhere Rate im primären Endpunkt in der PES Gruppe (PES 20,4% vs. EES 10,2%, $p=0,01$) [33].

In der ISAR-LEFT-MAIN-2 Studie, in der 650 Patienten in die Zotarolimus-eluting Stent Gruppe oder EES Gruppe randomisiert wurden, zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunktes nach einem Jahr [34].

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die medikamenten-beschichteten Stents der 2. Generation den Stents der 1. Generation überlegen sind. Medikamenten-beschichtete Stents der 3. Generation wurden derzeit nur unzureichend untersucht.

1.4.3.3 Distale versus ostiale und mediale Hauptstammstenosen

Hauptstammstenosen der ostialen und medialen Bereiche sind mit guten klinischen und angiographischen Ergebnissen assoziiert [35-37].

Hauptstammstenosen, die den distalen Bereich betreffen, stellen den Hauptanteil mit 60-94% der Hauptstammstenosen dar und deren Behandlungsergebnisse sind deutlicher schlechter verglichen mit der Behandlung von Hauptstammstenosen, die den ostialen und medialen Bereich betreffen [38]. Obwohl die Restenoseraten nach erfolgreicher Stentimplantation des linken Hauptstammes insgesamt sehr gering ausfallen, treten in der Regel Restenosen bevorzugt im distalen Hauptstammbereich und im Bereich des ostialen LCx auf [39].

1.4.3.4 Langzeit-Ergebnisse

Langzeit-Ergebnisse nach erfolgreicher PTCA und Stent-Implantation von ULMCA sind limitiert zum Teil, weil die großen Guidelines eine interventionelle Behandlung abgelehnt haben. Die oben gezeigten Ergebnisse von randomisierten Studien mit DES hatten in der Regel ein Follow-up von 2 Jahren oder weniger. Langzeit-Ergebnisse sind aber durch Register-Daten erhältlich.

Das DELFT Register hat 358 Patienten nach erfolgreicher Stent-Implantation mit einem DES analysiert. Nach einem Follow-up von mindestens 3 Jahren zeigte sich die kardiale Mortalitätsrate bei 9,2% und die Reinfarktrate bei 8,6% der Patienten.

Überdies hinaus zeigte sich bei Notfalleingriffen eine deutlich erhöhte kardiale Mortalitätsrate nach 3 Jahren von 21,4% im Vergleich zu elektiv durchgeführten Stent-Implantation von 6,2% [40].

Das J-Cypher Register hat 13000 Patienten analysiert, die mit einem SES behandelt wurden und wovon 582 Patienten eine ULMCA aufwiesen. Nach 3 Jahren Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der adjustierten Mortalität in der Gruppe mit UPLMCA zu den übrigen Patienten (hazard ratio 1.23, 95% CI 0.95-1.60) [38].

Im LE MANS Register zeigte sich nach einem mittleren Follow-up von 3,8 Jahren eine MACE Rate von 25%. Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 78% und die 10-Jahresüberlebensrate betrug 69% [29].

Langzeit-Ergebnisse hinsichtlich der In-stentrestenoserate nach erfolgreicher Stent-Implantation in ULMCA variieren zwischen 8 und 42% [41]. In einem großen koreanischen Register mit 402 Patienten, die bei ULMCA mittels einer DES Implantation erfolgreich behandelt wurden und eine angiographische Kontrollkoronarangiographie nach 6 Monaten erhielten, zeigte sich eine In-stentrestenoserate von 17,6%, die in 56% mittels erneuter PTCA, in 14% mittels CABG und in 30% mittels konservativer Therapie behandelt wurden [41].

1.5 Behandlung der distalen LMCA

Distale LMCA Stenosen werden in der Regel wie Bifurkationsläsionen entweder mit einer Ein-Stent Strategie oder aber mit einer Zwei-Stent Strategie behandelt. Die Wahl der Strategie ist einmal von den angiographischen Gegebenheiten abhängig, wie Durchmesser der Gefäße und abhängig vom Winkel der Gefäße zueinander.

1.5.1 Definition und Klassifikation von Bifurkationsstenosen

Eine Bifurkationsstenose ist definiert als "eine Einengung einer Koronararterie kurz vor und/oder direkt am Abgang eines signifikanten Seitenastes", wobei ein signifikanter Seitenast definiert ist als "ein Seitenast, den man aufgrund des globalen Myokardkontextes nicht verlieren möchte"[42].

Bifurkationsstenosen werden nach Medina et al klassifiziert (siehe Abbildung 2) [43]. Die Klassifikation basiert auf Einengungen > 50% aller drei Koronarsegmente einer Bifurkation und wird in folgender Reihenfolge angegeben: Proximales Segment des Hauptgefäßes (PMV), distales Segment des Hauptgefäßes (DMV) und schließlich der Seitenast. „1“ weist auf eine signifikante Stenose hin, wohingegen die „0“ eine signifikante Stenose ausschließt. [43].

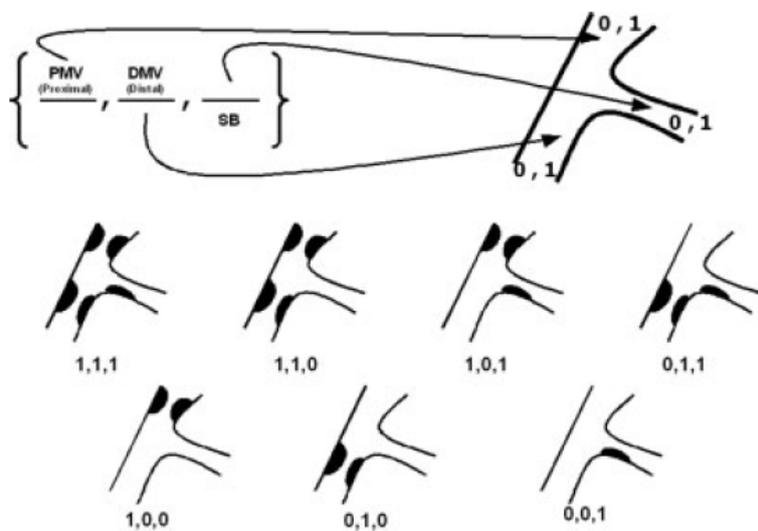


Abbildung 2. Medina Klassifikation für Bifurkationsläsionen; PMV: Proximales Segment des Hauptgefäßes; DMV: Distales Segment des Hauptgefäßes; SB: Seitenast. [42]

1.5.2 Einstent oder Zweistent-Strategie

Prinzipiell stehen zur Behandlung von Bifurkationsstenosen Einstent und Zweistentstrategien zur Verfügung (siehe unten). Welche Strategie bei Bifurkationen des distalen Hauptstammes überlegen ist, wurde vor kurzem in einer Metaanalyse untersucht. In dieser Metanalyse wurden 7 Beobachtungsstudien mit insgesamt 2328 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten analysiert. Die Analyse ergab eine reduzierte MACE-Rate mit einer Einstent-Strategie (20,4%) gegenüber einer Zweistentstrategie (32,8%). Weiterhin zeigt sich ebenfalls eine reduzierte Rate an target vessel/target lesion revascularization (TLR/TVR) mit der Einstentstrategie (10,1%) gegenüber einer Zweistentstrategie (24,3%). Die Autoren

der Metanalyse haben daraus gefolgert, dass eine Einstentstrategie zur Behandlung der distalen Hauptstammstenose mit einem besseren Outcome assoziiert sein könnte [44].

1.5.3 Einstent-Strategie

The provisional T stenting

Dies ist prinzipiell eine Einstent Strategie, erlaubt jedoch falls notwendig auch die Implantation eines zweiten Stents. Im Hauptgefäß und im Seitenast werden zunächst Drähte vorgebracht. Daraufhin wird zunächst im Hauptgefäß ein Stent implantiert und falls notwendig proximal nachdilatiert. Der Seitenast wird entweder belassen oder aber mittels Kissing Ballon Technik dilatiert. Falls notwendig kann auch im ostialen Anteil des Seitenastes ein zweiter Stent implantiert werden, wobei abschließend wieder eine Kissing Ballon Dilatation erfolgt.

1.5.4 Zweistent Strategien

Die Coulette Technik

Diese Strategie empfiehlt sich, wenn der ostiale Anteil des Seitenastes stenosiert ist, der Winkel zwischen dem Haupt- und Seitengefäß $<60^\circ$ beträgt und Haupt- und Seitengefäß ähnliche Gefäßdurchmesser aufweisen.

Zunächst werden wieder zwei Drähte in das Hauptgefäß und den Seitenast vorgebracht. Es erfolgt nun die Stent-Implantation ins Hauptgefäß. Ein zweiter Stent wird dann durch die Stentmaschen des ersten Stents hindurch geführt und in den Seitenast so implantiert, dass es zu einem Overlap der beiden Stents im Hauptgefäß führt. Schließlich erfolgt wieder die Dilatation in Kissing Ballon Technik.

Das T Stenting

Diese Strategie empfiehlt sich, wenn die Implantation von zwei Stents notwendig ist und der Winkel zwischen beiden Gefäßen circa 90° beträgt.

Es werden wieder zunächst zwei Drähte in beide Gefäße vorgebracht. Zunächst wird ein Stent in das Ostium des Seitenastes so implantiert, dass er das Ostium zwar komplett abdeckt, aber nur minimal in das Hauptgefäß ragt. Im zweiten Schritt wird dann ein Stent im Hauptgefäß implantiert und schließlich wird der Eingriff mittels Dilatation in Kissing Ballon Technik beendet.

Die T und Protrusion (TAP) Technik

Diese Strategie kann bei den meisten Bifurkationsstenosen angewendet werden. Es werden wieder zunächst Drähte in beide Gefäße vorgebracht. Hierauf erfolgt die Stent-Implantation des Hauptgefäßes. Nun wird ein zweiter Stent ins Ostium des Seitenastes vorgebracht und zeitgleich wird ein Dilatationsballon in das gestentete Hauptgefäß vorgeführt. Der Stent im Seitenast wird nun so positioniert, dass er das Ostium des Seitenastes komplett abdeckt und 1-2 mm in den Hauptast ragt. Nun wird der Stent im Seitenast mit hohem Druck freigesetzt, während der Ballon im Hauptgefäß deflatiert bleibt. Abschließend erfolgt auch hier die Dilatation in Kissing Ballon Technik.

Die „ Crush stenting“ Technik

Diese Strategie empfiehlt sich, wenn das Gefäßlumen des Hauptgefäßes größer ist als des Seitenastes und der Winkel zwischen beiden Gefäßen $<60^\circ$ beträgt. Nach Drahtlage wird hier zunächst der Stent in den Seitenast so implantiert, dass er 1-2 mm in den Hauptast ragt. Hieraufhin wird der Stent im Hauptgefäß implantiert, wobei hierbei die proximalen Stentstruts des Seitenaststents gegen die Wand des Hauptgefäßes gedrückt werden. Nun wird der Draht des Seitenastes zurückgezogen und erneut durch die Stentstruts des Haupt- und Seitengefäßes in die Peripherie des Seitenastes geführt. Schließlich erfolgt auch hier wieder eine Dilatation in Kissing Ballon Technik.

Die V Stent Technik

Die V Stent Technik Strategie empfiehlt sich vor allem bei Bifurkationsstenosen mit Medina 0,1,1 Läsionen. Nach Drahtpositionierung werden hierbei zwei Stents zeitgleich im Hauptgefäß und im Seitenast implantiert.

1.6 Fragestellung

In der hier vorgelegten Arbeit wurden Patienten mit signifikanter Stenose des distalen Hauptstammes der linken Koronararterie mittels provisional T stenting Strategie behandelt, wobei nach erfolgreicher Implantation eines Medikamenten beschichteten Stents im linken Hauptstamm über das Ostium des LCX bis in die LAD hineinreichend und nach Resondierung des LCX der ostiale LCx entweder mittels medikamenten-beschichtendem Ballon (DEB-Gruppe) oder konventionellem Ballon (Kontroll-Gruppe) mittels PTCA in Doppelballontechnik behandelt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Patienten retrospektiv analysiert und folgende Fragestellungen in Bezug auf Unterschiede beider Gruppen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bearbeitet:

1. Bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen?
2. Zeigen sich signifikante Unterschiede bei der qualitativen Koronaranalyse in der Ausgangskoronarangiographie für den Hauptstamm der linken Koronararterie und der proximalen LCx zwischen den beiden Gruppen?
3. Bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der qualitativen Koronaranalyse nach erfolgreicher Koronarintervention im dem angiographischen Abschlussergebnis für den Hauptstamm der linken Koronararterie und der proximalen LCx zwischen den beiden Gruppen?
4. Zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der qualitativen Koronaranalyse in der Kontroll-Koronarangiographie nach 6 Monaten für den Hauptstamm der linken Koronararterie und der proximalen LCx zwischen den beiden Gruppen?
5. Bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für den Hauptstamm der linken Koronararterie und der proximalen LCx zwischen den beiden Gruppen?
6. Traten perinterventionelle und/oder postinterventionelle Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen auf und wenn ja unterschieden sich diese signifikant voneinander?

2 Methoden:

2.1 Studiendesign

2.1.1 Patientenauswahl

Wir führten eine Abfrage unserer SAP-Datenbank für alle Patienten mit der Diagnose Koronare Herzerkrankung mit Hauptstambeteiligung (ICD I12.14), die sich einer Koronarangiographie unterzogen (OPS 1-275.0) in den Jahren 2012-2014 durch. Die identifizierten Patienten wurden daraufhin auf die Ein-und Ausschlusskriterien analysiert.

