

Universität Hamburg-Eppendorf

Aus dem Herz- und Gefäßzentrum der Asklepios Klinik St. Georg
in Hamburg

Doktorvater:
Prof. Dr. med. Martin Bergmann

Akuter Lumengewinn und klinisches Outcome bei Patienten mit Revaskularisation einer Hauptstammstenose nach Läsionsvorbereitung mit einem AngioSculpt-Ballon-Katheter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Silja Hansen aus Hamburg
im Jahre 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.11.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Bergmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dirk Westermann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen	4
1.2 Die Koronararterien	7
1.3 Diagnostik	10
1.4 Therapie	14
1.5 Stent-Techniken	15
1.6 Zielsetzung	18
2. Methodik	19
2.1 Patientenkollektiv/Einschlusskriterien	19
2.2 Basisdaten	20
2.3 Angiographische Daten	20
2.3.1 SYNTAX-Score	21
2.3.2 Euro-SCORE	23
2.3.3 MEDINA-Klassifikation	24
2.4 Intervention	25
2.4.1 AngioSculpt-Ballon-Katheter	28
2.4.2 Stentimplantation	28
2.4.3 Quantitative Koronaranalyse	29
2.5 Follow-up	32
2.6 Statistische Auswertung	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Basisdaten	35
3.2 Angiographische Daten	37
3.3 Prozedurale Daten	39
3.3.1 QCA	40
3.3.2 IVUS	42
3.4 Follow-Up	43
4. Diskussion	47
5. Limitationen	54
6. Zusammenfassung	55
7. Abstract	57
8. Abkürzungsverzeichnis	58
9. Literaturverzeichnis	60
10. Publikationen	67
11. Danksagung	68
12. Lebenslauf	69
13. Eidesstattliche Versicherung	70

1. Einleitung

1.1 Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in Europa auf Platz eins der häufigsten Todesursachen. 40 % aller Todesfälle im Jahre 2013 in Deutschland waren auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. In Zahlen sind das 354493 Personen, die aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung starben. Dabei ist die Mortalitätsrate in den letzten Jahren insgesamt gesunken. Waren es im Jahre 1998 noch 411404 Todesfälle, zeigte sich die Entwicklung bis 2011 konstant rückläufig. Erst seit 2012 ist wiederum erneut ein leichter Anstieg zu verzeichnen (Statistisches Bundesamt, 2014).

Ursächlich für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Arteriosklerose. Die Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose sind neben unbeeinflussbaren Faktoren, dazu zählen Alter, Geschlecht und Genetik, eine Reihe beeinflussbarer Faktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas und Bewegungsmangel (Koliaki et al. 2011).

Die Arteriosklerose ist eine fortschreitende Veränderung der arteriellen Gefäßwände, die das gesamte Kreislaufsystem betreffen kann. Im Verlauf kommt es zu Ablagerungen an der Gefäßinnenwand und damit zur Verengung des Gefäßinnendurchmessers. Ursächlich ist eine chronische Entzündungsreaktion der Gefäßwand, welche zur Rekrutierung von Leukozyten durch Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führt. Das geschädigte Endothel besitzt im Gegensatz zum gesunden Endothel Bindungsmoleküle (Vcam1), die mit den Leukozyten interagieren. Selektine vermitteln den Leukozyten das Rollen entlang der Gefäßwand, Integrine das Anheften an der Gefäßwand und chemotaktische Signale lassen die Leukozyten in die entzündete Gefäßwand einwandern. Weitere inflammatorische Mediatoren bewirken die Einlagerung von Lipiden und Monozyten, welche in der Gefäßwand zu Makrophagen ausdifferenzieren. Durch Aufnahme von Lipiden und Cholesterinestern werden diese zu sogenannten

Schaumzellen. Durch eine Sekretion von Cytokinen und Wachstumsfaktoren durch die Leukozyten, sowie durch Zellen der Gefäßwand selbst, kommt es zur Proliferation von glatten Muskelzellen. Die inflammatorischen Mediatoren verhindern die Vernetzung der Muskelzellen durch Elastin und Kollagen, sowie die Kollagensynthese. Dadurch entsteht ein instabiler Plaque, welcher nur von einer dünnen fibrinösen Schicht umgeben ist. Zusätzlich bilden die Schaumzellen Kollagenasen, die die extrazelluläre Matrix weiter schädigen. Die große Gefahr besteht in der Ruptur des Plaques, bei der es durch Ausschüttung von Gerinnungsfaktoren (tissue factor) zur Bildung eines Thrombus kommt, welcher das Lumen des Gefäßes zusätzlich einengen oder zum akuten Gefäßverschluss führen kann (Libby et al. 2002).

Die Arteriosklerose findet gleichermaßen in allen arteriellen Gefäßen des Körpers statt, wobei klinische Auswirkungen sich zunächst an kleineren Gefäßen zeigen. Gefäßveränderungen im Bereich der Koronararterien werden als Koronare Herzerkrankung (KHK) bezeichnet. Die Koronararterien sind jene Gefäße, welche den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Erst eine höhergradige Stenose oder ein kompletter Verschluss eines Koronargefäßes macht sich klinisch bemerkbar und reicht von pectanginösen Beschwerden bis hin zum Vollbild eines Herzinfarktes. Pathophysiologisch findet auf zellulärer Ebene, durch die mangelnde Blutversorgung im betroffenen Bereich, eine Minderperfusion mit Sauerstoff statt, welche zum irreversiblen Untergang von Herzmuskelgewebe führt. Zu den Folgeschäden zählen beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Papillarmuskelabriss, Herzklappeninsuffizienz, Perikardtamponade und Herzwandaneurysma. Sie können je nach Grad und Lokalisation der Stenose unterschiedlich ausgeprägt sein und unbehandelt zum Tode führen.

Einige der Risikofaktoren der Arteriosklerose sind auf den persönlichen Lebenswandel zurückzuführen und können durch gezielte Maßnahmen wie beispielsweise Rauchentwöhnung, ausgewogene Ernährung und Bewegung zur Verbesserung der Gesundheit und gleichzeitig zur Verhinderung der Progredienz bei bereits bestehender Erkrankung führen. Dieser wichtige Aspekt ist ein Ansatz der gesundheitlichen Aufklärung und damit der Krankheitsprävention.

Zeitgleich wurden im klinischen Bereich neue Behandlungsmethoden erforscht,

sowie neue Techniken zur Therapie bei bereits bestehender Erkrankung entwickelt. Unter diesen Maßnahmen sind medikamentöse sowie interventionelle Therapien zu nennen. Hypertonie und Hypercholesterinämie beispielsweise, welche zu den Hauptrisikofaktoren zählen, lassen sich nicht durch alleinige Änderung des Lebensstils kurieren. Hier ist eine medikamentöse Therapie erforderlich. Bei Patienten mit Bluthochdruck hat sich, neben einer antihypertensiven Medikation, eine zusätzliche Gabe von Statinen bewährt. Die Studie ASCOT-LLA hat den präventiven Effekt von Statinen in der kardiovaskulären Therapie bei Patienten mit Bluthochdruck und durchschnittlich oder niedrigeren Cholesterinwerten untersucht. Endpunkt war das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod. Das Ergebnis war ein signifikant besseres Outcome für die Patienten, die Statine erhielten, im Vergleich mit einer Placebogruppe (Sever et al. 2003). Nicht immer ist eine alleinige Statintherapie ausreichend, um das LDL-Cholesterin bei Patientin mit kardiovaskulärem Risikoprofil auf den gewünschten Zielwert von 70 mg/dl zu senken. Ein neues Medikament wird derzeit in verschiedenen Phase-IV-Studien auf Wirksamkeit getestet. Es handelt sich dabei um sogenannte Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitoren, einen monoklonalen Antikörper, der direkt an den LDL-Rezeptor bindet und dessen Abbau bewirkt. Dieses Medikament wird zusätzlich zu einem Statin gegeben und durch zweiwöchentliche subkutane Injektion verabreicht. Die COMBO II Studie hat in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes bei Patienten mit unzureichender Senkung des LDL-Cholesterins unter maximaler Statingabe, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, untersucht. Die Vergleichsgruppe erhielt den Wirkstoff Ezetimib. Dieses ist ein Medikament, welches die Cholesterinresorption im Bürstensaum des Duodenums hemmt. Unter PCSK9-Inhibitor-Therapie konnte nach 24 Wochen eine Reduktion des LDL-Cholesterins um $51\% \pm 1,4\%$ vs. $20,7 \pm 1,9\%$ unter Ezetemib-Therapie erreicht werden (Unterschied $29,8\% \pm 2,3\%$ $P < 0,0001$) (Cannon et al. 2015). Die ODYSSEY LONG TERM Studie hat neben der LDL-Senkung das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie dem Tod durch koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder hospitalisationsbedürftiger instabiler Angina Pectoris bei Patienten unter Behandlung mit PCSK9-Inhibitor mit einer Placebogruppe verglichen, mit dem Ergebnis einer signifikant niedrigeren Rate an

kardiovaskulären Ereignissen (1.7% PCKS9 vs. 3.3% Placebo; $P=0.02$) (Hassan 2015).

Insgesamt haben die Krankheitsprävention und Weiterentwicklung der klinischen Behandlungsmöglichkeiten dazu beigetragen, dass sich die Rate an kardiovaskulär bedingten Todesfällen seit 1998 um insgesamt 13,83% reduzierte. Dass die Zahlen in den letzten Jahren einen Aufwärtstrend beschreiben, liegt möglicherweise daran, dass sich nicht alle Risikofaktoren medikamentös bekämpfen lassen. Zu hohe Cholesterin- und Triglyceridwerte sowie Bluthochdruck lassen sich medikamentös therapieren. Die Folgen des Rauchens, der schlechten Ernährung, des Mangels an Bewegung und der damit einhergehenden Adipositas jedoch nicht. Ein weiterer Einflussfaktor könnte die steigende Inzidenz an Diabetes mellitus sein. Es liegen Studien vor, die den Einflussfaktor von Diabetes mellitus bei der Entstehung der Arteriosklerose untersucht haben. Eine Meta-Analyse von 102 prospektiven Studien hat ergeben, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein doppelt so hohes Risiko für das Auftreten einer KHK haben (Sarwar et al. 2010).

Da die Folgen der Koronaren Herzerkrankung gravierend sind, ist es von hoher Bedeutung, die Entstehung dieser Erkrankung zu verhindern, sowie den Progress bei bereits fortgeschrittener Erkrankung zu reduzieren.

1.2 Die Koronararterien

Die Koronararterien sind die organeigenen Gefäße des Herzens und dienen der Eigenversorgung des Herzens mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut. Sie sind unterteilt in die linke bzw. die rechte Koronararterie und entspringen aus dem aufsteigenden Teil der Aorta, kurz nach dem Austritt der Aorta aus dem linken Ventrikel, dem sogenannten Sinus coronarius dexter et sinister. Sie geben im Verlauf weitere Äste ab, sodass sie das Herz kranzförmig umgeben, weshalb sie auch Herzkranzgefäße genannt werden.

Die rechte Koronararterie, Arteria coronaria dexter (RCA), verläuft im Sulcus

interventricularis posterior zur Herzspitze, wo er als Ramus interventricularis posterior endet. Der Ramus interventricularis posterior versorgt im Wesentlichen die unteren Abschnitte des Ventrikelseptums und den hinteren Teil des linken Ventrikels. Im mittleren Verlauf gehen von der rechten Herzkranzarterie Äste zur Versorgung der Lateral- und Vorderwand des rechten Ventrikels ab. Von großer Bedeutung sind außerdem der Ramus nodi sinuatrialis und der Ramus nodi atrioventricularis, die den Sinus- bzw. den Atrioventrikularknoten versorgen. Diese sind zuständig für die Erregungsbildung am Reizleitungssystem des Herzens.

Die linke Koronararterie, die Arteria coronaria sinister (LCA), entspringt im linken Aortensinus und teilt sich nach kurzem Verlauf in zwei große Gefäße auf. Der Teil von der Mündung aus dem Aortenbogen bis zur Bifurkation wird als linker Hauptstamm bezeichnet. Die beiden Abgänge sind der Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) und der Ramus circumflexus (RCX, LCX).

Der Ramus interventricularis anterior verläuft im Sulcus interventricularis anterior zur Herzspitze. Im Verlauf gibt die RIVA ein bis drei Diagonaläste zur Versorgung der vorderen Ventrikelwand, sowie mehrere kleine Septaläste zur Versorgung des Septums ab.

Die RCX liegt im Sinus coronarius sinister zwischen linkem Vorhof und linker Herzkammer und gibt im Verlauf Äste zum linken Vorhof ab, einen großen Marginalast (R. marginalis) der an der lateralen Wand des Herzens Richtung Herzspitze zieht und den Ramus posterolateralis, der auf der Hinterwand des linken Ventrikels verläuft. Je nach Ausprägung versorgt die RCX somit den linken Vorhof, die Hinterwand und Teile des linken Ventrikels.

Je nach Ausprägung der Koronararterien übernehmen diese unterschiedlich große Anteile an der arteriellen Versorgung des Herzens. Man unterscheidet anhand der Ausprägungsformen der Koronararterien drei verschiedene Versorgungstypen. Es gibt einen Rechts-, einen Linksversorgungstypen, sowie einen ausgeglichenen bzw. Normalversorgungstypen. Die Definitionen in der Literatur sind hinsichtlich der Beschreibung des Versorgungstypen und der Prozentangaben unterschiedlich.

Bei einem Rechtstyp, der in 60-80 % der Bevölkerung vorliegt, werden große Teile der linksventrikulären Hinter- und Seitenwand über den Ramus interventrikularis posterior der rechten Herzkranzarterie erreicht.

1.3 Diagnostik

Der diagnostische Nachweis einer koronaren Herzkrankheit ist die Voraussetzung für eine adäquate Therapie. Zur Verfügung stehen nicht-invasive und invasive Methoden. Nicht-invasive Maßnahmen bieten den Vorteil, dass sie im Vergleich zu invasiven Methoden risikoärmer sind und sich eignen eine erste Einschätzung hinsichtlich einer möglicherweise vorliegenden Ischämie zu erbringen. Zu den nicht-invasiven Diagnostika zählen funktionelle Tests, die unter körperlicher und/oder medikamentös induzierter Belastung stattfinden, wie die Stressechokardiografie, Myokardszintigrafie, MRT und PET. Die am häufigsten angewandte invasive Methode ist die Koronarangiographie. Zu bedenken gilt, sowohl bei den invasiven als auch nicht-invasiven Tests, dass es zu Komplikationen kommen kann. Daher sollte immer eine Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen. Die nicht-invasiven Methoden beispielsweise werden unter körperlicher Belastung und medikamentös induziertem Stress durchgeführt. Invasive Tests bergen Gefahren wie Blutungen, Gefäßverletzungen, Herzrhythmusstörungen oder Kontrastmittelreaktionen. Außerdem sollte im Vorwege sorgfältig abgewogen werden, inwieweit ein Risiko besteht, dass die Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium verläuft, um wertvolle Zeit nicht für diagnostische Maßnahmen zu verlieren (Knuuti et al. 2014).

