

**Effektivität und Sicherheit der intrakoronaren
Lithoplastie im Vergleich zur
Hochdruckballondilatation in der Behandlung
kalzifizierter Koronarläsionen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nora Jansen

aus Düren

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer
2. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Ach

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.09.2023

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie
und Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	8
1.1	Koronare Herzerkrankung	9
1.1.1	Definition	9
1.1.2	Atherosklerose	10
1.1.3	kalzifizierte Läsion	13
1.1.3.1	Entstehung	13
1.1.3.2	Ätiologie	14
1.2	Diagnostik	14
1.2.1	nicht-invasive Untersuchungsverfahren	14
1.2.1.1	Herz-Computertomographie (Herz-CT)	14
1.2.2	Invasive Untersuchungsverfahren	15
1.2.2.1	Linksherzkatheteruntersuchung	15
1.2.2.2	Intravaskuläre Bildgebung	16
1.3	Therapie	17
1.3.1	Prävention und medikamentöse Therapie	17
1.3.2	Perkutane Koronarintervention (PCI)	18
1.3.2.1	Techniken	19
1.3.2.1.1	Rotablation	19
1.3.2.1.2	Hochdruckdilatation	21
1.3.2.1.3	Intravaskuläre Lithotripsie	22
1.3.2.2	Stents	24
1.3.2.3	Komplikationen	24
1.4	Zielsetzung der Arbeit	25
2.	Material und Methoden	26
2.1	Patient*Innenkollektiv	26
2.2	Datenerhebung	27
2.3	Ablauf der Intervention	29
2.3.1	Die perkutane Koronarintervention	29
2.3.2	koronare intravaskuläre Lithotripsie (IVL)	29

2.4	Endpunkte der Studie	30
2.5	Statistische Auswertung	30
3.	Ergebnisse	32
3.1	Studiendesign und Basischarakteristika der Patient*Innen	32
3.2	Läsionscharakteristika	33
3.3	Interventionscharakteristika	35
3.3.1	Intravaskuläre Lithotripsie	35
3.3.2	Hochdruckdilatation	35
3.4	Quantitative Koronaranalyse (QCA)	36
3.5	Primäre Endpunkte	37
3.6	Prozedurerfolg und -versagen in Gruppe A	39
3.7	Prozedurerfolg und -versagen in Gruppe B	41
4.	Diskussion	44
4.1	Limitationen der Arbeit/Diskussion der Methodik	50
5.	Zusammenfassung	52
6.	Abbildungsverzeichnis	53
7.	Tabellenverzeichnis	54
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>engl.: angiotensin converting enzyme</i>
ACS	<i>engl.: acute coronary syndrome</i>
AP	Angina pectoris
BMS	<i>engl.: bare metal stent</i>
CABG	<i>engl.: coronary artery bypass graft</i>
CB	<i>engl.: cutting balloon</i>
cCTA	Kontrastmittelgestützte CT-Koronarangiographie
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DES	<i>engl.: drug eluting stent</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	Fraktionelle Flussreserve
IFU	<i>engl.: instruction for use</i>
INR	<i>engl.: international normalized Ratio</i>
IVL	Intravaskuläre Lithotripsie
IVUS	<i>engl.: intravascular ultrasound</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	<i>engl.: left anterior descending artery</i>

LDL	<i>engl.: low- density lipoprotein</i>
MACE	<i>engl.: major adverse cardiac event</i>
MDCT	<i>engl.: multidetector computed tomography</i>
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
NC- Ballon	<i>engl.: non-compliant- balloon</i>
NSTEMI	<i>engl.: non-ST elevation myocardial infection</i>
OCT	<i>engl.: optical coherence tomography</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>engl.: percutaneous coronary intervention</i>
PS	<i>engl.: Propensity Score</i>
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RCA	<i>engl.: right coronary artery</i>
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
rpm	Rotationen pro Minute
SC-Ballon	<i>engl.: semi-compliant- balloon</i>
STEMI	<i>engl.: ST Elevation myocardial infection</i>
TIMI	Thrombolyse im Myokardinfarkt

TVR

engl.: target vessel revascularisation

1. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache (WHO 2017). Im Jahr 2019 starben allein in Deutschland 331 211 Menschen an den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und 119 082 Menschen aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020). Die Belastungen des Gesundheitssystems durch kardiovaskuläre Erkrankungen sind hoch: In Deutschland betragen die direkten Kosten im Jahr 2015 36,8 Milliarden Euro, 6,8 Milliarden davon entfielen auf ischämische Herzkrankheiten. (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022).

Die koronare Herzerkrankung (KHK) geht häufig mit stenosierten Koronararterien einher. Neben der Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren ist die perkutane Koronarintervention (*engl.: percutaneous coronary intervention; PCI*) ein standardisiertes und etabliertes Verfahren zur Behandlung von Koronarstenosen. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in westlichen Ländern und der damit einhergehenden Zunahme degenerativer Erkrankungen wie chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus nimmt die Zahl der Patient*Innen mit schwer kalzifizierten Koronarläsionen stark zu (Madhavan et al. 2014). Die interventionelle Therapie dieser verkalkten Läsionen stellt zunehmend eine größere Herausforderung dar. Gegenwärtig werden zur interventionellen Behandlung bei höchstgradig verkalkten Koronarstenosen standardmäßig zunächst *non-compliant (NC)*-Ballons mit aufsteigendem Insufflationsdruck verwendet. Sollte sich der Ballonkatheter nicht vollständig in der Koronarläsion entfalten, greift man auf kürzere Katheter mit größerem Lumendurchmesser zurück. Häufige Komplikationen sind dabei Dissektionen, Perforationen, *no-reflow* und *no-flow* Phänomene (Alidoosti et al. 2018). Alternativen sind Ultrahochdruck-, Scoring- oder Cutting-Ballons und die Rotablation (Johnson et al., 2006; Kuntz et al., 1992). Ein neues Verfahren ist die intravaskuläre Lithotripsie (IVL), welches mit Schalldruckwellen Risse in den Kalkablagerungen in der Koronarwand verursacht. Der Einsatz der IVL ist bisher nur in Rahmen von Registerstudien untersucht.

1.1 Koronare Herzerkrankung

1.1.1 Definition

Bei einer angiographisch festgestellten Minderung des Gefäßlumens von mindestens 50% spricht man von einer koronaren Herzerkrankung. Pathophysiologisch entspricht dies einer koronaren Insuffizienz mit vermindertem Sauerstoffangebot für das Myokard. (Lapp und Krakau, 2014)

Die Stenose ist meist durch atherosklerotische Plaques in der subintimalen Gefäßwand bedingt, welche darüber hinaus zu einem Elastizitätsverlust der Gefäße führen. Der genaue Entstehungsmechanismus dieser Plaques ist noch nicht abschließend geklärt. Man verfolgt jedoch die *response-to-injury* Hypothese, nach welcher die Plaques durch Lipideinlagerung und chronische Entzündung als Reaktion auf endothelialen Stress entstehen (Subramany et al. 2017). Mit zunehmender Plaquegröße steigt das Risiko einer Ruptur. Hierdurch bildet sich ein Thrombus, der zu einem Myokardinfarkt als akute Manifestation der KHK führen kann.

Klinisch wird die KHK in das chronische und das akute Koronarsyndrom (ACS) (s. Abb.1) unterteilt (Knuuti et al. 2020). Das chronische Koronarsyndrom bezeichnet den chronischen Prozess der Atherosklerose. Es beschreibt klinisch den Verdacht auf eine KHK mit Symptomen der stabilen Angina pectoris, mit oder ohne Dyspnoe, oder Patient*Innen mit stabilisierten Symptomen mehr als 1 Jahr nach einem ACS oder nach erfolgter Revaskularisation.

Das akute Koronarsyndrom ist die Folge einer akuten Obstruktion einer Koronararterie. Es wird in ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina Pectoris (AP) eingeteilt (Knuuti et al. 2020). Diese Unterteilung ist insofern relevant, als sie über das weitere akuttherapeutische Vorgehen entscheidet (Neumann et al. 2019). Charakteristischerweise beklagen Patient*Innen mit einer KHK thorakale Schmerzen, ein Druckgefühl auf der Brust, Atemnot oder Synkopen. Eine Angina pectoris präsentiert sich häufig mit retrosternalem Brustschmerz ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung. Je nach Verlaufsform klingt diese durch körperliche Ruhe wieder ab (stabile AP), nimmt in ihrer Intensität weiter zu (instabile AP), oder resultiert in einem Myokardinfarkt (MI).

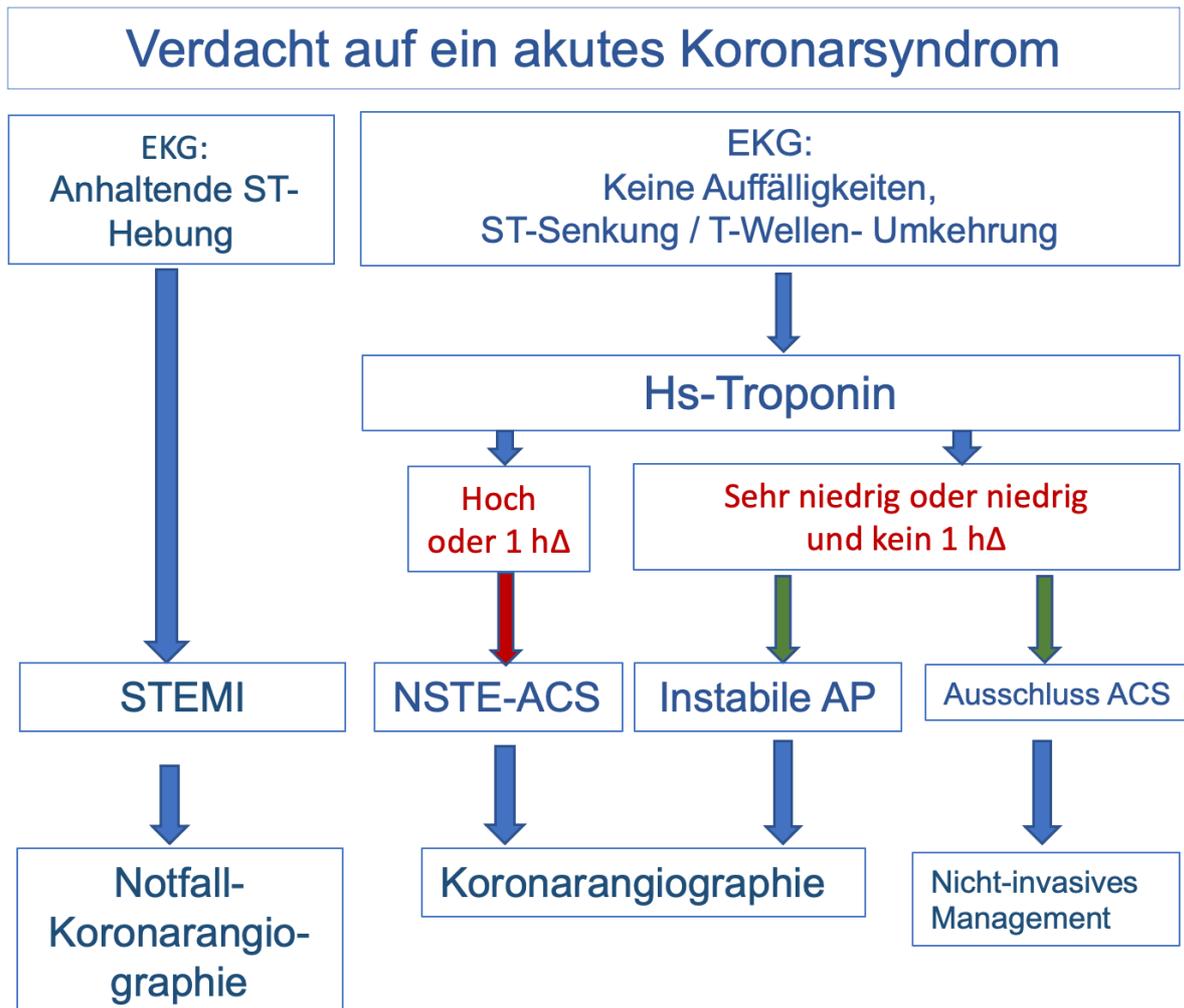


Abb. 1: Vorgehen bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom (basierend auf den ESC Leitlinien (Neumann et al. 2018))

1.1.2 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche progrediente Erkrankung der Arterien (Ross 1999). Sie weist einen stadienhaften Verlauf auf (Lusis 2010; Ross 1999). Kommt es aufgrund von kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Endotheldysfunktion und damit einhergehend einer gesteigerten Permeabilität des Endothels (Stadium 1), lagern sich durch Oxidation modifizierte *low-density lipoprotein* (LDL)-Partikel in der Gefäßwand ab, welche dort eine Entzündung auslösen, indem sie die Endothelzellen dazu stimulieren,

proinflammatorisch wirkende Moleküle, wie Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle, abzugeben (Palinski et al. 2006).

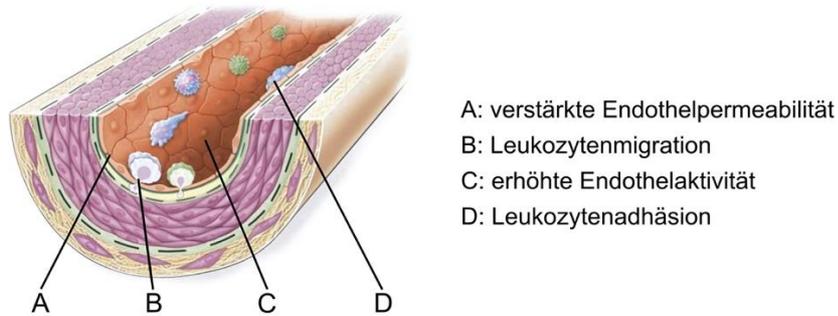


Abb. 2: Schematische Darstellung der endothelialen Dysfunktion (nach Ross, 1999)

Die Triglycerid-reichen Lipoproteine werden von Makrophagen durch Bindung an deren Scavenger-Rezeptor aufgenommen, wodurch sich diese morphologisch als sogenannte Schaumzellen präsentieren. (Stadium 2).

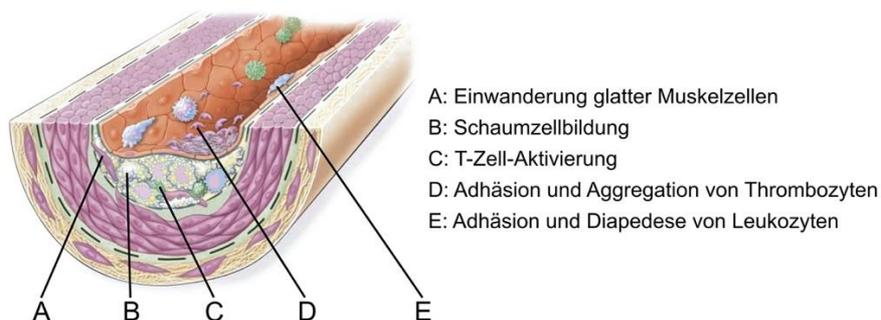


Abb. 3: Schematische Darstellung einer frühen atherosklerotischen Läsion (nach Ross, 1999)

Fortgeschrittene Läsionen besitzen darüber hinaus eine fibröse Kappe aus glatten Muskelzellen, die einen nekrotischen Kern umschließen (Stadium 3) (Lusis 2010; Ross 1999).

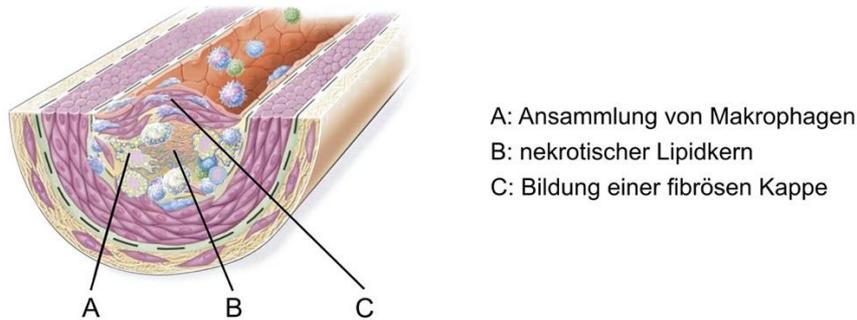


Abb. 4: Schematische Darstellung einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsion (nach Ross, 1999)

Werden diese Plaques instabil oder rupturieren, spricht man von einer Läsion im vierten Stadium. Besonders anfällig für diesen Ablauf sind Gefäßverzweigungen, an denen turbulente Strömungen entstehen, die wiederum erhöhte Scherkräfte auf die Gefäßwand ausüben. Die Endothelzellen sind an den entsprechenden Abschnitten anders geformt, um sich diesen Kräften anzupassen. Dies resultiert in einer höheren Permeabilität des Endothels, wodurch diese Abschnitte für entzündliche Prozesse prädisponiert sind (Gimbrone und García-Cardena, 2013).