2.1.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden die folgenden Voraussetzungen festgelegt:

- Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung mit Hauptstambeteiligung und Stenose >50%
- Angina pectoris-Symptomatik (Canadian Cardiovascular Society (CCS)-class >II) oder Dyspnoe (New York Heart Association (NYHA)-class >II)
- durchgeführte Hauptstamm-PCI mit Stent-Implantation des Hauptstammes in Richtung LAD und PTCA des LCX
- Patienten, die sich einer Kontrollkoronarangiographie unterzogen

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit den folgenden Merkmalen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen:

- Patienten mit Zustand nach Bypass-Operation
- Patienten mit Stent-Implantation in den LCA und in den ostialen LCX
- Patienten mit Stent-Implantation in den ostialen LCX und PTCA des Hauptstammes.
- Patienten mit fehlender angiographischer Kontrolluntersuchung.

2.2 Definition der verwendeten Parameter

2.2.1 Patientenstammdaten

Zu den erhobenen Patientenstammdaten zählten Alter und Geschlecht. Das Patientenalter wurde zum Zeitpunkt der Hauptstammintervention bestimmt und in Jahren dokumentiert.

2.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

An kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Vorhofflimmern während des initialen stationären Aufenthaltes registriert. Innerhalb der Analyse wurde Diabetes mellitus als vorhanden definiert, wenn eine antidiabetische Therapie vorlag. Eine arterielle Hypertonie wurde als vorhanden definiert, wenn eine medikamentöse antihypertensive Therapie bereits eingeleitet war. Eine Hyperlipidämie wurde als vorhanden definiert, wenn eine medikamentöse lipid-senkende Therapie bereits eingeleitet war. Nikotinabusus galt als vorhanden, wenn Patienten mindestens eine 2-jährige Raucheranamnese angaben. Vorhofflimmern wurde als vorhanden definiert, wenn im Ruhe-EKG ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden konnte oder anamnestisch ein Vorhofflimmern bereits gesichert war und der Patient auf eine orale Antikoagulation eingestellt worden war.

2.3 Koronarangiographie und PCI

Nach erfolgter steriler Abdeckung und Lokalanästhesie der Leistenregion oder Radialregion mit einer 2 %igen Lidocainlösung, erfolgte in Seldinger Technik die Punktion der A. femoralis communis oder der A. radialis und eine 6-French (F)-Schleuse wurde eingeführt. Es erfolgte die intraarterielle Applikation von 3000 IE Heparin. Unter Durchleuchtung wurde ein linker 6-F-Koronarkatheter (JL 4 Cordis, Haan, Deutschland) in das Ostium des linken Hauptstammes vorgebracht. Nach Drahtlage in den distalen RIVA und den distalen LCX, erfolgte zunächst eine Prädilatation gefolgt von der Stent-Implantation in den linken Hauptstamm in Richtung des proximalen RIVA. Hiernach erfolgte die proximale Optimierung des linken Hauptstammes mittels eines non-compliant Ballons. Als nächster Schritt wurde der Draht aus der distalen LCx zurückgezogen und erneut durch die proximalen Stentmaschen in den distalen LCx vorgebracht. Nun erfolgte zunächst die Dilatation der Stentmaschen in Richtung ostialen LCx mittels eines semi-compliant Ballon, gefolgt von einer abschließenden Dilatation in Doppelballon-Technik des LM/RIVA und des Cx mittels semi-compliant Ballons in der PTCA Gruppe und im LCX mittels medikamenten-beschichtetem Ballon in der DEB Gruppe. Abschließend wurde eine Abschlussaufnahme angefertigt, der Katheter und die Schleuse gezogen und Hämostase mittels AngioSeal sichergestellt.

2.4 Durchführung der Quantitativen Koronarangiographie

Die Quantitative Koronarangiographie (QCA) wurde mittels dem Siemens-System in zwei orthogonalen Projektionen durchgeführt.

Die in den Projektionen dargestellte höchstgradige Läsion wurde mittels QCA ausgewertet, wobei die Lokalisation der Stenose mittel dem „Coronary artery segment identification system“ (CASS) erfolgte [45].

Zunächst erfolgte die Kalibrierung mittels der 6-F oder 5-F-Judkins-Führungskatheter im Koronarostium. Nachfolgend wurde die minimale Lumeneinengung im linken Hauptstamm (MB minimum lumen diameter before) und in der LCx (SB minimum lumen diameter before) berechnet. Nun erfolgte die Vermessung der Referenzbereiche distal und proximal der Lumeneinengung für den linken Hauptstamm (MB reference vessel diameter before) und den LCX (SB reference vessel diameter before). Daraus konnte nun der Stenosegrad im linken Hauptstamm (MB percent diameter stenosis before) und in der LCx (SB percent diameter stenosis before) berechnet werden.

Diese Messungen wurden nach der Prädilatation im linken Hauptstamm, nach dem finalen Primärergebnis und während der Kontrollkoronarangiographie während des Follow-up wiederholt.

2.5 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in die Programme Excel (Version 2013, Microsoft, USA) und SPSS (Version 22, IBM, USA) übertragen und mittels SPSS statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité beraten.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Stetige Variablen wurden anhand der Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung getestet. Annähernd normalverteilte Variablen werden durch Mittelwert und Standartabweichung beschrieben. Nicht normalverteilte Merkmale werden mittels Quartile charakterisiert.

Die Darstellung qualitativer Merkmale erfolgt anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten.

2.5.2 Darstellung der Ergebnisse

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden mithilfe von Excel Tabellen und Diagramme erstellt. Zur besseren graphischen Übersichtlichkeit wurden Histogramme und Balkendiagramme verwendet.

2.5.3 Testwahl

Die univariate Analyse stetiger Merkmale erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Der Zusammenhang qualitativer Merkmale wurde durch den Chi-Quadrat-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

3 Resultate

3.1 Patientenauswahl

Die Abfrage der SAP-Datenbank für alle Patienten mit der Diagnose „Koronare Herzerkrankung mit Hauptstamm-beteiligung“ (ICD I12.14), und dem OPS Schlüssel 1-275.0 (Koronarangiographie) in den Jahren 2012-2014 an der Charité, Campus Virchow, ergab 129 Patienten.

- 61 dieser Patienten hatten eine Koronarangiographie mit Koronarintervention in Koronargefäßen außerhalb des linken Hauptstammes, des ostialen RIVA oder des ostialen LCX und wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

- 51 dieser Patienten hatten eine geschützte Hauptstammintervention und wurden ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

- 20 dieser Patienten hatten eine Hauptstammintervention mit Ballon-PCI des ostialen LCx und 8 von diesen Patienten hatten eine Kontrollkoronarangiographie und wurden als Kontrollgruppe in die Analyse aufgenommen.

- 19 dieser Patienten hatten eine Hauptstammintervention mit DEB-PCI der ostialen LCx und 12 von diesen hatten eine Kontrollkoronarangiographie und wurden als DEB-Gruppe in die Analyse aufgenommen.

3.2 Basisdaten

In der Studie wurden insgesamt 20 Patienten, 12 in der DEB-Gruppe und 8 in der Kontrollgruppe, eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien erfüllt hatten.

Die demographischen Parameter, die kardiovaskulären Risikofaktoren und die Entlassungsmedikation zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen (Abbildung 3).

	DEB Gruppe (n=12)	Kontroll-Gruppe (n=8)	p
Alter (Jahren)	67.25	73.86	0.24
Männliches Geschlecht	83.33	87.50	0.433
Hypertonie	11	8	0.402
Diabetes Mellitus	4	1	0.292
Nikotinabusus	9	4	0.774
Hyperlipidämie	12	8	*
Vorhofflimmern	2	1	0.648
pAVK	3	1	0.581
ASS	11	8	0.402
Clopidogrel	4	1	0.292
Prasugrel	8	7	0.304
Ticagrelor	1	0	0.414
Phenprocoumon	3	1	0.505
Betablocker	12	8	*
ACE-I/ARB	9	8	0.135
Ca-Antagonisten	2	1	0.803
Simvastatin	11	7	0.767

Abbildung 3. Basisdaten der Patienten in beiden Gruppen.

Werte sind als absolute Zahlen angegeben. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankung

3.3 Koronarangiographie

Nach der diagnostischen Koronarangiographie wurde die Untersuchung beendet und die Patienten im Herzteam besprochen und die diagnostische Koronarangiographie mittels qualitativer Koronaranalyse (QCA) ausgewertet. In der QCA wurde der Hauptstamm der linken Koronararterie immer als Hauptgefäß und der LCx wurde immer als Seitenast bezeichnet (Abbildung 4a und b.).

In der QCA Analyse der diagnostischen Koronarangiographie des linken Hauptstammes zeigte sich in der DEB Gruppe ein geringerer minimaler Lumen Durchmesser (DEB: Median: 1,475 mm; Q1: 1,015 mm; Q3: 2,1575 mm; Kontroll-Gruppe: Median: 2,34 mm; Q1: 1,565 mm; Q3: 2,7 mm, $p=0,11$), sowie ein signifikant höherer Stenosegrad (DEB: Median: 78,54%; Q1: 61,86 %; Q3: 88,67%; Kontroll-Gruppe: Median: 55,51%; Q1: 32,05%; Q3: 65,79%, $p=0,039$) bei ähnlichen Referenzgefäßdurchmessern (DEB 3,2 +/- 0,63 mm; Kontroll-Gruppe: 3,4 +/- 0,72 mm, $p=0,881$) als in der Kontroll-Gruppe (Abbildung 4a).

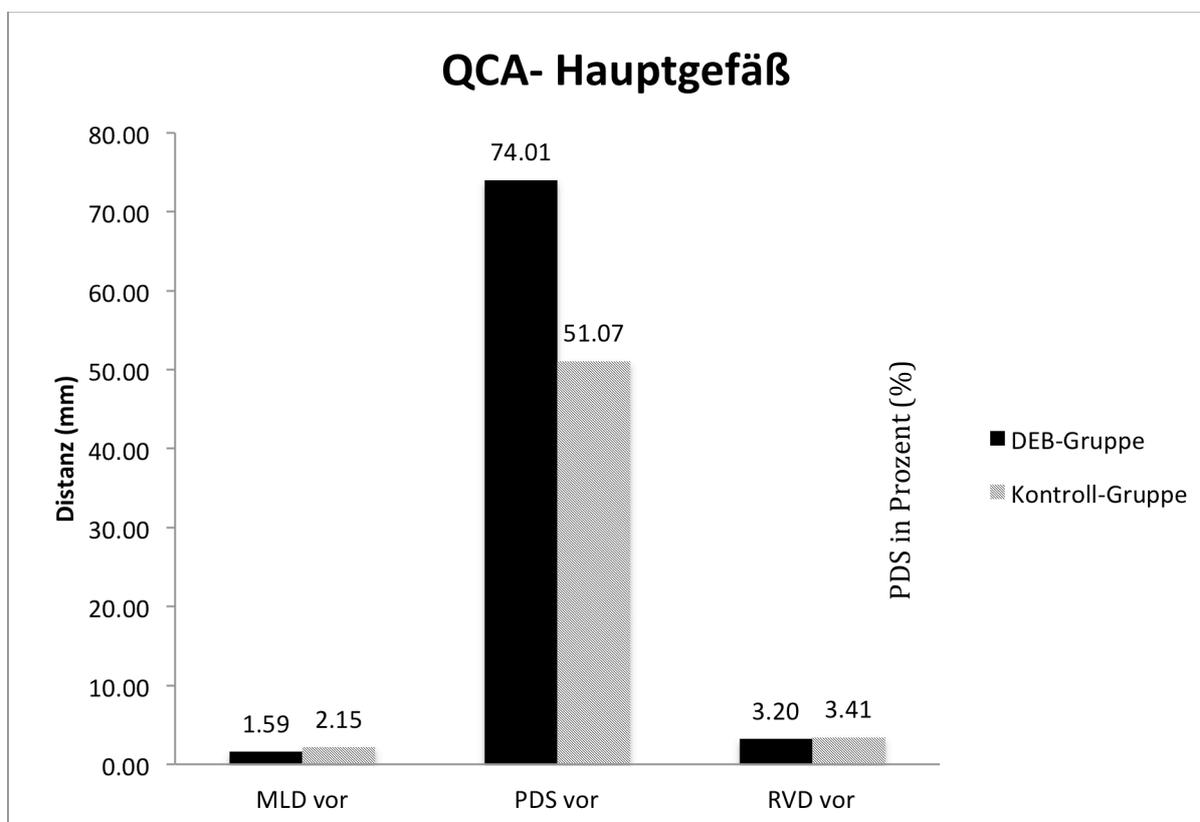


Abbildung 4a. QCA des Hauptgefäßes nach erfolgter diagnostischer Koronarangiographie. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD vor:

Minimaler Lumen Durchmesser vor PCI; PDS vor: Prozent Diameter Stenose vor PCI; RVD vor: Referenzgefäßdurchmesser vor PCI).

In der QCA Analyse der diagnostischen Koronarangiographie des LCX zeigte sich in der DEB Gruppe ein ähnlicher minimaler Lumen Durchmesser des proximalen LCx (DEB 1,91 +/- 0,82 mm; Kontroll-Gruppe: 1,84 +/- 0,86 mm, p=0,91), sowie ein nicht-signifikant höherer Stenosegrad des LCx (DEB: Median: 46,31%; Q1: 18,42%; Q3: 58,25%; Kontroll-Gruppe: Median 42,88%; Q1: 19,67%; Q3 44,79%, p=0,64), wobei die Referenzgefäßdurchmesser in beiden Gruppen erneut sehr ähnlich waren (DEB 2,65 +/- 0,45 mm; Kontroll-Gruppe: 2,52 +/- 0,65 mm, p=0,54) (Abbildung 4b).