Die am besten etablierten, nicht invasiven Untersuchungen sind laut neuester europäischer Leitlinie (ESC Guidelines 2014) die Stressechokardiografie und die Myokardszintigrafie. Sie bieten zusätzlich zum Ischämienachweis die Möglichkeit, eine Aussage über die Lokalisation der Stenose liefern. Zu den neueren Methoden, die ebenfalls unter medikamentös induziertem Stress durchgeführt werden, zählen die Magnetresonanztomographie und das PET (Positronen-Emissions-Tomographie). Alle funktionellen Tests haben eine I A Empfehlung für mittelgradige Stenosen im Bereich von 15-85% (Kolh & Windecker 2014).

In Bezug auf die Diagnostik bietet die Koronarangiographie, als invasive Maßnahme, die genaue Detektion der Stenosen und wird als Referenzstandard bei der Einstufung des Schweregrades der KHK betrachtet. Neben der reinen angiographischen Begutachtung durch den Untersucher und der eventuellen

Hinzunahme visueller Software, wie der quantitativen Koronaranalyse (QCA), kann die intrakoronare Bestimmung der FFR (fraktionelle Flussreserve) zur objektiven Beurteilung der Koronardurchblutung maßgeblich beitragen (Lim et al. 2014).

Im klinischen Alltag entscheidet die Symptomatik des Patienten über die Wahl weiterführender Diagnostik. Die Symptome der KHK werden als Angina Pectoris zusammengefasst. Sie werden hervorgerufen durch ein Missverhältnis an Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard und die dadurch resultierende Ischämie des Myokards. Die Angina Pectoris wird beschrieben als anfallsartig auftretender Brustschmerz. Der Hauptschmerzpunkt liegt meist im Bereich des Brustbeines und kann sich über den gesamten Oberkörper, die Schultern, den Rücken, den linken Arm, in Richtung Gesicht oder in die Magenregion ausbreiten. Begleitende Symptome können Dyspnoe, Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen, sowie Angstzustände sein.

Man unterteilt die Angina Pectoris in stabile und instabile Angina Pectoris. Die stabile AP lässt sich mithilfe der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) in vier Stadien unterteilen. Es beschreibt dabei die Situationen, in der die typischen Symptome auftreten. Für alle Stadien gilt, dass die Symptome nach wenigen Minuten nachlassen und sensibel auf Nitroglycerin reagieren.

Tabelle 1: Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society

Stadium	Definition
CCS I	Keine Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität, Angina pectoris nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen
CCS II	Leichte Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität, Angina pectoris beim Gehen oder Treppensteigen mit erhöhter Geschwindigkeit oder nach Mahlzeiten, Gehen von mehr als 100 m oder Treppensteigen von mehr als 1 Etage in normaler Geschwindigkeit Bergaufgehen, Kälte, emotionalem Stress
CCS III	Deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität, Angina pectoris bei Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von 1 Etage in normaler Geschwindigkeit
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe (dann instabil)

Eine instabile Angina Pectoris liegt bei Neuauftreten pectanginöser Beschwerden vor, einer Veränderung und Zunahme hinsichtlich der Intensität oder Dauer der Beschwerden, Schmerzen in Ruhe oder zwei Wochen nach einem Herzinfarkt. Die instabile Angina ist kaum sensibel auf Nitrospray (Lapp 2013).

Die Zuordnung zur stabilen oder instabilen AP, wobei letztere zum Formenkreis des Akuten Koronarsyndroms gezählt wird, entscheidet über die weiterführende Diagnostik.

Die leitliniengerechte Diagnostik für Patienten mit einer stabilen Angina Pectoris (ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease) sollte zunächst eine Basisdiagnostik umfassen, die zur Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils und Therapieoptimierung dient. Die Basisdiagnostik beinhaltet das Ableiten eines 12-Kanal-EKG, die Bestimmung relevanter laborchemischer Parameter, eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Echokardiographie.

Zu den relevanten Laborparametern gehört die Bestimmung des Hämoglobins, der Blutfette (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride), der Nierenfunktionsparameter, des CRP, ein Blutglucosestatus (HbA1c), Bestimmung des Troponins bei Verdacht auf instabile AP, sowie die Bestimmung der Schilddrüsenwerte. Anhand eines Röntgenbildes vom Thorax können andere mögliche Ursachen für die Beschwerden, wie beispielsweise Erkrankungen der Lunge, ausgeschlossen werden. Die Echokardiographie gibt einen Überblick über die Pumpfunktion des Herzens als wichtigen Prognoseparameter bei Koronarer Herzkrankheit und zeigt Wandbewegungsstörungen oder Hypertrophien, sowie Herzklappenfehler auf, die als weitere Ursachen der vorliegenden Beschwerden infrage kommen.

In den Leitlinien wird die Prätestwahrscheinlichkeit (PTB) zur Risikoermittlung verwendet, welche Alter, Geschlecht und Symptomatik berücksichtigt. Die PTB geht aus einer Studie zur Einschätzung des Risikos für das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung hervor (Genders et al. 2011). Die Ergebnisse aus Basisdiagnostik, Symptomatik und Prätestwahrscheinlichkeit ermöglichen die Einschätzung der Notwendigkeit weiterführender Diagnostik, insbesondere die Entscheidung zwischen nicht-invasiver und invasiver Maßnahmen. Bei niedriger PTB (15-65%) ist ein Belastungs-EKG (oder andere Stresstestverfahren bei

lokaler Verfügbarkeit) empfohlen, bei mittlerer PTB (66-85%) oder einer LV-Funktion <50% und untypischer AP liegt die Empfehlung bei nicht-invasiven Verfahren wie Myokardszintigraphie, PET oder MRT. Eine Koronarangiographie bei Patienten mit stabiler AP hingegen ist selten indiziert. Eine primäre Indikation liegt bei Patienten mit einer Kontraindikation für Belastungstests, im Falle einer LV-Funktion <50 % oder bei Patienten mit einer PTP >86% vor, da diese ein hohes Risikoprofil aufweisen. Weiter sollte eine Koronarangiographie im Anschluss an eine nicht-invasive Diagnostik mit hoher Risikobewertung erfolgen. Der Nutzen liegt in der frühzeitigen Detektion potentieller Engstellen und der Vermeidung von Komplikationen (Montalescot et al. 2013).

Anders als die stabile Angina Pectoris ist das akute Koronarsyndrom bis zum Ausschluss eines Herzinfarktes als klinischer Notfall zu behandeln. Das akute Koronarsyndrom (ACS) steht als Oberbegriff für thorakale Beschwerden, die länger als 20 Minuten andauern und durch Veränderungen in den Koronargefäßen ausgelöst werden. Es umfasst die instabile Angina Pectoris, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Bei einem Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom ist das Ableiten eines 12-Kanal-EKG das erste Diagnostikum. Zudem gehört zu jeder Herzinfarkt Diagnostik die Bestimmung des hs-Troponins im Serum, da ein normales EKG einen Herzinfarkt nicht ausschließt. Der Troponinwert ermöglicht die Unterscheidung zwischen NSTEMI und instabiler Angina Pectoris. Eine zweite Kontrolle des Troponinwertes erfolgt nach 3 Stunden. Ein Troponinwert oberhalb der Norm oder eine Dynamik im Troponin deuten auf den Untergang von Herzmuskelgewebe und damit auf einen Herzinfarkt hin.

Bei einem Herzinfarkt unterscheidet man zwischen NSTEMI und STEMI. Bei einem NSTEMI können neben keinen EKG-Veränderungen, ST-Senkungen, T-Negativierungen auftreten. Die Dringlichkeit hinsichtlich der invasiven Behandlung hängt vom Risikoprofil des Patienten ab und wird unterteilt in vier Kategorien (niedrig, intermediär, hoch und sehr hoch). Ein sehr hohes Risiko besteht beispielsweise bei kardiogenem Schock, lebensbedrohlichen Arrhythmien oder akuter Herzinsuffizienz. Hier sollte der Transport in ein PCI-Zentrum mit invasiver Behandlung binnen zwei Stunden erfolgen. Zu den Patienten mit hohem Risiko sind Patienten mit dynamischen Troponinveränderungen oder

herzinfarktverdächtigen ST- oder T-Wellenveränderungen zu zählen. Eine invasive Behandlung sollte binnen 24 Stunden erfolgen. Für Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko ist eine invasive Therapie innerhalb der nächsten 72 Stunden empfohlen. Bei einem ST-Hebungsinfarkt hingegen ist in jedem Fall eine sofortige Reperfusion indiziert (Roffi et al. 2016).

1.4 Therapie

Grundsätzlich stehen drei mögliche Therapieoptionen zur Behandlung der KHK zur Verfügung. Die konservative, die interventionelle und die chirurgische Therapie. Bei der Ermittlung der optimalen Behandlungsstrategie spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Beurteilt wird zum einen die Stenose selbst hinsichtlich der Lokalisation, dem Grad der Stenose, der Beschaffenheit, der Anzahl der Stenosen, sowie der Morphologie der Gefäße. Weitere Einflussfaktoren sind Alter und Gesundheitszustand, Symptomatik und Vorerkrankungen des Patienten.

Die Therapie der Hauptstammstenose nimmt dabei eine Sonderrolle ein. Für den linken Hauptstamm gilt eine Stenose $\geq 50\%$ als hochgradig (Taggart et al. 2008). In den letzten Jahrzehnten galt die Bypassoperation als Goldstandard in der Therapie der Hauptstammstenose. Die dafür zugrunde liegenden Daten stammen weitestgehend aus einer großen Studie, der CASS Studie, bei der die Vorteile der operativen Therapie der Hauptstammstenose gegenüber der medikamentösen Therapie untersucht wurde (Yusuf et al. 1994).

Erst jüngere Studien beschäftigten sich mit dem direkten Vergleich zwischen der Bypassoperation (CABG) und der perkutanen Koronarintervention (PCI). Eine große randomisierte Studie ist die SYNTAX-Studie (Serruys et al. 2009). Der Syntax-Score dient dabei als Einstufungsmethode hinsichtlich der Komplexität der KHK. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die MACCE-Rate (major adverse of cardiac and cerebrovaskuläre events), beschrieben als das Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod oder einer erneuten Revaskularisation.

Das 5-Jahres-Follow-up ergab vergleichbare Ergebnisse für CABG und PCI bei

Patienten mit einem niedrigen (0-22: 30,4% vs. 31,5%) bis mittleren (22-32: 32,7% vs. 32,3%) Syntax-Score. Die Rate der Todesfälle (CABG: 14,6% vs. PCI 12,8%) und die Anzahl der Myokardinfarkte (CABG: 4,8% vs. PCI: 8,2%) war nicht signifikant unterschiedlich. Hingegen war die Bypassoperation mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert (4,3% vs. 1,5%). Die Rate an erneuten Revaskularisationen hingegen war in der CABG-Gruppe niedriger als in der PCI-Gruppe (15,5% vs. 26,7%). Patienten mit einem hohem Syntax-Score profitieren von der Bypassoperation (Morice et al. 2014; Head et al. 2014).

Eine Meta-Analyse untersuchte vier randomisierte klinische Studien mit dem Ziel, die Sicherheit und Effizienz der PCI im Vergleich zur Bypassoperation bei Patienten mit Hauptstammstenose zu bestimmen (Capodanno et al. 2011). Klinischer Endpunkt war die 1-Jahres-Inzidenz im Hinblick auf das Auftreten kardialer oder cerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE), bezogen auf Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisation des betroffenen Gefäßes (TVR). Das Ergebnis dieser Meta-Analyse verhielt sich ähnlich dem der Syntax-Studie. Die MACCE-Rate, als auch die Anzahl der Todesfälle und Herzinfarkte war nicht signifikant unterschiedlich (CABG: 11,8% vs. PCI: 14,5%), die Schlaganfallrate war in der CABG-Gruppe höher als in der PCI-Gruppe (1,7% vs. 0,1%), die TVR-Rate hingegen niedriger (5,4% vs. 11,4%).

Diese Daten wurden in den neusten ESC-Leitlinien für myokardiale Revaskularisation von 2014 berücksichtigt und sind mit in die Therapieempfehlungen eingeflossen. Für Patienten mit Hauptstammstenose und einem Syntax-Score kleiner als 23 gilt eine I B Empfehlung und für Patienten mit einem SYNTAX-Score von 23-32 eine IIa B Empfehlung für die interventionelle Therapie der Hauptstammstenose. Bei einem hohen SYNTAX-Score hingegen ist eine Intervention nicht indiziert. Für die Bypassoperation besteht eine I B Empfehlung, die unabhängig vom SYNTAX-Score ist (Kolh & Windecker 2014).

1.5 Stent-Techniken

Innerhalb der interventionellen Therapie der Hauptstammstenose stellt die Bifurkationsstenose eine besondere Herausforderung dar. In diesem komplexen

Fall ist neben dem distalen Anteil des Hauptstamms mindestens einer der beiden Abgänge von der Stenose betroffen. Das bedeutet einige zusätzliche Anforderungen an die Prozedur. Eine Schwierigkeit besteht in dem Vorliegen verschiedener anatomischer Varianten in diesem Bereich, wie beispielsweise dem Winkel zwischen Haupt- und Seitenast. Dieser spielt eine Rolle bei der Sondierung der Gefäße. Hinzu kommt der unterschiedliche Gefäßdurchmesser an verschiedenen Stellen des Gefäßes, da der Durchmesser am Übergang vom Hauptstamm zum Seitenast deutlich abnimmt. Folglich ist die Rate an Komplikationen und Restenosen in diesem Bereich im Vergleich zur isolierten Hauptstammstenose erhöht.

Dies hat dazu geführt, dass im Hinblick auf die Stent-Technik einige unterschiedliche Verfahren praktiziert werden. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Ein- bzw. Zwei-Stent-Technik. Die Provisional-T-Technik ist dabei die einzige Technik, die routinemäßig nur einen Stent verwendet.

Provisional-T-Technik

Diese Technik sieht die Implantation nur eines Stents vor. Nach initialer Sondierung und Dilatation beider Gefäße wird der Stent in den Hauptast implantiert und die Stentmaschen am Eingang des Seitenastes gedehnt. Die Klassifizierung von Haupt- und Seitengefäß erfolgt nach der Medina-Klassifizierung (*siehe Kapitel 2.3.3*).

Zum Abschluss wird das sogenannte Final-Kissing-Manöver durchgeführt, bei dem beide Gefäße simultan mit einem Ballon dilatiert werden.

T-Stenting

Beim T-Stenting wird nach Sondierung und Dilatation beider Gefäße zunächst der Seitenast mit einem Stent versehen, der das Ostium jedoch nicht überschreitet. Anschließend wird das Hauptgefäß gestentet. Die beiden Stents überlappen sich bei dieser Technik nicht. Die Prozedur wird durch das Final-Kissing-Manöver komplettiert.