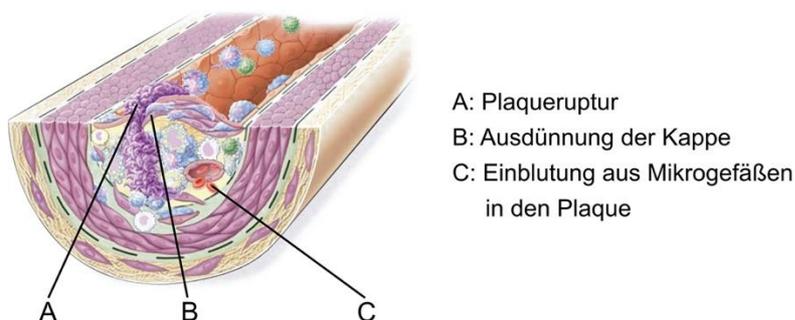


Abb. 5: Schematische Darstellung einer instabilen Plaque (nach Ross, 1999)

1.1.3 Kalzifizierte Läsion

1.1.3.1 Entstehung

In der Intima arteriosklerotisch entzündeter Gefäße können durch bisher nicht vollständig bekannte Prozesse Kalzifizierungen entstehen (Barrett et al., 2019).

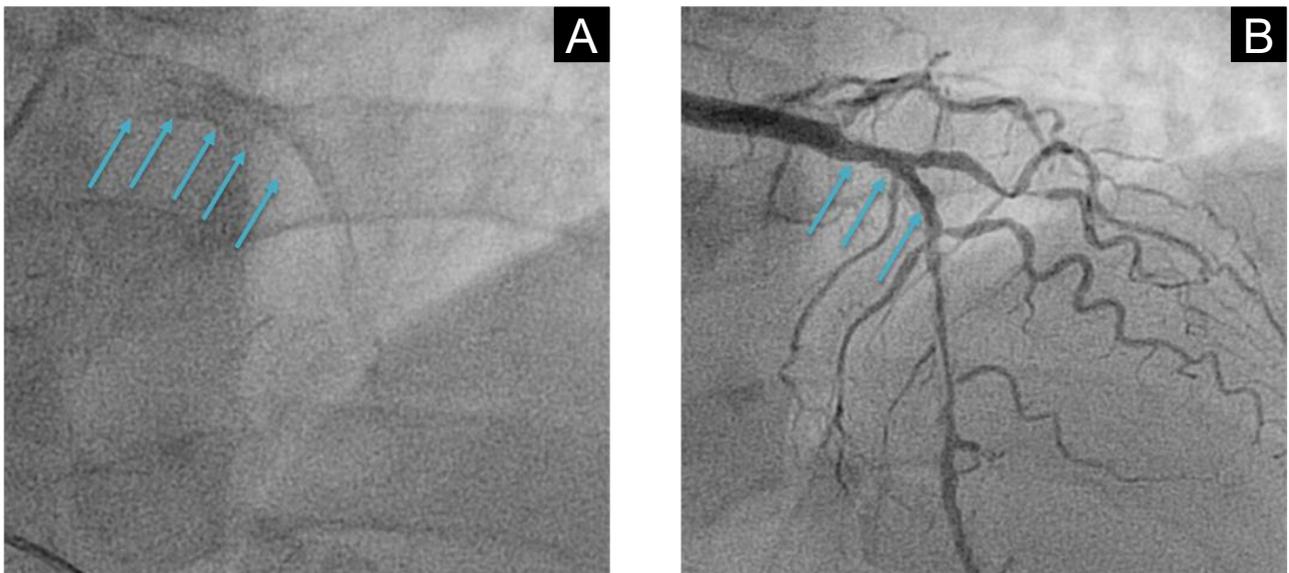


Abb. 6: Beispielhafte Darstellung einer kalzifizierten Läsion vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe

Vermutlich initiiert der Körper den Entstehungsprozess der enchondralen Ossifikation, da ähnliche Zellpopulationen an beiden Prozessen beteiligt sind. Insbesondere vaskuläre Vorläuferzellen glatter Muskulatur der Gefäßwand spielen hier eine große Rolle. In beanspruchter Umgebung, wie etwa innerhalb einer arteriosklerotischen Plaque, wandeln die vaskulären glatten Muskelzellen ihre Funktion und führen zu Mineralisationen (Hunt et al. 2002).

Studien haben gezeigt, dass das Langzeitüberleben nach perkutaner Intervention von kalzifizierten Läsionen im Vergleich zu nicht kalzifizierten Stenosen reduziert ist (Kassimis et al. 2019). Wird im Vorfeld der Koronarintervention eine erhöhte Kalzifikation des zu behandelnden Segmentes mithilfe einer MDCT (*multidetector computed tomography*)-

Messung festgestellt, ist die Wahrscheinlichkeit einer periprozeduralen Komplikation erhöht (Abazid et al. 2017). Die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Arterienverkalkung steigt mit zunehmendem Alter. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Duran et al. 2019).

1.1.3.2 Ätiologie

Die Entstehung von Atherosklerose und damit einhergehend auch das Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken wird durch folgende Faktoren begünstigt, beziehungsweise korreliert mit diesen: arterielle Hypertonie (Harrison et al., 2017), Hyperlipoproteinämie (Peng et al. 2017), Diabetes mellitus, Nikotinkonsum (Cannon 2008), männliches Geschlecht, fortschreitendes Lebensalter, familiäre Vorbelastung sowie andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. chronische Niereninsuffizienz oder obstruktives Schlafapnoesyndrom (Ross 1999).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Nicht-invasive Untersuchungsverfahren

1.2.1.1 Herz-Computertomographie (Herz-CT)

Die native Herz-Computertomographie sowie die kontrastmittelgestützte CT-Koronarangiographie (cCTA) dienen der nicht-invasiven Beurteilung von Stenosen und deren Kalzifizierungsgrad. Hierbei werden unterschiedliche quantitative Parameter, wie Stenosedurchmesser und Plaquelänge ermittelt und die Läsionen anhand dieser eingestuft (Rossi et al. 2014). Mithilfe der cCTA lässt sich die Größe des nekrotischen Kerns einer Plaque bestimmen. Diese Größe ist sehr stark mit der Stabilität der Plaque und somit dem von ihr ausgehenden Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis assoziiert (Obaid et al. 2013). Die Herz-Computertomographie erlaubt wegen ihres hohen negativen Vorhersagewertes den sicheren Ausschluss einer signifikanten Stenose. Andererseits werden Stenosen, un-

ter anderem aufgrund von ‚*Blooming*‘-Artefakten, tendenziell überschätzt und sind hinsichtlich ihres Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nicht zuverlässig beurteilbar (Douglas et al. 2015).

1.2.2 Invasive Untersuchungsverfahren

1.2.2.1 Linksherzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung dient dem Nachweis einer KHK oder eines akuten Koronarsyndroms. Unter einer PCI versteht man ein invasives Verfahren zur Behandlung stenosierter Koronargefäße. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt über das Einbringen einer Gefäßschleuse mittels Seldingertechnik in die Arteria radialis oder in die Arteria femoralis, welches im Folgenden erläutert wird.



Abb. 7: Exemplarische Darstellung einer perkutanen Gefäßschleuse; 6 F (mit freundlicher Genehmigung von Terumo Deutschland GmbH)

Nach Positionierung der Schleuse im Gefäß wird ein Führungsdraht in den Aortenbogen bis in den Sinus aortae vorgeschoben. Über diesen Führungsdraht werden spezielle Katheter vorgebracht und die Koronarostien intubiert. Unter Durchleuchtung kann der Untersucher Kontrastmittel injizieren und den koronaren Gefäßbaum darstellen. Stenosen oder

vollständige Okklusionen können ausgewertet werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass mittels der Angiographie lediglich ein zweidimensionales Bild erstellt werden kann. Dennoch ermöglicht die Angiografie Aussagen zur Morphologie, Größe und Länge detektierter Läsionen. Hierfür stehen zudem zusätzliche bildgebende Verfahren wie der intravaskuläre Ultraschall oder die optische Kohärenztomographie zur Verfügung.

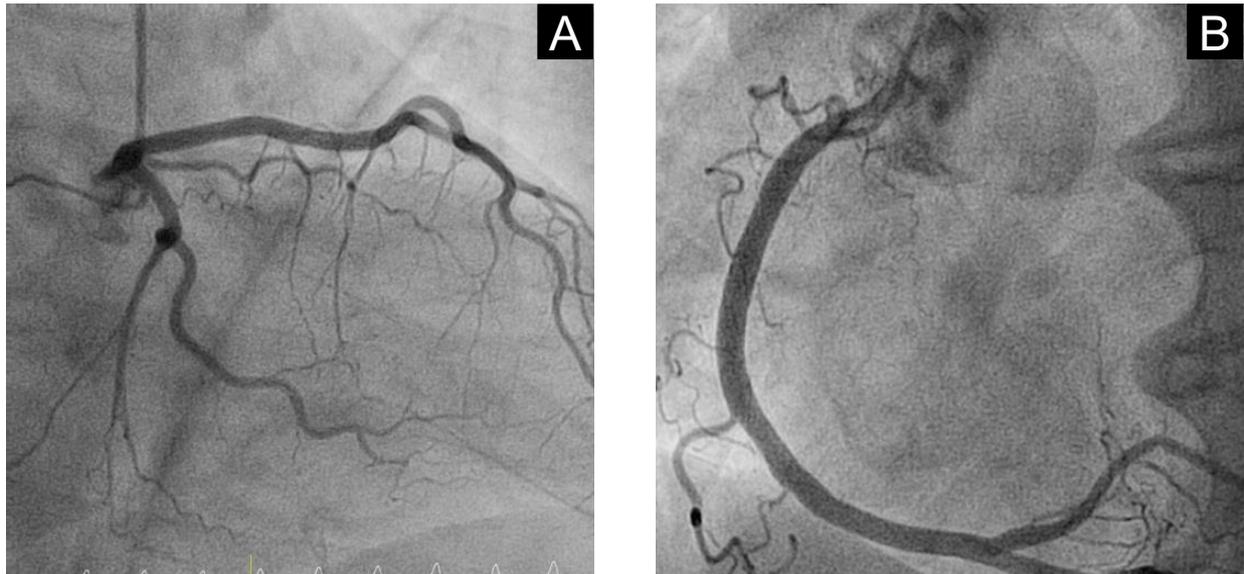


Abb. 8: Diagnostische Koronarangiographie ohne Hinweise auf eine KHK,
 A: Ramus interventricularis anterior = LAD (*engl.: left anterior descending*);
 B: rechte Koronararterie = RCA (*engl.: right coronary artery*)

1.2.2.2 Intravaskuläre Bildgebung

Die intravaskuläre Bildgebung dient präinterventionell einer detaillierten Evaluation der Läsion. Des Weiteren hilft sie bei der Auswahl einer angemessenen Stentlänge und eines angemessenen -durchmessers (Ino et al., 2016). Während der Intervention kann mittels dieser bildgebender Verfahren die optimale Stent-Position überprüft, sowie mögliche Komplikationen wie Dissektion oder Perforation frühzeitig erkannt werden (Choi et al. 2011; Chun et al. 2017; Soeda et al. 2015). Postinterventionell dient die intravaskuläre Bildgebung dem Ausschluss eines Stentversagens (Unterexpansion, Edge-Dissektion, Stentthrombose, etc.) (Goto et al. 2015). Folgende Unterschiede zwischen den beiden Verfahren sind zu beachten:

Während intravaskulärer Ultraschall (*engl.: intravascular ultrasound; IVUS*) mit einer Frequenz von 40 MHz arbeitet, verwendet die optische Kohärenztomographie (*engl.: optical coherence tomography; OCT*) Infrarotlicht (1,3 μm Wellenlänge). Da somit die Wellenlänge der OCT deutlich kürzer ist als der durchschnittliche Durchmesser eines Erythrozyten (8 μm) muss die Koronararterie mit einer transparenten Flüssigkeit, z.B. Kontrastmittel, geflutet werden, um Rückstreuung durch Erythrozyten zu verhindern und eine optimale Bildgebung zu gewährleisten. Dies macht es nahezu unmöglich eine aorto-ostiale Läsion mithilfe dieses Verfahrens darzustellen. Die OCT besitzt jedoch eine 10-fach höhere axiale Auflösung als IVUS. Deshalb kann häufig die Anzahl benötigter Angiographieaufnahmen und damit verbunden die verwendete Kontrastmittelgabe verringert werden (Gerbaud et al. 2016). Studien weisen darauf hin, dass die Messung des Lumen-Durchmessers mithilfe von OCT in den meisten Fällen genauer ist als eine Messung mit IVUS, die meist etwas zu groß ausfällt. (Kubo et al. 2013) IVUS überwiegt hingegen in der Weichteilpenetrationstiefe mit 5-6 mm (OCT : 1-2 mm). Insbesondere Thromben, Lipide und nekrotische Kerne dämpfen das OCT Signal erheblich ab (Tearney et al. 2012).

1.3 Therapie

1.3.1 Prävention und medikamentöse Therapie

Eine entscheidende präventive Maßnahme ist der vollständige Verzicht auf Nikotinkonsum (Ding et al. 2019). Weiterhin sollte Übergewicht vermieden und auf regelmäßige Bewegung geachtet werden (Bellafiore et al. 2019). Auch eine ausgewogene Ernährung, zum Beispiel angelehnt an die sogenannte Mittelmeerdiät ist hilfreich, um koronaren Herzkrankungen entgegenzuwirken (Tuso 2015). Das gelegentliche Glas Rotwein wirkt aufgrund der enthaltenen Polyphenole vermutlich ebenfalls protektiv auf das Herz (Snopek et al. 2018). Jedoch darf hier die schädliche Wirkung von Alkoholkonsum auf andere Organsysteme, insbesondere die Leber, nicht außer Acht gelassen werden.

Bezüglich der medikamentösen Therapie atherosklerotisch bedingter Erkrankungen ist der Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere im Zusammenhang mit einer PCI, ein großer Stellenwert zuzuschreiben. Sie dient der Vorbeugung von Stentthrombosen und somit der deutlichen Senkung des Mortalitätsrisikos (Mrdovic et al. 2013). Jedoch

führt die antithrombozytäre Therapie, insbesondere die duale Plättchenhemmung, die nach erfolgter PCI 6 Monate nach chronischem bzw. 12 Monate nach akutem Koronarsyndrom empfohlen wird, gleichzeitig zu einer erhöhten Blutungsneigung. Diese stellt wiederum einen Risikofaktor für eine klinisch schwere bis letale Blutung dar (Neumann et al. 2018).

Eine arterielle Hypertonie sollte so eingestellt werden, dass ein Ziel-Blutdruck von 140/90 mmHg erreicht wird. Hierfür werden vor allem *Angiotensin-Converting-Enzyme* (ACE)-Hemmer, β -Blocker und Diuretika verwendet (Jennings 2015).

Des Weiteren dienen Statine der medikamentösen Prävention bzw. der Behandlung von Atherosklerose, indem sie eine individuelle risikoadaptierte LDL Cholesterineinstellung bewirken (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators et al. 2012). Grundsätzlich ist es wichtig, an Diabetes mellitus erkrankte Patient*Innen leitliniengerecht einzustellen, auch um das kardiovaskuläre Risiko zu mindern (Schütt et al. 2019).