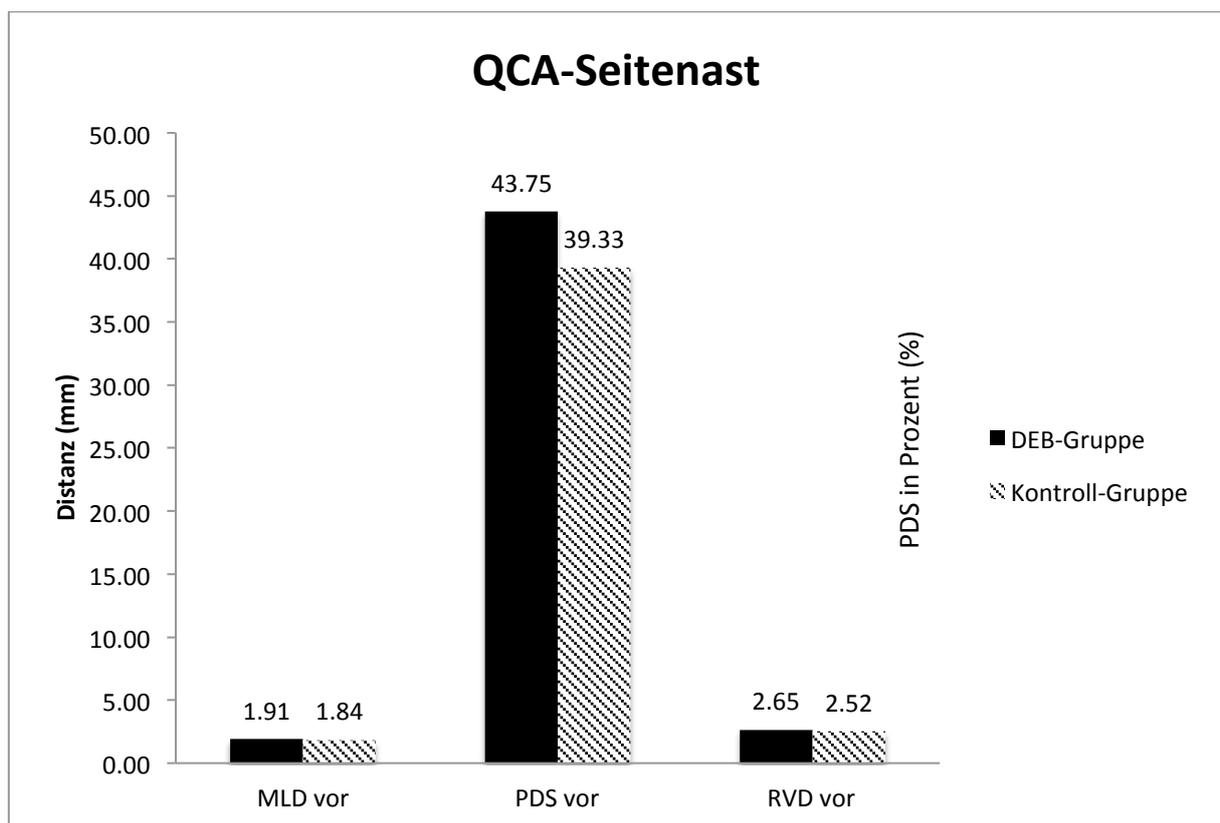


Abbildung 4 b. QCA des Seitenastes nach erfolgter diagnostischer Koronarangiographie. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD vor: Minimaler Lumen Durchmesser vor PCI; PDS vor: Prozent Diameter Stenose vor PCI; RVD vor: Referenzgefäßdurchmesser vor PCI).

3.4 Koronarintervention (PCI)

Nach durchgeführter Koronarangiographie wurden die Patienten über die besonderen Risiken der Hauptstammintervention aufgeklärt und es wurde den Patienten mindestens 24 Stunden Bedenkzeit eingeräumt, bevor sie sich der Intervention unterzogen. Abbildung 5 a zeigt die verwendeten Stentgrößen, Stentlängen und Dilatationsdrücke für beiden Gruppen für die Intervention des Hauptstammes der linken Koronararterie und Abbildung 5 b zeigt die verwendeten Stentgrößen, Stentlängen und Dilatationsdrücke für beiden Gruppen für die Intervention des LCx.

Die verwendeten Stentcharakteristika für die Hauptstamminterventionen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander hinsichtlich der verwendeten Stentgröße (DEB 3,54 +/- 0,14 mm; Kontroll-Gruppe: 3,44 +/- 0,17 mm, p=0,17), der Stentlänge (DEB 17,67 +/- 2,92 mm; Kontroll-Gruppe: 18,5 +/- 4,44 mm, p=0,64) oder des Dilatationsdruckes (DEB 15,08 +/- 1,89 bar; Kontroll-Gruppe: 16,5 +/- 0,87 bar, p=0,08) (Abbildung 5 a).

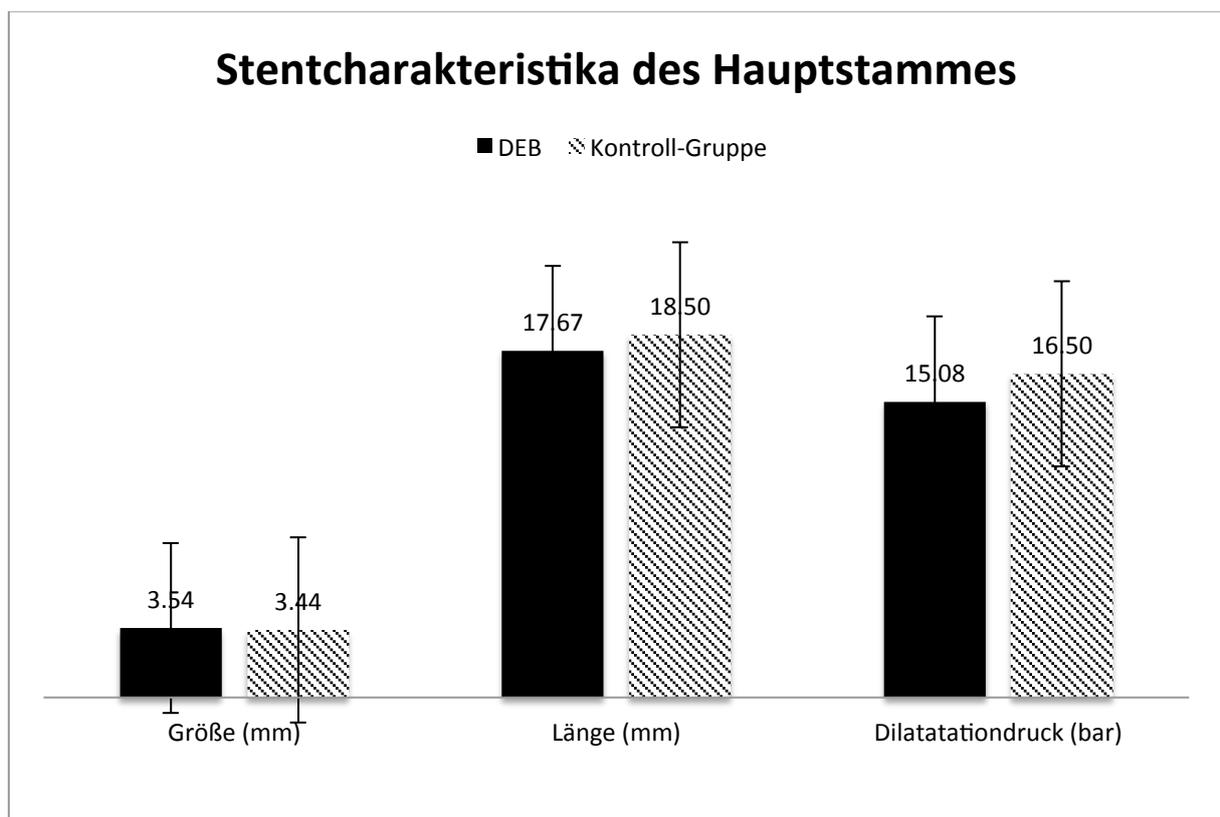


Abbildung 5 a. Verwendete Stentgröße, Stentlänge und Dilatationsdrücke für das Hauptgefäß . Alle Werte in mm +/- Standartabweichung

Die verwendeten Balloncharakteristika für die PCI des LCx unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der verwendeten Ballongröße (DEB 2,83 +/- 0,37 mm; Kontroll-Gruppe: 2,81 +/- 0,0,24 mm, p=0,9) oder Dilatationsdruckes (DEB 10 bar; Kontroll-Gruppe: 10 bar, p=1) voneinander. Die Ballonlänge jedoch war in der DEB Gruppe signifikant länger im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (DEB 16,42 +/- 0,1,44 mm; Kontroll-Gruppe: 14,25 +/- 1,3 mm, p=0,04) (Abbildung 5 b).

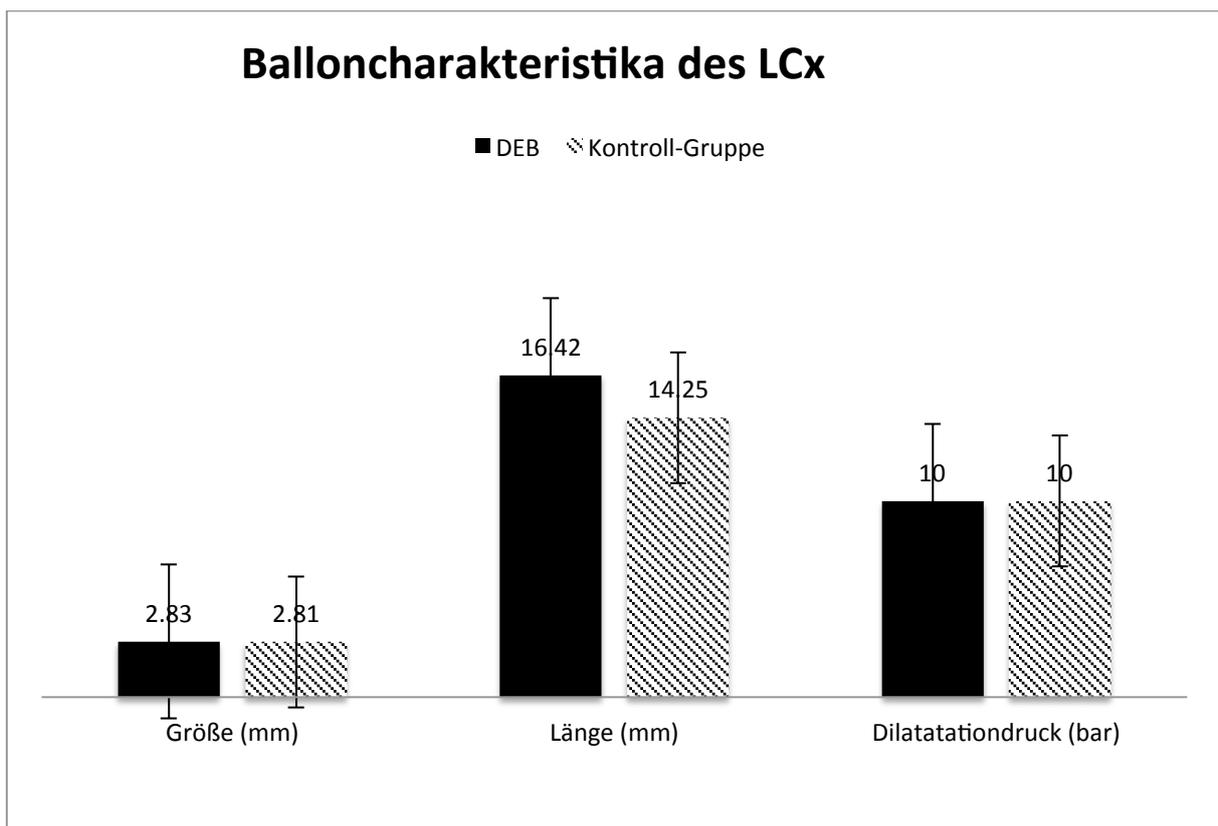


Abbildung 5 b. Verwendete Ballongröße, Ballonlänge und Dilatationsdrücke für das Seitengefäß . Alle Werte in mm +/- Standartabweichung

Nach erfolgreicher perkutaner Intervention des linken Hauptstammes mit Implantation des DES-Stentes, erfolgte erneut eine QCA Analyse des LCX (Abbildung 6).

In der QCA Analyse des LCX zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des minimalen Lumen Durchmessers (DEB 1,36 +/- 0,65 mm; Kontroll-Gruppe: 1,33

+/- 0,67 mm, p=0,93), des Stenosegrades (DEB: Median: 69,09%; Q1: 49,5%; Q3: 82,81%; Kontroll-Gruppe: Median: 79,9%; Q1: 45,94%; Q3 86,9%, p=0,93) oder des Referenzgefäßdurchmessers (DEB 2,55 +/- 0,44 mm; Kontroll-Gruppe: 2,45 +/- 0,47 mm, p=0,69) zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 6).