Crush-Technik

Die Crush-Technik ist ein Verfahren, welches die Verwendung von zwei Stents impliziert. Zunächst werden beide Stents simultan platziert. Der Stent im Seitenast wird so platziert, dass das eine Ende des Stents in das Hauptgefäß ragt. Der Stent im Seitenast wird zuerst entfaltet. Durch Aufdehnung des Stents im Hauptgefäß werden die Stentmaschen des ersten Stents mit an die Gefäßwand gedrückt. Die Prozedur schließt mit einem Final-Kissing-Manöver ab. Man differenziert weiter die Mini-Crush-Technik, bei der sich der Anteil des in das Hauptgefäß ragenden Stents auf wenige Millimeter minimiert hat. Im Gegensatz dazu gibt es die konventionelle Crush-Technik, bei der bis zu einem Drittel des Stents in das Hauptgefäß ragt.

DK-Crush

DK steht für „double kissing“ und bedeutet eine doppelte Kissing-Ballon-Dilatation. Bei dieser Technik wird zunächst der erste Stent im Seitenast platziert. Anschließend folgt die erste Kissing-Ballon-Dilatation. Danach wird das Hauptgefäß mit einem Stent versehen. Ein weiteres Kissing-Ballon-Manöver schließt die Prozedur ab.

Culotte-Technik

Bei der Culotte-Technik werden beide Gefäße zunächst sondiert und dilatiert. Der erste Stent wird ausgehend vom Hauptgefäß in das Gefäß mit dem weiteren Angulationswinkel gesetzt. Die Platzierung des zweiten Stents erfolgt durch die Stentmaschen des ersten Stents hindurch, wobei abschließend beide Stents überlappend ineinander liegen. Die Prozedur schließt mit einem Final-Kissing-Manöver ab.

1.6 Zielsetzung

Mit der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) für myokardiale Revaskularisation, die im September 2014 erschienen ist, gibt es neue Empfehlungen für die Therapie für Patienten mit Hauptstammstenose. Durch die Langzeitauswertung großer Studien sind nun Daten vorhanden, die ergeben haben, dass die interventionelle Therapie unter bestimmten Voraussetzungen ein Verfahren zur Therapie der Hauptstammstenose ist, welches vergleichbare Ergebnisse wie die konventionelle Koronarchirurgie geliefert hat.

Diese Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung eines Patientenregisters, welches diesen Kriterien entsprechend kategorisiert wurde. Da sich im Bereich der interventionellen Kardiologie bisher keine der gängigen Methoden unterschiedlicher Stentverfahren durchgesetzt hat, wurde in diesem Patientenkollektiv eine neue Strategie eingesetzt, welches die Kombination eines gängigen Verfahrens, dem Provisional-T-Stenting, mit einer Läsionsvorbereitung durch einen speziellen Katheter (Angio Sculpt Scoring Balloon) darstellt.

Das Ziel dieser Methode ist den Lumengewinn und das klinische Outcome zu verbessern, um damit die Rate an kardiovaskulären Ereignissen, sowie insbesondere die Rate an Revaskularisationen zu senken. Diese Analyse überprüft dieses neu entwickelte Verfahren auf die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität.

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv/Einschlusskriterien

Das „ALSTER Left Main“-Register umfasst alle Patienten mit einer hochgradigen Stenose im Bereich des linken Hauptstamms, die zwischen Juni 2010 und September 2012 in der Kardiologie der Asklepios Klinik St. Georg interventionell mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) behandelt wurden. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung, die verschiedene klinische Aspekte, sowie messbare Gefäßparameter untersucht.

Es wurden zwei Gruppen gebildet, die mit unterschiedlicher Strategie behandelt wurden. Die eine Gruppe wurde vor der Stentimplantation mit einem speziellen Katheter, dem AngioSculpt-Ballonkatheter, im Bereich der Läsion vorbehandelt, bei der anderen Gruppe hingegen wurde konventionell vordilatiert. Eine weitere Unterteilung nach Lokalisation der Stenose diente der Strategieentscheidung. Die Analyse umfasst die Auswertung der Daten zum Zeitpunkt der Intervention und Nachuntersuchungen (Follow-up) nach jeweils sechs und 12 Monaten.

Einschlusskriterium für dieses Register war das Vorliegen einer hochgradigen Stenose im Bereich des linken Hauptstamms. Dies entspricht per Definition einer Einengung von mindestens 50 Prozent des gesamten Lumens. Bei allen Stenosen handelte es sich um neu diagnostizierte Befunde. Das bedeutet, dass die Patienten im Vorfeld keine therapeutische Behandlung im Sinne einer interventionellen oder chirurgischen Versorgung im Bereich des Hauptstamms erhielten. Die Möglichkeiten der Therapie wurden nach Diagnosestellung ausführlich und unter der Berücksichtigung des individuellen Patientenwunsches diskutiert.

Ausschlusskriterien für dieses Register waren alle Verschlüsse des Gefäßes, die einen Notfall darstellten und eine sofortige Behandlung benötigten. Dazu zählten insbesondere Patienten mit akutem Herzinfarkt oder einem kardiogenen Schock. Ebenso aus der Wertung ausgeschlossen wurden Patienten, die in der

Vergangenheit schon einen Bypass zur Überbrückung einer Stenose im Bereich des linken Hauptstammes erhielten, also entweder auf den Ramus interventricularis anterior (left arteria descending; LAD) oder die Arteria circumflexa (LCX). Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die angiographisch eine sogenannte funktionelle Hauptstammstenose aufwiesen. Das bedeutet, dass die proximalen Gefäßabgänge der LCX und der LAD an der Bifurkation des Hauptstamms verengt sind, der Hauptstamm jedoch nicht hochgradig stenosiert ist.

2.2 Basisdaten

Die erhobenen Basisdaten beziehen sich auf den Status des Patienten bei stationärer Aufnahme. Sie wurden retrospektiv durch auswärtige Befunde, Untersuchungsbefunde im Rahmen der Behandlung und Laborwerte ermittelt. Neben Alter und Geschlecht wurden Risikofaktoren, welche im Zusammenhang mit dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung stehen, mit in die Auswertung einbezogen. Dazu zählen Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (bei vorliegenden erhöhten Cholesterinwerten und/oder medikamentöser Therapie) und chronische Niereninsuffizienz ($GFR < 60 \text{ ml/min/173 cm}^2$).

Um zu betrachten, ob und wie weit bereits kardiale Vorerkrankungen bestanden, insbesondere im Hinblick auf die Koronare Herzerkrankung (KHK), wurden frühere Interventionen (PCI) und stattgefundene Herzinfarkte mit erfasst.

2.3 Angiographische Daten

Bei jedem Patienten wurde präinterventionell eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war zum einen

eine morphologische Darstellung der Herzkranzgefäße, die Darstellung und Beurteilung vorliegender Hauptstammstenose sowie weitere Stenosen an anderen Stellen der Koronararterien zu identifizieren. Die KHK wurde je nach Anzahl beteiligter Gefäße in eine 2- oder 3-Gefäß-KHK eingestuft. Dabei gilt eine Hauptstammstenose bereits als 2-Gefäß-Erkrankung.

Zur Klassifizierung der Hauptstammstenose wurde diese lokalisiert und in proximal, im Schaft gelegen oder distal unterteilt. Zu den distalen Stenosen zählen Stenosen im Bereich der Bifurkation, der Aufteilung in den Ramus interventrikularis anterior (LAD) und die Arteria circumflexa (LCX). Diese Stenosen überschreiten oftmals die Bifurkation unter Involvierung entsprechender Gefäßabgänge und erforderten eine gesonderte Behandlungsstrategie. Die jeweiligen Behandlungsstrategien sind näher erläutert und schematisch dargestellt im *Kapitel 2.4*.

Als Maß für die Leistungsfähigkeit des Herzens wurde die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels bestimmt. Diese gibt den prozentual ausgeworfenen Anteil des Blutes aus der linken Herzkammer während eines Herzschlages an. Sie berechnet sich aus dem Schlagvolumen (SV) im Verhältnis zu dem enddiastolischen Volumen (EDV).

$$EF = \frac{SV}{EDV}$$

Werte von > 50% gelten als normale EF, Werte von 30-50 % als mittelgradig eingeschränkt und Werte < 30 % als hochgradig eingeschränkt.

Ermittelt wurde die EF entweder mittels transthorakaler Echokardiographie oder durch Lävokardiographie, eine röntgenologische Flussmessung mit Kontrastmittel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung. Die EF wurde unter anderem zur Berechnung des EuroSCORE benötigt (s. Kapitel 2.3.2).

2.3.1 SYNTAX-Score

In diesem Patientenkollektiv wurde der SYNTAX-Score durch einen erfahrenen

Kardiologen mittels präinterventionellem Angiographiebefund berechnet. Das dafür verwendete Programm befindet sich auf der Internetseite www.syntaxscore.com.

Der SYNTAX-Score ist ein angewandtes Verfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer KHK. Der SYNTAX-Score wurde mit dem Ziel entwickelt, ausgehend vom angiographischen Befund des Patienten eine evidenzbasierte Behandlungsoption zu finden. Der SYNTAX-Score ist aus der zugehörigen SYNTAX-Studie hervorgegangen (Serruys, Onuma, et al. 2009) und ist ein direkter Vergleich zwischen der Bypassoperation (CABG) und der perkutanen Koronarintervention (PCI). Im Rahmen der Studie wurde für jeden Teilnehmer anhand des vorliegenden angiographischen Befundes der SYNTAX-Score bestimmt. Ein niedriger Score steht für Werte zwischen 0 und 22, ein mittlerer Score liegt zwischen 23-32 und Werte über 33 bedeuten einen hohen Score. Anschließend wurden die beiden Studiengruppen, CABG oder PCI, entsprechend ihrer Syntax-Einstufung miteinander verglichen. Als Indikator für das klinische Outcome dient die MACCE-Rate, welche als das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, Tod jeglicher Ursachen, sowie der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation, dazu zählen sowohl Bypassoperation als auch perkutane Intervention, definiert ist. Die gemeinsamen Endpunkte wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten evaluiert. Das 5-Jahres-Follow-up für Patienten mit Hauptstammstenose hat ergeben, dass die MACCE-Rate bei Patienten mit niedrigem bis mittleren SYNTAX-Score ähnlich ist und daher beide Behandlungsoptionen für diese Patienten valide sind (Morice et al. 2014).

Tabelle 2: SYNTAX-Score

SYNTAX-Klassifikation	Wert
Niedriger SYNTAX-Score	≤ 22
Mittlerer SYNTAX-Score	23-32
Hoher SYNTAX-Score	≥ 33

2.3.2 Euro-SCORE

Euro-Score steht für „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“. Dieser Score dient der Beurteilung des präoperativen Risikoprofils für herzchirurgische Operationen und soll eine Voraussage über das Sterberisiko während oder kurz nach einer Herzoperation treffen. 17 unterschiedliche patientenbezogene, kardiale und operationsabhängige Faktoren, die genau definiert sind, werden mit in die Bewertung einbezogen (s. *Tabelle 3*).

Tabelle 3: Euro-SCORE

Patientenbezogene Faktoren	
Alter	Fortlaufend
Geschlecht	Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	Langzeitanwendung von Bronchodilatoren/Steroiden
Extrakardiale Arteriosklerose	Claudicatio, Stenose der A.Carotis >50% , vorangegangene oder notwendige Intervention an der Aorta, den Carotiden oder der unteren Extremität
Neurologische Erkrankung	Einschränkung der Bewegung oder der Alltagsfunktionen
Z.n. herzchirurgischer Operation	Erforderliche Öffnung des Perikards
Serumkreatinin	Präoperatives Serumkreatinin >200 µmol
Aktive Endokarditis	Andauernde Antibiotikatherapie
kritischer präoperativer Status	Ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Herzdruckmassage, präoperative Beatmung, 3Katecholamintherapie, intraarterielle Ballonpumpe, präoperatives Nierenversagen
Kardiale Faktoren	
Instabile Angina Pectoris	Ruheangina
Linksventrikuläre Dysfunktion	Moderat (LVEF 30-50%), Hochgradig (LVEF <30%)
Z.n. Herzinfarkt	< 90 Tage
Pulmonale Hypertension	Systolischer pulmonalarterieller Druck > 60 mmHg

Operationsbezogene Faktoren	
Notfall	OP bevor Anbruch des nächsten Tages
Andere außer isolierte CABG	Haupteingriff ein anderer als CABG
OP der thorakalen Aorta	Eingriff der Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens
Septumruptur nach Herzinfarkt	

Der EuroSCORE durch eine in acht europäischen Ländern und 128 Kliniken durchgeführte Studie unter der Auswertung von über 19000 Patientendaten entwickelt. Es wurden zunächst verschiedene Risikofaktoren gesammelt und anschließend wurde das Outcome (perioperative Mortalität innerhalb 30 Tagen vom Zeitpunkt der Operation) in Relation zu den jeweiligen präoperativen Risikofaktoren gesetzt. Die wichtigsten Risikofaktoren mit der höchsten Reliabilität und Objektivität wurden schließlich getestet und validiert. Heute ist der EuroSCORE ein anerkanntes und häufig angewandtes Instrument zur präoperativen Risikoevaluation. Werte von 0-2 bedeuten ein niedriges Risiko, Werte von 3-5 deuten auf ein mittleres Risiko, Werte von 6 oder höher deuten auf ein hohes Risiko hin, während oder an den Folgen einer herzchirurgischen Operation zu versterben (Roques et al. 1999).

Für unser Patientenkollektiv wurde der logistische EuroSCORE I verwendet, der online berechnet werden kann (www.euroscore.de).

2.3.3 MEDINA-Klassifikation

Die MEDINA-Klassifikation ist ein System zur Kategorisierung von Bifurkationsstenosen. Das System beruht auf einer Einteilung in ein Hauptgefäß (Mainbranch, MB) und einen Seitenast (Sidebranch, SB), wobei das Hauptgefäß weiter in proximal und distal unterteilt wird. Es beruht auf einer binären Kodierung (0,1) entsprechend dem Vorliegen einer Kompromittierung (Medina et al. 2006). Das unten abgebildete Schaubild (*Abb.2*) zeigt die sieben Möglichkeiten der

Klassifizierung. Die in diesem Register durchgeführte Einteilung bezieht sich ausschließlich auf die Bifurkation des Hauptstammes. Daher gilt hier der Hauptstamm als das proximale Hauptgefäß, das distale Hauptgefäß bezieht sich auf das größere Abgangsgefäß, das kleinere Abgangsgefäß stellt den Seitenast dar.