1.3.2 Perkutane Koronarintervention (PCI)

Hochgradige Stenosen der Koronararterien bedürfen einer Behandlung, damit das Myokard im Anschluss wieder mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird. Dabei wird zwischen einer operativen und einer interventionellen Revaskularisation unterschieden. Die Entscheidung beruht auf wesentlichen Merkmalen der Patient*Innen und der Komplexität der Koronarläsion. Sie werden durch den sogenannten Syntax Score wiedergespielt: Ab einem Syntax Score von 23 (intermediärer bis hoher Score) ist die Prognose nach operativer Revaskularisation günstiger und sollte der interventionellen Therapie vorgezogen werden (Neumann et al. 2018). Die Entscheidung hierfür sollte jedoch unbedingt im sogenannten Herz-Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, diskutiert und getroffen werden (Head et al. 2013).

Die gesamte Intervention läuft unter Röntgenkontrolle ab. Als Zugangsweg zu den Koronararterien wählt der Interventionist wenn möglich die Arteria radialis, da diese sehr oberflächlich verläuft und ihre Punktion ein verhältnismäßig geringes Blutungsrisiko mit sich bringt (Biancari et al., 2010; Louvard Y et al., 2004). Zunächst wird der Punktionsort mithilfe von 1-2 ml Lokalanästhetikum oder alternativ einem Lidocainpflaster betäubt. Anschließend wird die Arterie mit einer Nadel im flachen Winkel punktiert.

Über eine Schleuse und einen Führungskatheter (4-6 French) wird in das betroffene Gefäß ein sogenannter Koronardraht eingeführt. Über diesen können Ballonkatheter und Koronarstent vorgebracht werden. Durchmesser und Länge werden individuell so ausgewählt, dass die Stenose bestmöglich behandelt wird. Im Idealfall wird zunächst die fraktionale Flussreserve (FFR) bestimmt. Diese gibt Auskunft über die hämodynamische Relevanz der Läsion: Eine FFR unter 0,8 ist eine Behandlungsindikation, physiologisch ist eine FFR von 1 (konstanter Druck über den gesamten Verlauf des Gefäßes). Gemessen wird das Verhältnis zwischen dem mittleren distalen Koronararteriendruck im Verhältnis zu dem mittleren Aortendruck unter maximaler Hyperämie (Kern und Samady 2010).

Nach der FFR Messung beginnt die interventionelle Behandlung: Je nach Beschaffenheit und Lokalisation der Läsion gibt es unterschiedliche Methoden, um die Stenose zu weiten. Meist geschieht dies mittels Ballonangioplastie mit einem SC (*semi-compliant*) Ballon mit anschließender Stentimplantation.

Ist die Intervention beendet, gilt es die Schleuse möglichst bald zu entfernen. Des Weiteren wird ein Druckverband zur mechanischen Kompression der Punktionsstelle angelegt (Papadimos und Hofmann 2002).

1.3.2.1 Techniken

Um die Stenose zu lösen und damit den Blutfluss zum Herzen wiederherzustellen, gibt es unterschiedliche Techniken. Je nach Erfahrung des behandelnden Arztes sowie den individuellen Gegebenheiten der Patient*Innen wird entschieden, welche Art der Intervention sich anbietet.

1.3.2.1.1 Rotablation

Die Rotablation ist eine Methode zur Behandlung stark verkalkter Läsionen. Mithilfe eines Führungsdrahtes wird ein elliptisch geformter Bohrer mit Diamant-besetzter Spitze, welcher mit hoher Geschwindigkeit (140.000 bis 180.000 rpm) um die eigene Achse rotiert, über die Läsion gebracht (Barbato et al. 2015). Der Bohrer trägt selektiv hartes Material, wie die Kalkablagerungen, ab ohne dabei die weichere Gefäßwand, welche aufgrund ihrer Elastizität dem Bohrer ausweichen kann, zu verletzen. Zurück bleibt eine vergleichsweise

weiche Oberfläche (Tomey et al. 2014). Die abgetragenen Partikel sind durchschnittlich 5 μm groß und haben somit einen kleineren Durchmesser als ein Erythrozyt. Sie werden durch das körpereigene retikuloendotheliale System abgebaut (Tomey et al. 2014). Am effektivsten hat sich der Gebrauch eines Bohrers mit 0,5 bis 0,6-facher Größe im Verhältnis zum Lumendiameter, sowie eine eher niedrige Geschwindigkeit von 150.000 rpm erwiesen (Serruys 2017).

Um zu verhindern, dass der Bohrer sich in der Arterienwand festhakt, ist es wichtig die richtige Größe zu wählen und darauf zu achten, dass er ständig rotiert. Weitere häufige Komplikationen sind, wie bei allen perkutanen Interventionen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod, notwendige Bypass Operation, sowie interventionelle Komplikationen (Dissektion, Perforation, slow-flow/no-reflow Phänomen) (Sakakura et al. 2017).

Auch die Wärmeentwicklung durch Reibung während der Prozedur erhöht das Risiko für einen Myokardinfarkt.

In Europa wird die Rotablation nur in 0,8 % bis 3,1 % aller perkutanen Interventionen verwendet, wohingegen die Zahl in den USA bei 10 % liegt (Tomey et al. 2014).

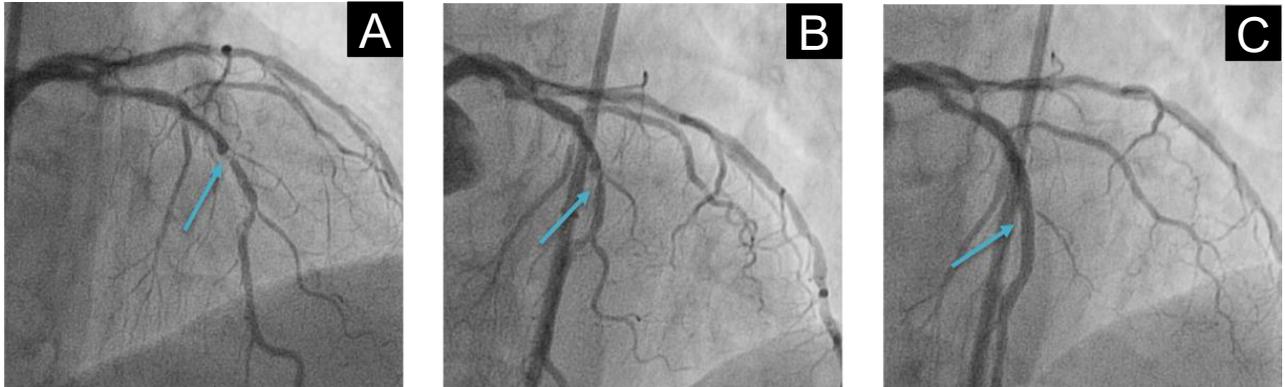


Abb. 9: Koronarangiographie einer verkalkten Läsion (s. Pfeil) der LAD vor (A), während (B) und nach (C) der Rotablation

1.3.2.1.2 Hochdruckdilatation

Nach klassischer Ballonangioplastie mit anschließendem Stenteinsatz zeigen sich 20 bis 30 % aller Stents – sowohl DES (*drug eluting stent*) (Javaid et al. 2006), als auch BMS (*bare metal stent*) (Johansson et al. 2002) – im IVUS als unterexpandiert. Dafür gibt es zahlreiche Ursachen: Die falsche Wahl an Stentgröße und Druck sowie die Compliance von Ballon und Plaque können zu suboptimaler Stentimplantation führen. Wird hingegen ein zu kleiner Ballon gewählt, um den Stent zu implantieren, kann sich die Prozedur ebenfalls als problematisch darstellen.

Eine Möglichkeit dem entgegenzuwirken ist die Nachdilatation mit einem NC (*non-compliant*) Ballon. Im Vergleich zu SC-Ballons eignen sich NC-Ballons besser, da sie zum einen mit 50 % höheren Drücken verwendet werden können und zum anderen eine lineare Druck-Volumen-Beziehung aufweisen (Abele 1980). Somit wird gewährleistet, dass sich der Stent durch die fokale Wirkung gleichmäßig und vollständig öffnet.

Bei schwer kalzifizierten Läsionen reicht zum Teil auch ein NC-Ballon nicht aus. In diesem Fall kommen *Super-high-pressure* NC-Ballons, wie der OPN NC-Ballon (OPN NC®; SIS Medical AG, Winterthur, Schweiz) zum Einsatz, welche einen Druck von bis zu 40 atm erreichen können (Secco et al. 2016).

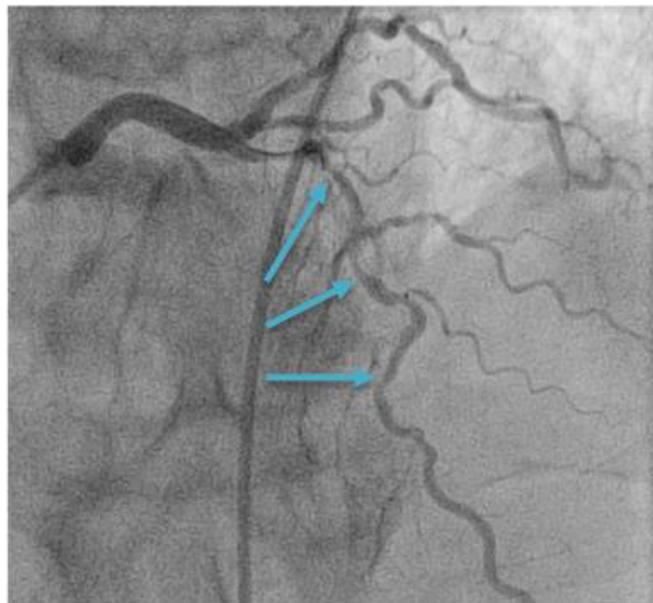


Abb. 10: Kalzifizierte Läsion der LAD mit serieller hochgradiger Stenosierung (s. Pfeile)

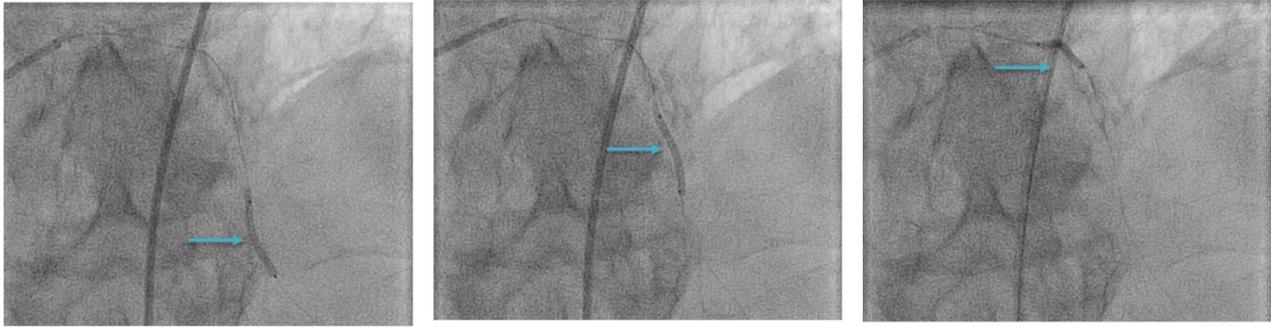


Abb. 11: Serielle Hochdruckdilatation der LAD mit einem NC-Ballon mit 20 atm



Abb. 12: LAD nach erfolgreicher PCI

1.3.2.1.3 Intravaskuläre Lithotripsie

Die intravaskuläre Lithotripsie (IVL) ist ein neues Verfahren in der interventionellen Kardiologie. Sie verspricht durch die Aussendung von Stoßwellen eine Präparation der stark verkalkten Koronarläsionen bei niedrigem Insufflationsdruck (max. 4-6 Atmosphären). Die zugrunde liegende Technologie beruht auf Schalldruckwellen, die mittels eines in den Ballon integrierten Emitters elektrohydraulisch generiert und intravasal in Form von Impulsen mit einer Frequenz von 1 Hz ausgesendet werden (Chaussy et al. 1980). Dabei durchtreten die Stoßwellen das weiche Endothel, welches aufgrund seines Aufbaus mitschwingen

kann und somit nicht beschädigt wird, und treffen auf starre Kalziumkristalle. Hierdurch kommt es zu einer Fragmentierung der Kalkplaques, wodurch die anschließende Sten-timplantation erleichtert wird. Die Kalkfragmente bleiben zunächst in der Arterienwand, werden jedoch durch den mit verhältnismäßig geringem Druck öffnenden Ballon seitlich verdrängt (Adamek et al. 1996). Die Anwendung ist vergleichbar mit der seit 1983 angewendeten extrakorporalen Stoßwellentherapie zur Nierensteinbehandlung bei Kalziumoxalatsteinen (Chaussy et al. 1980).

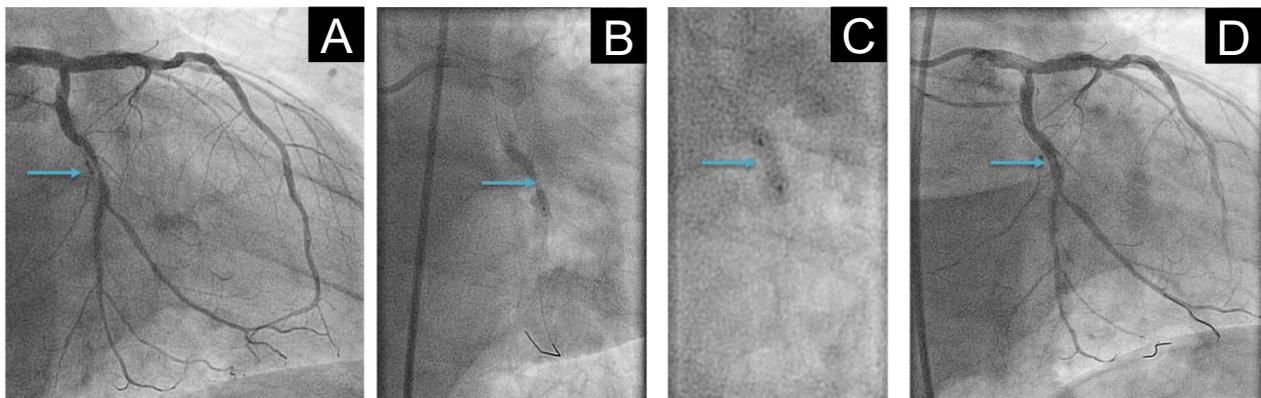


Abb. 13: Läsion vor Intervention (A). Nachdem ein Hochdruckballon nicht expandiert werden konnte (B), wurde ein Shockwave Ballon verwendet (C). Ergebnis nach Intervention (D).

Aktuell gibt es einen Anbieter für diese neue Technologie. Die Firma Shockwave Medical Inc. (Santa Clara, Kalifornien, USA) vertreibt seit 2016 den CE zertifizierten Shockwave Ballon C². Effektivität und Sicherheit der neuen Technologie wurden zunächst in der Anwendung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit getestet: Die *Disrupt PAD* Studie ist eine multizentrische, single-arm Studie, welche die intravasale Anwendung von Stoßwellen bei 60 Patient*Innen mit peripheren arteriellen kalzifizierten Stenosen untersucht hat (Brinton et al. 2016).

In der *Disrupt CAD I* Studie wurde die Technologie dann erstmals bei 60 Patient*Innen zur Behandlung von kalzifizierten Koronarstenosen angewendet (Brinton et al. 2019). Das Konzept der intravaskulären Lithotripsie wurde bisher nur bei *de novo* Läsionen und ausgewählten Patient*Innen getestet.

Die vorliegende Arbeit enthält Daten aus einem prospektiven Beobachtungsregister der intrakoronaren Lithotripsie in einer Bevölkerung mit rein kalzifizierten koronaren Läsionen. Daten hinsichtlich des Outcomes, der Effektivität sowie Sicherheit aus einer randomisiert-kontrollierten klinischen Studie liegen nicht vor.