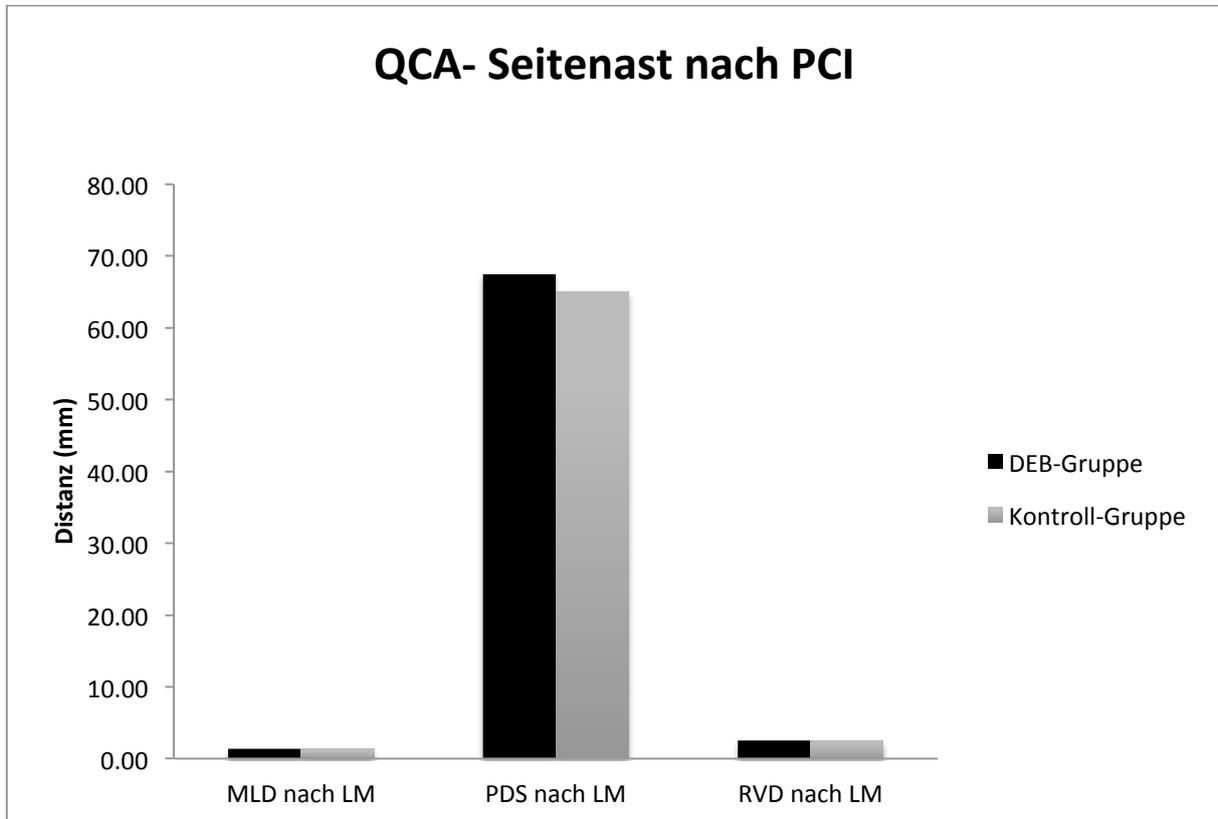


Abbildung 6. QCA des Seitengefäßes nach erfolgter PCI des Hauptstammes.

Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD nach LM: Minimaler Lumen Durchmesser nach Stent-Implantation im linken Hauptstamm; PDS nach LM: Prozent Diameter Stenose nach Stent-Implantation im linken Hauptstamm; RVD nach LM: Referenzgefäßdurchmesser nach Stent-Implantation im linken Hauptstamm).

Nach erfolgreicher Stent-Implantation des Hauptstammes der linken Koronararterie und nachfolgender PTCA in Doppelballontechnik des Hauptstammes und der LCx, erfolgte basierend auf dem angiographischen Abschlussergebnis erneut eine QCA der Koronararterien (Abbildung 7 a und Abbildung 7 b). Bei allen Patienten (20/20) zeigte sich nach der Koronarintervention ein gutes angiographisches Abschlussergebnis mit TIMI 3 Fluss in dem distalen RIVA und dem distalen LCx und

es zeigte sich kein Hinweis auf eine Dissektion im Bereich des Hauptstammes der linken Koronararterie oder im Bereich des LCx Gebietes. Bei keinem Patienten traten interventionelle Komplikationen auf.

In der QCA Analyse des linken Hauptstammes von dem angiographischen Abschlussresultat nach erfolgreicher Intervention zeigten sich hinsichtlich des minimalen Lumen Durchmessers (DEB 2,89 +/- 0,46 mm; Kontroll-Gruppe: 3,39 +/- 0,63 mm, $p=0,69$), des Stenosegrades (DEB: Median: 18,22%; Q1: 8,05%; Q3: 32,96%; Kontroll-Gruppe: Median: 26,8%; Q1: 12,1%; Q3 29,6%, $p=0,85$) und der Referenzgefäßdurchmesser (DEB 3,29 +/- 0,52 mm; Kontroll-Gruppe: 3,72 +/- 0,74 mm, $p=0,17$) in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 7 a).

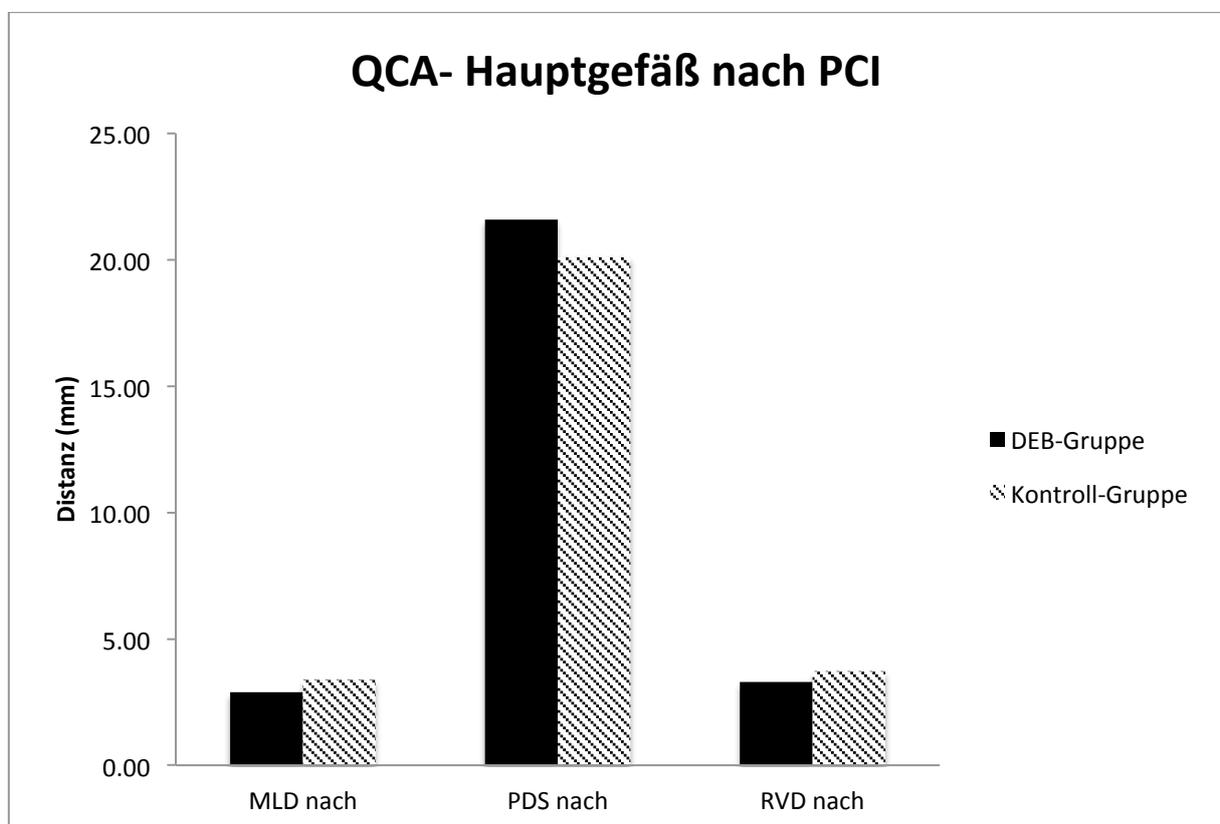


Abbildung 7 a. QCA des Hauptgefäß nach erfolgter PCI. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD nach: Minimaler Lumen Durchmesser nach PCI; PDS nach: Prozent Diameter Stenose nach PCI; RVD nach: Referenzgefäßdurchmesser nach PCI).

In der QCA Analyse des LCX von dem angiographischen Abschlussergebnis nach erfolgreicher Intervention zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des minimalen Lumen Durchmessers (DEB 2,11 +/- 0,63 mm; Kontroll-Gruppe: 2,06 +/- 0,74 mm, p=0,88), des Stenosegrades (DEB: Median: 21,8%; Q1: 12,1%; Q3: 56,21%; Kontroll-Gruppe: Median: 31,05%; Q1: 10,8%; Q3 48,7%, p=0,92), und der Referenzgefäßdurchmesser (DEB 2,61 +/- 0,46 mm; Kontroll-Gruppe: 2,52 +/- 0,4 mm, p=0,71) zwischen beiden Gruppen (Abbildung 7 b).

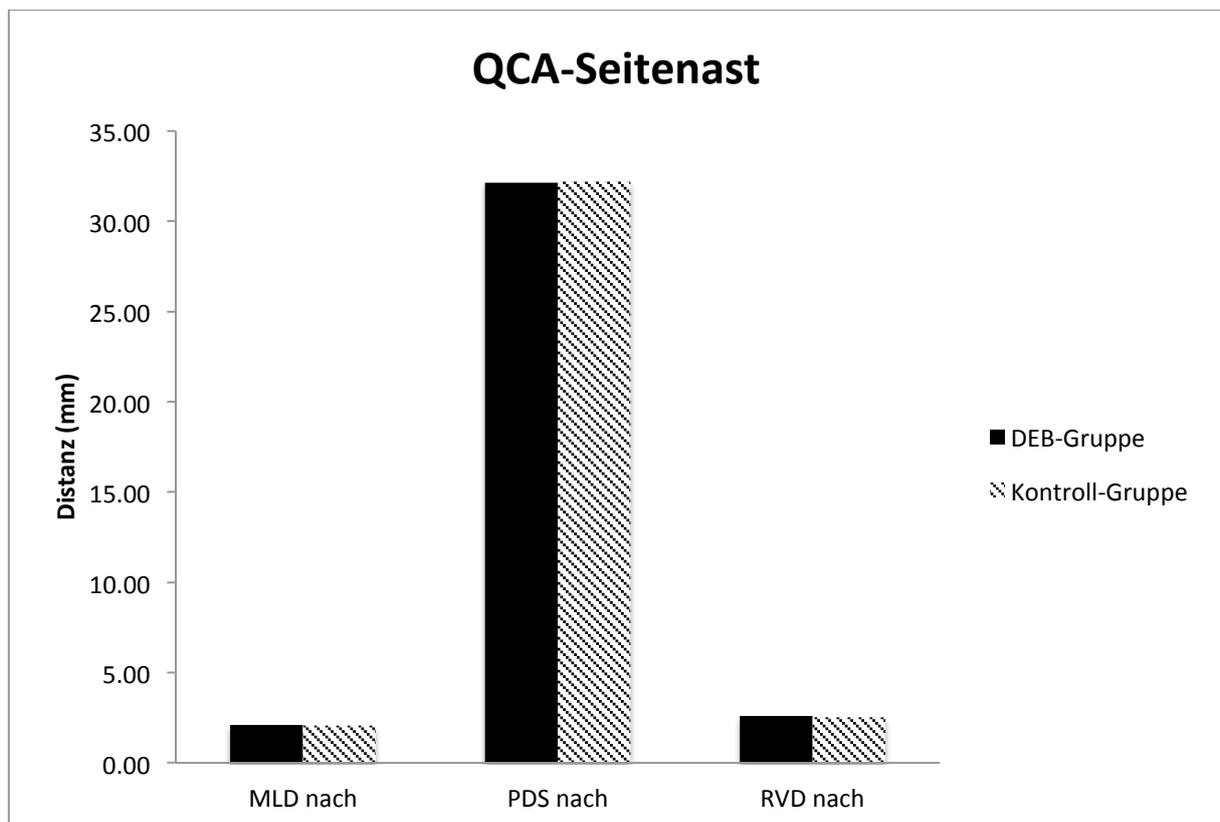


Abbildung 7 b. QCA des Seitenastes nach erfolgter PCI. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD nach: Minimaler Lumen Durchmesser nach PCI; PDS nach: Prozent Diameter Stenose nach PCI; RVD nach: Referenzgefäßdurchmesser nach PCI).

Aus der Differenz des minimalen Lumendurchmesser zu Beginn der Intervention und dem minimalen Lumendurchmesser nach erfolgreicher Intervention, wurde dann der Lumendurchmesserzuwachs (acute gain) berechnet (Abbildung 8a und 8 b).

Für den linken Hauptstamm zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Acute Gain zwischen den beiden Gruppen (DEB 1,29 +/- 0,56 mm; Kontroll-Gruppe: 1,08 +/- 0,75 mm, p=0,925) (Abbildung 8 a).