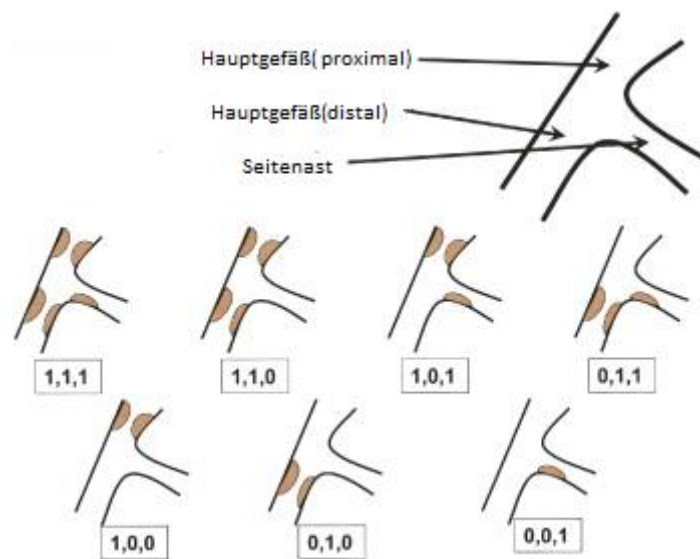


Abbildung 2: MEDINA-Klassifikation (Rev Esp Cardiol. 2006;59:183)

2.4 Intervention

Die Intervention wurde nach einem festen Schema, der „Alster-Strategie“, durchgeführt. In der ASB-Gruppe wurde der Hauptstamm im Bereich der Läsion vor der Platzierung des Stents mit dem ASB-Katheter vorbehandelt (siehe Kap.2.4.1). Patienten ohne Läsionsvorbereitung mit dem ASB-Katheter erhielten eine Dilatation mit einem üblichen Ballonkatheter.

Für ostiale Stenosen oder Stenosen im Bereich des Schaftes erfolgte die Platzierung des Stents im Anschluss an die Dilatation (siehe Abb. 3). Für die Intervention von distalen Stenosen, bei der die Stenose die Bifurkation und die

Seitenäste betreffen kann, gibt es in der Praxis unterschiedliche Methoden. Die „Alster-Strategie“ folgt dem Schema des Provisional-T-Stentings. Dieses bevorzugt die Verwendung von nur einem Stent, der über die Bifurkation in den größeren Seitenast hineinragt. Die Stentmaschen in Richtung des Seitenastes werden aufgedehnt. Dafür wurden zunächst beide Seitenäste mit Drähten sondiert und vordilatiert. Im Falle einer zusätzlichen Beteiligung des kleineren Seitenastes im Bereich des Ostiums wurde dieser nach initialem Dilatieren und gutem Lumengewinn zusätzlich mit einem medikamenten-beschichteten Ballon (Drug coated Ballon, DCB) dilatiert. Die Beschichtung des Ballons enthält einen Wirkstoff, welcher an die Umgebung freigesetzt wird und einer erneuten Stenosierung durch Überwucherung mit Endothel entgegenwirkt. Bei ungenügendem Lumengewinn war zusätzlich die Implantation eines Stents in diesem Bereich notwendig.

Im Anschluss an eine Prozedur mit distaler Beteiligung erfolgte nach Möglichkeit ein sogenanntes „Kissing-Ballon“-Manöver. Bei dieser Technik werden zeitgleich die beiden Gefäße distal der Bifurkation mit einem Ballon dilatiert. Dieses soll das Gefäß bzw. den implantierten Stent abschließend maximal entfalten, ohne dabei das Seitengefäß zu kompromittieren (*siehe Abb. 4+5*).

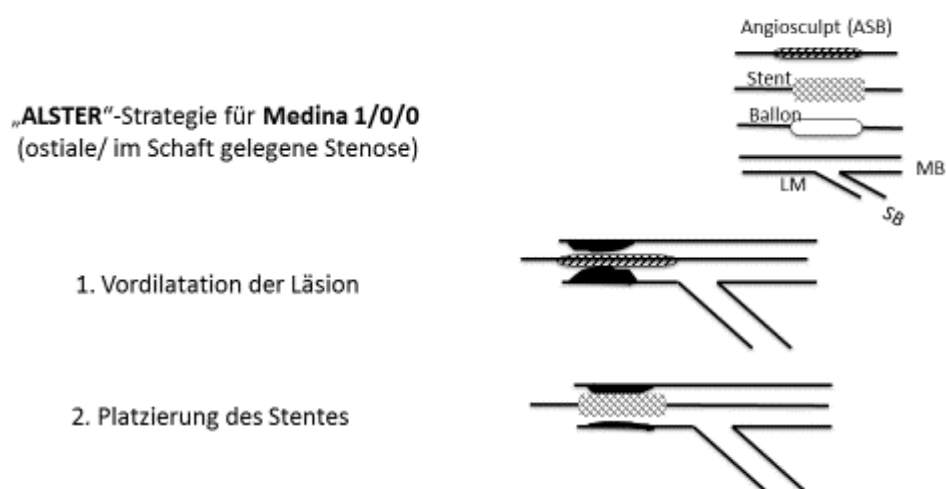


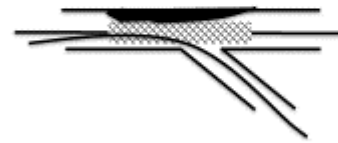
Abbildung 3: ostiale/ im Schaft gelegene Stenosen

„ALSTER“-Strategie für Medina **x/1/0** (distale Stenose)

1. Präparation mit dem ASB des LM in den MB hinein



2. Platzierung des Stentes



3. Kissing-Ballon-Maneuver

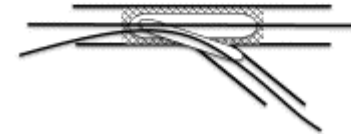
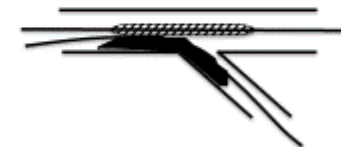


Abbildung 4 : distale Stenosen

„ALSTER“-Strategie für Medina **1/x/1** (distale Stenose mit ostialer Beteiligung des Seitenastes)

1. Präparation der Läsion des LM in den MB hinein



SB mit ostialer Stenose →
Vordilatation mit DCB

⇒ guter Lumengewinn ⇒ ✓

⇒ unzureichender Lumengewinn ⇒ Stent



2. Stenplatzierung des Stents im LM

3. Kissing-Ballon-Maneuver

Abbildung 5: distale Stenosen mit Beteiligung des Seitenastes

2.4.1 AngioSculpt-Ballon-Katheter

In der ASB-Gruppe wurde zur Vorbehandlung und Dilatation der AngioSculpt-Ballon-Katheter (ASB) der Firma AngioScore (Angioscore Inc., CA, US) verwendet. Der Katheter besteht aus einem mit Nitinol beschichteten Scoring-System, welches spiralförmig angeordnete Elemente enthält, die auf einem Ballon angebracht sind. Die Scoring-Elemente dienen dem zirkulären Einritzen der Läsion, um den Plaque aufzubrechen. Dieses Verfahren wurde entwickelt, um die Stentplatzierung in komplexen Läsionen, beispielsweise fibrösen oder kalzifizierten Stenosen, Bifurkations- oder ostialen Stenosen, zu verbessern und damit einhergehend den Lumengewinn zu steigern, sowie ein Abrutschen der Vorrichtung oder die Gefahr der Dissektion oder Perforation des Gefäßes zu minimieren. Der Gebrauch des ASB-Katheters zur Prädilatation verspricht einen 30-50 % höheren Lumengewinn als der Gebrauch eines konventionellen Ballonkatheters (de Ribamar Costa et al. 2007).

2.4.2 Stentimplantation

Unabhängig vom Behandlungsverfahren wurden bei allen Patienten DES-Stents, sogenannte Drug-eluting-Stents, verwendet. Diese sind mit einem Medikament beschichtet, welches einer verstärkten Zellbildung als Reaktion auf die Einbringung von Fremdmaterial entgegenwirken soll. Das Risiko einer erneuten Stenose im Bereich des Stents (In-stent-Restenose) soll dadurch vermindert werden. Hierfür wurden unterschiedliche Fabrikate verschiedener Hersteller verwendet. In der ASB-Gruppe kam überwiegend der Promus Element Plus, ein Everolimus, Platin und Chrom freisetzender Stent der Firma Boston Scientific, zum Einsatz. Der in der Gruppe ohne ASB am häufigsten verwendete Stent war der Xience V (Abbott Vascular). Weitere verwendete Fabrikate waren der Osiro

(Biotronik), Endeavor bzw. Endeavor Resolute (Medtronic), Biometric flex (Biosensus International) und Taxus (Boston Scientific). Eine detaillierte Aufstellung der verwendeten Stents ist in der *Tabelle 6 (Kapitel 3.3)* zu finden.

2.4.3 Quantitative Koronaranalyse

Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde retrospektiv eine quantitative Koronaranalyse (QCA) durchgeführt. Die dafür verwendete Software ist das Philips Xcelera mit einem Anwendungstool für Herzkatheterlabore (PIE Medical's CAAS 2000). Dieses ermöglicht die computergestützte Analyse und Befundung von Koronarstenosen durch Auswertung des Bildmaterials einer Herzkatheteruntersuchung. Die Analyse basiert auf der Erkennung der Gefäß- und Stenosekontur, wodurch sich unterschiedliche Gefäßparameter bestimmen lassen. Es berechnet außerdem hämodynamisch relevante Parameter wie die Flussreserve im Bereich der Stenose.

Für diese Auswertung wurde der minimale Gefäßdurchmesser (MLD -*minimal lumen diameter*) und die minimale Gefäßfläche (MLA- *minimal lumen area*) mit jeweiligen Referenzwert, sowie der Grad der Stenose bestimmt. Durch prä- und postinterventionellen Vergleich wurde der akute Lumengewinn ermittelt, das heißt durch Subtrahieren des präinterventionellem MLA von dem finalen MLA. Um den prozentualen Lumengewinn zu erhalten, wurde dieser in Relation zum Ausgangswert gesetzt ($\text{Lumengewinn \%} = (\text{Lumengewinn} / \text{MLA}(\text{post})) \times 100$).

2.4.4 Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist ein diagnostisches Mittel, welches ermöglicht, die Morphologie eines Gefäßes von innen heraus zu betrachten. Hierfür wird ein spezieller Katheter in das entsprechende Gefäß appliziert. Dieser sendet Ultraschallwellen im 360° Radius an die Umgebung. Beim Auftreffen auf Grenzflächen werden die Ultraschallwellen unterschiedlich absorbiert und

anschließend reflektiert. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Dichte des Materials, auf welches sie treffen. Die rückläufigen Signale werden vom Ultraschallempfänger registriert und graphisch dargestellt. Im Verlauf der Untersuchung wird der Katheter im Gefäß zurückgezogen. Die Signale werden dabei in festgelegter Geschwindigkeit pro Zeit abgegeben und empfangen, sodass die Aufnahmen in kontinuierlicher Reihenfolge aufgezeichnet werden und sich anschließend als eine Abfolge zahlreicher Bilder darstellen.

Die beschriebenen Grenzflächen, auf die die Ultraschallwellen treffen, sind die Gefäßwände bzw. der Wand anheftende Plaque. Gefäßwand und Plaque besitzen eine unterschiedliche Beschaffenheit und stellen sich dadurch im Ultraschall verschieden dar. Dadurch lassen sich Rückschlüsse auf die Konsistenz der Plaques ziehen. Plaques stellen außerdem eine sichtbare Minderung des Gefäßlumens dar. Die Gefäßparameter wie Lumen und Durchmesser oder der Grad der Stenose können mit Hilfe einer Software analysiert werden.

Für die durchgeführte intravaskuläre Ultraschallmessung wurde der IVUS-Katheter EagleEye Platinum (VolcanoCorp., Ranco Cordova, CA) mit einem 45 MHz 2,9F-Schallkopf verwendet. Die Aufzeichnung folgte distal der Bifurkation von LAD und LCX durch Rückzug des motorisierten Katheters mit der Geschwindigkeit von 0,5 mm/s bis zum Ostium des Hauptstammes. Gefäßlumen, Stent und Membrana elastica externa wurden durch die CURAD QCU Analyse Software (Curad BV, Wijk Bij Duurstede, The Netherlands) identifiziert.

Der in dieser Analyse gewertete Gefäßabschnitt wurde durch Sichtung des Bereiches im Hauptstamm mit dem kleinsten Lumendiameter (MLA) bestimmt. Das hier gemessene Gefäßlumen bezieht sich auf die Fläche innerhalb der Membrana elastica externa (EEM). Um die Plaquefläche (PMA) zu bestimmen, wurde die Fläche aus der Differenz zwischen der EEM und dem MLA im Bereich der Stenose berechnet. Die prozentuale Stenosefläche ließ sich durch die Formel $((PMA/EEM) \times 100)$ berechnen.

Der obere Teil der *Abbildung 6* zeigt die Aufnahme einer Herzkatheteruntersuchung. Der Pfeil markiert dabei die Lokalisation der Stenose. Die deutlich sichtbare Engstelle ist auf den geminderten, mit Kontrastmittel angereicherten Blutfluss zurückzuführen. Für selbigen Bereich ist im unteren Teil

der Abbildung eine Einzelaufnahme einer IVUS-Messung zu sehen. Der helle Bereich ist der Bereich der Stenose. Eine Aufhellung im Ultraschall eines Gefäßes deutet auf eine Kalzifizierung hin, da Kalk sich im Ultraschall echoreich verhält. Deutlich zu erkennen ist die unregelmäßige Wandbeschaffenheit sowie ein vermindertes Gefäßlumen.