1.3.2.2 Stents

Nach der perkutanen Koronarintervention wird häufig ein Stent eingesetzt, um den behandelten Abschnitt langfristig offen zu halten und somit die Restenoserate zu verringern. Der Stent der ersten Generation ist ein röhrenförmiges metallenes Netz, welches mithilfe eines Ballons positioniert wird. Er wird heute als *bare metal stent* (BMS) bezeichnet und ist weiterhin teilweise im Gebrauch (Puel et al. 1988). Da es trotz BMS Implantation nach wie vor zu Restenosen kam, entwickelte man *drug eluting stents* (DES), also Medikament-freisetzende Stents. Diese bestehen aus einem Metallgerüst, welches mit einem Polymer beschichtet ist. Dieses Polymer gibt lokal ein antiproliferatives Medikament, wie zum Beispiel Everolimus, Zotarolimus oder Paclitaxel ab, welches die Bildung einer Neointima limitieren soll (Meredith et al. 2012; Vaina et al. 2005). Da es jedoch auch bei diesen Stents aufgrund der Polymerbeschichtung zu Komplikationen, wie Stentthrombosen kommen kann wurden Stents mit biologisch abbaubarem Polymer, ganz ohne Polymer, sowie vollständig biologisch abbaubare Stents entwickelt (Campos et al. 2013; Ormiston et al. 2010). Trotz dieser Innovationen kommen die DES am häufigsten zum Einsatz.

1.3.2.3 Komplikationen

Die Komplikationen der perkutanen Koronarintervention lassen sich zum einen in kardial und nicht kardial und zum anderen in periprozedural und postprozedural einteilen. Kardiale periprozedurale Komplikationen sind Perforation oder Dissektion des Gefäßes, Materialversagen, sowie *slow-flow* oder *no-reflow* Phänomene, also ein Ausbleiben der Zirkulation trotz Wiedereröffnung des entsprechenden Gefäßes. Postprozedural ist auf die Bildung von Stentthrombosen zu achten. Diese führen häufig dazu, dass eine Revaskularisation der Zielläsion (*target lesion revascularisation*) nötig ist. Im ungünstigsten Fall

kann die Intervention langfristig auch zu einem Herzversagen oder dem Versterben der Patient*Innen führen.

Weiterhin können periprozedural auch nicht kardiale Komplikationen auftreten. Am häufigsten sind das akute Nierenversagen (AKI) und die Blutung zu beobachten (Harolds 2018).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das neue Verfahren der intravaskulären Lithotripsie an Herzgefäßen mit der bewährten Methode der Hochdruckdilatation als Therapieoption kalzifizierter Koronarläsionen hinsichtlich des Prozedurerfolges und der Sicherheit zu vergleichen.

2. Material und Methoden

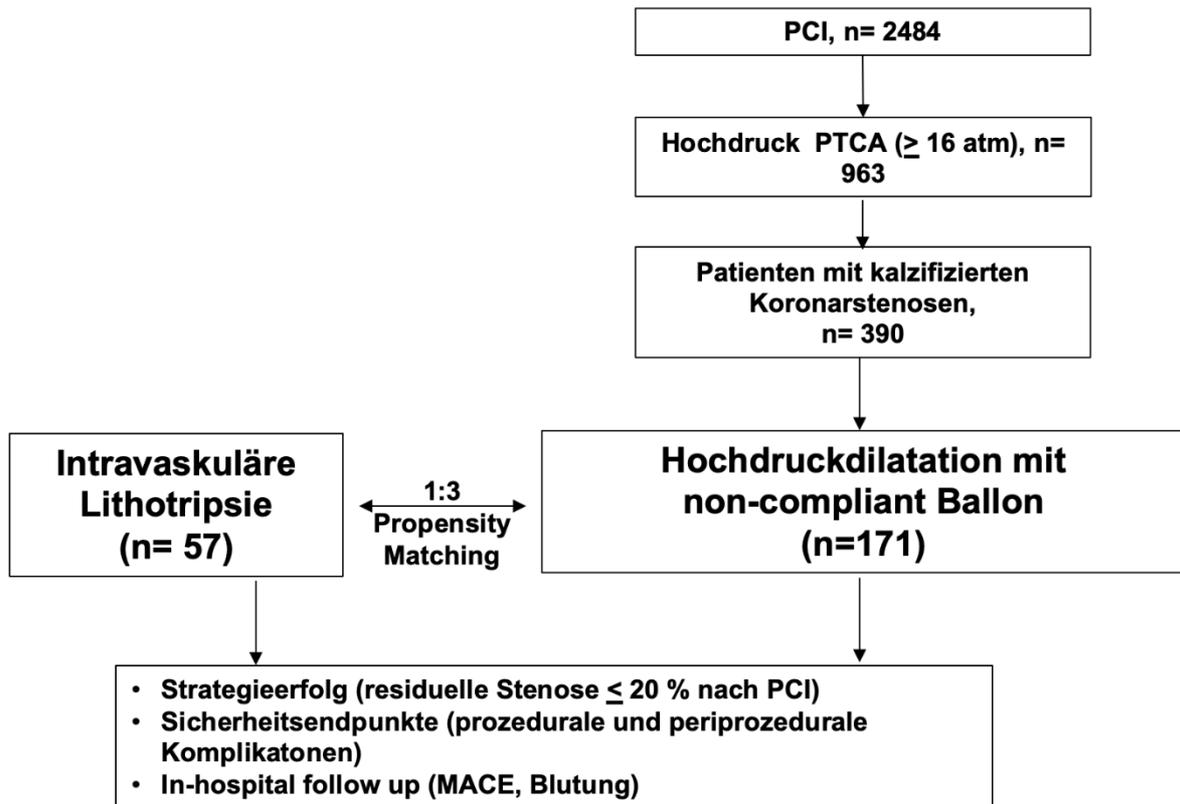
2.1 Patient*Innenkollektiv

Um das neue Verfahren der intravaskulären Lithotripsie mit dem Standardverfahren der Hochdruckdilataion zu vergleichen wurden 2 Patient*Innenkohorten gebildet.

Gruppe A umfasst jene Patient*Innen mit verkalkten Koronarläsionen, die von April 2018 bis März 2019 mittels IVL behandelt worden sind.

Gruppe B besteht aus einem historischen Kollektiv von Patient*Innen mit verkalkten Koronarläsionen, die im Jahr 2017 mittels Hochdruckdilataion behandelt wurden.

Zur Identifizierung der Patient*Innen aus Kohorte B wurden sämtliche Patient*Innen (n=2484), bei denen im Jahr 2017 eine Koronarintervention am Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt wurde, auf eine Hochdruckdilataion gescreent. Dabei wurden alle Herzkatheter-Protokolle gesichtet und jene Patient*Innen, die mit einem NC-Ballon und einem Mindestdruck von ≥ 16 atm ausschließlich der Nachdilataionen behandelt wurden, herausgefiltert (n=963). In einem nächsten Schritt wurden die Aufnahmen der Koronarangiogramme hinsichtlich moderater und schwerer Verkalkung untersucht und alle Patient*Innen ausgewählt, bei denen die Hochdruckdilataion als Therapie einer primär verkalkten Stenose durchgeführt wurde (n=390). Als moderat verkalkt gelten jene Läsionen, die allein während des Herzzyklus zu erkennen waren. Schwere Verkalkung ist definiert als röntgensichtbar ohne Herzbewegung. Von der Studie ausgeschlossen wurden Bypass Interventionen, sowie Patient*Innen, die während der Intervention reanimiert werden mussten.



1. **Abb. 14:** Studiendesign (modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

Im Folgenden werden die zwei Patient*innengruppen wie folgt benannt:

Gruppe A: Patient*Innengruppe mit der IVL-Behandlung

Gruppe B: Patient*Innengruppe mit der Hochdruckdilatation mittels NC-Ballons

2.2 Datenerhebung

Basis der vorliegenden Dissertation ist die Auswertung von Koronarstenosen mittels quantitativer Koronaranalyse (QCA) des Bild- und Informationsmanagementsystems *IntelliSpace Cardiovascular* (Version 3.2).

Hierfür wurden die Zielläsionen vor der Intervention, nach Hochdruckdilatation sowie nach Abschluss der PCI mithilfe des Programms ausgemessen und bewertet: eine residuale In-Stentstenose von 20 % oder kleiner ist als erfolgreiche Intervention definiert.

Des Weiteren wurden mithilfe des Programmes ORBIS SP (Version 08.04.34) aus der jeweiligen klinischen Akte folgende Daten ermittelt:

Demografische und klinische Parameter:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Komorbiditäten
4. Vorangegangene Interventionen am Herzen
5. Serumkreatinin
6. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pulmonal arterieller Druck und Herzklappenerkrankungen aus transthorakaler und/oder transösophagealer 2D-/3D-Echokardiographie
7. Klinische Beschwerden, die zur ärztlichen Vorstellung geführt haben:
Angina pectoris (gemäß CCS-Klassifikation), Dyspnoe (gemäß NYHA-Klassifikation), Schwindel, Synkope

Im Vorfeld der Intervention wurden ein Ruhe-EKG durchgeführt, sowie eine Anamnese erhoben.

Periprozedural wurden folgende interventionelle Parameter erfasst:

1. Schweregrad der Verkalkung (moderat vs. schwer)
2. Ort der Läsion (Hauptstamm, LAD, RCX, RCA bzw. proximal, medial, distal)
3. Durchmesser der Koronarverengung in Prozent (ermittelt mittels QCA)
4. Durchmesser des eingesetzten Koronarballons bei Vor- bzw. Nachdilatation
5. Durchmesser des eingesetzten IVL- bzw. Hochdruck-Ballons
6. Anzahl der applizierten Impulse (in Gruppe A)
7. Durchmesser der Koronarverengung nach IVL Therapie
8. Residuelle Koronarverengung nach Stentimplantation
9. Auftreten von periprozeduralen Komplikationen: Dissektionen, Perforationen, Materialdefekte, *no-flow* bzw. *slow-flow* Phänomene, Gefäßabbrüche

Ab dem zweiten postprozeduralen Tag wurden täglich bis zur Entlassung der Patient*Innen klinische Visiten, 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramme und einmalig eine transthorax-

kale Echokardiographie durchgeführt. Klinische Beschwerdefreiheit der Patient*Innen sowie ein unauffälliges EKG wurden als Ausschluss eines postprozeduralen Myokardinfarkts gedeutet.

Demographische, klinische und interventionelle Parameter wurden digital erfasst und in einer elektronischen Datenbank in pseudonymisierter Form dokumentiert.

2.3 Ablauf der Intervention

2.3.1 Die perkutane Koronarintervention (PCI)

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard für den Nachweis und die Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung. Eine KHK ist durch das Vorhandensein vom Lumen einengenden Plaques definiert. Sie ist mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert. Für die Durchführung einer Koronarangiographie ist ein arterieller Zugang erforderlich. In der Regel werden hierfür die Arteria radialis rechts oder die Arteria femoralis rechts punktiert und mittels Seldinger-Technik eine Schleuse vorgebracht. Über die Schleuse werden spezielle Katheter bis zu den Ostien der Koronarien geführt. Zur Beurteilung der Herzkranzgefäße werden diese mit röntgendichtem Kontrastmittel befüllt und im Röntgenstrahlengang dargestellt. Bei relevanten Koronarstenosen werden folgende therapeutische Verfahren angewendet: perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Anwendung von medikamenten-freisetzenden Ballons (*Drug-Eluting Ballons*) und Implantation von Medikament-freisetzenden Stents (*Drug-Eluting Stents*).

2.3.2 Koronare intravaskuläre Lithotripsie (IVL)

Für die intravaskuläre Lithotripsie (IVL) verwendeten wir das ballonbasierte Koronar-lithotripsiesystem Shockwave C2 (Shockwave Medical Inc., Kalifornien, USA). Die Shockwave-Ballonvorrichtung wurde gemäß der Gebrauchsanweisung (*Instruction for use*; IFU) vorbereitet und in der Zielläsion positioniert. Es wurde ein Größenverhältnis von 1:1 zwischen dem Shockwave-Ballon und dem geplante Stentdurchmesser gewählt. Für den

Fall, dass der Ballon nicht in Gruppe A abgegeben werden konnte, wurde eine Vordilatation mit einem *semi-compliant* (SC) Ballon durchgeführt. Das distale Ende des Ballonkatheters war über ein Kabel mit dem Stoßwellengenerator verbunden. Der Ballonkatheter wurde dann mit 4 atm inflatiert, in der Folge wurden jeweils bis zu 10 Impulse abgegeben. Der Ballon wurde anschließend mit 6 atm inflatiert und dann deflatiert, um den Blutfluss wiederherzustellen.

2.4 Endpunkte der Studie

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Effektivität und der Sicherheit der IVL im Vergleich zur Hochdruckballondilatation. Interventionserfolg wurde definiert als erfolgreiche Stentabgabe und -expansion mit Erreichen einer Stenose der Zielläsion im Stent von <20 % in Gegenwart eines TIMI-Flusses (Thrombolyse im Myokardinfarkt) von III, ohne Stentversagen. Die TIMI-Klassifizierung dient der Einschätzung der Koronarperfusion des entsprechenden Abschnittes: TIMI 0 bezeichnet einen kompletten Verschluss ohne Darstellung des distalen Gefäßabschnittes, TIMI I ein nicht vollständiges Anfärben des Abschnittes, TIMI II eine verzögerte Perfusion und TIMI III einen regulären Ein- und Abstrom im betroffenen Gefäß. Als ein sicheres Endergebnis gilt das Fehlen verfahrensbedingter Komplikationen, definiert als koronare Dissektion, *slow* oder *no reflow*, neue koronare Thrombusbildung während der PCI, abruptem Schließen von Gefäßen und Materialversagen (Unfähigkeit, den Ballon zu platzieren, Fehlfunktion oder Platzen) und MACE (*major adverse cardiac event*) im Krankenhaus. Sekundäre Endpunkte umfassen Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI), Stentthrombose und Zielgefäßrevaskularisation (TVR) während des Aufenthaltes.

2.5 Statistische Auswertung

Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu berücksichtigen und sie vergleichbarer zu machen, wurde eine *Propensity Score* (PS) *Matching* Analyse mit Hilfe der statistischen Programmiersprache *Studio R* (Version 3.6.0) durchgeführt. Dabei wurde zunächst jeder Person ein mithilfe eines logistischen Regressionsmodells geschätzter Score zuge-

teilt, bei dem die zugeteilte therapeutische Intervention, also IVL oder Hochdruckballondilatation als abhängige und die bei Therapiebeginn bestehenden Patient*Innenmerkmale als unabhängige Variablen gewertet wurden. In einem zweiten Schritt wurde je einer Person der Patient*Innen-Kohorte A, eine Person der Kohorte B mit annähernd gleichem PS zugeordnet. Jene Patient*Innen, die keinem Partner zugeordnet werden konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1 Studiendesign und Basischarakteristika der Patient*Innen

Diese Studie umfasst insgesamt 228 Patient*Innen, die im Jahr 2017 mittels Hochdruckdilatation und in den Jahren 2018/2019 mit intravaskulärer Lithotripsie an den Koronarterien in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden.

Die Gruppe A besteht aus 57 Patient*Innen, welche von April 2018 bis März 2019 mittels IVL behandelt wurden.

Für Gruppe B wurden die Daten der insgesamt 171 Patient*Innen analysiert, welche im Jahr 2017 einer PCI mit Hochdruckdilatation unterzogen wurden.

Die demographischen und klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt waren 42 (73,7 %) der Patient*Innen in Gruppe A männlichen Geschlechts, das Durchschnittsalter betrug 75,9 ($\pm 9,9$) Jahre. In Gruppe B (n=171) war das Durchschnittsalter 74,7 ($\pm 11,9$) Jahre mit 129 (75,4 %) männlichen Patienten.

Auch in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wiesen beide Gruppen nach dem *Matching* keine signifikanten Unterschiede mehr auf: 91,2 % der Gruppe A (n=52) und 87,1 % der Gruppe B (n=149) litten an Bluthochdruck. 52,6 % aus Gruppe A (n=30) und 40,4 % aus Gruppe B (n=69) hatten zuvor schon einmal einen Myokardinfarkt und jeweils 54,4 % (Gruppe A, n=31) bzw. 52,1 % (Gruppe B, n=89) wurden bereits zu einem vorherigen Zeitpunkt mittels PCI behandelt.