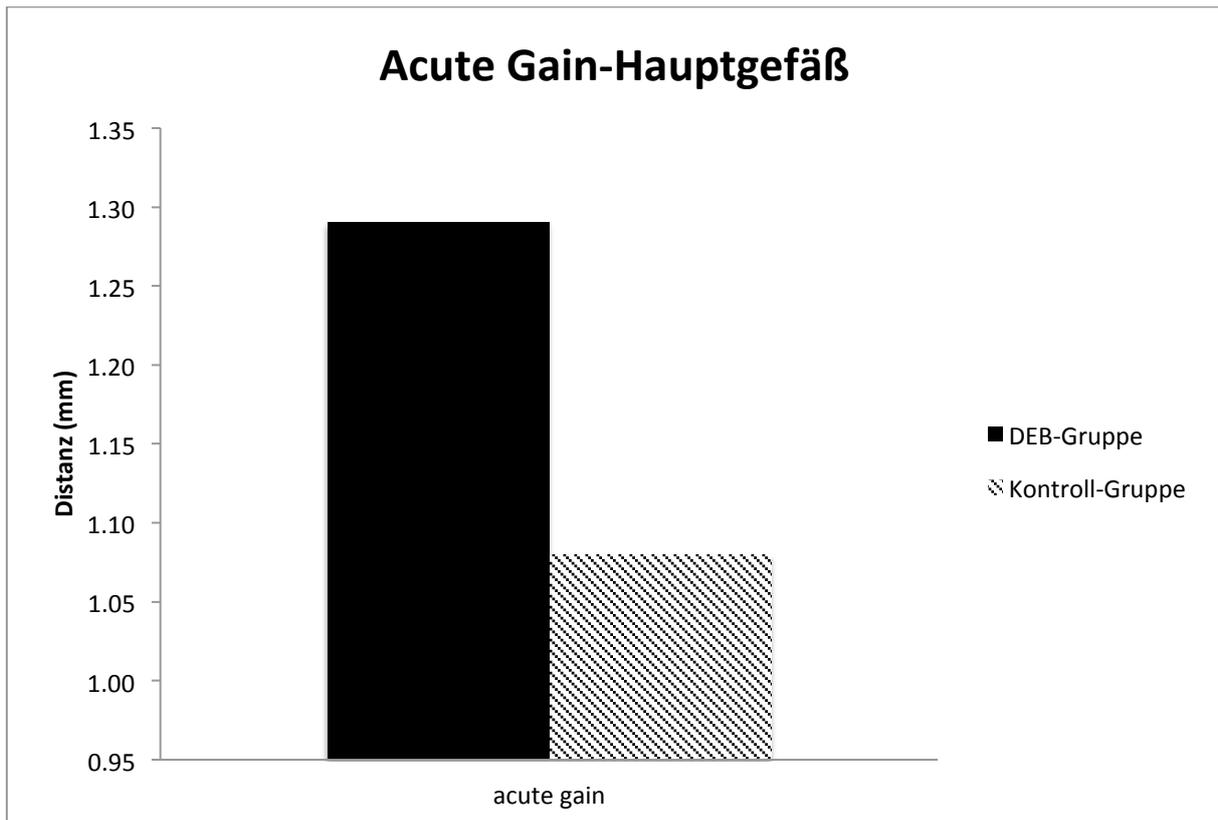


Abbildung 8 a. Errechnetes Acute Gain in mm nach erfolgter PCI im Hauptgefäß in beiden Gruppen.

Für den LCx zeigte sich ein ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Acute Gain zwischen den beiden Gruppen (DEB 0,31 +/- 0,85 mm; Kontroll-Gruppe: 1,35 +/- 0,9 mm, $p=0,3$) (Abbildung 8 b).

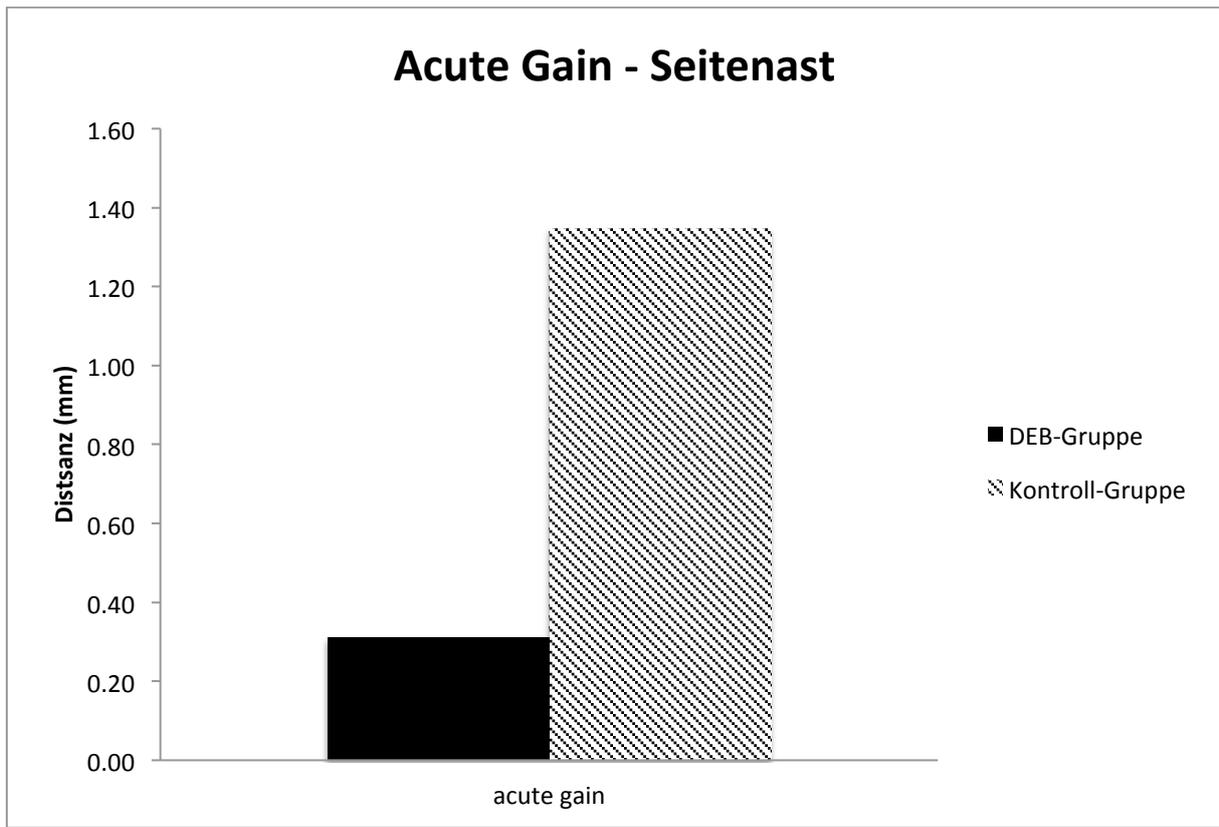


Abbildung 8b. Errechnetes Acute Gain in mm nach erfolgter PCI im Seitengefäß in beiden Gruppen.

3.5 Follow-Up

Nach erfolgreicher PCI wurden die Patienten nach einem Tag auf der telemetrischen Überwachungsstation in die ambulante Versorgung entlassen. Es traten bei keinem der Patienten (20/20) periprozedurale Komplikationen auf.

Nach 6 Monaten wurden die Patienten elektiv zur Kontrollkoronarangiographie wieder einbestellt. Das durchschnittliche Follow-up war in beiden Gruppen gleich (DEB Gruppe: 5,75 +/- 1,23 Monate; Kontroll-Gruppe: 5,75 +/- 0,43 Monate, $p=0,87$) (Abbildung 9).

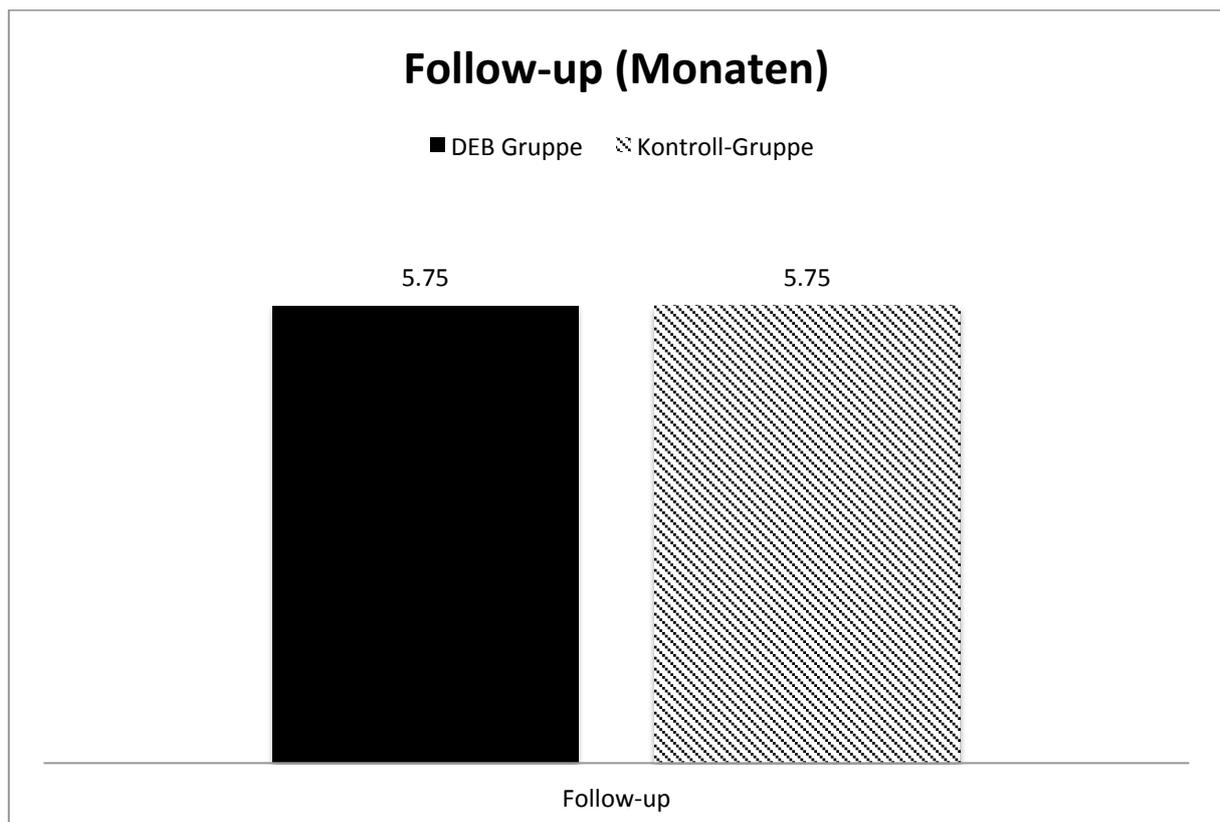


Abbildung 9. Durchschnittliche Zeit in Monaten bis zur Kontrollkoronarangiographie der Patienten in beiden Gruppen in Monaten.

Bei der stationären Aufnahme wurden die Patienten nach Beschwerden, insbesondere der Belastungsdyspnoe und Angina befragt (Abbildung 10 und 11). Weiterhin wurden die Patienten gezielt nach stattgehabten Schlaganfällen und Myokardinfarkten bzw. auswärtigen Koronarangiographien (MACE Rate) befragt. Keiner der Patienten in beiden Gruppen wies ein MACE Ereignis auf.

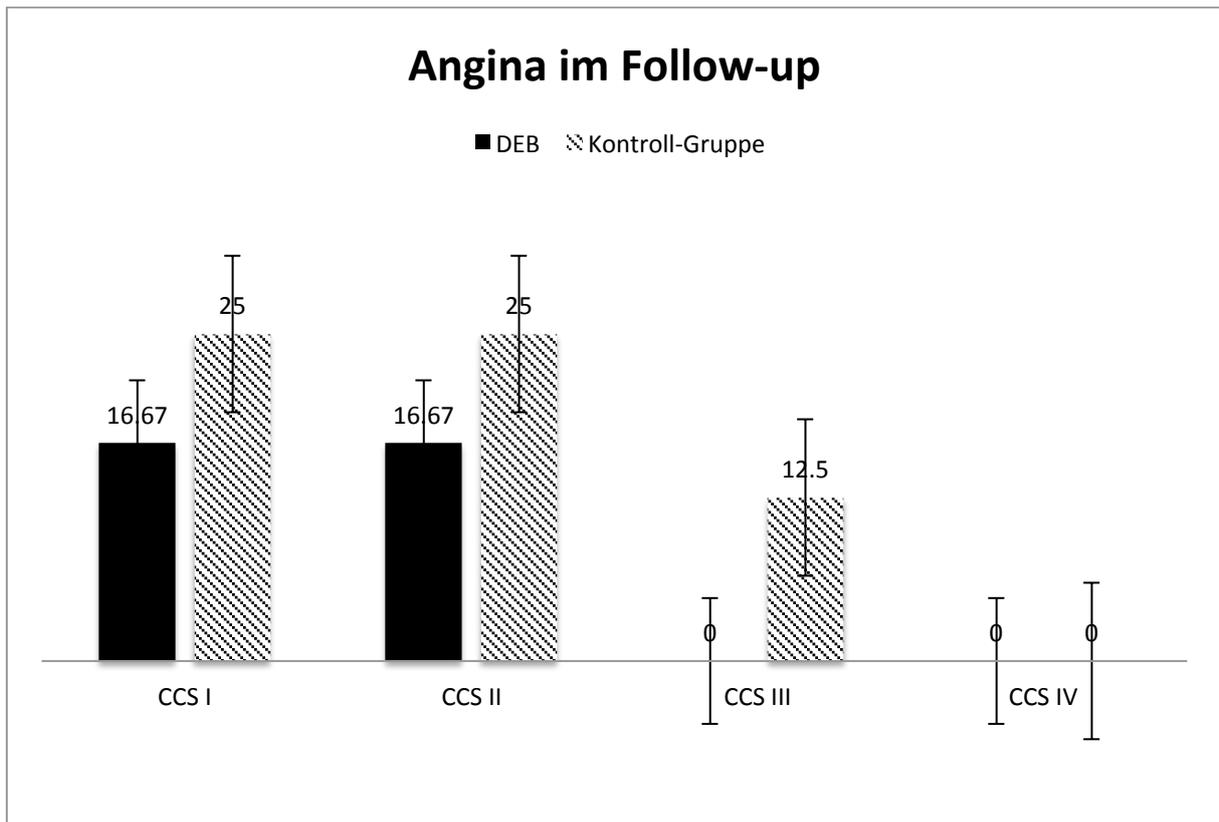


Abbildung 10. Angina Pectoris nach CCS Klassifikation der Patienten in beiden Gruppen