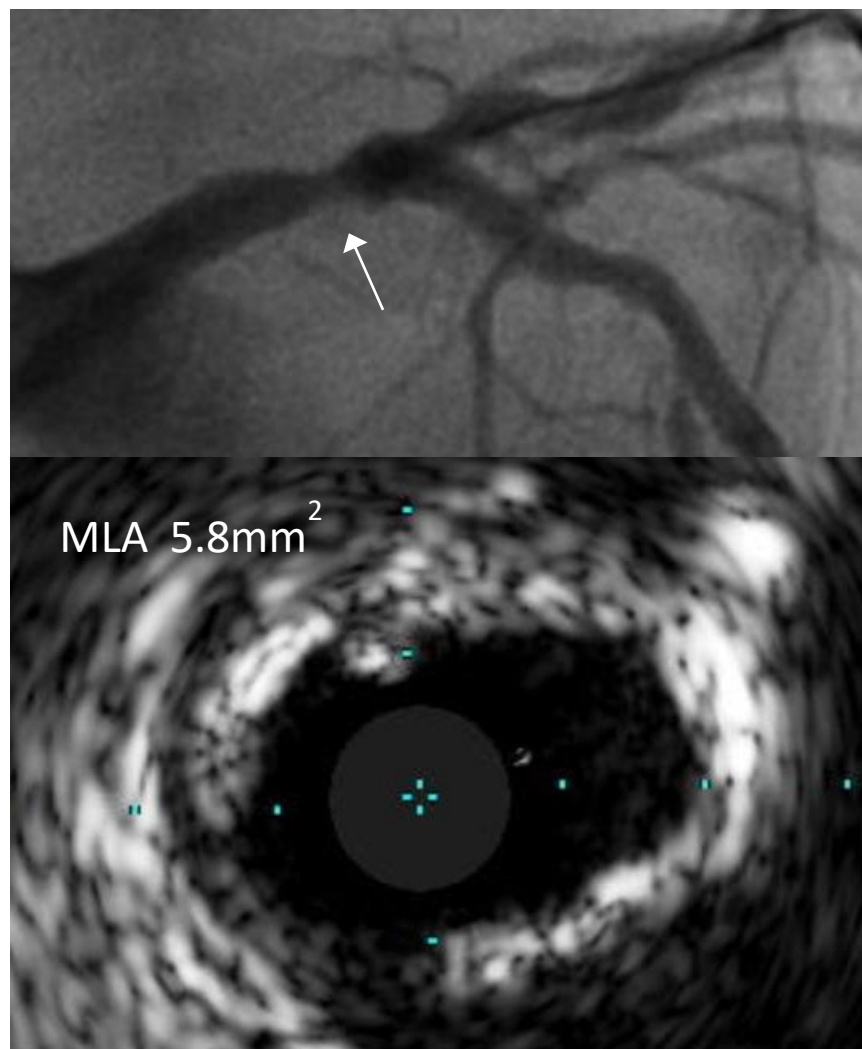


Abbildung 6: oben: QCA mit Pfeil auf Stenose; unten: Bild eines IVUS

2.5 Follow-up

Ein klinisches Follow-up wurde jeweils nach sechs und 12 Monaten durchgeführt. Es erfolgte durch ein Telefoninterview und/oder eine klinische Vorstellung und beinhaltete das Erfassen der kardialen Symptomatik. Dazu zählten insbesondere das Auftreten pectanginöser Beschwerden in Ruhe oder unter Belastung, sowie das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde zusammenfassend als MACCE-Rate gewertet.

MACCE steht für „major adverse cardiac and cerebrovaskular events“ und definiert das Auftreten folgender kardiovaskulärer Komplikationen:

- Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Tod jeglicher Ursache
- kardial bedingter Tod
- erneute Revaskularisation (Bypassoperation oder perkutane Intervention)

Das Vorliegen eines Herzinfarktes wurde definiert als STEMI oder NSTEMI mit einer CK $\geq$ 500U/l. Im Falle einer erneuten Intervention wurde unterschieden zwischen einer Revaskularisation im Bereich des Stents (TLR- *target lesion revaskularisation*) und einer Revaskularisation im selben Gefäß, jedoch an anderer Stelle (TVR- *target vessel revaskularisation*). Als positiv wurden alle Ereignisse im jeweiligen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten gewertet. Zudem wurde allen Patienten eine Kontrollkoronarangiographie zu einem der beiden Zeitpunkte empfohlen.

2.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden fortlaufend in ein tabellarisches Datensystem eingepflegt. Zur Ergebnispräsentation wurden Tabellen angefertigt, die Basisdaten, angiographische und interventionelle Daten sowie Follow-up-Daten veranschaulichen (s. *Tabelle 4-8*).

Zum direkten Vergleich zwischen prä- und postinterventionellen Daten wurde ein T-Test durchgeführt. Für den Vergleich zweier Gruppen wurde der exakte Test nach Fischer gemacht. Für alle Tests gilt ein $p \leq 0,05$ als signifikant. Die in Klammern angegebenen Abweichungen geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an.

Statistische Analysen wurden mit SAS (SAS Institute Inc., Version 9.2, Cary, NC, USA), IBM SPSS (SPSS, Version 19.0.0 Inc., Chicago, Illinois) und GraphPad prism version 5 durchgeführt.

3. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum zwischen Juni 2010 und September 2012 wurden 70 Patienten mit einer Hauptstammstenose interventionell behandelt. Diese Auswertung umfasst 47 Patienten, die entsprechend der Einschlusskriterien eine elektive Intervention erhielten. Es wurden 34 Patienten mittels ASB-Katheter vorbehandelt und 13 Patienten wurden ohne Einsatz des ASB-Katheters therapiert. Ausgeschlossen aus der Wertung wurden 23 Patienten. Davon hatten 13 Patienten suffiziente Bypässe im Bereich der linken Herzkranzarterien, sechs Patienten galten als Notfälle und mussten unmittelbar behandelt werden, bei zwei Patienten lagen angiographisch funktionelle Hauptstammstenosen vor und bei drei Patienten waren die Fälle unvollständig dokumentiert.

Das unten abgebildete Schaubild (*Abb.7*) gibt einen schematischen Überblick über das Register und zeigt in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen die jeweiligen Endpunkte der Untersuchung. Die periprozedurale Mortalität definiert die Sterblichkeit, die im direkten Zusammenhang mit der Untersuchung steht und vom Zeitpunkt der Untersuchung bis 30 Tage später dokumentiert wurde. In keiner der beiden Gruppen ist ein solcher Fall eingetreten (*siehe Kap.3.3*).

Die MACCE-Rate nach 12 Monaten lag mit 12,5% in der ASB-Gruppe unter dem Wert in der Gruppe ohne ASB (15,4%). Der Lumengewinn war mit 1,63 mm (ASB) größer als der Lumengewinn in der Gruppe ohne ASB (1,35 mm). Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung befindet sich in den folgenden Abschnitten.

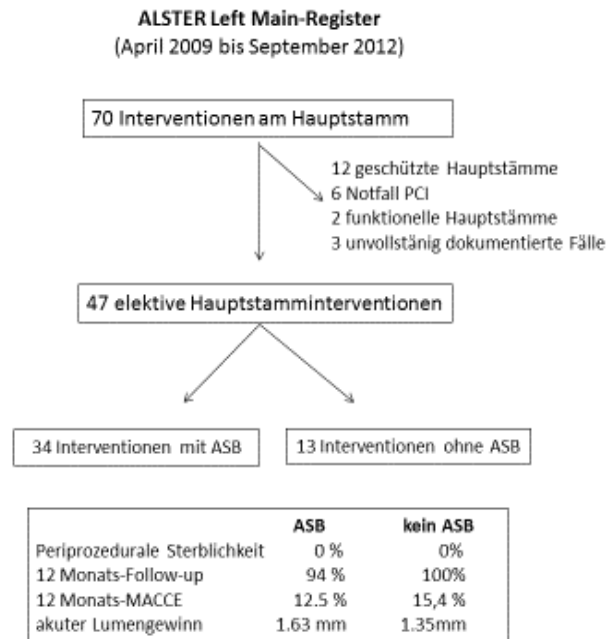


Abbildung 7: Schaubild „ALSTER Left Main“-Register

3.1 Basisdaten

Das mittlere Alter aller Patienten betrug 73,1 Jahre. Insgesamt waren 85,1% Patienten männlichen Geschlechts. Im Hinblick auf Vorerkrankungen und Risikofaktoren hatten 89,4% (ASB: 91,2% vs. kein ASB: 84,62%) einen Hypertonus, 68,1% (73,5% vs. 53,8%) wiesen eine Hypercholesterinämie auf und 36,2 % (38,2% vs. 30,8%) litten unter Diabetes mellitus. Die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen war insgesamt sehr ähnlich und unterschied sich im T-Test nicht signifikant.

Der logistische EuroSCORE, der ebenfalls die Risikofaktoren und Vorerkrankungen des Patienten widerspiegelt, lag im Mittel bei 9,7 ($\pm 1,49$). Auch hier ergaben sich für die beiden Gruppen ähnliche Werte. Der EuroSCORE in der ASB-Gruppe lag bei 9,8 ($\pm 1,88$) und bei 9,5 ($\pm 2,33$) in der Gruppe ohne ASB. Das

gesamte Patientenkollektiv wies in der Risikoeinschätzung mittels EuroSCORE ein deutlich erhöhtes Risiko auf, während oder innerhalb von 30 Tagen nach einem konventionellen herzchirurgischen Eingriff zu versterben.

Tabelle 4: Basisdaten

	Alle	ASB	Kein ASB	P-Wert
Anzahl	47	34	13	
Alter ($\pm$ SD)	73.1 $\pm$ 10.1	73.5 $\pm$ 9.5	72.1 $\pm$ 11.7	0.67
Geschlecht, männlich	85.1% (40/47)	82.4% (28/34)	92.3% (12/13)	0.01
Hypertonus	89.4% (42/47)	91.2% (31/34)	84.62% (11/13)	0.61
Diabetes mellitus	36.2% (17/47)	38.2% (13/34)	30.77% (4/13)	0.74
Hypercholesterinämie	68.1% (32/37)	73.5% (25/34)	53.85% (7/13)	0.29
Chronische Niereninsuffizienz (<60ml/min/ 1.73cm ²)	29.8% (14/47)	23.5% (8/34)	46.16% (6/13)	0.16
Log EuroSCORE ($\pm$ SEM)	9.7 ($\pm$ 1,49)	9.8 ($\pm$ 1,88)	9.5 ($\pm$ 2,33)	0.93

3.2 Angiographische Daten

Zum Zeitpunkt der Behandlung hatten im Mittel 68,1% eine angiographisch bestimmte 2-Gefäß-KHK, davon 67,6% in der ASB-Gruppe und 69,2% in der Gruppe ohne ASB. Die insgesamt 31,9% der Patienten, die eine 3-Gefäß-Erkrankung aufwiesen, setzen sich zusammen aus 32,3% in der ASB-Gruppe und 30,8% der Patienten in der Gruppe ohne ASB. Die Verteilung war annähernd identisch.

Die Stenose war zu 23,4% (11/33) proximal lokalisiert, zu 6,4% (3/47) im Schaft gelegen und in den überwiegenden Fällen distal gelegen (70,2%; 33/47). Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab, dass der prozentuale Anteil in der ASB-Gruppe mit 76,5% deutlich höher war als in der Gruppe ohne ASB (53,8%).

Zur Kategorisierung der distalen Hauptstammstenosen wurde die MEDINA-Klassifikation verwendet. Bei 69,7% aller distalen Stenosen (23/33) war mindestens einer der beiden Seitenäste betroffen, lediglich 30,3% (10/33) der distalen Stenosen lagen isoliert vor. 33,3% hatten eine Medina von 1-1-1, 21,2% eine Medina von 1-1-0, 15,2% eine Medina von 1-0-1.

Die Einstufung des SYNTAX-Score ergab für alle Patienten des Kollektivs niedrige bis mittlere Werte. Der SYNTAX-Score ergab einen mittleren Wert von 16,3 bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. 91,5% (43/47) der Patienten wiesen einen niedrigen SYNTAX-Score auf, die übrigen vier Patienten (8,5%) erhielten jeweils einen Score-Wert im mittleren Bereich. Patienten mit hohem SYNTAX-Score (> 32) gab es nicht.

Tabelle 5: Angiographische Daten

	Alle	ASB	kein ASB	P-Wert
KHK				
2-Gefäß-KHK	68.1% (32/47)	67.6% (23/34)	69.2% (9/13)	1.0
3-Gefäß-KHK	31.9% (15/47)	32.3% (11/34)	30.8% (4/13)	0.72
Lokalisation der Stenose				
Proximal	23.4% (11/47)	17.6% (6/34)	38.5% (5/13)	0.43
Im Schaft gelegen	6.4% (3/47)	5.9% (2/34)	7.7% (1/13)	1.0
Distal	70.2% (33/47)	76.5% (26/34)	53.8% (7/13)	0.16
MEDINA-Klassifikation				
1,1,1	33.3% (11/33)	26.9% (7/26)	57.1% (4/7)	0.19
1,1,0	21.2% (7/33)	26.9% (7/26)	0	1.0
1,0,0	30.3% (10/33)	38.5% (10/26)	0	1.0
1,0,1	15.2% (5/33)	7.7% (2/26)	42.9% (3/7)	0.052
SYNTAX-Score (± SEM)	16.3 ± 0,61	15.8 ± 0,644	17.5 ± 1,44	0.23
Niedrig (<23)	91.5% (43/47)	94.1% (32/34); 15.25±0.55	84.6%(11/13); 15.73±0.84	0.66
Mittel (23-32)	8.5% (4/47)	5.9% (2/34); 24.5±0.5	15.4% (2/13); 27.0±4.0	0.60
Hoch (>32)	0	0	0	

3.3 Prozedurale Daten

Bei 46 der 47 Patienten (98%) ist es gelungen, den Hauptstamm mit nur einem Stent zu versorgen. Bei einem Patienten musste ein zweiter Stent in den Hauptstamm implantiert werden. Grund dafür war ein Zusammenziehen des Stents während der Prozedur, sodass dieser nicht die gesamte Strecke der Stenose abdeckte. Dieser Patient erhielt zusätzlich einen zweiten Stent in den Hauptstamm, mit gutem angiographischen Ergebnis. Die Anzahl der insgesamt implantierten Stents betrug 76. Die Zahl verdeutlicht, dass die Arteriosklerose ubiquitär stattfindet, sodass häufig mehrere Bereiche der Koronarien zeitgleich interventionsbedürftig sind.

Verwendet wurden ausschließlich Drug Eluted Stents unterschiedlicher Hersteller. Der am häufigsten verwendete Stent war mit 55,3% aller Interventionen der Promus Element. Dieser kam bei 70,6% der Patienten aus der ASB-Gruppe zum Einsatz. Der Anteil der Patienten aus der Gruppe ohne ASB, die den Promus Stent erhielten, ist mit 15,4% (2/13) deutlich geringer. Dies steht mit dem Zeitpunkt der Intervention im Zusammenhang. In dieser Gruppe wurde bei 46,2% (6/13) der Xience V implantiert.

Ein anschließendes Final-Kissing-Manöver wurde in 84,8% (28/33) bei vorliegender Bifurkationsstenose durchgeführt. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten oder Schwierigkeiten bei der Sondierung war diese Technik nicht bei allen Patienten möglich.

Initial verliefen alle Interventionen erfolgreich und ohne Komplikationen. Es trat keine Dissektion auf. Während keiner der Interventionen kam es zu einem kardiovaskulären Ereignis, es trat kein kardiogener Schock auf und kein Patient ist während der Prozedur verstorben. Unmittelbar nach der Prozedur traten keine Komplikationen auf. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 0%.