Tab. 1: Baseline-Charakteristika

	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert
Patient*innenanzahl (n)	57	171	-
Männlich (n, %)	42 (73,7)	129 (75,4)	0,79
Alter (Mittelwert±SD)	75,9 (±9,9)	74,7 (±11,9)	0,48
Komorbiditäten/Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Hypertonie (n, %)	52 (91,2)	149 (87,1)	0,41
Hypercholesterinämie (n, %)	37 (64,9)	95 (55,6)	0,21
Nikotinkonsum (n, %)	18 (31,6)	55 (32,2)	0,93
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen (n, %)	4 (7,2)	14 (8,2)	0,89
Diabetes mellitus (n, %)	20 (35,1)	62 (36,3)	0,87
Adipositas (n, %)	15 (26,3)	44 (25,7)	0,93
Vorausgegangener MI (n, %)	30 (52,6)	69 (40,4)	0,10
Vorausgegangener CABG (n, %)	7 (12,3)	16 (9,4)	0,52
Vorausgegangene PCI (n, %)	31 (54,4)	89 (52,1)	0,76
Vorhofflimmern (n, %)	20 (35,1)	64 (37,4)	0,75
LVEF (Mittelwert±SD, %)	51,24 (±13,58)	52,04 (±13,6)	0,70
Schlaganfall (n, %)	13 (22,9)	23 (13,5)	0,09
Chronische Nierenerkrankung (n, %)	20 (35,1)	51 (29,8)	0,45
Kreatinin (Mittelwert±SD, mg/dl)	1,27 (±0,82)	1,61 (±1,4)	0,11
pAVK (n, %)	16 (28,1)	35 (20,5)	0,23
COPD (n, %)	10 (17,5)	18 (10,5)	0,16
Klinische Vorstellung			
Akutes Koronarsyndrom (n, %)	16 (28,1)	61 (35,7)	0,29

Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung (modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

3.2 Läsionscharakteristika

Mit jeweils 45,6 % in beiden Gruppen (Gruppe A n=26; Gruppe B n=78) war der überwiegende Anteil der Läsionen in der LAD lokalisiert. Der RCX wies die geringste Läsionsrate mit jeweils 5,3 % (Gruppe A, n=3) und 11,7 % (Gruppe B, n=20) auf.

In Gruppe A lag die Läsion in 49,1 % der Fälle proximal (n=28), in 35,1 % medial (n=20) und in 15,8 % distal (n=9). Bei Gruppe B lagen 47,9 % proximal (n=82), 36,8 % medial (n=63) und 15,2 % distal (n=26).

Die behandelte Läsion war bei Gruppe A zu 17,5 % (n=10) moderat und zu 82,5 % (n=47) massiv verkalkt. 59,7 % (n=34) der Läsionen waren exzentrisch und 40,3 % (n=23) konzentrisch aufgebaut. Die Gruppe B wies 19,3 % (n=33) moderat verkalkte und 80,7 % (n=138) massiv verkalkte Läsionen auf. Die Läsionen waren zu 24 % (n=101) exzentrisch und zu 76 % (n=70) konzentrisch.

Tab. 2 : Prozedur- und Läsionscharakteristika

	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert
Anzahl behandelter Läsionen (n)			
Hauptstamm (n, %)	9 (15,8)	29 (16,7)	0,83
LAD (n, %)	26 (45,6)	78 (45,6)	0,99
RCX (n, %)	3 (5,3)	20 (11,7)	0,16
RCA (n, %)	19 (33,3)	45 (26,3)	0,3
Ort der Läsion			
Proximal (n, %)	28 (49,1)	82 (47,9)	0,88
Medial (n, %)	20 (35,1)	63 (36,8)	0,81
Distal (n, %)	9 (15,8)	26 (15,2)	0,92
Läsionscharakteristika			
Länge (mm, Mittelwert±SD)	10,08 (±9,45)	10,23 (±10,13)	0,88
Kalzifizierung			
moderat (n, %)	10 (17,5)	33 (19,3)	0,76
massiv (n, %)	47 (82,5)	138 (80,7)	0,77
Beurteilung der Läsion			
exzentrisch (n, %)	34 (59,7)	101 (24)	0,93
konzentrisch (n, %)	23 (40,3)	70 (76)	0,93
Prozedurale Charakteristika			
Gefäßzugang			
Arteria femoralis (n, %)	38 (66,7)	101 (59,1)	0,30
Arteria radialis (n, %)	19 (33,3)	70 (40,9)	0,31

Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung
(modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

3.3 Interventionscharakteristika

3.3.1 Intravaskuläre Lithotripsie

In Gruppe A wurden durchschnittlich 66 ± 27 Impulse mit einem Ballon appliziert, welcher einen durchschnittlichen Durchmesser von $3,38 \pm 0,37$ mm aufwies. In 33,3 % (n=19) der Fälle musste die Läsion anschließend mit einem Hochdruckballon nachdilatiert werden. Der zur Nachdilatation verwendete Hochdruckballon hatte einen mittleren Durchmesser von $3,25 \pm 1,02$ mm und einen mittleren Druck von $29,2 \pm 7,8$ atm.

In ebenfalls 33,3 % (n=19) wurde die Läsion nach Stentimplantation dilatiert. Hier wies der Ballon einen mittleren Durchmesser von $3,8 \pm 1,1$ mm auf und wurde mit einem Druck von $17,3 \pm 5,6$ atm geöffnet.

Tab. 3 : Intravaskuläre Lithotripsie und Interventionscharakteristika

	Gruppe A (n = 57)
Anzahl der applizierten Impulse (n, Mittelwert \pm SD)	66 (± 27)
Durchmesser des Lithotripsieballons (mm, Mittelwert \pm SD)	3,38 ($\pm 0,37$)
Post IVL Hochdruckdilataion (n, %)	19 (33,33)
Durchmesser des Post-Dilatation Ballons (mm, Mittelwert \pm SD)	3,25 ($\pm 1,02$)
Mittlerer Druck (atm \pm SD)	29,2 ($\pm 7,8$)
Post-Stent Dilataion (n, %)	19 (33,3)
Durchmesser des Post-Stent Dilataion Ballons (mm, Mittelwert \pm SD)	3,8 ($\pm 1,1$)
Mittlerer Druck (atm, Mittelwert \pm SD)	17,3 ($\pm 5,6$)

(modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

3.3.2 Hochdruckdilataion

In Gruppe B wurden Hochdruckballons mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $3,0 (\pm 1,0)$ mm verwendet. Der mittlere Inflationsdruck betrug $20,1 (\pm 4,0)$ atm. Nach Stentimplantation wurde in 45 % (n=77) der Fälle nachdilatiert. Hierfür wurde ein Ballon mit einem mittleren Durchmesser von $3,5 (\pm 1,8)$ mm und einem mittleren Druck von $16,63 (\pm 2,95)$ atm inflatiert.

Tab. 4 : Hochdruckdilatation und Interventionscharakteristika

	Gruppe B (n = 171)
Durchmesser des Hochdruckballons (mm, Mittelwert \pm SD)	3,0 (\pm 1,0)
Mittlerer Druck (atm, Mittelwert \pm SD)	20,1 (\pm 4,0)
Post-Stent Dilatation (n, %)	77 (45,0)
Durchmesser des Post-Stent Dilatation Ballons (mm, Mittelwert \pm SD)	3,5 (\pm 1,8)
Mittlerer Druck (atm, Mittelwert \pm SD)	16,63 (\pm 2,95)

(modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

3.4 Quantitative Koronaranalyse (QCA)

In Gruppe A betrug der RVD durchschnittlich $3,6\pm 0,5$ mm. Vor der Prozedur maß der minimale Lumendurchmesser (MLD) im Durchschnitt $1,08\pm 0,51$ mm und es ergab sich eine Stenose von $70,1\pm 13,5$ %. Nach Lithotripsie-Behandlung betrug der durchschnittliche MLD $1,9\pm 0,63$ mm. Daraus ergab sich ein akuter Lumenzugewinn von $0,93\pm 0,7$ mm und eine verbleibende Stenose von $45,3\pm 18,1$ %. Nach vollendeter PCI betrug der durchschnittliche MLD $2,91\pm 0,56$ mm. Folglich betrug der akute Lumenzugewinn $1,86\pm 0,61$ mm und die verbleibende Stenose $17,6\pm 13,7$ %.

Der RVD in Gruppe B betrug durchschnittlich $3,3\pm 0,6$ mm. Mit einem MLD von $0,97\pm 0,43$ mm ergab sich eine durchschnittliche Stenose von $71,02\pm 11,81$ %. Nach Inflation eines Hochdruckballons erweiterte sich der durchschnittliche MLD auf $1,58\pm 0,48$ mm. Dies ergab einen akuten Lumenzugewinn von $0,6\pm 0,47$ mm und eine verbleibende Stenose von $52,49\pm 13,72$ %. Nach Abschluss der Intervention ergab sich ein MLD von $2,6\pm 0,47$ mm und ein akuter Zugewinn von $1,62\pm 0,5$ mm. Durchschnittlich verblieb eine Stenose von $20,98\pm 11,78$ %.

Tab. 5 : Quantitative Koronaranalyse, Gruppe A und B

	Gruppe A			Gruppe B		
	Base-line	Post IVL	Post PCI	Baseline	Post Hochdruck	Post PCI
RVD (mm, Mittelwert±SD)	3,6±0,5			3,3±0,6		
MLD (mm, Mittelwert±SD)	1,08±0,51	1,9±0,63	2,91±0,56	0,97±0,43	1,58±0,48	2,6±0,47
Akuter Lumenzugewinn (mm, Mittelwert±SD)	-	0,93±0,7	1,86±0,61	-	0,6±0,47	1,62±0,5
DS (% , Mittelwert±SD)	70,1±13,5	45,13±18,1	17,6±13,7	71,02±11,81	52,49±13,72	20,98±11,78
RVD: Referenzgefäßdurchmesser, MLD: minimaler Lumen Durchmesser, DS: Durchmesser der Stenose. Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung						

(modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

3.5 Primäre Endpunkte

Als Prozedurerfolg wurde die erfolgreiche Stent-Implantation mit einer verbleibenden Stenose von <20 % an der Zielläsion, sowie einem TIMI flow Grad III und keinem Stentversagen definiert. Dieses Ziel wurde in Gruppe A zu 82,46 % (n=47) und in Gruppe B zu 61,4 % (n=105) erreicht. Diese Werte unterscheiden sich signifikant mit einem P-Wert von 0,0035 (siehe Abb. 2 und Tab. 6).

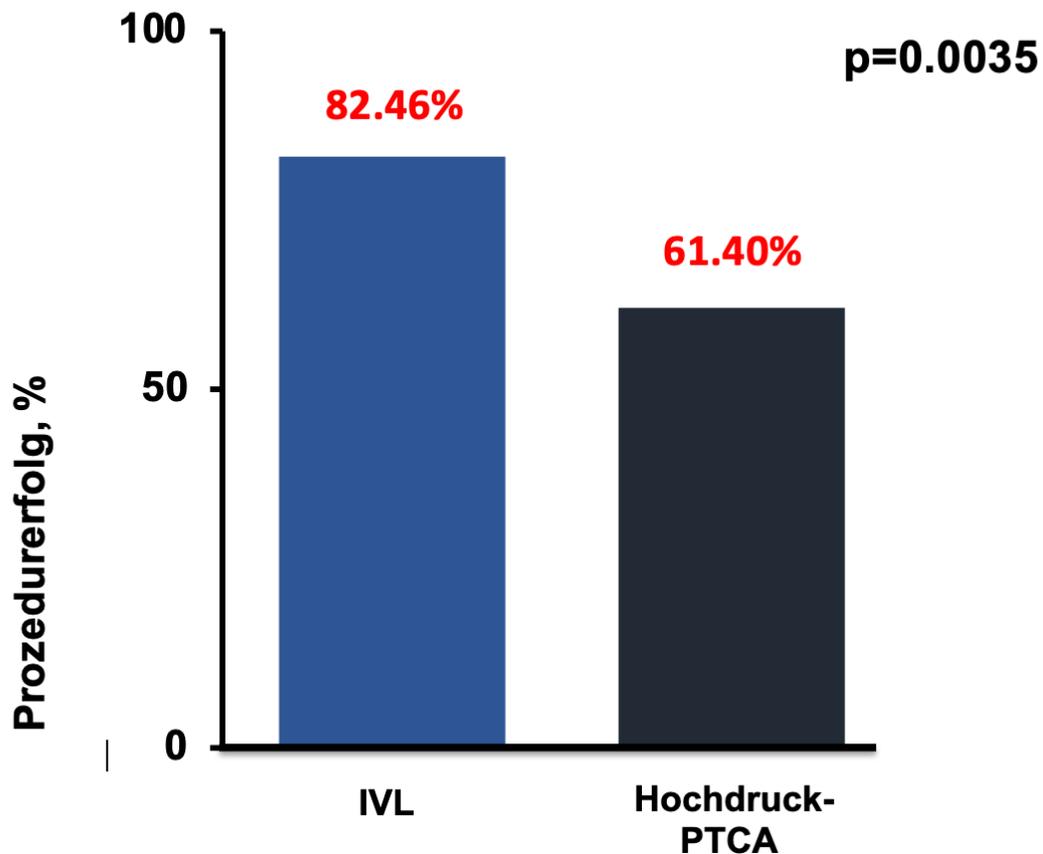


Abb. 15: Prozedurerfolg für IVL und Hochdruck-PTCA. Der Prozedurerfolg wurde als primärer Endpunkt definiert, es zeigten sich Erfolgsraten von 82,46% in der IVL-Gruppe und 61,4% in der Hochdruckgruppe. (modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)

Sicherheitsendpunkte der Studie waren koronare Dissektion, Perforation, slow flow/no reflow Phänomene, abrupter Gefäßverschluss und 30 Tage MACE, welche sich jedoch alle in keiner der beiden Gruppen zeigten. Es kam hingegen in beiden Gruppen zu Materialversagen, wie Bersten oder Ruptur des jeweiligen Ballons: in Gruppe A versagte der Shockwave Ballon siebenmal (12,3 %) und in Gruppe B kam es zweimal (1,2 %) zu Materialversagen. Diese Werte unterscheiden sich signifikant mit einem P-Wert von <0,0001.

Tab. 6: Primäre Endpunkte: Prozedurerfolg und Sicherheitsendpunkte

	Gruppe A (n = 57)	Gruppe B (n=171)	P-Wert
Prozedurerfolg			
Erfolgreiche Stentimplantation mit < 20 % verbleibender Stenose der Zielläsion, TIMI III flow (n, Mittelwert±SD)	47 (82,46)	105 (61,4)	0,0035
Sicherheitsendpunkte			
Materialversagen (Bersten, Ruptur) (n, Mittelwert±SD)	7 (12,3)	2 (1,2)	<0,0001
30 Tage MACE (MI, TVF oder Herztod) (n, Mittelwert±SD)	0	0	-
Koronare Dissektion (n, Mittelwert±SD)	0 (0)	0 (0)	-
Perforation (n, Mittelwert±SD)	0 (0)	0 (0)	-
Slow flow Phänomen (n, Mittelwert±SD)	0 (0)	0 (0)	-
No reflow Phänomen (n, Mittelwert±SD)	0 (0)	0 (0)	-
Abrupter Gefäßverschluss (n, Mittelwert±SD)	0 (0)	0 (0)	-
Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung (modifiziert nach Aksoy A et al. 2021)			

Um bewerten zu können welchen Einfluss unterschiedliche Faktoren auf das Outcome der Intervention haben, wurden anschließend für beide Gruppen jeweils die Probanden mit erfolgreicher Intervention und die mit Prozedurversagen verglichen.

3.6 Prozedurerfolg und -versagen in Gruppe A

Tabelle 7 stellt die Basischarakteristika von Gruppe A, aufgeteilt in Patient*innen mit (n=47) und ohne Prozedurerfolg (n=10) dar.

Zunächst zu den Patient*innen mit Prozedurerfolg: Sie waren zu 72,3 % (n=34) männlich mit einem Durchschnittsalter von 76 (±8.9) Jahren. 89,4 % (n=41) litten an Bluthochdruck und 63,8 % (n=30) an Hypercholesterinämie. Bei der Gruppe mit Prozedurversagen waren 80 % männlich und durchschnittlich 76 (±14,0) Jahre alt. Alle litten an Bluthochdruck

(100 %) und 70 % an Hypercholesterinämie. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen beiden Untergruppen bezogen auf die Baseline Charakteristika nicht signifikant.