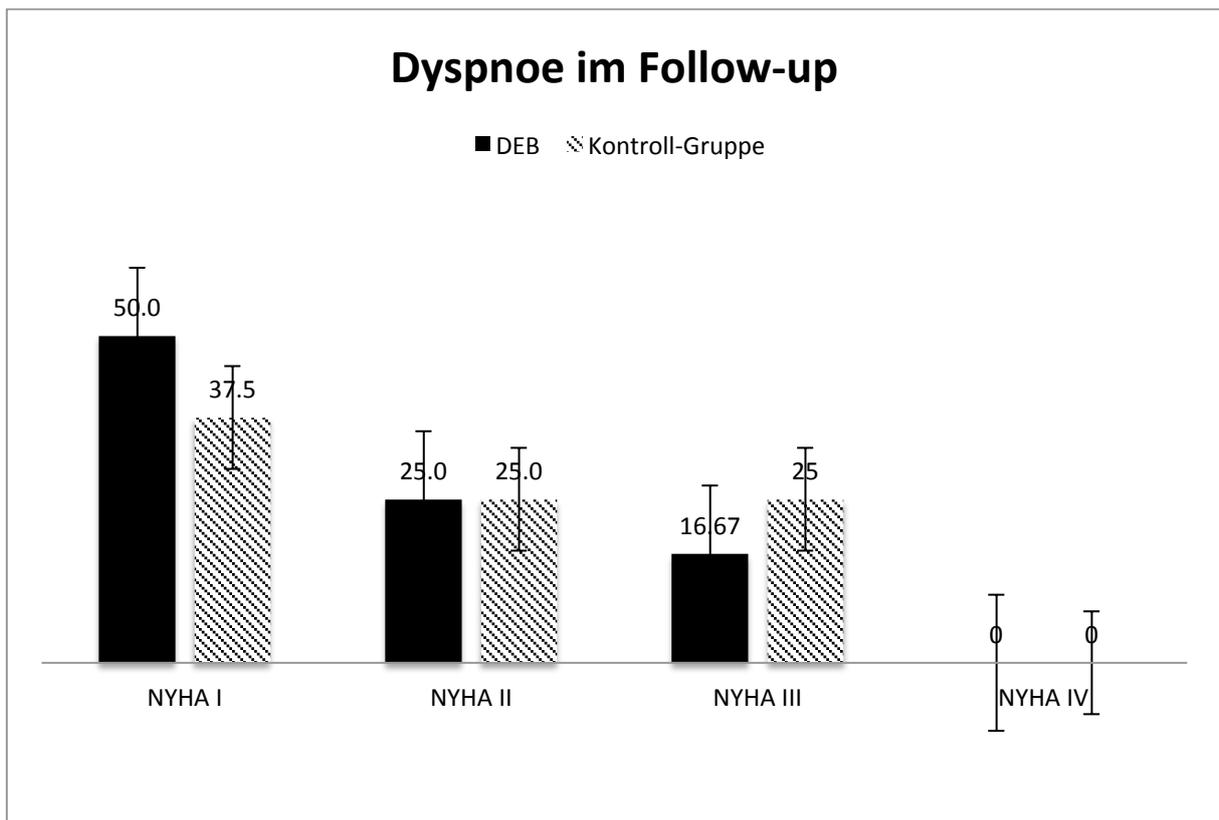


Abbildung 11. Dyspnoe nach NYHA Klassifikation der Patienten in beiden Gruppen

Nach durchgeführter Kontrollkoronarangiographie wurde erneut eine QCA des Hauptgefäßes (Abbildung 12a) und des Seitenastes (Abbildung 12 b) durchgeführt.

In der QCA Analyse des linken Hauptstammes zeigte sich in der Kontroll-Koronarangiographie in beiden Gruppen ein ähnlicher minimaler Lumen Durchmesser (DEB: Median: 3 mm; Q1: 2,75 mm; Q3: 3,21 mm; Kontroll-Gruppe: Median: 2,88 mm; Q1: 2,7 mm; Q3 3,1 mm, $p=0,77$), ein ähnlicher Stenosegrad (DEB: Median: 30,2%; Q1: 12,79%; Q3: 42,71%; Kontroll-Gruppe: Median: 25,64%; Q1: 17,45%; Q3 28,93%, $p=0,71$) sowie ähnliche Werte für die Referenzgefäßdurchmesser (DEB: Median: 3,46 mm; Q1: 3,23 mm; Q3: 3,74; Kontroll-Gruppe: Median: 3,11 mm; Q1: 3,07 mm; Q3 3,6 mm, $p=0,64$) (Abbildung 12 a).

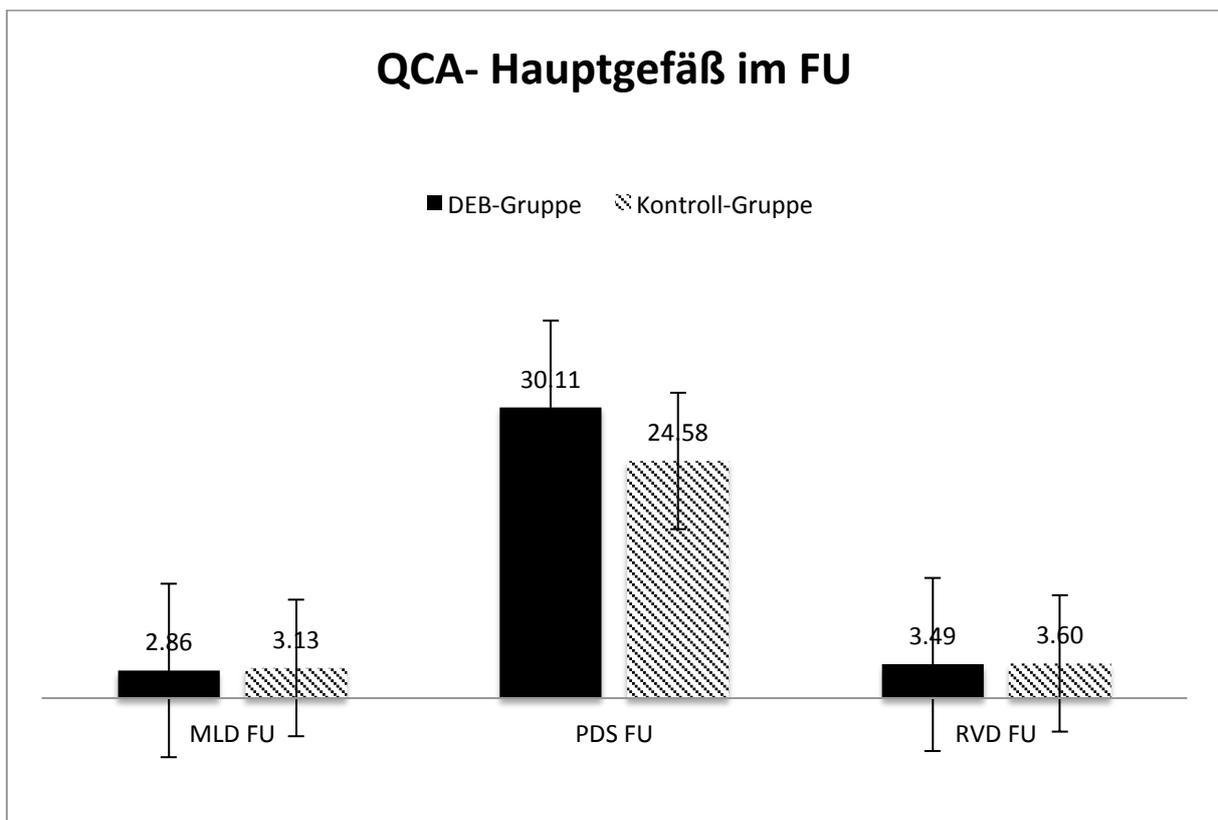


Abbildung 12 a. QCA des Hauptgefäß nach erfolgter Kontrollkoronarangiographie. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD FU: Minimaler Lumen Durchmesser im Follow-up; PDS FU: Prozent Diameter Stenose im Follow-up; RVD FU: Referenzgefäßdurchmesser im Follow-up).

In der QCA Analyse des LCx zeigte sich in der Kontroll-Koronarangiographie in der DEB Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ein nicht-signifikant größerer minimaler Lumen Durchmesser (DEB 2,28 +/- 0,76 mm; Kontroll-Gruppe: 1,86 +/- 0,42 mm, p=0,232), sowie ein nicht-signifikant kleinerer Stenosegrad (DEB: Median: 28,52%; Q1: 8,8%; Q3: 37,6%; Kontroll-Gruppe: Median: 46,1%; Q1: 23,8%; Q3 48,11%, p=0,51), bei ähnlichen Referenzgefäßdurchmessern (DEB: Median: 2,71 mm; Q1: 2,1 mm; Q3: 3,14 mm; Kontroll-Gruppe: Median: 2,41 mm; Q1: 2,1 mm; Q3 2,54 mm, p=0,92) (Abbildung 12 b).

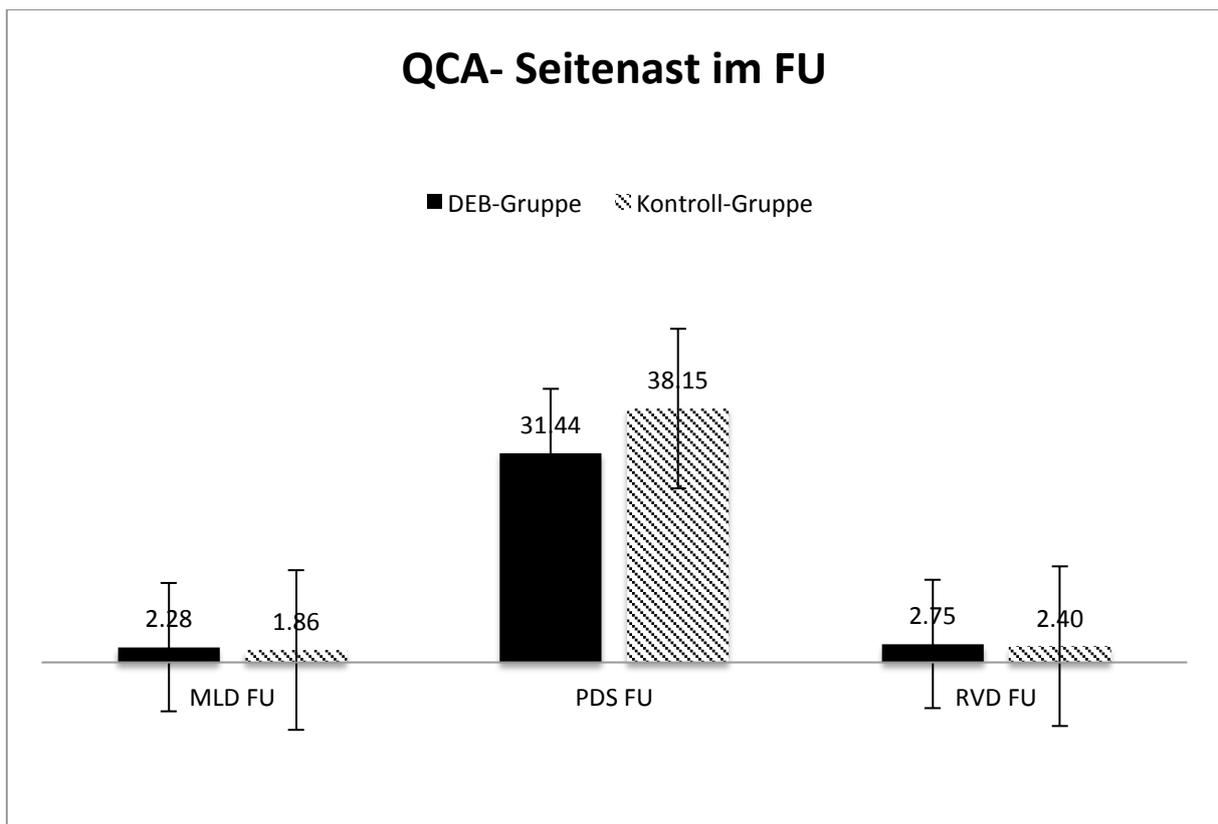


Abbildung 12 b. QCA des Seitenastes nach erfolgreicher Kontrollkoronarangiographie. Alle Werte in mm +/- Standardabweichung. (MLD FU: Minimaler Lumen Durchmesser im Follow-up; PDS FU: Prozent Diameter Stenose im Follow-up; RVD FU: Referenzgefäßdurchmesser im Follow-up).

Aus der Differenz des minimalen Lumendurchmesser nach erfolgreicher Intervention und dem minimalen Lumendurchmesser während der Kontroll-Koronarangiographie, wurde dann der Lumendurchmesserverlust (Late loss) berechnet (Abbildung 13 a und 13 b).

Für den linken Hauptstamm errechnet sich kein signifikanter Unterschied im Late loss zwischen den beiden Gruppen (DEB 0,03 +/- 0,47 mm; Kontroll-Gruppe: -0,31 +/- 0,71 mm, $p = 0,176$) (Abbildung 13 a).