Tabelle 6: Prozedurale Daten

	Alle	ASB	kein ASB	P-Wert
Anzahl implantierter Stents/Patient ($\pm$ SEM)	1.62 $\pm$ 0.11 (76/47)	1.59 $\pm$ 0.14 (54/34)	1.69 $\pm$ 0.17 (22/13)	
- Hauptstamm/Patient	1.02 $\pm$ 0.02 (48/47)	1 (34/34)	1.07 $\pm$ 0.08 (14/13)	
Andere Koronarien/Patient	0.60 $\pm$ 0.11 (28/47)	0.59 $\pm$ 0.14 (20/34)	0.62 $\pm$ 0.18 (8/13)	
DES (Hauptstamm)	100%	100%	100%	1.0
- Promus	55.3% (26/47)	70.6% (24/34)	15.4% (2/13)	0.0009
- Xience V	21.3% (10/47)	11.7% (4/34)	46.2% (6/13)	0.02
-Endeavor Resolute	8.5% (4/47)	5.9% (2/34)	15.4% (2/13)	0.30
- Orsiro	6.4% (3/47)	8.8% (3/34)	0	0.55
- Taxus	6.4% (3/47)	0	23.1% (3/13)	0.02
- Biomatrix Flex	2.1% (1/47)	2.9% (1/34)	0	1.0
Provisional-T-Stenting	97% (32/33)	96.2% (25/26)	100% (7/7)	0.55
Kissing Balloon	84.8% (28/33)	84.6% (22/26)	85.7% (6/7)	1.0

3.3.1 QCA

Aufgrund fehlender Bilddokumentation konnte bei fünf Patienten aus der Gruppe ohne ASB keine QCA-Auswertung durchgeführt werden. Für diese Patienten lag lediglich der schriftliche Bericht des Eingriffes vor.

Der Endpunkt in der Auswertung der Messdaten aus der quantitativen Koronaranalyse war die Berechnung des akuten Lumengewinns. Der mittlere Lumengewinn aller Interventionen ergab einen Wert von 1,58 mm ($\pm$ 0,10 mm). Der Lumengewinn der ASB-Gruppe (n=34) lag im Mittel bei 1,63 mm ($\pm$ 0,12 mm), in der Gruppe ohne ASB (n=8) bei 1,35 ($\pm$ 0,12mm). Zahlenmäßig konnte in der ASB-Gruppe ein größerer Lumengewinn erzielt werden. Im T-Test stellte sich dieser Unterschied jedoch als nicht signifikant (p=0,2636) dar.

Für die Ermittlung des prozentualen Lumengewinns wurde der Lumengewinn in Bezug zum postinterventionellen MLD gesetzt. Mit einem prozentualen Lumengewinn von 53,3% ($\pm$ 3%) in der ASB-Gruppe und 48,3% ($\pm$ 3,8%) konnte in beiden Gruppen ein nahezu ähnliches Ergebnis erzielt werden (s. Abb.8)

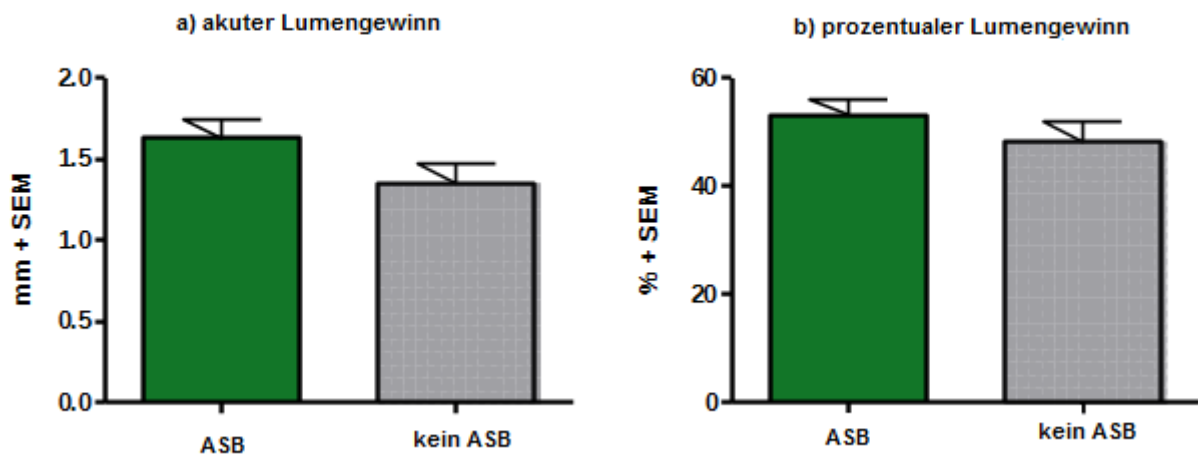


Abbildung 8: a) Lumengewinn in mm; b) Lumengewinn in %

In der ASB-Gruppe betrug der minimale Lumendiameter präinterventionell im Mittel 1,39 mm. Die Werte im Einzelnen lagen zwischen 0,31 mm und 2,5 mm, was neben dem Grad der Stenose auch auf initial unterschiedliche Gefäßgrößen zurückzuführen ist. Durch die Intervention konnte der MLD auf 3,02 mm gesteigert werden. Für die Gruppe ohne ASB lag der mittlere MLD präinterventionell bei 1,49 mm und postinterventionell bei 2,84 mm (s. Abb.9).

Der mittlere Referenzwert des Gefäßdurchmessers aller Patienten betrug 3,41 mm ($\pm 0,09$) und der mittlere Stentdiameter betrug 3,53 mm ($\pm 0,48$).

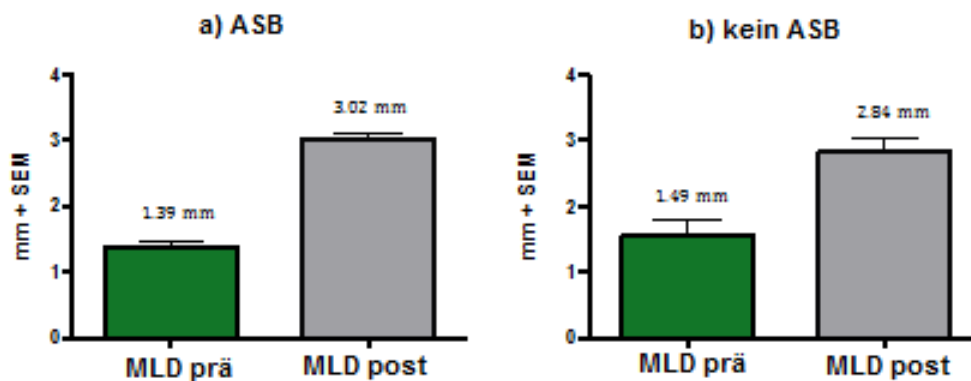


Abbildung 9: mittlerer Lumendiameter prä-/postinterventionell in mm

3.3.2 IVUS

Diagnostik und Messungen mit dem IVUS wurden nicht bei allen Patienten prä- und postinterventionell durchgeführt. Insgesamt lagen nur für 21 Patienten die kompletten Aufzeichnungen vor, davon bei 18 Patienten (52,94%) der ASB Gruppe und drei Patienten (23,08%) der Gruppe ohne ASB.

Der präinterventionelle MLA lag in der Gruppe mit ASB bei 5,36 mm² und postinterventionell bei 8,5 mm². Daraus ergibt sich ein Lumengewinn von 3,14 mm² ($\pm 0,33$ mm²). Für die Gruppe ohne ASB lag der MLA präinterventionell bei 6,33 mm² und nach der Intervention bei 8,76 mm². Hier wurde ein Lumengewinn von 2,33 mm² ($\pm 0,88$ mm²) erzielt.

Der Lumengewinn in mm² war bei der ASB-Gruppe größer. Betrachtet man die Ausgangssituation, so war die Stenosierung in der ASB-Gruppe initial deutlich höher. Die durchschnittliche Plaquefläche betrug 12,75 mm². Prozentual bedeutete das eine Einengung von 70,68%. In der Gruppe ohne ASB betrug die Plaquefläche vor der Intervention im Mittel 8,33 mm² und es lag eine Flächenstenose von 55,88% vor.

Der jeweilige prozentuale Lumengewinn ergab annähernd gleiche Werte für beide Gruppen. In der ASB-Gruppe lag der prozentuale Lumengewinn bei 26,4% und in

der Gruppe ohne ASB bei 27,54 %.

3.4 Follow-Up

An einer klinischen oder telefonischen Nachverfolgung nach sechs bzw. 12 Monaten postinterventionell nahmen 95,7% (45/47) der Patienten teil. Zwei der 47 Patienten waren unter angegebenen Daten nicht zu ermitteln.

Bei diesen 45 Patienten erfolgte in 77,7% eine Koronarangiographie. In 62,9% erfolgte diese Koronarangiographie bei Beschwerdefreiheit ausschließlich im Rahmen der empfohlenen Kontrolluntersuchung. Die übrigen 37,1% (13/35) gaben klinische Symptome in Form von pectanginösen Beschwerden an. Es wurde differenziert zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris. Ein Herzinfarkt wurde durch EKG- und Labordiagnostik in allen Fällen ausgeschlossen. Bei fünf der 13 Patienten, welche sich symptomatisch präsentierten, wurde eine interventionsbedürftige Stenose angiographisch diagnostiziert. Es handelte sich bei drei Patienten um periphere Stenosen oder Stenosen der rechten Koronararterie. Zwei Patienten hatten eine Restenose im Bereich des Hauptstammes und wurden einer erneuten Intervention unterzogen.

Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen ist die prozentuale Verteilung hinsichtlich der Indikation der Koronarangiographie ähnlich. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen.

Tabelle 7: Follow-up

	Alle	ASB	Kein ASB	P-Wert
Follow-up (telefonisch oder klinische Vorstellung)	95.7% (45/47)	94.1% (32/34)	100% (13/13)	1.0
Koronarangiographie im Follow-up	77.7% (35/45)	81.3% (26/32)	69.2% (9/13)	0.44
-Kontrolle	62.9% (22/35)	65.4% (17/26)	55.6% (5/9)	0.70
-Stabile Angina	17.1% (6/35)	15.3% (4/26)	22.2% (2/9)	0.64
-Instabile Angina (CK < 500 mg/dl)	20% (7/35)	19.2% (5/26)	22.2% (2/9)	1.0
-STEMI (CK >500mg/dl)	0	0	0	
Intervention beim Follow-up	14.3% (5/35)	15.4% (4/26)	11.1% (1/9)	1.0
-TLR/Instent-Restenose	5.7% (2/35)	3.8% (1/26)	11.1% (1/9)	0.45
-TVR	0	0	0	
-RCA/periphere Stenose	8.6% (3/35)	11.5% (3/26)	0	1.0

Die MACCE-Rate nach dem ersten Nachverfolgungsintervall von sechs Monaten ergab in der gesamten Gruppe ein Ergebnis von 2,2% (1/45), hervorgerufen durch eine Restenose im Bereich des Stents (TLR). Der Patient mit der Restenose stammt aus der Gruppe, die ohne ASB-Katheter behandelt wurden. In diesem Zeitraum gab es kein Ereignis in der ASB-Gruppe und somit eine MACCE-Rate von 0%. Nach 12 Monaten lag die MACCE-Rate insgesamt bei 13,3% (6/45), was auf drei Todesfälle und drei Stenosen im Bereich des Stentes (TLR) zurückzuführen ist. Die Ursache der Todesfälle stand bei keinem der Todesfälle im direkten Zusammenhang mit der Intervention. In der ASB-Gruppe starb ein Patient an einer intestinalen Blutung mit septischer Peritonitis, ein weiterer starb aufgrund eines metastasierten Prostatakarzinoms. In der Gruppe ohne ASB starb ein Patient an einer Endokarditis nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). Zwei der Patienten mit einer Restenose erhielten eine erneute PCI inklusive einer Dilatation mittels DEB. Der andere Patient erhielt eine Bypass-Operation. Hier war eine erneute PCI aufgrund einer komplexen Bifurkationsstenose nicht indiziert. Der Bedarf einer erneuten Revaskularisation oder das Eintreten eines Todesfalles war in der ASB-Gruppe prozentual etwas niedriger. In keiner der beiden Gruppen wurden kardiovaskuläre

Ereignisse, Myokardinfarkte, kardial bedingte Todesfälle oder TVR beobachtet (s. *Tabelle 8*).

Tabelle 8: Auftreten von MACCE nach 6 bzw. 12 Monaten

	Alle	ASB	Kein ASB	P-Wert
MACCE 6 Monate	2.2% (1/45)	0% (0/32)	7.7% (1/13)	0.29
Myokardinfarkt	0	0	0	
cardiovaskulär bedingter Tod	0	0	0	
Tod (alle Ursachen)	0	0	0	
cerebrovasculäre Ereignisse	0	0	0	
TLR/Instent-Restenose	2.2% (1/45)	0	7.7% (1/13)	0.29
TVR	0	0	0	
Bypassoperation	0	0	0	
MACCE 12 Monate	13.3% (6/45)	12.5% (4/32)	15.4% (2/13)	0.39
Myokardinfarkt	0	0	0	
cardiovaskulär bedingter Tod	0	0	0	
Tod (alle Ursachen)	6.7% (3/45)	6.3% (2/32)	7.7% (1/13)	1.0
cerebrovasculäre Ereignisse	0	0	0	
TLR/Instent-Restenose	4.4% (2/45)	3.1% (1/32)	7.7% (1/13)	0.50
TVR	0	0	0	
Bypassoperation	2.2% (1/45)	3.1% (1/32)	0	1.0

Die unten abgebildete Grafik (*Abb. 10*) nach Kaplan Meier zeigt die MACCE-Rate im zeitlichen Verlauf in Tagen ab dem Zeitpunkt der Intervention. Im statistischen Vergleich beider Gruppen bezüglich der 12-Monats-MACCE-Rate (ASB: 4/32; 12,5% vs. Kein ASB: 2/13; 15,4%) liegt kein signifikanter Unterschied vor. Die *Tabelle 9* gibt einen Überblick des jeweiligen Endpunktes unter genauer Angabe des Auftretens eines Ereignisses in Tagen nach der Intervention.