Tab. 7 : Baseline Charakteristika der Patient*innen mit Prozedurerfolg und -versagen nach IVL Behandlung

	Prozedur- erfolg	Prozedur- versagen	P-Wert
Anzahl der Patient*innen (n)	47	10	-
Männlich (n, %)	34 (72,3)	8 (80)	0,61
Alter (Jahre, Mittelwert±SD)	76 (±8,9)	76 (±14,0)	0,35
Risikofaktoren			
Hypertonie (n, %)	41 (89,4)	10 (100)	0,23
Hypercholesterinämie (n, %)	30 (63,8)	7 (70)	0,71
Rauchen (n, %)	16 (34,0)	5 (50)	0,34
Positive Familienanamnese für kardiovas- kuläre Erkrankungen (n, %)	4 (8,5)	0 (0)	0,33
Diabetes (n, %)	18 (38,3)	2 (20)	0,27
Adipositas (n, %)	12 (25,5)	3 (30)	0,77
Vorausgegangener MI (n, %)	24 (51,1)	6 (60)	0,61
Vorausgegangener CABG (n, %)	6 (12,8)	1 (10)	0,81
Vorhofflimmern (n, %)	10 (21,3)	4 (40)	0,21
LVEF (% , Mittelwert±SD)	53 (±18,1)	49 (±11,0)	0,09
Schlaganfall (n, %)	13 (27,7)	1 (10)	0,24
Chronische Nierenerkrankung (n, %)	16 (34,0)	4 (40)	0,72
Kreatinin (mg/dl)	1,32	1,44	0,06
pAVK (n, %)	14 (29,8)	2 (20)	0,53
COPD (n, %)	7 (14,9)	3 (30)	0,35
Klinische Präsentation			
Akutes Koronarsyndrom (n, %)	13 (27,7)	3 (30)	0,88
Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung			

In Tabelle 8 wurden die Läsionscharakteristika zwischen den Patient*innen mit und ohne Prozedurerfolg aus Gruppe A verglichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. 8 : Läsions- und prozedurale Charakteristika der Patient*innen mit Prozedurerfolg und -versagen nach IVL-Behandlung

	Prozedur- erfolg	Prozedur- versagen	P-Wert
Anzahl behandelter Läsionen (n)	47	10	-
Hauptstamm (n, %)	8 (17,0)	1 (10)	0,58
LAD (n, %)	22 (46,8)	4 (40)	0,69
RCX (n, %)	2 (4,3)	1 (10)	0,46
RCA (n, %)	15 (31,9)	4 (40)	0,62
Ort der Läsion			
Proximal (n, %)	25 (53,2)	5 (50)	0,85
Medial (n, %)	19 (40,4)	4 (40)	0,98
Distal (n, %)	3 (6,4)	1 (10)	0,68
Läsionscharakteristika			
Länge (Mittelwert±SD bzw. Median (IQR 25;75) mm)	17,1 (± 9,2) 14,3 (10;21.1)	18,02±9,94	0,55
Kalzifikation			
moderat (n, %)	9 (19,1)	1 (10)	0,68
massiv (n, %)	38 (80,9)	9 (90)	
Beurteilung der Läsion			
exzentrisch (n, %)	27 (64,7)	6 (60)	0,88
konzentrisch (n, %)	20 (35,5)	4 (40)	
Prozedurale Charakteristika			
Gefäßzugang			
Arteria femoralis (n, %)	30 (63,8)	8 (80)	0,98
Arteria radialis (n, %)	17 (36,2)	2 (20)	0,32
Schleuse (n, %)	10 (21,3)	3 (30)	0,55
Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilata-tion-Behandlung			

3.7 Prozedurerfolg und -versagen in Gruppe B

In Gruppe B unterschieden sich die Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne Prozedurerfolg ebenfalls nicht signifikant (vgl. Tabelle 9). Jedoch wiesen die Läsionscharakteristika in drei Punkten Unterschiede auf, die aufgrund ihres P-Wertes als signifikant zu werten sind (vgl. Tabelle 10): 5,7 % (n=6) der erfolgreich behandelten Läsionen waren in der RCX lokalisiert. Bei den Patient*innen mit Prozedurversagen waren es 18,2 % (n=12). Die Gruppen unterscheiden sich hier mit einem P-Wert von 0,0097 signifikant voneinander. Bei der RCA verhält es sich umgekehrt: 33,3 % (n=35) der Läsionen mit

Prozedurerfolg und 18,2 % (n=12) mit Prozedurversagen waren in diesem Gefäß lokalisiert. Dies entspricht einem P-Wert von 0,0307 und ist somit ebenfalls signifikant unterschiedlich.

Außerdem waren 25,8 % (n=17) der Läsionen bei Prozedurversagen und 12,4 % (n=13) der Läsionen bei Prozedurerfolg distal lokalisiert. Dieser Unterschied ist mit einem P-Wert von 0,0252 ebenfalls signifikant.

Tab. 9 : Baseline Charakteristika der Patient*innen mit Prozedurerfolg und -versagen nach Hochdruckdilatation

	Prozedur- erfolg	Prozedur- versagen	P-Wert
Anzahl der Patient*innen (n)	105	66	-
Männlich (n, %)	78 (74,3)	50 (75,8)	0,79
Alter (Jahre, Mittelwert±SD)	76 (±8,9)	76 (±14,0)	0,56
Risikofaktoren			
Hypertonie (n, %)	94 (89,5)	55 (83,3)	0,23
Hypercholesterenämie (n, %)	55 (52,4)	39 (59,1)	0,71
Rauchen (n, %)	35 (33,3)	19 (28,8)	0,34
Positive Familienanamnese für kardiovas- kuläre Erkrankungen (n, %)	11 (10,5)	2 (3,0)	0,33
Diabetes (n, %)	40 (38,1)	22 (33,3)	0,27
Adipositas (n, %)	25 (23,8)	19 (28,8)	0,77
Vorausgegangener MI (n, %)	44 (41,9)	24 (36,4)	0,61
Vorausgegangener CABG (n, %)	11 (10,5)	5 (7,6)	0,81
Vorhofflimmern	39 (37,1)	25 (37,9)	0,21
LVEF (% , Mittelwert±SD)	52 (±13,1)	51 (±8,0)	0,09
Schlaganfall	12 (11,4)	11 (16,7)	0,24
Chronische Nierenerkrankung (n, %)	33 (31,4)	18 (27,3)	0,72
Kreatinin (mg/dl, Mittelwert±SD)	1,42 (±1,45)	1,28 (±1,1)	0,06
pAVK (n, %)	24 (22,9)	11 (16,7)	0,53
COPD (n, %)	13 (12,9)	5 (7,6)	0,25
Klinische Vorstellung			
Akutes Koronarsyndrom (n, %)	38 (36,2)	23 (34,8)	0,88
Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung			

Tab. 10 : Läsions- und prozedurale Charakteristika der Patient*innen mit Prozedurerfolg und -versagen nach Hochdruckdilatation

	Prozedur- erfolg	Prozedur- versagen	P-Wert
Anzahl behandelter Läsionen (n)	105	66	-
Hauptstamm (n, %)	21 (20,0)	8 (12,1)	0,21
LAD (n, %)	43 (40,9)	34 (51,5)	0,18
RCX (n, %)	6 (5,7)	12 (18,2)	0,0097
RCA (n, %)	35 (33,3)	12 (18,2)	0,0307
Ort der Läsion			
Proximal (n, %)	64 (60,9)	32 (48,5)	0,11
Medial (n, %)	28 (26,7)	20 (30,3)	0,61
Distal (n, %)	13 (12,4)	17 (25,8)	0,0252
Läsionscharakteristika			
Länge (mm, Mittelwert±SD, bzw. Median (IQR 25;75))	9,6 (± 7,3) 8,2 (5;12)	11,5±12 8,0 (4,8;14)	0,13
Kalzifizierung			
moderat (n, %)	18 (17,1)	14 (21,2)	0,51
massiv (n, %)	87 (82,9)	52 (78,8)	
Bewertung der Läsion			
exzentrisch (n, %)	25 (23,8)	16 (24,2)	0,95
konzentrisch (n, %)	80 (76,2)	50 (75,8)	
Prozedurale Charakteristika			
Gefäßzugang			
Arteria femoralis (n, %)	64 (60,9)	37 (56,1)	0,53
Arteria radialis (n, %)	41 (39,1)	29 (43,9)	
Schleuse (n, %)	6 (5,7)	7 (10,6)	0,24
Gruppe A = primäre IVL-Behandlung, Gruppe B = Hochdruckdilatation-Behandlung			

4. Diskussion

Die Therapie kalzifizierter Koronarstenosen bei meist multimorbiden Patient*innen birgt für die interventionelle Kardiologie nach wie vor große Herausforderungen (Barbato et al. 2017; Iftikhar und Hu 2019). Insbesondere die fehlerhafte Stentimplantation sowie das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie Dissektion oder Ruptur sind mit einem schlechten Langzeitergebnis für Patient*innen assoziiert und daher unbedingt zu vermeiden. Deshalb ist es dringend notwendig alternative Behandlungsmethoden zu finden und zu optimieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die bewährte Technik der Hochdruckdilatation mit dem neueren Verfahren der intravaskulären Lithotripsie hinsichtlich des Prozedurerfolgs sowie der Rate an prozeduralen Komplikationen verglichen.

Um die klinische Bedeutung der Ergebnisse in Relation setzen zu können, werde ich im Folgenden zunächst die bis dato üblichen Behandlungsverfahren und deren Erfolgsraten sowie Vor- und Nachteile vorstellen:

Entscheidet sich der Kardiologe aufgrund der vorangegangenen Diagnostik mittels Koronarangiographie, OCT und/oder IVUS für eine Intervention, stehen ihm unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Die am häufigsten zum Einsatz kommende Technik ist die klassische Ballonangioplastie mit einem SC oder NC Ballon. In den meisten Fällen wird anschließend ein Stent in das betroffene Segment eingesetzt. Jedoch ist dies nicht grundsätzlich nötig: gerade bei moderaten de novo Läsionen reicht oft schon die einfache Ballonangioplastie (Byrne und Joner 2015). Handelt es sich um eine kalzifizierte Läsion, empfiehlt es sich einen NC Ballon zu verwenden, da dieser mit höherem Druck expandierbar ist.

Reicht ein Druck von 20 atm, die mit einem klassischen NC Ballon zu erreichen sind, nicht aus, um die Stenose zu weiten, kann der behandelnde Arzt auf *Ultra High Pressure* Ballons, wie zum Beispiel den OPN Ballon zurückgreifen. Diese Ballons sind für Expansionsdrücke von bis zu 35 atm (SIS Medical AG, Winterthur, Schweiz) zugelassen. Secco et al. (2015) haben in einer retrospektiven Analyse 91 Läsionen betrachtet, die nach erfolglosem Behandlungsversuch mit NC Ballon und Rotablation mit dem OPN NC Ballon der

Firma SIS Medical AG unter Drücken von bis zu 40 atm behandelt wurden. Durch die zusätzliche Behandlung mittels OPN Ballon konnte sowohl der durchschnittliche MLD signifikant vergrößert ($1,7 \pm 0,8$ mm zu $2,4 \pm 0,9$ mm, $p < 0,001$) als auch der prozentuale Stenosegrad nach Behandlung verkleinert werden ($41,1 \pm 15,8$ % zu $20,2 \pm 14,9$ %, $p < 0,001$). Trotz dieser Erfolge merken die Autoren an, dass der OPN Ballon einen deutlichen Nachteil hat: Aufgrund seiner Doppelschicht (*twin layer*) Technologie ist es unmöglich den Ballon nach Gebrauch noch ein weiteres Mal zu öffnen und somit Pre- oder Postdilatationen durchzuführen.

Es gibt keine randomisiert kontrollierte Studie zum OPN Ballon, weshalb es schwierig ist den Erfolg dieser Methode zu bewerten.

Ist es dem behandelnden Arzt aufgrund stark kalzifizierter Plaques nicht möglich einen Ballon oder Stent in das zu behandelnde Gefäß vorzubringen, kann er seit 1988 eine Rotablation durchführen. Bei diesem Verfahren entfernt ein Diamantbohrer, welcher über einen Katheter in die zu behandelnde Koronararterie vorgebracht wird, die Kalkplaques physikalisch. Der Bohrer blockiert jedoch in 0,5-1 % der Behandlungen und kann so zu weiteren Komplikationen führen (Tomey et al. 2014). Außerdem kann mittels Rotablation nur die oberflächliche Kalkschicht abgetragen werden, die tieferen Kalzifikationen bleiben hier unbehandelt.

In der randomisiert kontrollierten ROTAXUS Studie aus dem Jahr 2013 wurde der Effekt der Rotablation vor Einbringen eines DES in Hinblick auf *in-stent late lumen loss* nach 9 Monaten untersucht. Verglichen wurden jeweils 120 Patient*innen, die entweder mit Rotablation vorbehandelt und anschließend gestentet oder direkt mit einem Stent versehen wurden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass zwar der akute Lumenzugewinn unmittelbar nach Behandlung mit Rotablation höher war ($1,56$ mm zu $1,44$ mm; $p=0,01$) als bei reiner Stentimplantation. Jedoch wird dieser Effekt durch einen größeren *in-stent late lumen loss* in der Rotabalationsgruppe ($0,44$ mm zu $0,31$ mm; $p=0,04$) aufgewogen. Eine weitere Studie, die die Effektivität der Rotabalation untersucht hat, ist die COBRA Studie aus dem Jahr 2000. Hier wurden 502 Patient*innen mit komplexen Koronarstenosen jeweils entweder mittels Ballonangioplastie (250) oder Rotablation (252) behandelt und anschließend mit Stents versehen. Auch hier zeigte die akute Behandlung in der Rotablationsgruppe eine höhere Erfolgsrate (85 % zu 78 %; $p=0,038$). Der prozedurale Erfolg

wurde hier als eine Reduktion der Stenose von mindestens 20 %, einer verbliebenen Stenose von weniger als 50 % sowie dem Überleben der Patient*innen ohne Myokardinfarkt oder einer benötigten Bypass Operation festgelegt. Zudem wurden nach Ballonangioplastie häufiger *Bailout* Stents implantiert, welche bei einer Dissektion durch die Intervention eingesetzt werden. Bezieht man dies als primären Endpunkt mit ein, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Erfolgsraten beider Gruppen (84 % zu 73 %; $p=0,006$). Nach 6 Monaten waren sowohl die Restenose-Raten (51 % bei PTCA zu 49 % bei Rotablation; $p=0,33$) als auch die benötigten TVR (*target vessel revascularisation*) Raten (23 % zu 21 %) nahezu identisch.

In beiden Studien wurden ausschließlich Patient*innen mit de novo Stenosen eingeschlossen.

Zu beachten ist außerdem, dass die Nutzung des Rotablators eines speziellen Trainings des Interventionalisten bedarf, das über die reine Katheterisierung hinausgeht.

Eine weitere Möglichkeit kalzifizierte Läsionen zu behandeln sind Cutting- und Scoring-Ballons. Der Cutting-Ballon (CB) besitzt drei bis vier longitudinale Klingen, welche bei Inflation des Ballons in das kalzifizierte Gewebe schneiden und somit die anschließende Stentimplantation erleichtern. Außerdem fungieren die Klingen als Anker, sodass der Ballon nicht innerhalb des Gefäßes verrutschen kann (Boston Scientific). Laut einer auf Beurteilung mittels IVUS basierenden Studie wird mithilfe von Cutting Ballon Angioplastie ein größerer Lumenzugewinn erreicht als bei klassischer Ballonangioplastie (Okura et al. 2002). Auch eine OCT basierte Studie, in der 41 Patient*innen zunächst mit Rotablation und anschließend entweder mit einem CB oder einem konventionellen Ballon behandelt wurden, kam zu einem ähnlichen Ergebnis: Der Studienarm, der mit dem CB vorbehandelt wurde, hatte eine höhere Rate an Kalkfragmentierung. Daraus resultierte eine ebenfalls signifikant bessere Stent-Expansion (CB: 78,9 % zu 66,7 %; $p < 0,01$) (Amemiya et al. 2019). Jedoch hat eine randomisierte Studie, welche zwischen 1994 und 1996 insgesamt 1238 Patient*innen, die entweder mit einem Cutting- oder einem regulären Ballon behandelt wurden, verglichen hat, gezeigt, dass die Perforationsrate in der Cutting Ballon Gruppe leicht höher war (0,8 % zu 0 %; $p=0,03$) (Mauri et al. 2002).