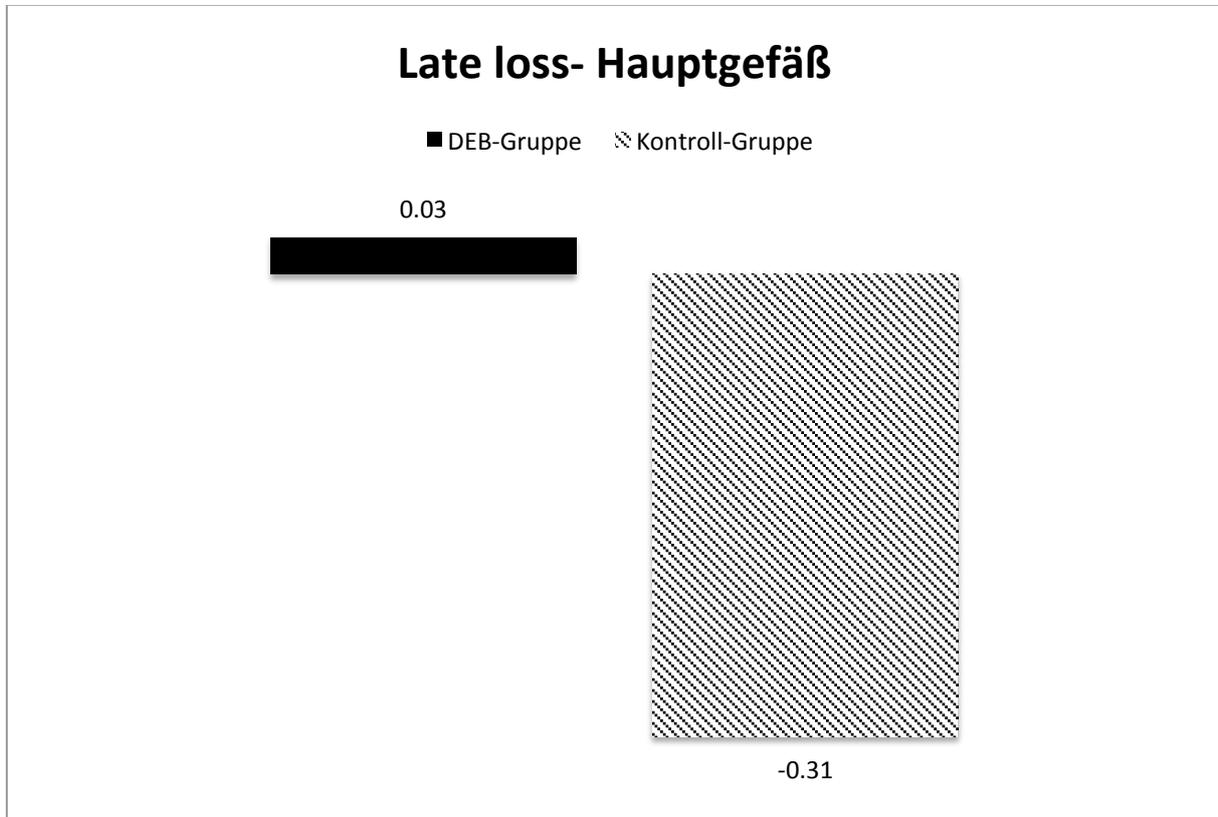


Abbildung 13 a. Errechnetes Late loss des Hauptgefäßes nach Kontrollkoronarangiographie in mm in beiden Gruppen.

Für den LCX errechnete sich ein signifikanter Unterschied im Late loss zwischen den beiden Gruppen (DEB 0,06 +/- 0,76 mm; Kontroll-Gruppe: -1,34 +/- 0,51 mm, $p = 0,001$). Hier zeigt sich sogar in der DEB-Gruppe ein minimaler Lumendurchmesserzuwachs in der Kontroll-Koronarangiographie (Abbildung 13 b).

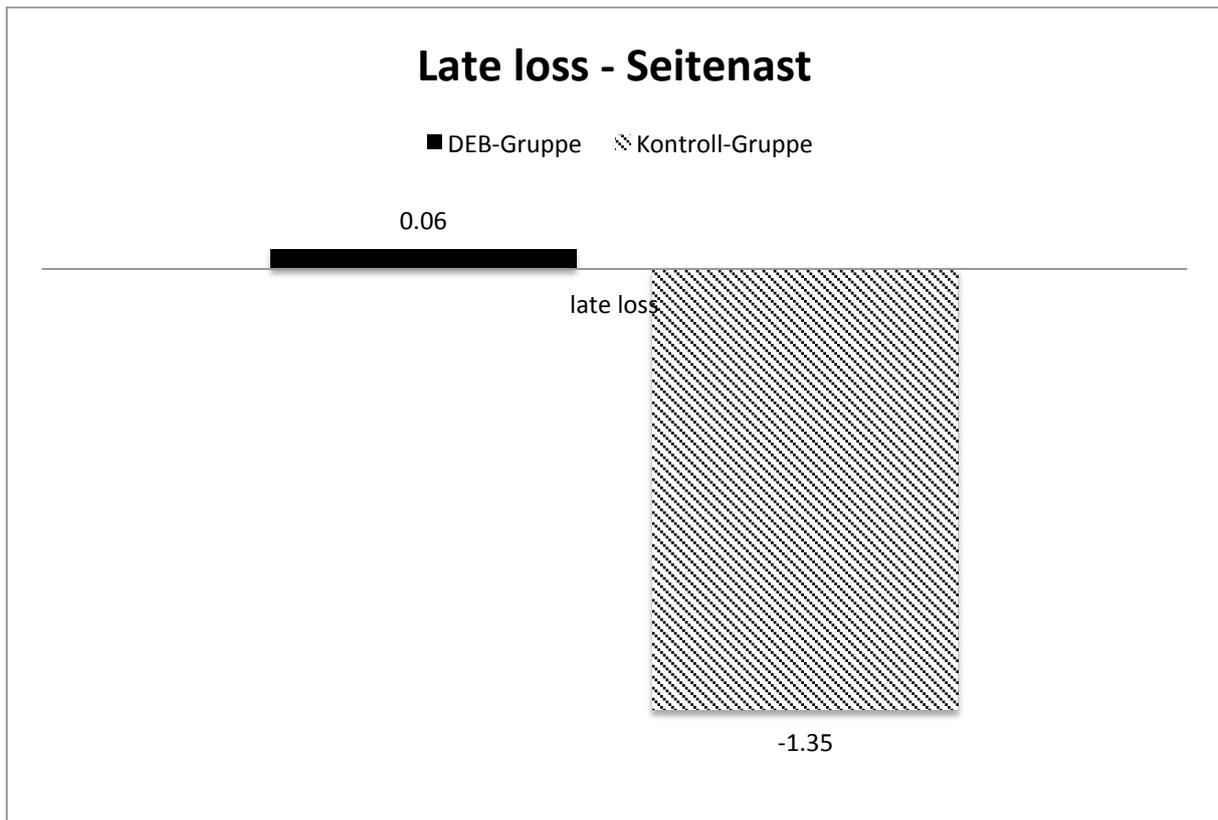


Abbildung 13 b. Errechnetes Late loss des Seitenastes nach Kontrollkoronarangiographie in mm in beiden Gruppen

Aufgrund der durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie, wurden bei 3 Patienten in der DEB Gruppe (25%) und bei 2 Patienten in der Kontroll-Gruppe (25%) Stenosen außerhalb des ursprünglichen Gefäßabschnittes (Non-target lesions), die in der ursprünglichen Koronarangiographie als intermediäre Stenosen eingestuft worden sind mittels Stents versorgt (Abbildung 14), wohingegen 2 der Patienten in der Kontroll-Gruppe signifikante ostiale LCx Stenosen aufwiesen (target lesion), die mittels Stent-Implantation erfolgreich behandelt wurden (Abbildung 14).

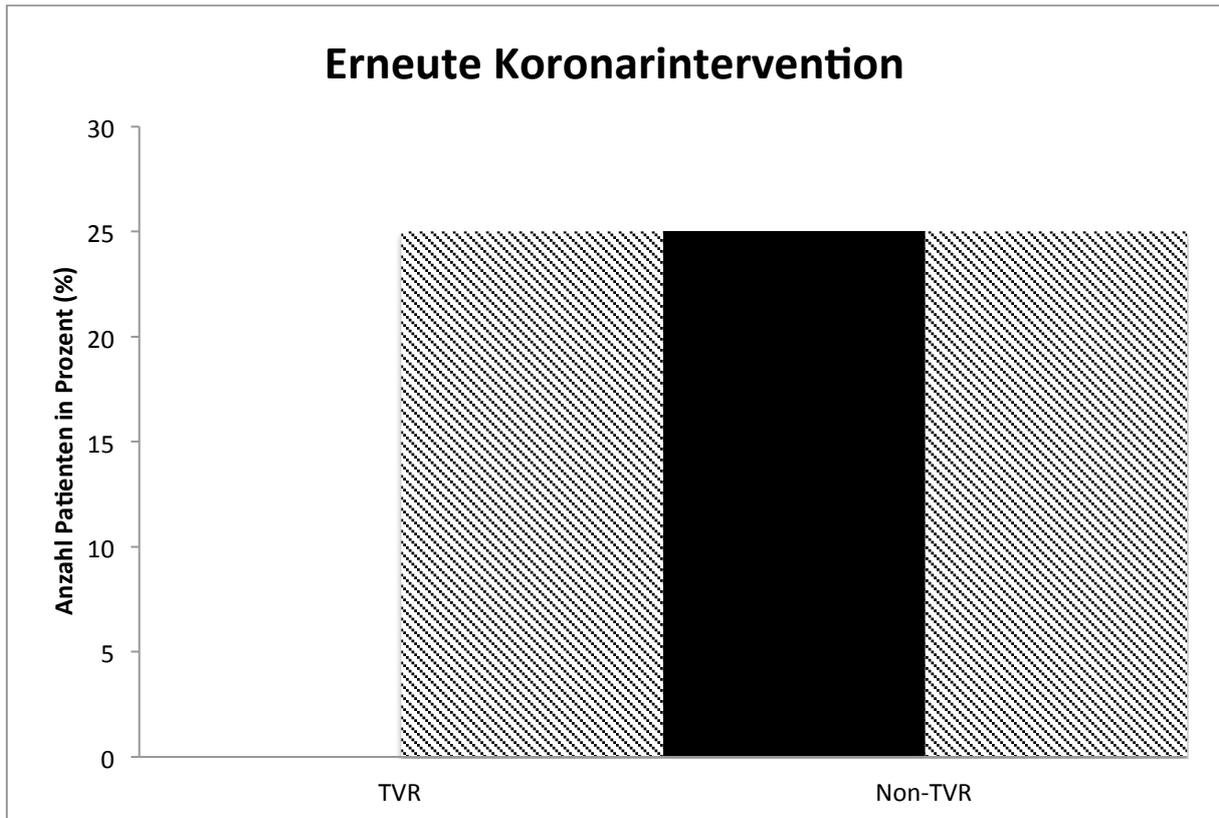


Abbildung 14. Koronarintervention nach erfolgter Kontroll-Koronarangiographie in Prozent in beiden Gruppen. TVR (target vessel revascularisation) Zielgefäßintervention; Non-TVR: Nicht-Zielgefäßintervention

4 Diskussion

Die Behandlung von Bifurkationsstenosen, die den distalen Anteil des Hauptstammes der linken Koronararterie und den ostialen Anteil der LAD und des LCx betreffen (im Englischen als distal left main bezeichnet) wird kontrovers diskutiert.

Randomisierte Studien und Meta-Analysen haben gezeigt, dass eine Ein-Stent Strategie mit Stent-Implantation in den Hauptstamm und LAD, die den Abgang des LCX überdeckt und anschließender Ballondilatation des durch die Stentmaschen resonierten ostialen LCX einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Zweistentstrategie bezüglich des Langzeit-Ergebnisses des Hauptstammes und der ostialen LCx zeigen [44]. Dennoch weist auch die Provisional-T-Technik eine hohe Restenoserate (10,1%) und der damit verbundenen erhöhten Re-Koronarinterventionsrate für den ostialen LCx auf [44].

Die Verwendung von medikamenten-beschichteten Ballons in der Behandlung des Seitenastes von Bifurkationsstenosen am distalen Hauptstamm der linken Koronararterie bietet mehrere Vorteile. Zum einen kann man, die in mehreren Studien als überlegen gezeigte technisch einfache Ein-Stent Interventions-Strategie mittels „provisional T stenting“, durchführen und gleichzeitig bietet der medikamenten-beschichtete Ballon die Möglichkeit die Re-Stenose Rate im Seitenast zu reduzieren.

Eine Interventionsstrategie, in der das Hauptgefäß und der Seitenast zunächst mittels DEB dilatiert und nachfolgend das Hauptgefäß mittels bare metal stent (BMS) versorgt wurde, zeigte sich im Vergleich zu einer Strategie in der das Hauptgefäß mittels DES und der Seitenast mittels konventionellem Ballon versorgt wurden, unterlegen. Diese Unterlegenheit äußerte sich vor allem jedoch durch angiographisch schlechtere Resultate im Hauptgefäß, wohingegen die angiographischen Ergebnisse im Seitenast vergleichbar waren [46, 47].

Ungeklärt ist, ob eine Interventionsstrategie, in der das Hauptgefäß mittels DES und der Seitenast mittels DEB behandelt wird, die jeweiligen Nachteile beider o. g. Interventionsstrategien kompensiert. Dieser Ansatz wurde in zwei Studien an Bifurkationsstenosen, die nicht den Hauptstamm der linken Koronararterie betrafen, untersucht.

Herrador et al haben in einer single-centre Studie Patienten mit Bifurkationsstenosen außerhalb des Hauptstammes der linken Koronararterie untersucht, in denen das Hauptgefäß mittels eines Paclitaxel-beschichteten Stent (PES) und der Seitenast mittels eines Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelt wurde. Die angiographischen Ergebnisse nach 9 Monaten wurden mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen, bei denen der Seitenast mittels konventionellem Ballon behandelt wurde. Nach 9 Monaten zeigte sich angiographisch ein signifikant geringerer Grad an spätem Lumendurchmesserungsverlust (late lumen loss) (DEB-Gruppe: 0.09 ± 0.4 mm zu Kontroll-Gruppe: 0.40 ± 0.5 mm, $p=0.01$) und ein signifikant geringerer Stenosegrad in der DEB-Gruppe ($25 \pm 16\%$ zu $36 \pm 21\%$, $p=0.01$). Klinisch zeigten sich in der DEB-Gruppe geringere Restenoseraten im Seitenast (7% versus 20%, $p=0.08$), wobei sich angiographisch und klinisch keine signifikanten Unterschiede im Hauptgefäß zeigten [48].