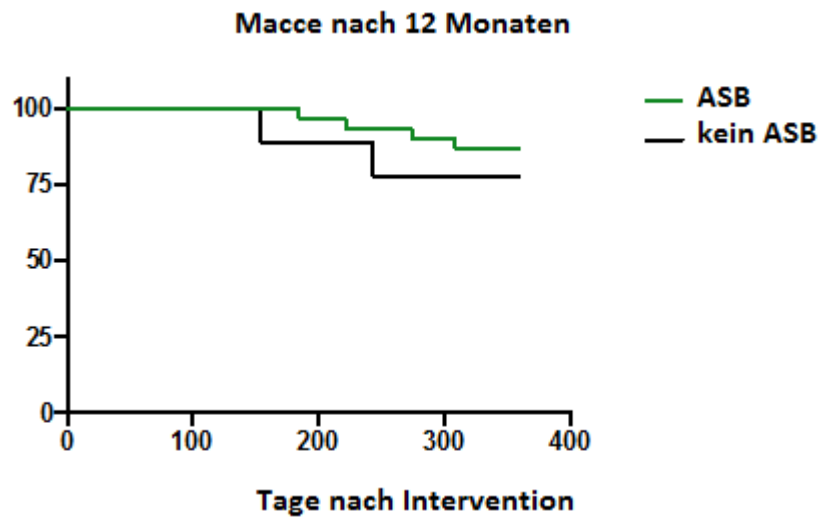


Abbildung 10: MACCE-Rate in Tagen nach Intervention

Tabelle 9: MACCE/ Auftreten eines Ereignisses im zeitlichen Verlauf

	6 Mon.	12 Mon.	Ereignis	Tage
ASB	0%	12.5%		
Patient 1		✓	Bypass (TLR)	184
Patient 2		✓	Tod aufgrund eines Prostatakarzinoms	222
Patient 3		✓	TLR	274
Patient 4		✓	Tod aufgrund gastrointestinaler Blutung	309
kein ASB	7.7%	15.4%		
Patient 1	✓		TLR	154
Patient 2		✓	Tod aufgrund einer Endokarditis	243

4. Diskussion

Die Hauptaussagen, die aus den Ergebnissen dieses Registers hervorgehen, sind im Folgenden aufgezählt:

- Die Strategie der Prädilatation und Läsionsvorbehandlung mit dem ASB-Katheter ist ein praktikables und sicheres Verfahren.
- Die Hauptstammintervention unter dem Konzept der Läsionsvorbehandlung und der Provisional-T-Technik zeigt niedrige Werte für TLR und TVR.
- Die wenigen MACCE-Ereignisse kamen hauptsächlich durch Todesfälle nicht kardialer Ursache zustande. Es gab im 12-Monats-Follow-up keinen einzigen Herzinfarkt oder kardial bedingten Todesfall.

Laut neuester Guidelines ist die PCI bei Patienten mit Hauptstammstenosen und niedrigem bis mittlerem SYNTAX-Score eine begründete Alternative zur Bypass-Operation. Die Hauptstammintervention erhält entsprechend eine IB Therapieempfehlung für diese Patientengruppe (Windecker et al. 2015). Die Guidelines berufen sich hierbei auf Studien, die den Vergleich von Bypass-Operation und PCI untersuchten. Die Daten lieferte unter anderem die Syntax-Studie, die im vergangenen Jahr die Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-up präsentiert hat. Die MACCE-Rate bei Patienten mit Hauptstammstenose und einem Syntax-Score ≤ 32 war annähernd gleich und zeigte im T-Test keinen signifikanten Unterschied (PCI: 31,3%; CABG: 32,1% p:0,12). Im Einzelnen zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Revaskularisationsrate in der gesamten PCI-Gruppe, einschließlich hoher SYNTAX-Scores (PCI: 26,7%; CABG: 15,5%).

Im Oktober 2016 wurden die Ergebnisse zweier Langzeitstudien veröffentlicht. Die EXCEL-Studie (Evaluation of Xience Prime versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularisation) ist eine randomisierte Studie, die die neue Generation der Drug-Eluting-Stents in der Hauptstammintervention einsetzt und das Outcome mit dem der Bypass-Operation

vergleicht (Stone et al. 2016). Miteinbezogen in die Studie wurden 1905 Patienten mit einem niedrigen bis mittlerem SYNTAX-Score. Als Primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt im Zeitraum von 3 Jahren gewertet (Nichtunterlegenheit bei prozentualer Abweichung $<4,2\%$). Sekundärer Endpunkt war das Auftreten von Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt im Zeitraum von 30 Tagen, bzw. das Auftreten von Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt oder einer ischämiebedingten Revaskularisation innerhalb von 3 Jahren. Nach 3 Jahren trat bei der PCI-Gruppe in 15,2% der Fälle ein primäres Ereignis ein und in 14,7% bei Patienten mit Bypassoperation ($p < 0,02$ für Nichtunterlegenheit der PCI). Bezogen auf den primären Endpunkt zeigte sich die PCI gegenüber der Bypassoperation nicht unterlegen. Die Excel-Studie unterstreicht die Ergebnisse der SYNTAX-Studie.

Die NOBLE-Studie umfasst insgesamt 1201 Patienten, die entweder mittels PCI oder CABG behandelt wurden. Als primärer Endpunkt galt das Auftreten von MACCE, wozu Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie jede erneute Revaskularisation zählte. Im 5-Jahres-Follow-up lag die MACCE-Rate für Patienten mit perkutaner Intervention bei 28%, die der CABG-Patienten bei 18%. Im Vergleich PCI versus CABG trat der Tod bei 12% versus 7% ein, ein Herzinfarkt bei 7% versus 2%, der Bedarf einer erneuten Revaskularisation bei 16% versus 10%, sowie ein Schlaganfall in 5% versus 2%. Die Hauptaussage dieser Studie ist, dass die PCI der Bypassoperation bezogen auf das 5-Jahres-Follow-up signifikant unterlegen ist und die Bypassoperation möglicherweise die bessere Behandlungsstrategie ist (Mäkikallio et al. 2016). Ebenso war die Höhe des SYNTAX-Score in dieser Studie kein prognostischer Parameter für das Outcome des Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit im Gegensatz zu den Ergebnissen der SYNTAX-Studie.

Auffällig bei dieser und anderen Studien ist die im Vergleich zur CABG deutlich erhöhte Rate an Revaskularisationen bei der PCI. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, das Verfahren der Hauptstammintervention durch die Erprobung neuer Verfahren und den Einsatz neuer Materialien zu verbessern und damit die Rate von Restenosen zu senken. Distale Hauptstammstenosen stellen dabei eine besondere Herausforderung dar. Solche Läsionen sind häufig sehr komplex und haben eine höhere Revaskulisierungsrate als ostiale oder im Schaft gelegene

Stenosen, welche ein besseres Outcome haben als distale Stenosen (Chen et al. 2009). Häufigste Ursache einer Restenose im Hauptstammbereich ist ein nicht optimaler Lumengewinn nach Stentimplantation. Ähnlich wie bei der Implantation von resorbierbaren Scaffolds ist die sogenannte „lesion preparation“ vor Stentimplantation ein interessantes Verfahren, um den Lumengewinn zu optimieren. Die hier vorliegende Untersuchung an einer kleinen Patientenzahl zeigt zunächst die Sicherheit des Verfahrens und gibt vielversprechende Ergebnisse bzgl. des Lumengewinns.

In verschiedenen anatomischen Situationen wurden unterschiedliche Stenttechniken angewandt, doch bisher hat sich keine optimale Strategie zur Versorgung von Bifurkationsstenosen etabliert. Die Erprobung und Verbesserung der Hauptstammintervention war Ziel des Hauptstammregisters. Vorangegangene Studien haben Unterschiede bei der Verwendung verschiedener Stent-Techniken bei Bifurkationsstenosen mit Hauptstammeteiligung beleuchtet. Dabei scheint die Provisional-T-Stent-Technik, bei den dieser Arbeit zugrundeliegenden Fällen zu 97% angewandt, bevorzugt verwendet zu werden. Grund dafür ist hauptsächlich die niedrigere Rate an TVR sowie eine kürzere Behandlungsdauer mit einem niedrigeren Verbrauch an Kontrastmittel, aber keine auffälligen klinischen Unterschiede im Outcome (Stankovic et al. 2013). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine Studie von Iakovou et al. (2005), die die Unterschiede im Outcome zwischen dem einfachen Stenting des Hauptgefäßes mit optionalem Stenting des Seitenastes und dem Stenten beider Gefäße vergleicht. Signifikante Unterschiede im Outcome zwischen den beiden Techniken zeigten sich nicht. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie DKCRUSH II gezeigt werden, dass bei komplexen Bifurkationsstenosen, bei denen jeweils beide Gefäßabgänge ostial hochgradig stenosierte waren, die Zwei-Stent-Methode bei richtiger Performance, unter der Verwendung eines abschließenden Final-Kissing-Manövers, möglicherweise eine Reduktion einer erneuten Revaskularisation (TVR oder TLR) bedeuten kann und zu einem verbesserten Langzeitergebnis führen kann (Chen et al. 2011).

In bisherigen Studien, die die Anwendung des ASB-Katheters untersuchten, konnte gezeigt werden, dass der Gebrauch des AngioSculpt-Katheters den akuten Lumengewinn verbessert und damit einhergehend bessere Langzeitergebnisse liefert (Sonoda et al. 2004); ((Mylotte et al. 2012)). Ebenso liegen Daten vor, die

belegen, dass bei Verwendung des AngioSculpt-Katheters eine niedrige Rate an Dissektionen oder Abrutschen der Vorrichtung auftritt (de Ribamar Costa et al. 2007).

Zu dem in diesem Register verwendeten Konzept der Läsionsvorbehandlung mit dem ASB-Katheter beim Stenten des ungeschützten Hauptstamms existieren bisher keine vorbestehenden Daten. Die Ergebnisse in diesem Register sprechen für ein sicheres Verfahren mit einer niedrigen Revaskularisierungsrate. Allerdings ist eine größere Anzahl von Patienten notwendig, um eine Überlegenheit des Verfahrens zur konventionellen Technik zu zeigen. Die Schlussfolgerungen dieser Untersuchung müssen sich daher darauf beschränken, das beschriebene Verfahren als praktikabel und sicher zu zeigen.

Das Resultat einer Meta-Analyse hat ergeben, dass durch Hinzunahme einer Diagnostik mit dem IVUS-Katheter bessere angiographische Ergebnisse erzielt werden konnten und infolge dessen auch das klinische Outcome besser ausfiel als ohne diese Bildgebung (Parise et al. 2011). Zudem bietet diese Art der Bildgebung die Möglichkeit der Beurteilung der Stentplatzierung sowie der Stentexpansion und kann eine mögliche Fehlpositionierung aufdecken (Kwan et al. 2010). Gegenstand derzeitiger Studien ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der FFR und den per IVUS identifizierten Gefäßparametern wie MLA, MLD, sowie Stenosegrad bzw. Plaquefläche. Ziel ist es, einen unabhängigen Cutoff-Wert zu etablieren, der eine signifikante Stenose anzeigt. Eine in der Literatur häufig zitierte Arbeit von Jasti et. al kam zu dem Ergebnis, dass ein IVUS MLD von $<2,8$ mm und ein MLA $<5,9$ mm Prädiktoren für eine signifikante Stenose im Bereich des Hauptstamms sind (Jasti et al. 2004). In einer aktuelleren Studie wurde der MLA als einziges unabhängiges Kriterium, um eine FFR <80 bzw. <70 zu identifizieren, beschrieben. In isolierten Hauptstammstenosen gilt ein MLA $<4,8$ mm² als verlässlicher Wert zur Vorhersage einer FFR <80 (Kang et al. 2011).

In dem „ALSTER Left Main“-Register wurde in der ASB-Gruppe in über der Hälfte der Fälle (18/32) eine IVUS-Diagnostik prä- und postinterventionell durchgeführt, bei der Gruppe ohne ASB-Katheter in 23% (3/13). Der präinterventionelle MLA lag im Mittel bei 5,36 mm². Postinterventionell lag dieser im Mittel bei 8,3 mm². Dieses

Ergebnis bekräftigt einerseits die Effektivität des interventionellen Verfahrens und unterstreicht zum anderen den Nutzen der intravaskulären Ultraschallmessung zur Diagnostik.

In Auswertung der IVUS-Daten im Vergleich zwischen der ASB-Gruppe bzw. der Gruppe ohne ASB lag der numerische Lumengewinn in der Gruppe mit Läsionsvorbehandlung durch ASB über dem der Gruppe ohne ASB-Dilatation. Prozentual gesehen war der Lumengewinn jedoch annähernd gleich. Daher muss diese Aussage aufgrund geringer Datenlage insbesondere in der Gruppe ohne ASB-Präparation als kritisch betrachtet werden. Hier ist eine größere Patientengruppe notwendig, um aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen.

Die POT (post dilatation of the proximal part of the main vessel) ist eine Technik, bei der vor dem Kissing-Ballon-Manöver eine isolierte Aufdehnung des proximalen Hauptgefäßes erfolgt. Der Vorteil dieser Technik verspricht eine bessere Entfaltung des Stents im proximalen Segment und die Verhinderung von Fehlplatzierungen. Durch die optimale Entfaltung der Stentmaschen soll zudem die Sondierung des Seitenastes erleichtert und damit dessen Eröffnung verbessert werden (Foin et al. 2011). In diesem Register wurde neben dem Final-Kissing-Manöver keine spezielle Nachdilatation im Sinne der POT vorgenommen. Die Auswertung der postinterventionell durchgeführten IVUS-Diagnostik hat jedoch gezeigt, dass die optimale Adaptation des Stents an die natürliche zirkuläre Form der Gefäßwand gelungen ist. Insofern ist der Nutzen der IVUS-Messung bestätigt, als Mittel zur visuellen Gefäßdarstellung vor und nach der Intervention.

Ein Final-Kissing-Manöver wurde in 85% aller distalen Hauptstamminterventionen durchgeführt. Laut Studien ist eine komplexe Intervention einer distalen Hauptstammstenose ohne FK mit einem erhöhten Risiko assoziiert, innerhalb von 30 Tagen einen Herzinfarkt zu erleiden (Colombo et al. 2009). Trotzdem ist das klinische Outcome für Patienten mit FK nach einer Hauptstammintervention bislang nicht genau definiert. Bisher publizierte Daten sprechen für eine erhöhte MACCE-Rate bei ungeschützten Hauptstamminterventionen ohne FK (Lehmann et al. 2012). Den Ergebnissen dieses Registers nach zu urteilen kann das

beschriebene Verfahren der Vor- und Nachbereitung in Kombination, also aggressiver Läsionsvorbereitung mittels ASB und abschließendem Final-Kissing-Manöver, den Lumengewinn sowie die Stentexpansion optimieren und somit zum insgesamt besseren Outcome beitragen.

Das Hauptstammregister hat insgesamt niedrige MACCE-Raten in beiden Gruppen gezeigt, sowohl im 6- als auch im 12-monatigem Nachverfolgungsintervall. Der Vergleich der MACCE-Raten dieses Patientenkollektivs mit denen großer randomisierter Studien verdeutlicht das Ergebnis (Boudriot et al. 2011); (Farooq et al. 2013); (Serruys, Morice, et al. 2009); (Salvatella et al. 2011); (Mehilli et al. 2013). Die *Tabelle 10* zeigt, dass der prozentuale Anteil der gesamten MACCE-Ereignisse im 1-Jahres-Follow-up vergleichbar ist. Die separat gewertete Revaskularisationsrate, welche TVR und TLR inklusive Bypass-Operation beinhaltet, liegt sogar darunter. Myokardinfarkte, TVR oder cerebrovaskuläre Ereignisse wurden in diesem Register in beiden Gruppen nicht verzeichnet. Diese Resultate sprechen für die Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität dieses Verfahrens.