Als Weiterentwicklung des Cutting Ballons ist der Scoring Ballon (wie z.B. *AngioSculpt*RX (Spectranetics, Colorado Springs, USA) zu nennen. Anstelle der Mikroklingen ist der Nylonballon hier mit drei Nitinol-Spiraldrähten umwickelt. Diese bilden einen Käfig, der bei Ballonöffnung Inzisuren in den Kalkplaques hinterlässt und somit den für die Öffnung benötigten Mindestdruck verringert. Eine erste Pilotstudie hat im Jahr 2008 anhand von 60 Patient*innen die Sicherheit dieses Verfahrens untersucht (Fonseca et al. 2008). Der Prozedurerfolg betrug 100 % und auch die TVR-Rate nach 6 Monaten war mit 10 % niedrig. Miyazaki et al. haben 2016 184 Läsionen verglichen, welche entweder mit dem Scoring- oder einem herkömmlichen SC-Ballon behandelt wurden, bevor ein resorbierbarer Stent eingebracht wurde. In der postprozeduralen IVUS Untersuchung hatten die Patient*innen, welche mit dem *AngioSculpt* behandelt wurden durchschnittlich den besseren Behandlungserfolg. Die Revaskularisationsrate nach einem halben Jahr war in beiden Gruppen vergleichbar (konventioneller Ballon 6 % zu *AngioSculpt* 7 %; $p=0,87$).

Eine retrospektive Studie aus Japan hat einen Cutting Ballon, einen Scoring Ballon sowie einen *non-slip element* (NSE) Ballon, bei dem es sich um einen modifizierten Scoring Ballon handelt, anhand von 156 Fällen mit stark verkalkten Läsionen verglichen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass der Cutting Ballon sowohl mit begleitender Rotablation als auch ohne diese den größten akuten Lumenzugewinn erreicht hat und das mit geringerem Druck (9,3 atm (CB) zu 11 atm (NSE) zu 11,4 atm (Scoreflex); $p = 0,013$) als die anderen Ballons benötigten (Matsukawa et al. 2019).

Dennoch hat der Cutting Ballon einen entscheidenden Nachteil gegenüber dem Scoring und NSE Ballon: Seine schwere Handhabbarkeit, welche auf dem großen maximalen Innendurchmesser des Ballons beruht (0,041"-0,046"). Die Ballons, die für die Lithotripsie verwendet werden, haben einen Durchmesser in der Größenordnung zwischen 0,043" und 0,46".

Das Verfahren der Stoßwellentherapie, auch Lithotripsie oder -plastie genannt, hat sich bereits seit Anfang der 1990er Jahre in der Behandlung von kalziumhaltigen Nierensteinen etabliert und ist fester Bestandteil dieser Therapie. Daneben findet die Stoßwellentherapie in der Orthopädie, zum Beispiel bei der Behandlung von kalzifizierter Plantarfasziitis oder der Kalkschulter regelmäßig Anwendung. In beiden Anwendungsgebieten erfolgt die Applikation der Stoßwellen von extrakorporal.

Der Einsatz bei Gefäßerkrankungen erfordert hingegen eine intrakorporale gezielte Applikation innerhalb des betroffenen Gefäßes. Gegenwärtig stehen für die intravaskuläre Applikation Kathetersysteme der Firma Shockwave Medical Inc. zur Verfügung. Diese bestehen aus einem Generator, einem Verbindungskabel und einem speziellen Katheter. Mit diesen Systemen ist es möglich innerhalb ausgewählter Gefäße Schallwellen zu generieren und somit Kalkablagerungen in diesen zu sprengen. Die so entstehenden Partikel bleiben jedoch, anders als etwa bei der Rotablation, in der Gefäßwand und werden dort abgebaut. Dadurch ist das Risiko einer Embolisation hier deutlich verringert. Ein weiterer Vorteil der Lithoplastie ist die einfache Handhabbarkeit: Ist der Arzt bereits geübt im Umgang mit konventioneller Ballonangioplastie, ist davon auszugehen, dass er auch mit dem Shockwave System souverän umgehen kann. Zwei Katheter (M⁵ und S⁴) wurden bereits für den peripheren Gebrauch entwickelt und sind seit 2009 auf dem Markt. Um die Koronararterien zu behandeln, vertreibt Shockwave Medical Inc seit Anfang 2019 den C² Katheter, welcher einen 12 mm SC-Ballon sowie 2 Emitter enthält.

In der Disrupt CAD I Studie wurde erstmals die Durchführbarkeit von IVL untersucht. Es handelt sich um eine prospektive, einarmige Studie, bei der 60 Patient*innen an 7 Krankenhäusern in 5 verschiedenen Ländern behandelt wurden. Patient*innen, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten mindestens eine PCA-würdige, stark verkalkte Läsion aufweisen, welche nicht länger als 32 mm und mindestens zu 50 % stenosierte war. In 95 % der Fälle sprach man von klinischem Erfolg, der als verbliebener Stenosendurchmesser von weniger als 50 % sowie dem Ausbleiben eines *in-hospital major adverse cardiac event (MACE)*, also einer schweren kardialen Komplikation, definiert wurde.

Ein halbes Jahr später (Oktober 2019) wurden die Ergebnisse der Disrupt CAD II Studie veröffentlicht. Auch hier handelte es sich um eine prospektive, einarmige Studie. Diesmal wurden jedoch 120 Patient*innen aus 15 Krankenhäusern in 9 verschiedenen Ländern eingeschlossen. Hier wurden die Läsionen nach der Prozedur zusätzlich mittels OCT untersucht und bewertet: Bei 78,7 % der Läsionen waren deutliche Brüche in den Kalkplaques der Gefäße erkennbar. Andere Studien haben bereits im Vorhinein herausgefunden, dass die Fakturierung des Kalks zu besserer Stentexpansion, niedrigerer Revaskularisations- sowie niedrigerer Restenoserate führt (Fujino et al. 2018; Kubo et al. 2015).

Im September 2020 veröffentlichten Jonathan M. Hill et al. die Ergebnisse der Disrupt CAD III Studie, bei der 431 Patient*innen aus 4 Ländern eingeschlossen wurden. In dieser

Studie wurden die Patient*innen erstmals auch mittels EKG überwacht. In circa 92 % der Fälle wurden sowohl der wie in den vorangegangenen Disrupt CAD Studien definierte Sicherheits- als auch Effektivitätspunkt erreicht.

Wilson et al. (2019) haben hervorgehoben, dass die IVL-Behandlung mit einer hohen Rate (77,8 %; n=42) an sogenannten ‚Shocktopics‘, bzw. durch das Verfahren ausgelösten ventrikulären Ektopien assoziiert ist. Diese entstehen durch Interaktionen zwischen den Schalldruckwellen und dem Reizleitungssystem des Herzens.

Die Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, kam zu folgendem Ergebnis: Die Gruppe, welche mit IVL behandelt wurde, wies eine signifikant ($p=0,0035$) höhere Rate an Probanden mit Prozedurerfolg (82,46 %) auf als jene Gruppe, deren Probanden mit Hochdruckdilatation behandelt wurden (61,4 %). Der Prozedurerfolg wurde als erfolgreiche Stentimplantation mit einer verbleibenden Stenose von unter 20 % und einem TIMI flow von III definiert und mittels QCA nachgewiesen. Jedoch kam es in der IVL Gruppe signifikant ($p<0,0001$) häufiger zu Materialversagen in Form von Bersten oder Ruptur der Utensilien (12,3 % zu 1,2 %). Dies spricht dafür, dass die Hochdruckdilatation ein geringeres Sicherheitsrisiko für die Patient*innen bietet.

Der Prozedurerfolg der Studie für die Behandlung mit IVL liegt damit prozentual etwas unter den Ergebnissen der *Disrupt*-CAD Studien. Dies ist vermutlich vor allem darauf zurückzuführen, dass sich die Definitionen des Prozedurerfolges unterscheiden: In diesen Studien galt eine residuale Stenose von <50 % als Erfolg wohingegen wir den Prozedurerfolg als eine residuale Stenose von <20 % festlegten. Des Weiteren sind unsere Patient*innen im Durchschnitt etwas älter (ca. 75 J.) als die Teilnehmer der Disrupt CAD Studien (ca. 72 J.).

Im Vergleich zu anderen zuvor genannten Studien erscheint der Wert für den Prozedurerfolg unserer Studie (61,4 %) für die Behandlung mit Hochdruckdilatation gering. In der ROTAXUS Studie beträgt der Prozedurerfolg für eine klassische PTCA 83,3 %, also 21,9 % mehr als in der vorliegenden Arbeit. Jedoch waren die Patient*innen im Durchschnitt etwas jünger ($71,8\pm 7,2$ Jahre vs. $74,7\pm 11,9$ Jahre) und seltener Hypertoniker (79,8 % vs. 87,1 %), was einen Einfluss auf das bessere Ergebnis haben könnte. Des Weiteren kam es in 4,2 % zu einem MACE, wohingegen die MACE-Rate in unserer Studie

bei 0 % liegt. Auch die COBRA Studie weist mit 73 % einen höheren Prozedurerfolg nach Standardtherapie auf. Jedoch waren die Patient*innen hier im Durchschnitt noch jünger (62 ± 9 Jahre) und nur 60 % der Patient*innen wiesen eine Hypertonie auf.

Mauri et al. erreichten in ihrer Studie zur Cutting Ballon Angioplastie in 94,7 % der mit PTCA behandelten Fälle einen Prozedurerfolg. Dieser Erfolg ist hier jedoch als <50 % verbleibende Stenose definiert. Dieses Ziel ist eher zu erreichen als unser definierter Erfolg von <20 % Stenosegrad. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass die Patient*innen dieser Studie mit 58 ± 11 Jahren ein weiteres Mal deutlich jünger waren, als unsere Kohorte.

Abschließend lässt sich somit sagen, dass die Shockwave Technologie eine vielversprechende Erweiterung der Möglichkeiten zur Behandlung kalzifizierter Koronarstenosen darstellt.

4.1 Limitationen der Arbeit/Diskussion der Methodik

Die klinische Validität der Studie ist aufgrund folgender Gesichtspunkte kritisch zu betrachten:

Es handelt sich hier um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie. Die Analyse nicht-randomisierter Studien kann mittels multipler Regressionsmodelle, wie im Fall dieser Arbeit mithilfe eines *Propensity Score Matching* erfolgen. Durch das *Matching* ist eine gute Ausbalancierung der Patient*innenkriterien möglich, sodass sich die beiden Gruppen in den Patient*innen- und Läsionscharakteristika statistisch nicht mehr signifikant voneinander unterscheiden und somit vergleichbar sind. Dies wird anhand der unterschiedlichen P-Werte vor und nach dem *Matching* deutlich (vergleiche Tabellen 1 und 2). Jedoch werden bei dieser Methode Patient*innen aus der Studie ausgeschlossen, was dazu führt, dass die Fallzahl sinkt und somit die Varianz steigt.

Retrospektive Studien lassen eine Korrelation zu, ein Kausalzusammenhang kann nicht in allen Fällen geschlussfolgert werden. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass die Daten der zwei Kohorten nicht aus dem gleichen Jahr stammen und deshalb möglicherweise unterschiedlichen äußeren Umständen unterlagen.

Die Patient*innen wurden anhand des angiografisch ermittelten Kalzifizierungsgrades und nicht auf der Basis einer intravaskulären Bildgebung (IVUS oder OCT) für die IVL Behandlung ausgewählt und somit in die Studie eingeschlossen. Gäbe es hingegen IVUS oder OCT Aufnahmen für jene Fälle, in denen die IVL Behandlung nicht erfolgreich verlief, würde eine exaktere Fehleranalyse möglich sein.

Prospektive, randomisierte und multizentrische Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu evaluieren.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Effektivität und Sicherheit von intravaskulärer Lithotripsie (IVL) und Hochdruckdilataion in der Behandlung von verkalkten Koronarläsionen verglichen.

Es handelt sich um eine retrospektive, *Propensity-Score* gematchte Studie, in der der prozedurale Erfolg von 57 mittels IVL behandelten Patient*Innen mit dem Prozedurerfolg von 171 Patient*innen nach Behandlung mit Hochdruckdilataion verglichen wurde.

In der IVL Gruppe betrug der minimale Lumendurchmesser $1,08 \pm 0,51$ mm und der prozentuale Stenose-Durchmesser $70,1 \pm 13,5$ %. Der MLD in der Hochdruckdilataionsgruppe maß $0,97 \pm 0,43$ mm und der prozentuale Stenosendurchmesser $71,02 \pm 11,81$ %. Die Stenosen in Gruppe A konnten um durchschnittlich $1,86 \pm 0,61$ mm erweitert werden. Der durchschnittliche Stenosendurchmesser nach Hochdruckdilataion betrug $1,62 \pm 0,5$ mm.

Insgesamt wies die intravaskuläre Lithotripsie einen signifikant höheren Prozedurerfolg (82,46 % zu 61,4 %; $p=0,0035$) auf als die Hochdruckdilataion.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Vorgehen bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom	10
Abbildung 2	Schematische Darstellung der endothelialen Dysfunktion	11
Abbildung 3	Schematische Darstellung einer frühen atherosklerotischen Läsion	11
Abbildung 4	Schematische Darstellung einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsion	12
Abbildung 5	Schematische Darstellung einer instabilen Plaque	12
Abbildung 6	Beispielhafte Darstellung einer kalzifizierten Läsion vor und nach Kontrastmittelgabe	13
Abbildung 7	exemplarische Darstellung einer perkutanen Gefäßschleuse	15
Abbildung 8	Diagnostische Koronarangiographie	16
Abbildung 9	Koronarangiographie einer LAD vor, während und nach Rotablation	20
Abbildung 10	Läsion vor Intervention	21
Abbildung 11	dreimalige Hochdruckdilatation	22
Abbildung 12	Nach erfolgreicher PCI	22
Abbildung 13	IVL- Behandlung	23
Abbildung 14	Studiendesign	27
Abbildung 15	Prozedurerfolg für IVL und Hochdruck-PTCA	38

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Baseline-Charakteristika	33
Tabelle 2	prozedurale und Läsionscharakteristika	34
Tabelle 3	Intravaskuläre Lithotripsie und Interventionscharakteristika	35
Tabelle 4	Hochdruckdilatation und Interventionscharakteristika	36
Tabelle 5	Quantitative Koronaranalyse, Gruppe A und B	37
Tabelle 6	Primäre Endpunkte: Prozedurerfolg und Sicherheitsendpunkte	39
Tabelle 7	Baseline Charakteristika der Patient*Innen mit Prozedurerfolg und -versagen in Gruppe A	40
Tabelle 8	Läsions- und prozedurale Charakteristika der Patient*Innen mit Prozedurversagen und -erfolg in Gruppe A	41
Tabelle 9	Baseline Charakteristika der Patient*Innen mit Prozedurerfolg und. -versagen in Gruppe B	42
Tabelle 10	Läsions- und prozedurale Charakteristika der Patient*Innen mit Prozedurversagen und -erfolg in Gruppe B	43

8.Literaturverzeichnis

Abazid, RM, Obadah KM, Smettei OA, Beshir Y, Sakr H. Impact of Coronary Artery Calcification on Percutaneous Coronary Intervention and Postprocedural Complications. *Journal of the Saudi Heart Association* 2017; 29(1):15–22

Abele, JE. Balloon Catheters and Transluminal Dilatation: Technical Considerations. *American Journal of Roentgenology* 1980; 135(5):901–906

Adamek HE, Maier M, Jakobs R, Wessbecher FR, Neuhauser T, Riemann JF. Management of Retained Bile Duct Stones: A Prospective Open Trial Comparing Extracorporeal and Intracorporeal Lithotripsy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996; 44(1):40–47

Alidoosti M, Lotfi R, Lotfi-Tokaldany M, Nematipour E, Salarifar M, Poorhosseini H, Jalali A. Correlates of the 'No-Reflow' or 'Slow-Flow' Phenomenon in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Tehran University Heart Center* 2018; 13(3):108–114

Amemiya K, Yamamoto MH, Maehara A, Oyama Y, Igawa W, Ono M, Kido T, Ebara S, Okabe T, Yamashita K, Hoshimoto K, Saito S, Yakushiji T, Isomura N, Araki H, Mintz GS, Ochiai M. Effect of Cutting Balloon after Rotational Atherectomy in Severely Calcified Coronary Artery Lesions as Assessed by Optical Coherence Tomography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2019; 1-9

Barbato E, Carrié D, Dardas P, Fajadet J, Gaul G, Haude M, Khashaba A, Koch K, Meyer-Gessner M, Palazuelos J, Reczuch K, Ribichini FL, Sharma S, Sipötz J, Sjögren I, Suetsch G, Szabó G, Valdés-Chávarri M, Vaquerizo B, Wijns W, Windecker S, De Belder A, Valgimigli M, Byrne RA, Colombo A, Di Mario C, Latib A, Hamm C. European Expert Consensus on Rotational Atherectomy. *EuroIntervention*. 2015; 11(1):30-36

Barbato E, Shlofmitz E, Milkas A, Shlofmitz R, Azzalini L, Colombo A. State of the Art: Evolving Concepts in the Treatment of Heavily Calcified and Undilatable Coronary

Stenoses - From Debulking to Plaque Modification, a 40-Year-Long Journey. *EuroIntervention* 2017; 13(6):696–705

Barrett HE, Van der Heiden K, Farrell E, Gijzen FJH, Akyildiz AC. Calcifications in Atherosclerotic Plaques and Impact on Plaques Biomechanics. *Journal of Biomechanics* 2019; 87:1–12

Bellafiore M, Battaglia G, Bianco A, Palma A. Expression Pattern of Angiogenic Factors in Healthy Heart in Response to Physical Exercise Intensity. *Frontiers in Physiology* 2019; 10(3): 1-8

Biancari F, D'Andrea V, Di Marco C, Savino G, Tiozzo V, Catania A. Meta-Analysis of Randomized Trials on the Efficacy of Vascular Closure Devices after Diagnostic Angiography and Angioplasty. *American Heart Journal* 2010; 159(4):518–531

Brinton TJ, Illindala U, Brodmann M, Werner M, Tepe G, Holden A, Scheinert D, Torsello G, Wolf F, Zeller T. Lithoplasty for the Treatment of Calcified SFA Lesions: The DISRUPT PAD Study Program. *Cardiovascular and Interventional Radiology. Conference: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE 2016. Spain. Conference Start: 20160911. Conference End: 20160914* 39:35–386

Brinton, TJ, Ali ZA, Hill JM, Meredith IT, Maehara A, Illindala U, Lansky A, Götberg M, Van Mieghem N. M, Whitbourn R, Fajadet J, Di Mario C. Feasibility of Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Stenoses. *Circulation* 2019;139(6):834–836

Byrne RA, Joner M. Drug-Coated Balloon Angioplasty for de Novo Stenosis the Balloon Is Back...Reloaded! *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015;8(15):2010–2012

Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Haude M, Lemos PA, Warnack B, Serruys PW. Bioresorbable Drug-Eluting Magnesium-Alloy Scaffold for Treatment of Coronary Artery Disease. *International Journal of Molecular*

Sciences. 2013; 14(12): 24492–24500

Cannon CP. Cardiovascular Disease and Modifiable Cardiometabolic Risk Factors. *Clinical Cornerstone* 2008;9(2):24–41

Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves *The Lancet* 1980;316(8207):1265–1268

Choi SY, Witzenbichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, Kellett M A, Dressler O, Parise H, Mehran R, Dangas GD, Mintz GS, Stone GW. Intravascular Ultrasound Findings of Early Stent Thrombosis after Primary Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction: A Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Substudy. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2011;4(3):239–247

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;11;380(9841):581-590

Chun KH, Im E, Kim BK, Shin DH, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. Incidence, Predictors, and Clinical Outcomes of New-Onset Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stent. *Journal of Korean Medical Science* 2017;32(10):1603–1609

Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, Blaha MJ, Allison M, Heiss G, Selvin E, Coresh J, Matsushita K. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74(4):498–507

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL, PROMISE Investigators. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 2015;372(14):1291–1300

Duran M, Elçik D, Murat S, Öksüz F, Çelik IE. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Young Patients with Stable Angina Pectoris. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2019;49(4):993–998

Fonseca A, De Ribamar CJ, Abizaid A, Feres F, Abizaid AS, Costa R, Staico R, Mattos LA, Sousa AGRM, Grube E, Sousa JE. Intravascular Ultrasound Assessment of the Novel AngioSculpt® Scoring Balloon Catheter for the Treatment of Complex Coronary Lesions. *Journal of Invasive Cardiology*. 2008;20(1):21-27

Fujino A, Mintz GS, Lee T, Hoshino M, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Matsumura M, Ali ZA, Jeremias A, Moses JW, Shlofmitz RA, Kakuta T, Maehara A. Predictors of Calcium Fracture Derived From Balloon Angioplasty and Its Effect on Stent Expansion Assessed by Optical Coherence Tomography. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018;11(10):1015–1017

Gerbaud E, Weisz G, Tanaka A, Kashiwagi M, Shimizu T, Wang L, Souza C, Bouma BE, Suter MJ, Shishkov M, Ughi GJ, Halpern EF, Rosenberg M, Waxman S, Moses JW, Mintz GS, Maehara A, Tearney GJ. Multi-Laboratory Inter-Institute Reproducibility Study of IVOCT and IVUS Assessments Using Published Consensus Document Definitions. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2016;17(7):756–76

Gimbrone MA, García-Cardeña G. Vascular Endothelium, Hemodynamics, and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology* 2013;22(1):9–15

Goto K, Zhao Z, Matsumura M, Dohi T, Collins MB, Parikh MA, Kodali SK, Leon MB, Moses JW, Mintz GS, Maehara A. Mechanisms and Patterns of Intravascular Ultrasound

In-Stent Restenosis among Bare Metal Stents and First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *The American Journal of Cardiology* 2015;116(9):1351–1357

Harolds JA. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIX: Complications from the PCI Procedure. *Clinical Nuclear Medicine* 2018;43(9):672-673

Harrison DG, Guzik TJ, Lob H. Inflammation, Immunity and Hypertension." *Acta Medica Indonesiana* 2017;49(2):158–165

Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR, Leon MB, Marco J, Bogers AJJC, Kappetein AP. The Rationale for Heart Team Decision-Making for Patients with Stable, Complex Coronary Artery Disease. *European Heart Journal* 2013;34(32):2510–2518

Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER. Bone Formation in Carotid Plaques: A Clinicopathological Study. *Stroke*. 2002; 33(5):1214-1219

Iftikhar S. F., Patrick Hu. 2022: Complex Coronary Artery Lesions. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19791> (Zugriffsdatum: 12.10.2022)

Ino Y, Kubo T, Matsuo Y, Yamaguchi T, Shiono Y, Shimamura K, Katayama Y, Nakamura T, Aoki H, Taruya A, Nishiguchi T, Satogami K, Yamano T, Kameyama T, Orii M, Ota S, Kuroi A, Kitabata H, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Optical Coherence Tomography Predictors for Edge Restenosis after Everolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016;9(10):1–9

Javaid A, Chu W, Cheneau E. Comparison of Paclitaxel-Eluting Stent and Sirolimus-Eluting Stent Expansion at Incremental Delivery Pressures. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2006;7(4):208–211

Jennings GLR. A New Guideline on Treatment of Hypertension in Those with Coronary

Artery Disease. Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension About Treatment of Hypertension in Patients. *Heart Lung and Circulation* 2015;24(11):1037–1040

Johansson B, Olsson H, Wennerblom B. Angiography-Guided Routine Coronary Stent Implantation Results in Suboptimal Dilatation. *Angiology* 2002;53(1):69–75

Johnson R, Leopold J, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation Research* 2006;99:1044–1059

Kassimis G, Raina T, Kontogiannis N, Patri G, Abramik J, Zaphiriou A, Banning A. P. How Should We Treat Heavily Calcified Coronary Artery Disease in Contemporary Practice? From Atherectomy to Intravascular Lithotripsy. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2019;20(12):1172-1183

Kern MJ, Samady H. Current Concepts of Integrated Coronary Physiology in the Catheterization Laboratory. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(3):173–185

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020; Jan 14;41(3):407-477

Kubo T, Akasaka T, Shite J, Suzuki T, Uemura S, Yu B, Kozuma K, Kitabata H, Shinke T, Habara M, Saito Y, Hou J, Suzuki N, Zhang S. OCT Compared with IVUS in a Coronary Lesion Assessment: The OPUS-CLASS Study. *JACC: Cardiovascular Imaging* 6 2013;(10):1095–1104

Kubo T, Shimamura K, Ino Y, Yamaguchi T, Matsuo Y, Shiono Y, Taruya A, Nishiguchi T, Shimokado A, Teraguchi I, Orii M, Yamano T, Tanimoto T, Kitabata H, Hirata K, Tanaka

A, Akasaka T. Superficial Calcium Fracture after PCI as Assessed by OCT. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015;8(10):1228–1229

Kuntz RE, Safian RD, Carrozza JP, Fishman RF, Mansour M, Baim DS. The Importance of Acute Luminal Diameter in Determining Restenosis after Coronary Atherectomy or Stenting. *Circulation* 1992;86(6):1827–1835

Lapp H., Krakau I. Das Herzkatheterbuch:diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Stuttgart : Thieme, 2014

Louvard Y, Benamer H, Garot P, Hildick-Smith D, Loubeyre C, Rigattieri S, Monchi M, Lefèvre T. Comparison of Transradial and Transfemoral Approaches for Coronary Angiography and Angioplasty in Octogenarians (the OCTOPLUS Study). *American Journal of Cardiology* 2004;94(9):1177–1180

Lusis AJ. Atherosclerosis Aldons. *Nature* 2010;407(6801):233–241

Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1703-1714

Matsukawa, Ryuichi, Kozai T, Tokutome M, Nakashima R, Nishimura R, Matsumoto S, Katsuki. M, Masuda S, Meno H. Plaque Modification Using a Cutting Balloon Is More Effective for Stenting of Heavily Calcified Lesion than Other Scoring Balloons. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics* 2019;34(4):325–334

Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, Niemyski P, Prpic R, Ho KKL, Chauhan MS, Cutlip DE, Bertrand OF Kuntz RE. Cutting Balloon Angioplasty for the Prevention of Restenosis: Results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *American Journal of Cardiology* 2002;90(10):1079–83

Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D, Walsh. S, Oldroyd KG,

Varenne O, El-Jack S, Moreno R, Joshi AA, Allocco DJ, Dawkins KD. Primary Endpoint Results of the EVOLVE Trial: A Randomized Evaluation of a Novel Bioabsorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(15):1362–1370

Mrdovic I, Savic L, Lasica R, Krljanac G, Asanin M, Brdar N, Djuricic N, Cvetinovic N, Marinkovic J, Perunicic J. Usefulness of the RISK-PCI Score to Predict Stent Thrombosis in Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the RISK-PCI Trial. *Heart and Vessels* 2013;28(4):424–433

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller. A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal* 2019;40(2):87–165

Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, Hoole SP, West NEJ, Goddard M, Rudd JHF, Bennett MR. Atherosclerotic Plaque Composition and Classification Identified by Coronary Computed Tomography: Assessment of Computed Tomography-Generated Plaque Maps Compared with Virtual Histology Intravascular Ultrasound and Histology. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2013;6(5):655–664

Okura H, Hayase M, Shimodozono S, Kobayashi T, Sano K, Matsushita T, Kondo T, Kijima M, Nishikawa H, Kurogane H, Aizawa T, Hosokawa H, Suzuki T, Yamaguchi T, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ. Mechanisms of Acute Lumen Gain Following Cutting Balloon Angioplasty in Calcified and Noncalcified Lesions: An Intravascular Ultrasound Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002;57(4):429-436

Ormiston JA, Abizaid A, Spertus J, Fajadet J, Mauri L, Schofer J, Verheye S, Dens J, Thuesen L, Dubois C, Hoffmann R, Wijns W, Fitzgerald PJ, Popma JJ, Macours N,

Cebrian A, Stoll HP, Rogers C, Spaulding C; NEVO ResElution-I Investigators. Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(6):556-564

Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL. Low Density Lipoprotein Undergoes Oxidative Modification in Vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006;86(4):1372–1376

Papadimos TJ, Hofmann JP. Radial Artery Thrombosis, Palmar Arch Systolic Blood Velocities, and Chronic Regional Pain Syndrome 1 Following Transradial Cardiac Catheterization. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2002;57(4):537–540

Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease.* 2017; 6;16(1):233

Puel J, Juilliere Y, Bertrand ME, Rickards AF, Sigwart U, Serruys PW. Early and Late Assessment of Stenosis Geometry after Coronary Arterial Stenting. *The American Journal of Cardiology.* 1988; 61(8):546-553

Ross R. Inflammation or Atherogenesis. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340(2):115–126

Rossi A, Papadopoulou SL, Pugliese F, Russo B, Dharampal AS, Dedic A, Kitslaar PH, Broersen A, Meijboom WB, Van Geuns RJ, Wragg A, Ligthart J, Schultz C, Petersen SE, Nieman K, Krestin GP, De Feyter PJ. Quantitative Computed Tomographic Coronary Angiography: Does It Predict Functionally Significant Coronary Stenoses? *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014;7(1):43–51

Sakakura K., Funayama H, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Yamamoto K, Matsumoto M, Wada

H, Momomura SI, Fujita H. The Incidence of Slow Flow after Rotational Atherectomy of Calcified Coronary Arteries: A Randomized Study of Low Speed versus High Speed. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2017;89(5):832–840

Schütt K, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes Mellitus and the Heart Authors Diabetes and Coronary Heart Disease Diabetes and Heart Failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2019;127(Suppl 1):102–104

Secco GG, Ghione M, Mattesini A, Dall'Ara G, Ghilencea L, Kilickesmez K, De Luca G, Fattori R, Parisi R, Marino PN, Lupi A, Foin N, Di Mario C. Very High-Pressure Dilatation for Undilatable Coronary Lesions: Indications and Results with a New Dedicated Balloon. *EuroIntervention* 2016;12(3):359–365

Serruys P. W. Shaking and Breaking Calcified Plaque. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10(8):907–911

Snopek L, Mlcek J, Sochorova L, Baron M, Hlavacova I, Jurikova T, Kizek R, Sedlackova E, Sochor J. Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules* 2018;23(7):1–16

Soeda T, Uemura S, Park S-J, Jang Y, Lee S, Cho J-M, Kim S-J, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Gao L, Lee H, Zhang S, Yu B, Saito Y, Jang I-K. Incidence and Clinical Significance of Poststent Optical Coherence Tomography Findings CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation* 2015;132(11):1020–1029

Subramany S, Shirazi LF, Mehta JL, Pothineni NVK, Shah PK, Romeo F, Kuriakose K. Infections, Atherosclerosis, and Coronary Heart Disease. *European Heart Journal* 2017;38(43):3195–3201

Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, De Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudeck D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia H, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G,

Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC S, Lamouche G, Lee P, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel M A, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Rber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PWJC, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonada S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Troels T, Uemura S, Ughi GJ, Van Beusekom HMM, Van Der Steen AFW, Van Es GA, Van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies: A Report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(12):1058–1072

Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current Status of Rotational Atherectomy. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014;7(4):345–353

Tuso P. A Plant-Based Diet, Atherogenesis, and Coronary Artery Disease Prevention. *The Permanente Journal* 2015;19(1):62–67

Vaina S, Ong AT, Serruys PW. New drug-eluting stents, optimizing technique, and the problem of drug-eluting stent restenosis. *Minerva Cardioangiologica* 2005;53(5):341-360

WHO, 2017: Fact Sheet: Cardiovascular Diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Zugriffsdatum : 12.10.2022)

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Personen bedanken, die mir bei der Fertigstellung dieser Dissertation zur Seite standen.

Allen voran meinem Betreuer Dr.med. Adem Aksoy, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführte, mir von Beginn bis Fertigstellung mit Rat und Tat zur Seite stand und stets erreichbar war.

Außerdem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer für die hilfreichen Korrekturen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Freund danken, die mich stets seelisch und moralisch unterstützten und motivierten, sowie die Arbeit viele Male Korrektur lasen.