In einer weiteren Studie wurden prospektiv multizentrisch 28 Patienten, die eine Bifurkationsstenose aufwiesen, analysiert. Bei allen Patienten wurde der Hauptast mittels eines Everolimus-beschichteten Stents therapiert und der Seitenast mittels eines DEB behandelt. Nach 9 Monaten zeigte sich angiographisch ein gutes Ergebnis in dem Seitenast mit einem spätem Lumendurchmesserungsverlust (late lumen loss) von 0.10 ± 0.43 mm und es zeigten sich keine Restenosen [49].

In der hier dargestellten retrospektiven Studie wurden Patienten mit signifikanter distaler Bifurkationsstenose des Hauptstammes der linken Koronararterie analysiert, bei denen nach erfolgreicher Stent-Implantation in den Hauptstamm/LAD der linken Koronararterie entweder der ostiale LCx mittels medikamenten-beschichtenden Ballon (DEB-Gruppe) oder konventionellem Ballon (Kontroll-Gruppe) behandelt wurden.

Die retrospektive Analyse dieser Arbeit zeigt:

Die Strategie der Behandlung einer distalen Hauptstammstenose mit „Provisional T Stenting“ mit Implantation eines medikamenten-beschichteten Stents in den Hauptstamm und einer Ballondilatation mittels eines medikamenten-beschichteten Ballons im ostialen LCx ist in Bezug auf intra- und periinterventionellen Komplikationsraten (der Inzidenz von kardialem Tod, der Inzidenz von

Schlaganfällen oder der Inzidenz von Myokardinfarkten) nach 6 Monaten einer einfachen Strategie mittels Ballon-PTCA ohne beschichteten Ballon vergleichbar und sicher.

Angiographisch findet sich in beiden Gruppen im gestenteten Hauptgefäß (Hauptstamm Richtung LAD) nach 6 Monaten ein gutes Intermediär-Ergebnis im Hauptstamm der linken Koronararterie ohne signifikante Restenosen und ohne signifikanten späten Lumendurchmesserungsverlust (late loss), so dass bei keinem Patienten eine erneute Intervention am linken Hauptstamm durchgeführt werden musste.

Die DEB Gruppe weist nach 6 Monaten ein gutes Intermediär-Ergebnis im ostialen LCx ohne signifikante Restenosen auf. Die DEB-Gruppe zeigt eine signifikante Reduktion des späten Lumendurchmesserungsverlust (late Loss), sowie eine geringere Rate an TVR des ostialen LCx im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert.

MACE Rate

Beide Interventionsgruppen (mit und ohne beschichteter Ballon-PTCA im Seitenast) unterschieden sich hinsichtlich der intra- und periinterventionellen Komplikationsrate und hinsichtlich der Komplikationen (der Inzidenz von kardialem Tod, der Inzidenz von Schlaganfällen oder der Inzidenz von Myokardinfarkten) nicht.

Die MACE Rate war nach 6 Monaten in der hier untersuchten Patientenpopulation mit 0% deutlich geringer als die in der Literatur angegebene MACE Rate von 20,4% (Meta-Analyse über 2328 Patienten). Zum einen lässt sich das daher erklären, dass in dieser primär angiographischen Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die nach 6 Monaten eine Kontrollkoronarangiographie erhielten und zum anderen war die mittlere Nachbeobachtungszeit der Meta-Analyse 32 Monate und damit deutlich länger als die hier analysierte Nachbeobachtungszeit [44].

Angiographisches intermediär-Ergebnis im Hauptstamm der linken Koronararterie

In der Kontrollkoronarangiographie nach 6 Monaten zeigten sich in beiden Interventionsgruppen gute intermediär-Ergebnisse im Hauptstamm der linken

Koronararterie ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Restenosen oder hinsichtlich des späten Lumendurchmesserungsverlust (late Loss).

Seit der Einführung der neueren Generationen von medikamenten-beschichteten Stents wurde die Überlappung von Stents mit unterschiedlicher antiproliferativer Medikation als eine mögliche Ursache für In-stent-Restenosen diskutiert. So zeigte sich initial in Tiermodellen, dass eine Überlappung von SES und PES beschichteter Stents in Koronararterien zu einer persistierenden inflammatorischen Reaktion, Ablagerung von Fibrin und verzögerten Endothelialisierung führen kann [50]. Obwohl mehrere kleinere Register zeigen konnten, dass die Überlappung der antiproliferativen Medikamente sicher zu sein scheint [51, 52], zeigte die post-hoc Analyse der SIRTAX (Sirolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization) Studie, dass eine Überlappung verschiedener antiproliferativen Medikamente zu signifikant schlechteren angiographischen Ergebnissen nach 8 Monaten führen kann. Weiterhin zeigte sich auch nach drei Jahren in der Gruppe mit überlappenden anti-proliferativen Medikamenten eine erhöhte Rate an kardialer Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen [53]. Neuere Studien und Meta-Analysen haben jedoch zeigen können, dass dieser Trend der SIRTAX Studie sich nicht reproduzieren lässt und haben vielmehr gezeigt, dass eine Überlappung verschiedener antiproliferativen Medikamenten-beschichteter Stents sicher ist [54].

Mit der Einführung der medikamenten-beschichteten Ballons jedoch wurde diese Diskussion erneut geführt und daraufhin gewiesen, dass eine Behandlung von Bifurkationen mit Stent-Implantation des Hauptastes mit einem medikamenten-beschichteten Stent und Ballondilatation des Seitenastes mit einem medikamenten-beschichteten Ballon aufgrund der Überlappung der antiproliferativen Medikamente die Möglichkeit einer In-Stent-Restenose erhöhen kann.

Die bereits oben erwähnten Studien zur Behandlung von Bifurkationsstenosen mittels Behandlung des Seitenastes mit einem medikamenten-beschichteten Ballon haben im Fall von Herrador et al zeigen können, dass eine Überlappung identischer anti-proliferativer Medikamente zu keiner erhöhten Restenoserate im Hauptast führt [48] und in der australischen Studie zeigte sich überdies, dass eine Überlappung unterschiedlicher anti-proliferativen Medikamente ebenfalls zu keiner erhöhten Restenoserate im Hauptast führt [49].

Zusammenfassend unterstützen unsere Ergebnisse diese Studien und geben keinen Hinweis darauf, dass eine Überlappung unterschiedlicher anti-proliferativen Medikamente im Hauptstamm der linken Koronararterie zu einem angiographisch schlechteren Ergebnis mit erhöhten Raten an Re-Stenosen oder aber vermehrtem late lumen loss führen.

Angiographisches intermediär-Ergebnis im proximalen LCx

In der angiographischen Analyse des LCx nach erfolgreicher Intervention zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des mittel QCA analysierten Stenosegrades zwischen beiden Gruppen. Dieses Ergebnis bestätigt die Studien an peripheren Bifurkationsstenosen, in denen ebenfalls kein akuter Unterschied hinsichtlich des Stenosegrades und des „acute gain“ unmittelbaren Lumengewinns nach Intervention gezeigt werden konnte [48, 49].

In der Kontroll-Koronarangiographie nach 6 Monaten zeigte sich jedoch in der DEB Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ein nicht-signifikant geringerer Stenosegrad sowie ein signifikanter Unterschied im Late loss zwischen den beiden Gruppen. Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse der anderen Studien, die ebenfalls angiographisch ein signifikant geringeren Grad an Late lumen loss (DEB-Gruppe: $0.09 \pm 0.4 \text{ mm}$ zu Kontroll-Gruppe: $0.40 \pm 0.5 \text{ mm}$, $p=0.01$) [48] und von $0.10 \pm 0.43 \text{ mm}$ in der ostialen LCx zeigen konnten [49].

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse einen minimalen aber nicht signifikanten akuten Effekt der Medikamenten-beschichteten Ballons auf den Stenosegrad und den acute gain und einen signifikanten Intermediäreffekt hinsichtlich des Stenosegrades und des late loss nach 6 Monaten.

Interventionsbedürftige Stenosen des ostialen LCx

Aufgrund der durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie wurden bei 2 der Patienten in der Kontroll-Gruppe signifikante ostiale LCx Stenosen diagnostiziert (target lesion), die mittels Stent-Implantation erfolgreich behandelt wurden. Obwohl die Patientenpopulation zu klein ist, um eine statistische Aussage bezüglich der klinischen Ereignisse treffen zu können, zeigen unsere Ergebnisse einen deutlichen Trend bezüglich der Revaskularisationsrate des ostialen LCx.

Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Daten vorheriger Studien, die ebenfalls eine hohe Rate an interventionsbedürftigen Stenosen des Seitenastes (20% Revaskularisationsrate nach 6 Monaten [48]) bzw. des ostialen LCX (10,1% Revaskularisationsrate nach 6 Monaten [44]) in Bifurkationsstenosen, nach konventioneller PTCA des Seitenastes mit einem unbeschichtetem Ballon.

Die hier vorgelegte Studie hatte einige Limitationen. Zunächst handelt es sich um eine monozentrische Studie mit einer kleinen Patientenpopulation, die statistisch zu klein war um die klinischen Ereignisse beider Gruppen miteinander zu vergleichen. Zweitens, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt, kann ein Selektionsbias des Untersuchers für eine der beiden Interventionsstrategien, die Ergebnisse beeinflusst haben, nicht ausgeschlossen werden. Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie ist daher notwendig die angiographischen Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen.

5 Referenzen

- [1] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*. 2014;35:2929.
- [2] 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. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;68:357-62.
- [3] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:961-72.
- [4] Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*. 1989;79:1171-9.
- [5] Kalbfleisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *American heart journal*. 1977;94:183-8.
- [6] Farinha JB, Kaplan MA, Harris CN, Dunne EF, Carlisch RA, Kay JH, et al. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients. *The American journal of cardiology*. 1978;42:124-8.
- [7] Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi SY, Tsujita K, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3:105-12.
- [8] Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European heart journal*. 2012;33:36-50b.
- [9] Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB, Jr., Guyton RA, Mack MJ, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:885-92.
- [10] Sabik JF, 3rd, Blackstone EH, Firstenberg M, Lytle BW. A benchmark for evaluating innovative treatment of left main coronary disease. *Circulation*. 2007;116:I232-9.
- [11] Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
- [12] Group VACABSCS. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation*. 1992;86:121-30.
- [13] Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2325-34.
- [14] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:e340-437.
- [15] Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans

Administration cooperative study. *The New England journal of medicine*. 1977;297:621-7.

[16] Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation*. 1982;66:14-22.

[17] Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, et al. 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). *The American journal of cardiology*. 1981;48:765-77.

[18] Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2335-44.

[19] Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2008;358:1781-92.

[20] Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:117-24.

[21] Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645-53.

[22] Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1718-27.

[23] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:2574-609.

[24] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;38 Suppl:S1-S52.

[25] Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:351-6.

[26] Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*. 2005;111:1383-9.

- [27] Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation*. 2005;111:791-5.
- [28] Kim YH, Park DW, Lee SW, Yun SC, Lee CW, Hong MK, et al. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation*. 2009;120:400-7.
- [29] Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1500-11.
- [30] Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1760-8.
- [31] Lee JY, Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, et al. Long-term clinical outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients with unprotected left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE (revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous coronary angioplasty versus surgical revascularization) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:853-9.
- [32] Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, Garcia-Garcia HM, Rodriguez Granillo GA, van Mieghem CA, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:507-14.
- [33] Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Vergara R, Dovellini EV, et al. Clinical and angiographic outcomes of patients treated with everolimus-eluting stents or first-generation Paclitaxel-eluting stents for unprotected left main disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1217-22.
- [34] Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M, et al. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:2075-82.
- [35] Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation*. 2007;116:158-62.
- [36] Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, et al. 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. *European heart journal*. 2009;30:2087-94.
- [37] Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1530-7.
- [38] Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, et al. Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation*. 2009;120:1866-74.

- [39] Baim DS, Mauri L, Cutlip DC. Drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease: are we ready to replace bypass surgery? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:878-81.
- [40] Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Chieffo A, Biondi-Zoccai G, Maree AO, et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2212-9.
- [41] Lee JY, Park DW, Kim YH, Yun SC, Kim WJ, Kang SJ, et al. Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1349-58.
- [42] Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, Hildick-Smith D, Galassi AR, Pan M, et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: time for a consensus! *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;71:175-83.
- [43] Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Revista espanola de cardiologia*. 2006;59:183.
- [44] Karrowni W, Makki N, Dhaliwal AS, Vyas A, Blevins A, Dughman S, et al. Single versus double stenting for unprotected left main coronary artery bifurcation lesions: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of invasive cardiology*. 2014;26:229-33.
- [45] Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40.
- [46] Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:1138-46.
- [47] Lopez Minguez JR, Nogales Asensio JM, Doncel Vecino LJ, Sandoval J, Romany S, Martinez Romero P, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10:50-7.
- [48] Herrador JA, Fernandez JC, Guzman M, Aragon V. Drug-eluting vs. conventional balloon for side branch dilation in coronary bifurcations treated by provisional T stenting. *Journal of interventional cardiology*. 2013;26:454-62.
- [49] Worthley S, Hendriks R, Worthley M, Whelan A, Walters DL, Whitbourn R, et al. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2015.
- [50] Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112:270-8.
- [51] Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1570-3.

- [52] Chu WW, Kuchulakanti PK, Torguson R, Wang B, Clavijo LC, Suddath WO, et al. Impact of overlapping drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:595-9.
- [53] Raber L, Juni P, Loffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, et al. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1178-88.
- [54] Farooq V, Vranckx P, Mauri L, Cutlip DE, Belardi J, Silber S, et al. Impact of overlapping newer generation drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes: pooled analysis of five trials from the international Global RESOLUTE Program. *Heart.* 2013;99:626-33.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Behrouz Kherad, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Angiographische Analyse bei Patienten mit Stent-Implantation in den linken Hauptstamm und Ballon-Angioplastie des Seitenastes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."