Betrachtet man hingegen die Ergebnisse der Langzeitstudien, fällt eine steigende MACCE-Rate sowie erhöhte Rate an Revaskularisationen auf. Ein Nachverfolgungsintervall von einem Jahr gibt möglicherweise keine ausreichende Langzeitprognose auf das klinische Outcome.

Tabelle 10: Studienvergleich im Hinblick auf jeweilige Endpunkte

Studienname	Follow-up	Anzahl	Endpunkte/MACCE	%	TVR/TLR %
Syntax left main	1 Jahr	903	Tod, MI, CVA, TVR	15.8	12
MAIN-COMPARE	1 Jahr	1102	Tod, MI, CVA, TVR	15.7	9.2
Boudriot et al.	1 Jahr	201	Tod, MI, TVR	19	14
Lemax	1 Jahr	173	Tod, MI, CVA, TVR, TLR	15	9
Syntax-LE MANS	15 Monate	271	Tod, MI, CVA, TVR	13	9
ISAR Left Main 2	1 Jahr	650	Tod, MI, TVR, TLR	14-17	9-21
EXCEL	3 Jahre	1905	Tod, CVA, MI, TVR, TLR	15,2	12,6
NOBLE	5 Jahre	1201	Tod, CVA, TVR, TLR	29	16
Alster Left Main-Register	1 Jahr	47	Tod, MI, CVA, TVR, TLR	13.3	6.7

MI: Myokardinfarkt; CVA: cerebrovaskuläres Ereignis; TVR: target vessel revascularisation;
TLR: target lesion revascularisation

5. Limitationen

Die Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit ist limitiert, da es sich zum einen um ein Register ohne Randomisierung handelt und zum anderen alle Patientendaten aus einem Center mit nur wenigen Untersuchern, die die Intervention durchführten, kommen.

Die Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Patienten ist geringer als in anderen Studien. Dadurch können keine direkten Rückschlüsse auf einen signifikant größeren Lumengewinn oder ein besseres klinisches Outcome gegenüber anderen Studien gezogen werden. Auch der direkte Vergleich zwischen der ASB-Gruppe und der Gruppe ohne ASB führte zu keinen signifikanten Unterschieden. In beiden Fällen ist eine größere Anzahl von Patienten notwendig, um ein repräsentatives Ergebnis zu erlangen.

Eine unterstützende Bildgebung durch den IVUS wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt. Dadurch konnten nicht für alle Patienten die Gefäßlumina bestimmt und in die Ergebnisse einbezogen werden. Jedoch bietet das Bildmaterial des IVUS nicht allein die Möglichkeit der Ausmessung von Gefäßlumina, sondern ist in erster Linie ein diagnostisches Instrument, welches dem Untersucher die Möglichkeit bietet, die Stenose bzw. die Gefäßbeschaffenheit bereits präinterventionell genauer zu beurteilen. Das wiederum könnte sich auf die Durchführung der Intervention auswirken, also möglicherweise zu einer Optimierung der Stentplatzierung und damit auch zum Lumengewinn beitragen.

6. Zusammenfassung

Das „ALSTER Left Main“- Register untersucht die Sicherheit und Effektivität initialer Läsionsvorbereitung durch den AngioSculpt Scoring Ballon mit einer Standardmethode, der Provisional T-Technik, und abschließendem Final-Kissing-Maneuver bei elektiven ungeschützten Hauptstammstenosen (ULMI).

Insgesamt erhielten 47 Patienten mit ungeschützten Hauptsatmmstenosen eine perkutane Intervention, entweder mit oder ohne Läsionsvorbereitung durch den ASB-Katheter. Endpunkte waren akuter Lumengewinn und MACCE-Rate in einem Follow-up nach 6 und 12 Monaten.

In beiden Gruppen gab es keine periprozeduralen Ereignisse, wie beispielsweise ein kardiogener Schock, akuter Verschluss oder eine Ruptur eines Gefäßes. Es kam im gesamten Untersuchungszeitraum von 12 Monaten zu keinem STEMI, keinem kardiovaskulären Ereignis oder kardiovaskulären Todesfall. Diese Ergebnisse sprechen, unabhängig von einem statistischen Beweis einer Überlegenheit des Verfahrens gegenüber anderen Techniken, für eine grundsätzlich praktikable Prozedur unter der Gewährleistung der Sicherheit des Patienten.

Die MACCE-Rate ist hauptsächlich auf nicht kardiale Todesfälle zurückzuführen. Das Auftreten von Restenosen (TVR/TLR) mit der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation war in dieser Patientengruppe gering. Um den Vorteil der Alster-Strategie unter Verwendung des ASB-Katheters gegenüber anderen Methoden statistisch zu belegen, sind größere Patientenzahlen notwendig.

Im direkten Vergleich zwischen den beiden Gruppen wurde bei der ASB-Gruppe in der QCA-Auswertung, sowohl zahlenmäßig als auch prozentual betrachtet, ein besserer Lumengewinn verzeichnet, welcher sich jedoch im T-Test als nicht signifikant darstellte. Auch hier ist für einen statischen Beweis eines signifikanten Unterschiedes eine höhere Anzahl an Patienten notwendig.

Zusammenfassend hat sich die Methode der zusätzlichen Läsionsvorbereitung mit dem ASB-Katheter als praktikabel und sicher herausgestellt.

Bei der Frage, welche Therapieoption für welchen Patienten am besten geeignet

ist, sprechen die guten Ergebnisse dieser Arbeit für eine PCI bei Patienten, die ein erhöhtes peri- und postoperatives Risiko aufweisen. Eine perkutane Intervention stellt insbesondere für diese Patienten eine sichere und effektive Alternative zur Bypass-Operation dar.

7. Abstract

The ALSTER left main register aimed to prove the safety and efficacy of lesion preparation with the AngioSculpt Scoring Balloon combined with the provisional T-stenting technique and final kissing balloon in unprotected left main stenosis. This kind of technique is not performed yet.

Percutaneous coronary intervention (PCI) were performed, either with or without lesion preparation with ASB, in 47 patients with elective ULMI. Endpoints were acute lumen gain and 6- and 12-month MACCE.

In both groups were no periprocedural or post-interventional complications, such as cardiogenic shock, acute vascular obliterations or dissections. There were no myocard infarction, any cardiogenic event or cardiovascular death. We conclude that the use of ASB in elective ULMI is feasible and safe.

MACCE rates were mainly driven by non cardiogenic death. Low TVR or TLR rates were observed. Larger series are needed to show statistically significant improvement of clinical outcome following ULMI with this strategy.

Lesion preparation with ASB was also shown to lead to an increased numerical lumen gain compared to no-ASB PCI. To show valid statistics higher number of patients are needed.

In conclusion additional lesion preparation with the ASB is feasible and safe.

This technique is an alternative to CABG especially for patients who are not eligible for coronary artery bypass grafting, due to their increased levels of peri- and post-surgical risks.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Coronarsyndrom
AP	Angina Pectoris
ASB	AngioSculpt Scoring Balloon
CABG	Coronary artery bypass graft
DEB	Drug-eluting Balloon
EF	Ejektionsfraktion
FFR	Fraktionelle Flussreserve
FK	Final-Kissing-Manöver
HF	Herzfrequenz
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD (RIVA)	Left coronary descending (Ramus interventrikularis anterior)
LCX (RCX)	Left circumflex artery (Ramus circumflexus)
LM	Left main (Hauptstamm)
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MB	Main branch (Hauptast)
MLA	Minimal lumen area
MLD	Minimal lumen diameter
MRI (MRT)	Magnetig resonance imaging (Magnetresonanztomographie)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronaranalyse
TLR	Total lesion revascularisation (Revaskuarisation im Bereich der Läsion)
TVR	Total vessel revascularisation (Revaskularisation des selben Gefäßes an anderer Lokalisation)
RCA	Right coronary artery (Rechte Koronararterie)
SB	side branch (Seitenast)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SV	Schlagvolumen

9. Literaturverzeichnis

- Boudriot, E. et al., 2011. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(5), pp.538–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272743>.
- Bundesamt, S., 2014. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt - Statistisches Bundesamt (Destatis). Available at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.
- Cannon, C.P. et al., 2015. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal*, 36(19), pp.1186–94. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4430683&tool=pmc_entrez&rendertype=abstract.
- Capodanno, D. et al., 2011. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14), pp.1426–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939824>.
- Chen, S.-L. et al., 2011. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcati. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(8), pp.914–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21329837>.
- Chen, S.-L. et al., 2009. Distal left main coronary bifurcation lesions predict worse outcome in patients undergoing percutaneous implantation of drug-eluting stents: results from the Drug-Eluting Stent for the Treatment of Left Main Disease (DISTAL) Study. *Cardiology*, 113(4), pp.264–73. Available at:

<http://www.karger.com/Article/FullText/204760>.

Colombo, A. et al., 2009. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation*, 119(1), pp.71–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103990>.

Farooq, V. et al., 2013. The coronary artery bypass graft SYNTAX Score: final five-year outcomes from the SYNTAX-LE MANS left main angiographic substudy. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 9(8), pp.1009–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628520>.

Foin, N. et al., 2011. Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 7(5), pp.597–604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930464>.

Genders, T.S.S. et al., 2011. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European heart journal*, 32(11), pp.1316–30. Available at: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/11/1316?ijkey=de900f1bfcfc621277202d9182863d708fea6668&keytype=tf_ipsecsha.

Hassan, M., 2015. OSLER and ODYSSEY LONG TERM: PCSK9 inhibitors on the right track of reducing cardiovascular events. *Global cardiology science & practice*, 2015(2), p.20. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4625402&tool=pmc_entrez&rendertype=abstract.

Iakovou, I., Ge, L. & Colombo, A., 2005. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), pp.1446–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226167>.

Jasti, V. et al., 2004. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 110(18), pp.2831–6. Available at:

- <http://circ.ahajournals.org/content/110/18/2831>.
- Kang, S.-J. et al., 2011. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease. *JACC. Cardiovascular interventions*, 4(11), pp.1168–74. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879811006959>.
- Knuuti, J. et al., 2014. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *European heart journal*, 35(10), pp.633–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375074>.
- Kolh, P. & Windecker, S., 2014. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *European heart journal*, 35(46), pp.3235–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482397>.
- Koliaki, C. et al., 2011. Relationship between established cardiovascular risk factors and specific coronary angiographic findings in a large cohort of Greek catheterized patients. *Angiology*, 62(1), pp.74–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498145>.
- Kompakt, K., 2013. *Kardiologie kompakt*, Springer-Verlag. Available at: <https://books.google.com/books?id=aRgjBgAAQBAJ&pgis=1>.
- Kwan, T.W. et al., 2010. Tips and tricks for stenting of bifurcation coronary lesions. *The Journal of invasive cardiology*, 22(9), pp.440–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814053>.
- Lapp, H., 2013. *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, Thieme. Available at: <https://books.google.com/books?id=EkFHAgAAQBAJ&pgis=1>.
- Lehmann, R. et al., 2012. Impact of interventional strategy for unprotected left main coronary artery percutaneous coronary intervention on long-term survival. *The Canadian journal of cardiology*, 28(5), pp.553–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554579>.
- Libby, P., Ridker, P.M. & Maseri, A., 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), pp.1135–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877368>.
- Lim, H.-S. et al., 2014. The impact of age on fractional flow reserve-guided

- percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *International journal of cardiology*, 177(1), pp.66–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499342> .
- Mäkikallio, T. et al., 2016. Articles Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial.
- Medina, A., Suárez de Lezo, J. & Pan, M., 2006. A New Classification of Coronary Bifurcation Lesions. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 59(2), p.183. Available at: <http://www.revespcardiolog.org/en/a-new-classification-of-coronary/articulo/13085276/>.
- Mehilli, J. et al., 2013. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(22), pp.2075–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973699>.
- Montalescot, G. et al., 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 34(38), pp.2949–3003.
- Morice, M.-C. et al., 2014. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*, 129(23), pp.2388–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700706>.
- Mylotte, D. et al., 2012. Unprotected left main stenting in the real world: five-year outcomes of the French Left Main Taxus registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 8(8), pp.970–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014945>.
- Parise, H. et al., 2011. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *The American journal of cardiology*, 107(3), pp.374–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257001>.

- de Ribamar Costa, J. et al., 2007. Nonrandomized comparison of coronary stenting under intravascular ultrasound guidance of direct stenting without predilation versus conventional predilation with a semi-compliant balloon versus predilation with a new scoring balloon. *The American journal of cardiology*, 100(5), pp.812–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17719325>.
- Roffi, M. et al., 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 37(3), pp.267–315. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/3/267.abstract>.
- Roques, F. et al., 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 15(6), pp.816-22–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10431864>.
- Salvatella, N. et al., 2011. Unprotected left main stenting with a second-generation drug-eluting stent: one-year outcomes of the LEMAX Pilot study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 7(6), pp.689–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986327>.
- Sarwar, N. et al., 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375(9733), pp.2215–22. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2904878&tool=pmc_entrez&rendertype=abstract.
- Schmidt, T. et al., 2015. Safety and efficacy of lesion preparation with the AngioSculpt Scoring Balloon in left main interventions: the ALSTER Left Main registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990742>.
- Serruys, P.W., Onuma, Y., et al., 2009. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the*

- Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 5(1), pp.50–6. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577983>.
- Serruys, P.W., Morice, M.-C., et al., 2009. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 360(10), pp.961–72. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228612>.
- Sever, P.S. et al., 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomis. *Lancet (London, England)*, 361(9364), pp.1149–58. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686036>.
- Sonoda, S. et al., 2004. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(11), pp.1959–63. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172398>.
- Stankovic, G. et al., 2013. Consensus from the 7th European Bifurcation Club meeting. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 9(1), pp.36–45. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552575>.
- Stone, G.W. et al., 2016. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, p.NEJMoa1610227. Available at:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610227>.
- Taggart, D.P. et al., 2008. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(9), pp.885–92. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707038004>.
- Windecker, S. et al., 2015. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial

revascularization. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 10(9), pp.1024–94. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187201>.

Yusuf, S. et al., 1994. 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 (London, England)*, 344(8922), pp.563–70. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914958>.

10. Publikationen

1. Schmidt T, Hansen S, Meincke F, Frerker C, Kuck KH and Bergmann MW. Safety and efficacy of lesion preparation with the AngioSculpt Scoring Balloon in left main interventions: the ALSTER Left Main registry. *EuroIntervention*. 2016;11:1346-54.

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Bergmann, ehemaliger stellvertretender Leiter der Kardiologie der Asklepios Klinik St. Georg, für die Bereitstellung des Themas, die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Ein ganz großer Dank geht an Dr. Tobias Schmidt, Facharzt der Kardiologie der Asklepios Klinik St. Georg, für die gemeinsame Zusammenarbeit, die Einführung in wissenschaftliches Arbeiten, sowie die gute Betreuung und die Hilfestellung in allen Phasen meiner Arbeit.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an Familie und Freunde richten, die mir dieses Studium ermöglicht haben, mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: