

Aus der Medizinische Klinik für Kardiologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Geographical Mismatch während perkutaner transluminaler
Koronarangioplastie – Stellenwert der optischen
Kohärenztomographie (OCT) und angiographisch
koregistrierter OCT

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Riedel

aus Deutschlandsberg (A)

Datum der Promotion: 03.03.2023

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vor Eröffnung des Promotionsverfahrens veröffentlicht worden:

Leistner, D. M., Riedel, M., Steinbeck, L., Stähli, B. E., Fröhlich, G. M., Lauten, A., Skurk, C., Mochmann, H.-C., Lübking, L., Rauch-Kröhnert, U., Schnabel R., Westermann, D., Blankenberg, S. & Landmesser, U. „Real-time optical coherence tomography coregistration with angiography in percutaneous coronary intervention–impact on physician decision-making: The OPTICO-integration study” *Catheterization and Cardiovascular Interventions* (2018); 92(1), 30-37.

Leistner, D. M., Kränkel, N., Meteva, D., Abdelwahed, Y. S., Seppelt, C., Stähli, B. E., Rai, H., Skurk, C., Lauten, A., Mochmann, H.-C., Fröhlich, G., Rauch-Kröhnert, U., Flores, E., Riedel, M., Sieronski, L., Kia, S., Strässler, E., Haghikia, A., Dirks, F., Steiner, J., Mueller, D., Volk, H.-D., Klotsche, J., Joner, M., Libby, P. & Landmesser, U. „Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study” *European Heart Journal* (2020); 41(37), 3549-3560.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG	13
1.1 Thematische Einführung	13
1.2 Interventionelle Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit im Wandel der Zeit.....	13
1.3 Bildgebende Verfahren der interventionellen Koronardiagnostik	14
1.3.1 Koronarangiographie	14
1.3.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS).....	15
1.3.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)	16
1.3.4 Angiographische Koregistrierung der OCT (ACR)	18
1.4 Geographical Mismatch: Stand der Forschung	20
1.5 Fragestellung.....	21
2. Material und Methoden.....	22
2.1 Studiendesign OPTICO-Integration I	22
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.1.2 OCT Bildakquise und Koregistrierung	22
2.1.3 Datenerhebung	23
2.2 Studiendesign OPTICO-Cover Studie	24
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.2.2 OCT-Bildakquise und -analyse.....	26
2.2.3 Koregistrierung von OCT und Angiographie sowie Längenmessungen	26
2.2.4 Datenerhebung	27
2.3 Endpunkte	28
2.3.1 Primärer Endpunkt OPTICO-Integration I	28

2.3.2	Sekundäre Endpunkte OPTICO-Integration I	28
2.3.3	Primärer Endpunkt OPTICO-Cover	29
2.3.4	Sekundäre Endpunkte OPTICO-Cover	29
2.4	Statistische Analyse	29
2.4.1	Fallzahlplanung OPTICO-Integration I	29
2.4.2	SPSS OPTICO Integration I	29
2.4.3	Fallzahlplanung OPTICO-Cover	30
2.4.4	SPSS OPTICO-Cover	30
3.	Ergebnisse der OPTICO-Integration-I-Studie	31
3.1	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	31
3.2	Strategiewechsel nach prä-PCI OCT & ACR	32
3.3	Strategiewechsel nach post-PCI OCT & ACR	34
3.4	Einfluss von Läsionskomplexizität	34
3.5	Einfluss von Bifurkationen zur visuellen Koregistrierung auf die Strategiewechsel	35
3.6	Komplikationen	36
4.	Ergebnisse der OPTICO-Cover Studie	37
4.1	Baseline Charakteristika des OPTICO-Cover-Patientenkollektivs	37
4.2	Primärer Endpunkt: Rate an GM	39
4.3	Sekundärer Endpunkt: Rate an MACCE (+)	40
5.	Diskussion	42
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	42
5.2	Effekt von ACR auf GM	42
5.3	GM im akuten Koronarsyndrom	44
5.4	Limitationen	46
5.5	Konklusion	47
6.	Literaturverzeichnis	48

7.	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	57
8.	Lebenslauf.....	59
9.	Publikationsliste	60
10.	Danksagung	62

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: IVUS-Gefäßdurchschnitt.....	16
Abbildung 2: OCT-Abbildung eines gesunden Gefäßsegments.....	17
Abbildung 3: OCT-Abbildung zweier Culprit Lesions	18
Abbildung 4: Angiographisch koregistriertes OCT im RIVA.....	19
Abbildung 5: ACR post-Implantation.	20
Abbildung 6: Flowchart der OPTICO-Integration-I-Studie.	24
Abbildung 7: Offline Koregistrierung von OCT und Angiographie.	27
Abbildung 8: Flowchart der Cover-Analyse	28
Abbildung 9: OCT- & ACR-bedingte Strategiewechsel	33
Abbildung 10: Strategieänderungen innerhalb simpler & komplexer Läsionen	35
Abbildung 11: Einfluss von Bifurkationen auf Strategiewechsel	36
Abbildung 12: Rate an GM	39

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika der OPTICO-Integration-I-Kohorte	31
Tabelle 2: Läsions-Charakteristika OPTICO-Integration-I.....	32
Tabelle 3: Zeitaufwand für OCT & ACR OPTICO-Integration-I.....	32
Tabelle 4: ACR-bedingte Strategiewechsel prä-PCI.....	33
Tabelle 5: Post-PCI OCT Resultate.....	34
Tabelle 6: OCT-bedingte Komplikationen.....	36
Tabelle 7: Patienten-Charakteristika Cover-Analyse.	37
Tabelle 8: PCI- & OCT-Charakteristika OPTICO-Cover	39
Tabelle 9: 12-Monats-Follow-up.....	40
Tabelle 10: 12-Monats-Follow-up nach RFC/IFC.	40
Tabelle 11: Binär logistische Regression für das Auftreten von MACCE+ innerhalb eines Jahres.....	41

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACR	Angiographic OCT Coregistration
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
atm	Physikalische Atmosphäre
BMI	Body Mass Index
CL	Culprit Lesion
CN	Calcified Nodule
CCS	Chronic coronary syndrome
DES	Drug Eluting Stent
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FD-OCT	Frequency Domain Optical Coherence Tomography
GFR	Glomuläre Filtrationsrate
GM	Geographical Mismatch
HFA	Hospitalization for Angina
IFC	Intact Fibrous Cap
IQR	Interquartile Range
IVUS	Intravascular Ultrasound
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left Anterior Descending Artery
LCX	Left Circumflex Artery
LGM	Longitudinal Geographical Mismatch
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

MACCE+	MACCE plus Hospitalisation aufgrund von Angina
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MLA	Minimal Lumen Area
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
OCT	Optical Coherence Tomography
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus Circumflexus
RFC	Ruptured Fibrous Cap
RIVA	Ramus Interventricularis Anterior
STB	Symptom-to-Balloon
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TCFA	Thin-cap Fibroatheroma
TVR	Target Vessel Revascularization

ABSTRACT

Eine Koronarangiographie als diagnostische Basis für eine perkutane Koronarintervention (PCI) ist derzeit Goldstandard in der interventionellen Behandlung des chronischen und akuten Koronarsyndroms, erlaubt jedoch nur eine 2D-Betrachtung des Interventionsgebietes. Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) ist eine intravaskuläre Bildgebung möglich. Die Verknüpfung von intravaskulären Bildern und der Koronarangiographie kann sich jedoch schwierig darstellen und zu Geographical Mismatch (GM) führen. Die vorliegende Studie analysierte im ersten Teil (OPTICO-Integration-I-Studie) die Auswirkung eines kommerziell verfügbaren Systems zur Koregistrierung (OPTISTTM Integrated System; Abbott, Chicago, USA) auf die Entscheidungsfindung der Operateur*innen während PCI sowie auf das Interventionsergebnis. Im zweiten Teil beschreibt sie die retrospektive Analyse bezüglich Inzidenz und Auswirkungen von GM in Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (OPTICO-Cover-Studie).

In der OPTICO-Integration-I-Studie wurden 50 Patient*innen mit 58 Koronarläsionen prospektiv, monozentrisch eingeschlossen und die Interventionsstrategie der Operateur*innen nach Angiographie, OCT und angiographisch koregistriertem OCT (ACR) erhoben. Die Nutzung von ACR resultierte in Strategie-Änderungen in 40.7% der Läsionen, primär Stentlänge, -größe und Lokalisation (24.1%). In 5.6% wurden die Stent-Diameter größer, in 1.9% kleiner. In 14.8% wurden die Stents länger und in 7.4% kürzer. Postinterventionell hatte die ACR keinen signifikanten Einfluss. Nach Nutzung von ACR betrug die Rate an GM 8.7%. In komplexen Läsionen kam es signifikant häufiger zu einer Veränderung der Interventionsstrategie nach ACR.

Im zweiten Teil (OPTICO-Cover-Studie) wurden aus der prospektiven, multizentrischen OPTICO-ACS Studie 120 Patient*innen mit OCT-Analyse der ein akutes Koronarsyndrom auslösenden Culprit Lesion (CL) herangezogen und per Koregistrierung die Rate an GM und die Auswirkung auf das Outcome 12 Monate nach ACS bestimmt. Bei 36.7% der Patient*innen blieb ein Teil der CL nicht vollständig abgedeckt. Im Vergleich dazu konnte bei den Thromben eine deutlich bessere Abdeckungsrate von 89.0% erreicht werden. Patient*innen mit GM hatten signifikant längere CL, eine geringere Thrombuslast und eine kürzere Symptom-to-Balloon-Zeit. Per logistischer Regression zeigte sich GM als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Major

Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events sowie Hospitalisationen aufgrund von Angina (MACCE+) nach einem Jahr (Odds-Ratio 5.824, $p = 0.033$).

Zusammenfassend zeigten die vorliegenden Studien erstmals den signifikanten Einfluss von Echtzeit-ACR auf die PCI-Strategie, insbesondere in komplexen Läsionen. Außerdem konnte erstmals gezeigt werden, dass CL häufig unvollständig und deutlich schlechter per Stent abgedeckt wurden als die Thromben im Bereich der CL und dass ein resultierender GM ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von MACCE+ darstellt.

Coronary angiography as diagnostic basis for percutaneous coronary intervention (PCI) is currently the gold standard in the interventional treatment of chronic and acute coronary syndrome (ACS), but only allows for a 2D view of the intervention area. Optical coherence tomography (OCT) facilitates an intravascular view. However, the association between intravascular images and coronary angiography can be difficult and may lead to geographic mismatch (GM). The present study analyzes in the first part (OPTICO-Integration I study) the impact of a commercially available co-registration system (OPTIS™ Integrated System; Abbott, Chicago, USA) on operator decision making during PCI and interventional outcome. In the second part, the study describes the retrospective analysis regarding incidence and impact of GM in patients with ACS (OPTICO-Cover study).

In the prospective, monocentric OPTICO-Integration I study, 50 patients with 58 coronary lesions were included and the intervention strategy of the operators after angiography, OCT, and angiographic coregistered OCT (ACR) was noted. Use of ACR resulted in changes of the intervention strategy in 40.7% of cases, primarily regarding stent length, size, and location (24.1%). Stent diameters were increased in 5.6% and were decreased in 1.9% of cases. Stents were chosen to be longer in 14.8%, and shorter in 7.4% of cases. Postinterventionally, ACR had no significant effect. After use of ACR, the rate of GM was 8.7%. In complex lesions, changes in intervention strategy were significantly more frequent after ACR.

For the OPTICO-Cover study, 120 patients with OCTs of their ACS-causing culprit lesion (CL) from the prospective, multicenter OPTICO-ACS study were selected and coregistration was performed to assess the rate of GM and its effect during 12-months follow-up. In 36.7% of the patients, a part of the CL remained uncovered. In comparison, a significantly better coverage rate (89.0%) of the thrombi was achieved. Patients with

GM had significantly longer CL, lower thrombus burden, and shorter symptom-to-balloon time. In logistic regression, GM was shown to be an independent predictor of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events and Hospitalization due to Angina (MACCE+) at one year (odds ratio 5.824, $p = 0.033$).

In conclusion, the present studies demonstrate for the first time the significant impact of real-time ACR on PCI strategy, especially in complex lesions. Furthermore, it was shown for the first time that CL were often incompletely and less well covered than thrombi in the area of CL, and that resulting GM was an independent predictor for the occurrence of MACCE+.

1. EINLEITUNG

1.1 Thematische Einführung

1.2 Interventionelle Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit im Wandel der Zeit

Die erste interventionelle Diagnostik der Koronargefäße gelang mehr oder minder per Zufall. Im Jahr 1958 versuchte *Mason Sones* die Aorta eines Patienten durch Kontrastmittelapplikation über einen Katheter darzustellen, als ihm die Katheterspitze in die rechte Koronararterie glitt und diese sichtbar machte (1). 1964 beschrieben *Charles T. Dotter* und *Melvin P. Judkins* die erste perkutane transluminale Angioplastie. Sie dilatierten erfolgreich eine Stenose der Arteria femoralis superficialis mittels zwei sich verjüngenden, koaxialen Kathetern (2).

Im September 1977 führte *Andreas Grüntzig* die erste erfolgreiche perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA/ Percutaneous Coronary Intervention (PCI)) bei einem Patienten mit stabiler Angina und 85%iger Ramus interventricularis anterior (RIVA)-Stenose durch, in dem er einen selbst produzierten Ballonkatheter mit 5 physikalische Atmosphäre (atm) im stenosierten Areal dilatierte (3). 23 Jahre lang blieb dieser erste Patient symptomfrei, bis er eine Stentangioplastie proximal der initialen Stenose und weitere 14 Jahre später eine Stentangioplastie weiter distal und eine in der rechten Koronararterie erhielt. Bis in das Jahr 2015, sprich 37 Jahre nach der ersten PTCA wurde über seinen guten Gesundheitszustand berichtet (4).

Dennoch wurden bald darauf die Schwächen der Ballonangioplastie sichtbar. Eine Restenoserate von ca. 30% (5) sowie das Auftreten eines plötzlichen Gefäßverschlusses aufgrund einer Gefäßdissektion oder Thrombose mit Konsequenz einer notfallmäßigen operativen Versorgung in ca. 7% (6) führten zur Entwicklung der so genannten Bare-metal Stents im Jahr 1986 (7). Dies konnte zwar die Restenoserate reduzieren, die Thromboserate war jedoch weiterhin hoch und ein Therapieregime per Antikoagulantien erhöhte die Gefahr einer Blutung (8-10).

Diese wurde in der Folge gelöst, indem eine duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Stentimplantation als wirksames Mittel gegen Blutungskomplikationen, Gefäßverschluss und das Auftreten eines Herzinfarkts etabliert werden konnte (11).

Die Entwicklung und der Einsatz intravaskulären Ultraschalls (IVUS) führte zu einer Reduktion der Unterexpansion der Stents sowie zu einer größeren Minimal Lumen Area (MLA) und reduzierten Restenose-Rate im Vergleich zur rein angiographisch durchgeführten PTCA und trug so einen weiteren Teil zur Verbesserung des interventionellen und langfristigen Outcomes bei (12, 13).

2001 wurde eine neue intravaskuläre Bildgebungsmodalität, die optische Kohärenztomographie (OCT) in vivo genutzt und überzeugte durch die deutlich bessere Auflösung (14).

Ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt im Bereich der Devices war die Erfindung der Drug Eluting Stents (DES). Stents mit einer Polymer-Beschichtung, welche die Freigabe eines immunsuppressiven oder zytotoxischen Medikaments kontrolliert und so die Restenoserate reduziert (10).

1.3 Bildgebende Verfahren der interventionellen Koronardiagnostik

1.3.1 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie erlaubt eine zweidimensionale Beurteilung der Koronarsilhouetten, in dem über den Katheter Kontrastmittel in die Koronargefäße unter Röntgendurchleuchtung injiziert wird (15). Die zweidimensionale Beurteilung der dreidimensionalen Koronararterien, selbst bei mehrfacher Durchleuchtung aus unterschiedlichen Winkeln und Ebenen, gestaltet sich jedoch nicht immer einfach. Überlappungen, gewundene Gefäße, sowie die Form ihrer Lumina erschweren die Interpretation. Das führt zu signifikanter Interobserver-Variabilität bezüglich der Einschätzung des Stenose-Grades (16, 17). Die Schwere der Stenose zeigte sich angiologisch, im Vergleich zu post mortem-Untersuchung, nicht immer identisch und auch die funktionelle Relevanz der Stenosen lässt sich nicht immer eindeutig angiographisch festlegen (18). In diffus veränderte Koronararterien, in denen ein „gesundes“ Referenzsegment fehlt, wird so das Ausmaß der Atherosklerose tendenziell unterschätzt (15, 19). Nicht- (zirkulär-) stenosierende Veränderungen, wie z.B. exzentrische Plaques, Stentstreben, welche nicht der Wand anliegen oder seltene Thrombus-freie Culprit Lesions (CL, Läsionen welche ein akutes Koronarsyndrom verursachen) können sich angiographisch unauffällig darstellen und so übersehen werden (19, 20).

1.3.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der erste intravaskuläre Ultraschall wurde Anfang der 1990er Jahre durch *Paul Yock* entwickelt (13). Ein mit piezoelektrischen Kristallen bestückter Katheter produziert Ultraschallwellen, welche ausgestrahlt und beim Auftreffen auf Gewebe, bzw. bei Dichteunterschieden entlang ihrer Ausbreitung teilreflektiert, vom Gerät empfangen und in Bilder konvertiert werden. Aktuelle Geräte verwenden Schallfrequenz von 20-60 MHz, mit einer axialen Auflösung von bis zu 38 µm und einer lateralen Auflösung von 200-250 µm wodurch eine Eindringtiefe von 4-10 mm erreicht wird. Es gibt zwei unterschiedliche Systeme: Mechanisch-rotierende, sie bestehen aus einem einzelnen Transducer, welcher mit 30 Umdrehungen pro Sekunde in ca. 1°-Schritten Schallwellen sendet und empfängt und elektronische Systeme, welche stattdessen mehrere Kristalle ringförmig angeordnet haben. Zur Bildakquise wird der IVUS-Katheter über einen Führungsdraht in die Koronararterie über die Läsion vorgeschoben und beim Rückzug, entweder manuell oder kontinuierlich-automatisiert, die Aufnahme erstellt. Die automatisierte Aufnahme ermöglicht zusätzlich longitudinale Messungen. Mittels IVUS lassen sich die Plaque-Last (Plaque Burden), der Stenosegrad, Kalzifikation, die Gefäßdimensionen (und somit das optimale Device/ der optimale Stent), die Stentexpansion, wie auch Stentapposition – sprich, das Anliegen der Stentstreben an der Gefäßwand – beurteilen und dadurch optimieren (21, 22). Eine Penetration kalzifizierter Koronarläsionen ist mittels IVUS nicht möglich (23).

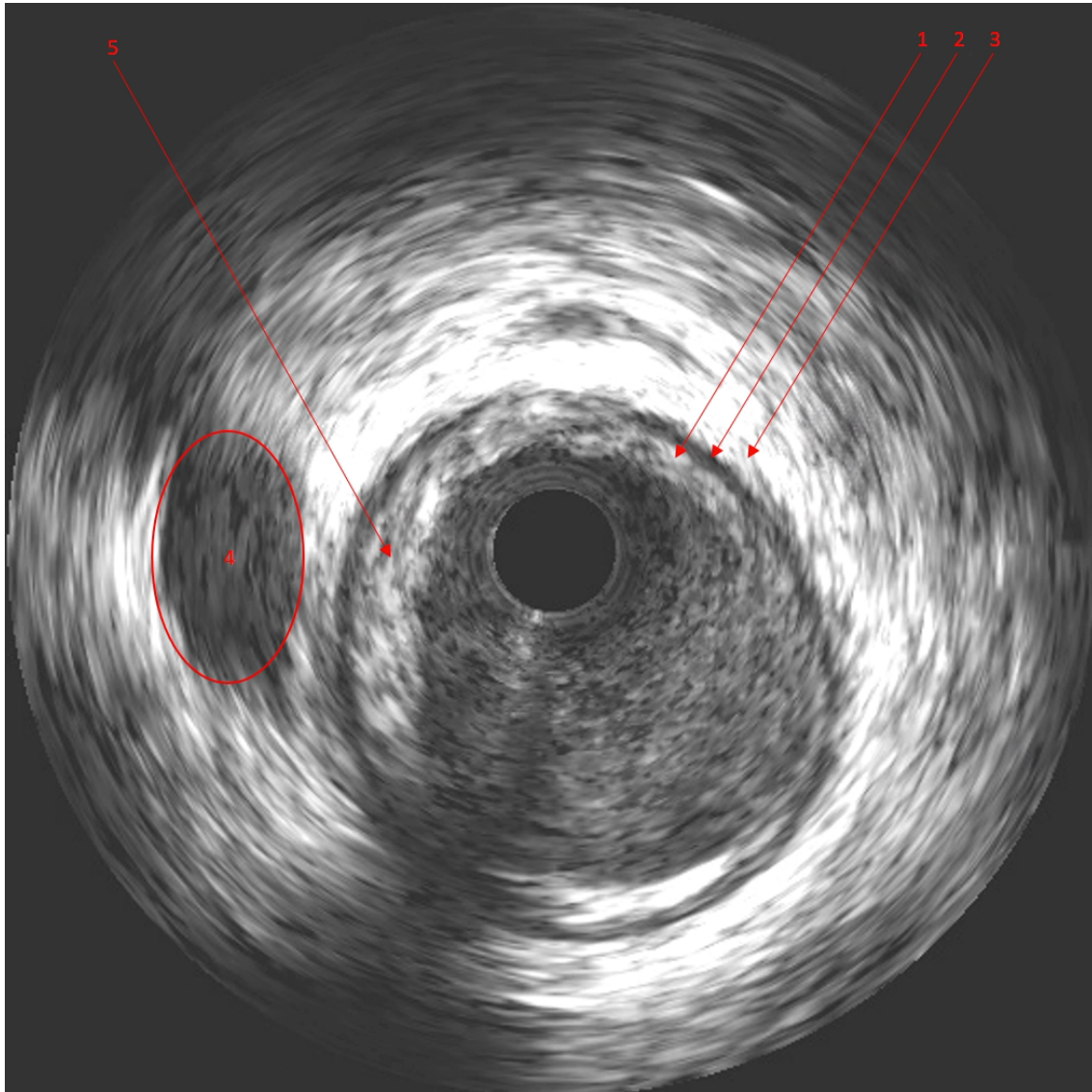


Abbildung 1: IVUS-Gefäßdurchschnitt.

1: Intima, 2: Media, 3: Adventitia, 4: Seitenast, 5: Fibröser Plaque

1.3.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist ein Licht-basiertes Bildgebungsverfahren, bei welchem – ähnlich wie bei IVUS – Licht aus dem Nahinfrarotspektrum ausgesendet, vom umgebenen Gewebe reflektiert und die Reflektion wieder gemessen wird (24). Ein Teil des Lichts wird hierbei Richtung Patient/Gewebe gesendet, ein anderer Teil bleibt im Katheter und wird dort über einen Spiegel reflektiert. Beide Teile treffen in einem Interferometer wieder zusammen, überlagern sich und bilden Interferenzen. Diese Interferenzen werden dann zum dargestellten Bild. Durch Drehung innerhalb des Katheters entsteht ein Querschnittsbild, durch Rückzug innerhalb des Gefäßes ein dreidimensionales Bild. Hierfür muss das Gefäß blutleer sein, dies wird in der Regel durch eine Injektion von Röntgenkontrastmittel oder Ringerlaktat erreicht. Mit den

aktuellen, frequenzbasierten OCT-Systemen (FD-OCT) kann eine Strecke bis zu 75mm in wenigen Sekunden abgebildet werden. Die axiale Auflösung beträgt ca. 10 μm , lateral beträgt sie ca. 20-40 μm , die Eindringtiefe variiert zwischen 0.1 bis 2.0 mm abhängig von der Gewebebeschaffenheit. Zur Bildakquise wird der OCT-Katheter über einen Draht in die Arterie über die Stenose hinaus vorgebracht. Der Rückzug erfolgt automatisch oder auf manuelle Auslösung durch Injektion der Spülflüssigkeit. Die Sonde rotiert dabei mit ca. 100 Umdrehungen pro Sekunde und mit ca. 36mm/s entlang des Gefäßes und bildet den gewünschten Abschnitt ab. In physiologischen Koronargefäßen kann man mithilfe der OCT die gesamte Wandschichtung darstellen. Aufgrund der hohen Auflösung kann das Interventionsergebnis sehr genau beurteilt werden, einzelne Stent-Streben werden visualisiert und ihr Abstand zur Gefäßwand kann vermessen werden. Kleine Thromben, welche durch den IVUS übersehen werden, werden in der OCT sichtbar (25, 26).

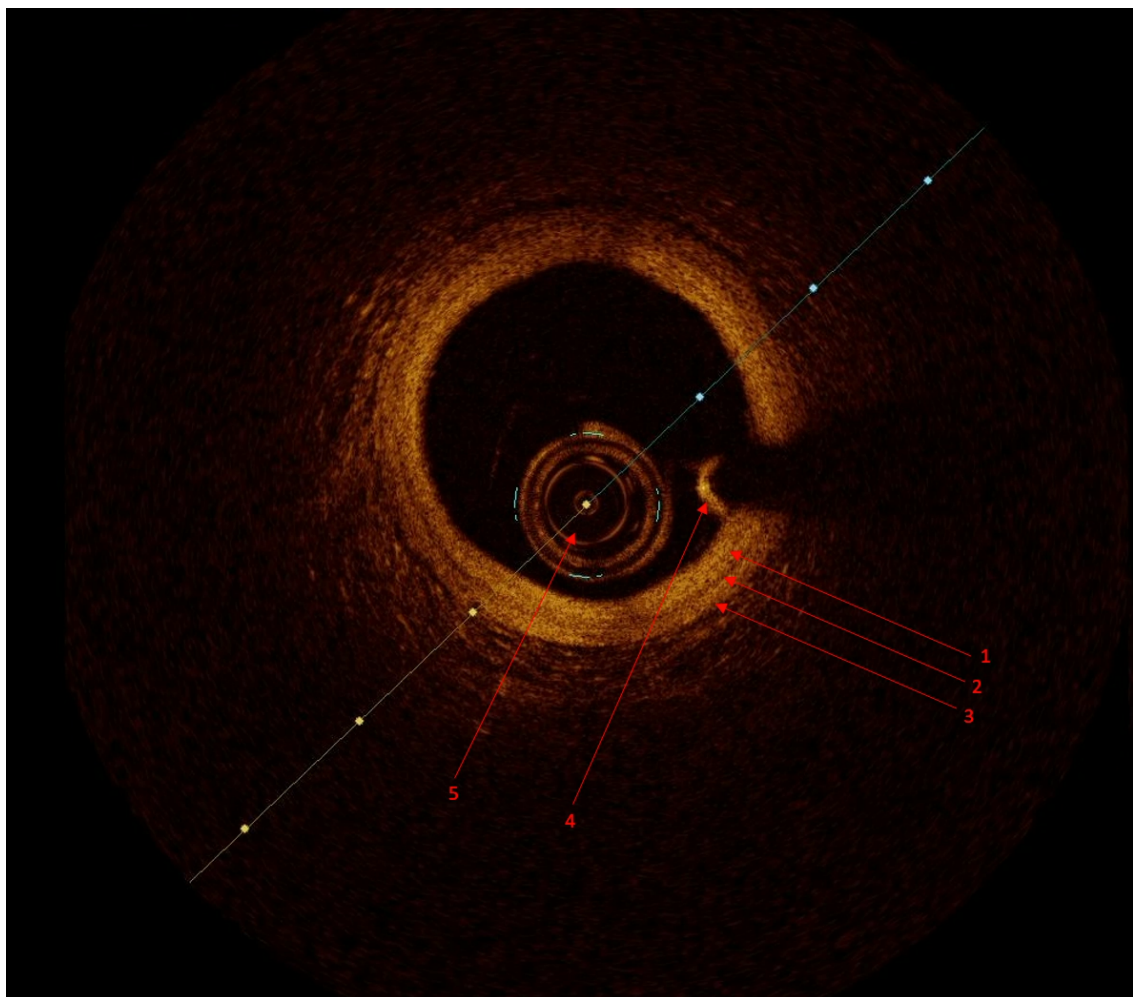


Abbildung 2: OCT-Abbildung eines gesunden Gefäßsegments.

1: Intima, 2: Media, 3: Adventitia, 4: Führungsdraht, 5: Bildgebungs-Katheter

Auf Grund der hohen Auflösung können per OCT in atherosklerotischen Läsionen die zugrundeliegenden Plaques weiter differenziert und quantifiziert werden. Ebenfalls neu ist die Möglichkeit die Tiefe einer kalzifizierten Läsion darzustellen, was den Operateur*innen wichtige Informationen bezüglich möglicher Läsionspräparation vor Stentimplantation liefern kann. Dadurch, dass auch sehr dünne Plaquekappen sichtbar werden, können sogenannte „vulnerable Plaques“ beschrieben werden, welche ein erhöhtes Risiko für zukünftige Events darstellen. Auch die Differenzierung zwischen Erosion, Dissektion oder Ruptur, die alle mögliche pathophysiologische Ursachen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) repräsentieren, gelingt mit der OCT deutlich besser. Nachteilig ist die niedrigere Eindringtiefe (23, 25).

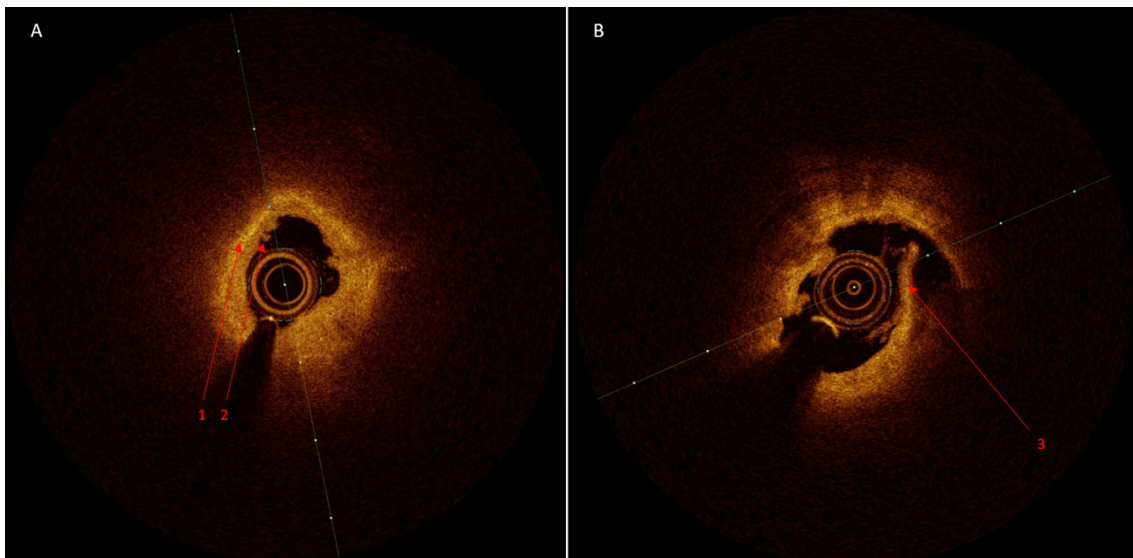


Abbildung 3: OCT-Abbildung zweier Culprit Lesions

A: Plaque Erosion, 1: fibrös-kalzifizierter Plaque, 2: Weißer Thrombus über irregulärer Lumen-Oberfläche;
B: Plaque Ruptur, 3: Eingerissene Plaque-Kappe mit darunter liegender, frei gespülter Höhle und aufgelagertem weißen Thrombus.

Im Vergleich OCT-assistierter Interventionen mit einer rein angiographisch-assistierten konnte eine signifikante Reduktion von Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Herztod bei OCT-Verwendung nachgewiesen werden. Zwischen IVUS- und OCT-assistierten Interventionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im klinischen Outcome (27).

1.3.4 Angiographische Koregistrierung der OCT (ACR)

Die in der OCT als relevant befundene Region in dem zweidimensionalen Bild der Koronarangiographie zu identifizieren kann sich als schwierig darstellen. Insbesondere wenn keine anatomischen Landmarken wie z.B. Seitenäste zur Orientierung in der Nähe sind. Zur Lösung dieses Problems gibt es Systeme, welche eine Koregistrierung von OCT

und Angiographie ermöglichen (OPTIS™ Integrated System; Abbott, Chicago, USA, ehem. St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Das OPTIS™ Integrated System zeigt parallel zum OCT-Querschnittsbild die aktuelle Position mittels weißem Marker auf der Koronarangiographie an. Die Fehlerquote hierfür wird mit ≈ 1 mm angegeben. Nachträgliche Koregistrierung erlauben Software-Lösungen wie z.B. QAngio® OCT RE, Medis Medical Imaging, Leiden, Niederlande (28, 29).

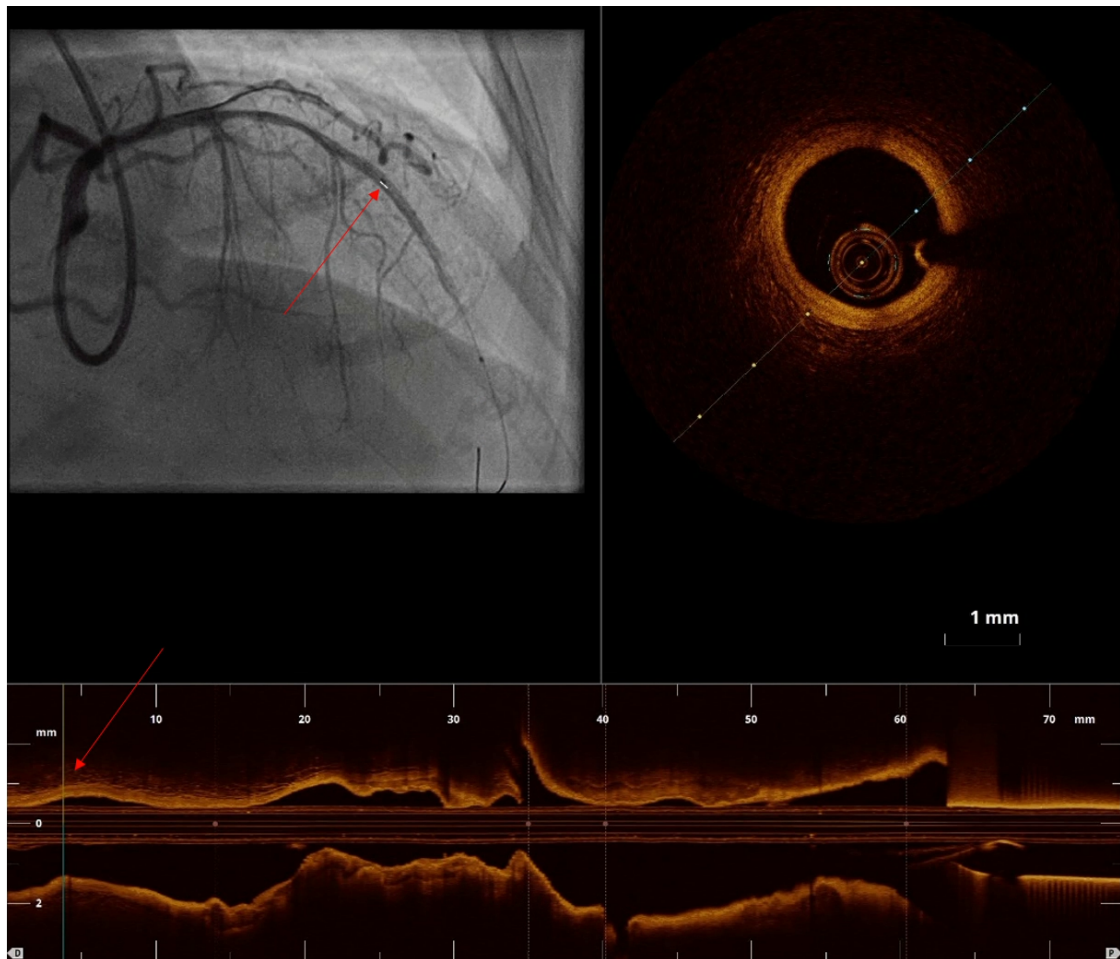


Abbildung 4: Angiographisch koregistriertes OCT im RIVA.

Oben links: Marker zeigt Position des OCT-Querschnittsbildes in der Koronarangiographie. Oben rechts: OCT-Querschnitt eines gesunden Gefäßsegments. Unten: Längsschnitt der OCT-Aufnahme mit Position-anzeigendem Marker.

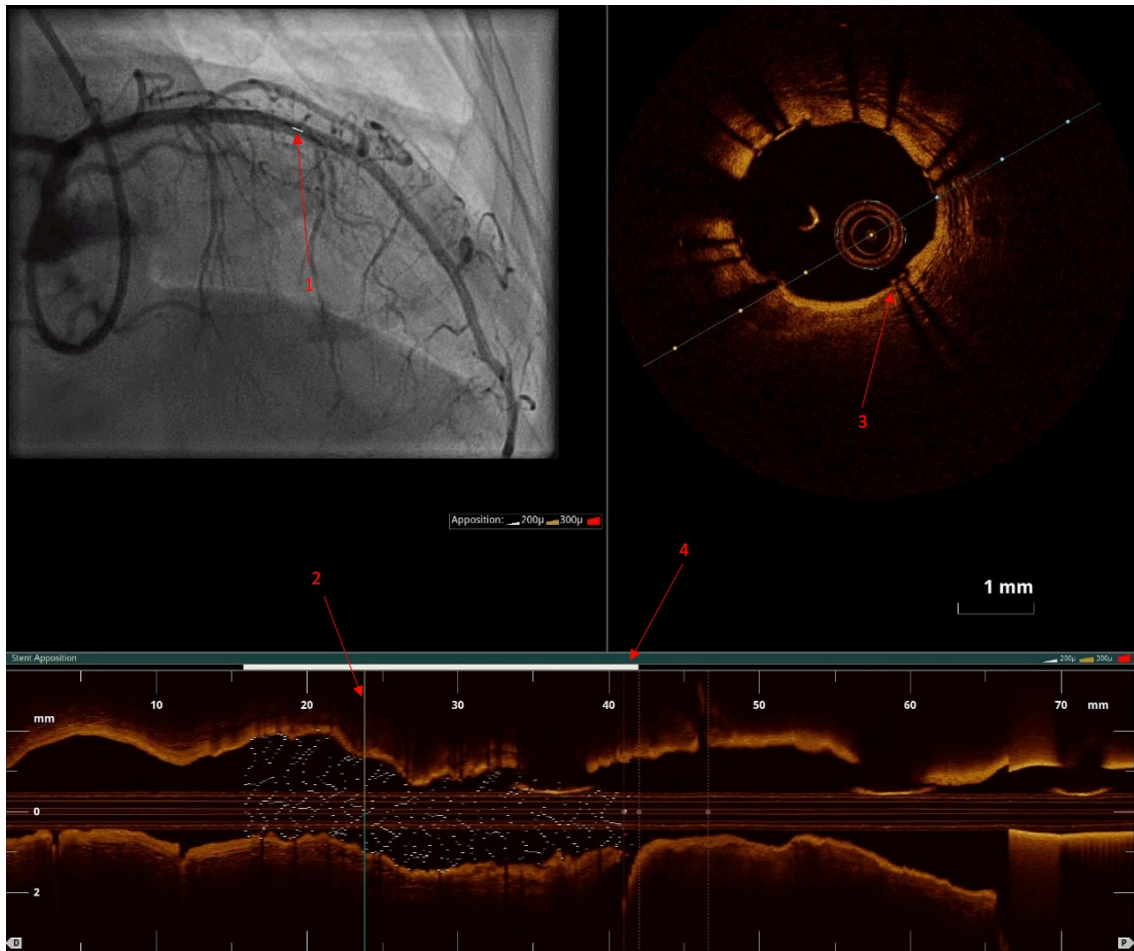


Abbildung 5: ACR post-Implantation.

1 & 2 zeigen die Position des OCT-Querschnittsbildes an, 3: Stent-Strebe, 4: Automatische Appositions-Anzeige (weiß bedeutet $< 200\mu\text{m}$)

1.4 Geographical Mismatch: Stand der Forschung

Wie bereits unter 1.3.4 beschrieben kann der Transfer von OCT zur Angiographie und vice versa Schwierigkeiten bereiten. Das kann dazu führen, dass bis zu 70% der Läsionen, welche OCT-graphisch als Landing Zone deklariert wurden nach angiographisch-assistierter PCI teilweise nicht durch einen Stent abgedeckt werden (30). So konnte eine multizentrische Studie, bei welcher ausschließlich angiographisch-assistiert, mittels Sirolimus-Eluting-Stents interveniert wurde, eine Rate an (longitudinalem) Geographical Mismatch ((L)GM) von 47.6% nachweisen. Definiert wurde longitudinales GM als nicht-vollständig abgedeckte stenotische Läsion oder freiliegende, durch Ballondilatation verletzte Gefäßanteile. Es zeigte sich, dass vor allem lange Läsionen mit höhergradiger Stenose von LGM betroffen waren. Das Vorliegen von LGM führte im 12-Monats-Follow-up zu einer signifikant erhöhten Rate an Revaskularisierungen (Target vessel revascularization, TVR). Die Kombination von longitudinalem mit axialem GM, definiert

als Verhältnis von Ballondiameter zu Referenz-Gefäßdiameter von ≤ 0.9 oder > 1.3 , führte zu einer dreifachen Erhöhung der 12-Monats-Inzidenz von Herzinfarkt (31). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird unter „Geographical Mismatch“ ausschließlich longitudinales Geographical Mismatch verstanden.

Das Vorliegen von atherosklerotischen Plaques, schweren Verkalkungen und dünnen Plaque-Kappen im Bereich des Stenrandes (Stent Edge) erhöht das Risiko für eine Dissektion und Bedarf, je nach Dimension der Dissektion, eines erweiterten Stentings. Diese Risikofaktoren lassen sich mittels OCT erkennen und durch eine optimale Abdeckung, bzw. dem Minimieren von GM vermeiden(32). Eine Studie von *Masao Takahashi* et al. konnte nachweisen, dass ein Abstand von weniger als 1 mm zwischen proximalem Stenrand und einer verbliebenen Plaque mit erhöhtem plaque burden zu signifikant häufigeren Stenrand-Restenosen führte(33).

Im Bereich des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden aktuell alle drei ursächlichen Pathologien (Plaque-Ruptur, - Erosion, Calcified Nodule) mittels Stent-Implantation behandelt. *Xing* et al. konnten jedoch erstmals nachweisen, dass Patient*innen mit alleiniger medikamentöser Therapie nach ACS-verursachender Plaque-Erosion größtenteils für ein Jahr Event-frei bleiben und die Thrombuslast sich auch ohne Stent im Verlauf deutlich reduziert (34).

Auf der anderen Seite zeigen publizierte Daten, dass unter den ACS-Patient*innen suboptimal implantierte Stents (Stent-Ende-Dissektionen, Intrastent-Protrusion von Plaque oder Thrombus, GM im Sinne nicht abgedeckter Plaque proximal oder distal der Stentenden) unabhängige Prädiktoren für ein kardiovaskuläres Event sind. (35)

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit über „Geographical Mismatch während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie – Stellenwert der optischen Kohärenztomographie (OCT) und angiographisch koregistrierter OCT“ ist die prospektive Analyse der Auswirkung eines kommerziell verfügbaren Systems zur Koregistrierung (OPTIS™ Integrated System; Abbott, Chicago, USA) auf die Entscheidungsfindung der Operateur*innen während PCI sowie auf das Interventionsergebnis, als auch die retrospektive Analyse bezüglich Inzidenz und Auswirkungen von GM in Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign OPTICO-Integration I

Die OPTICO-Integration I-Studie ist eine prospektive, monozentrische, unverblindete Beobachtungs-Pilotstudie. Der Patienteneinschluss erfolgte von April 2016 bis September 2016. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland am 18.08.2015 genehmigt (EA4/021/15) und wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT02919943).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden zwischen April und September 2016 alle elektiv für eine invasive Koronarangiographie mit OCT vorgesehenen Patient*innen der Klinik für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, bezüglich eines möglichen Studieneinschlusses beurteilt. Die Patient*innen mussten zwischen 18 und 95 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien waren notfallmäßige PCI, kardiogener Schock sowie Niereninsuffizienz mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) von kleiner 50 ml/min aufgrund eines möglicherweise erhöhten Kontrastmittelverbrauch und den dadurch entstehenden potenziellen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion. Gleichmaßen schwangere oder stillende Patientinnen.

Zu den läsionalen Ausschlusskriterien zählten: Hauptstammläsionen, Restenosen, In-stent-Thrombosen oder ostialen Läsionen, extrem angulierte ($>90^\circ$) oder tortuöse ($>245^\circ$ -Winkel) Zielgefäße.

Alle eingeschlossenen Patient*innen wurden vor Einschluss in die Studie mündlich und schriftlich ausführlich über die Durchführung und mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine Patienteninformation sowie eine Kopie der Einverständniserklärung wurden den Teilnehmer*innen ausgehändigt.

2.1.2 OCT Bildakquise und Koregistrierung

Nach einer Injektion von 200 µg Nitroglycerin intrakoronar wurde die OCT mit einem Dragonfly™ DuoOCT Imaging Catheter (ehem. St. Jude Medical, St. Paul, USA) über einen 0.014 Inch Führungsdraht durchgeführt. Das Blut wurde hierfür durch eine

Injektion von Kontrastmittel (IMERON® 350; Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) verdrängt. Die Koregistrierung erfolgte mittels OPTIS™ Integrated System (Abbott, Chicago, USA).

2.1.3 Datenerhebung

Vor Beginn der Koronarangiographie erfolgte bei allen eingeschlossenen Patient*innen die laborchemische Bestimmung des Kreatinins und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Außerdem wurden Baseline-Charakteristika wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, bekannte Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie), Symptomatik und Vorgeschichte (PCI / ACS in Vergangenheit) erhoben.

Während der PCI wurde, direkt nach der diagnostischen Koronarangiographie, die Beurteilung der Läsion durch die Operateur*innen sowie deren Interventionsstrategie erfragt und auf einem Fragebogen notiert. Ein Flowchart zum Studienablauf ist in Abbildung 6 dargestellt. Anschließend erfolgte die OCT-Durchführung. Auch hier wurden wieder neben Anzahl der Rückzüge, Kontrastmittel-Verbrauch und Länge der aufgebrauchten Zeit die Beurteilung der Läsion durch die Operateur*innen sowie deren Interventionsstrategie erfragt und notiert. In einem dritten Schritt erfolgte die Koregistrierung von OCT und Angiographie wieder mit anschließender Beurteilung durch die Operateur*innen.

Dann erfolgte die PCI. Die implantierten Stents, ihre Größe und Länge, die Nutzung von Ballons zur Vor- oder Nachdilatation mit aufgewendetem Druck sowie das verabreichte Gesamtkontrastmittelvolumen wurden registriert.

Nach der PCI erfolgte wieder eine OCT-Durchführung mit Erfassung der oben genannten Parameter und der Beurteilung hinsichtlich Stent-Unterexpansion, -malapposition und GM. Im letzten Schritt wurden erneut OCT und Koronarangiographie koregistriert und beurteilt sowie ggf. eine Nachdilatation oder erneute Stentimplantation durchgeführt. Das verabreichte Gesamtkontrastmittelvolumen, die Gesamtdurchleuchtungsdauer als auch die Gesamtdurchleuchtungsdosis wurden abschließend auf dem Erhebungsbogen notiert.

Die Untersuchungen wurden von acht unterschiedlichen Operateur*innen durchgeführt, welche alle erfahren im Umgang von OCT und ACR sind.

Alle patienten- und prozedurbezogenen Daten wurden von Studienärzt*innen oder Mitarbeiter*innen des Studienzentrums pseudonymisiert in standardisierten Fragebögen

gesammelt und im Anschluss in die MS Access-Studiendatenbank eingegeben. Zur Analyse erfolgte ein Excel-Export der Daten und Import in SPSS.

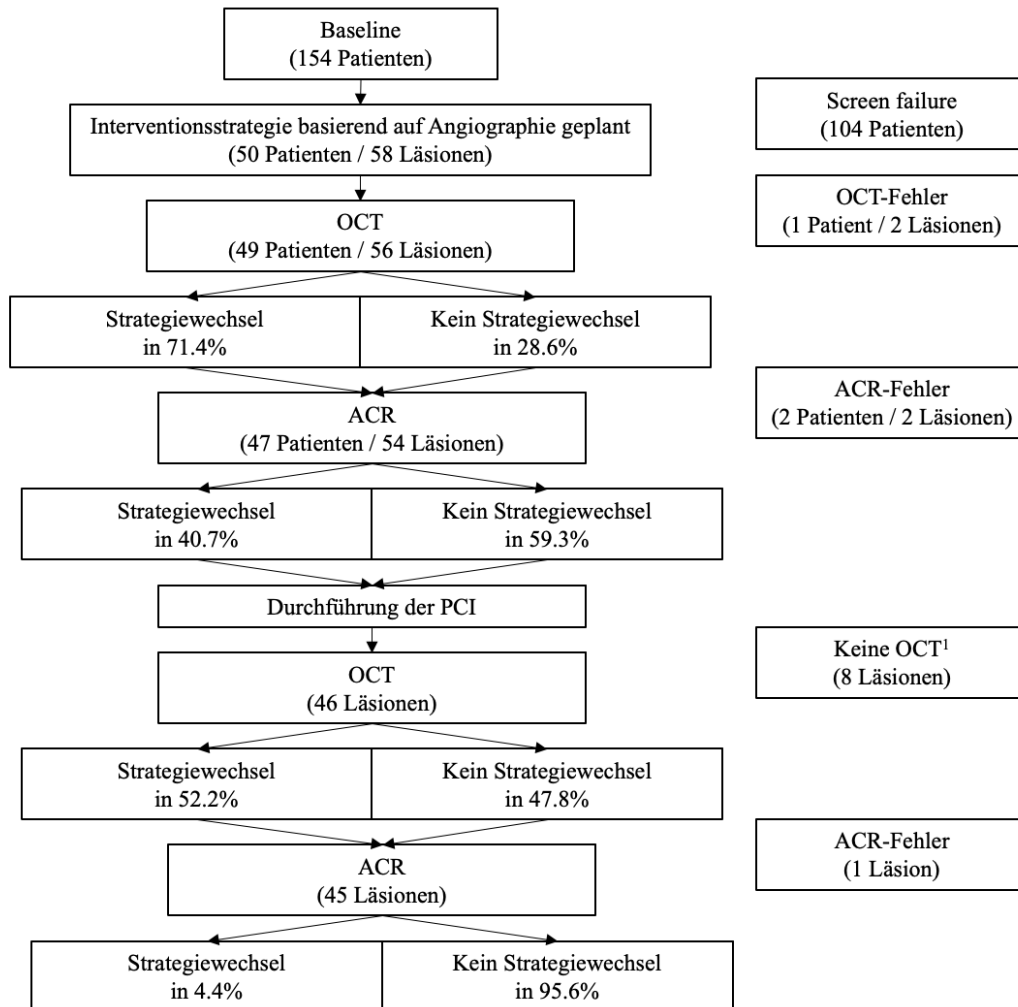


Abbildung 6: Flowchart der OPTICO-Integration-I-Studie.

¹Keine OCT-Durchführung (4x extra Kontrastmittel, 2x OCT-Katheter nicht platzierbar, 2x anderer Grund)

2.2 Studiendesign OPTICO-Cover Studie

Die OPTICO-Cover-Studie ist eine retrospektive Analyse der Patient*innen mit ACS aus dem OPTICO-CAD-Register und der OPTICO-ACS Studie, hierbei handelt es sich um ein prospektives Register in welches Patient*innen von Februar 2015 bis dato eingeschlossen werden. Für diese Analyse wurden alle konsekutiven Patient*innen bis zum 13.11.2018 ausgewertet. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland bewilligt (EA1 270/16, letztes Update 05.01.2019).

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die OPTICO-ACS-Studie wurden alle Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom an allen drei Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte, Campus Virchow Klinikum) bezüglich Tauglichkeit für einen Einschluss evaluiert.

Die Patient*innen mussten zwischen 18 und 85 Jahre alt sein, an einem akuten Koronarsyndrom, gemäß ESC-Definition(36), leiden:

- Akuter kardialer Brustschmerz oder Angina-Äquivalent über eine Dauer von mehr als 10 Minuten innerhalb der letzten 72 Stunden vor invasiver Diagnostik und
- Erhöhte Enzyme (CK-MB oder hs-Troponin I/T > 99. Perzentile oder ansteigend/sinkend) und/oder
- EKG mit ST-Streckensenkung > 1mm in 2 oder mehr benachbarten Ableitungen hinter dem J-Punkt und/oder transiente ST-Streckenhebung > 1 mm in 2 oder mehr benachbarten Ableitungen von weniger als 30 min. Dauer oder STEMI mit Beginn < 24 Stunden sowie Brustschmerz länger als 30 min. und ST-Streckenhebung > 1 mm in 2 oder mehr benachbarten Ableitungen oder neuer Linksschenkelblock

Die Patient*innen mussten mindestens eine angiographisch erkennbare Culprit Lesion haben, welche eine PCI benötigt.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Sepsis und psychotische Erkrankungen. Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 30\%$. Außerdem kardiogener Schock, refraktäre ventrikuläre Arrhythmie, Herztransplantation und Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin von ≥ 1.5 mg/dl.

Weiterhin wurden Patient*innen, bei denen die Koronaranatomie eine OCT-Durchführung verhindert oder erschwert, d.h. Patient*innen mit schwer kalzifizierten Zielgefäßen, sehr distale Culprit Lesions, Infarktgefäße mit einem Diameter < 2 mm oder > 4 mm sowie persistierender „No Reflow“ nach Thrombusaspiration oder Prädilatation nicht eingeschlossen.

Alle Patient*innen wurden über die Studienteilnahme ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine

Kopie der Einverständniserklärung sowie eine Patienteninformation zur Studie wurde den Teilnehmer*innen ausgehändigt.

2.2.2 OCT-Bildaquise und -analyse

Nach einer Injektion von 200 µg Nitroglycerin intrakoronar wurde die OCT prä-PCI mit einem Dragonfly™ DuoOCT Imaging Catheter (ehem. St. Jude Medical, St. Paul, USA) über einen 0.014 Inch Führungsdraht durchgeführt. Das Blut wurde hierfür durch eine Injektion von Kontrastmittel (IMERON® 350; Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) verdrängt.

Alle OCTs wurden bezüglich der ACS-zugrundeliegenden Pathophysiologie (Culprit plaque mit Intact Fibrous Cap (IFC), Ruptured Fibrous Cap (RFC), Calcified Noduli (CN)) mittels Medis QIvus 3.0 (Medis Medical Imaging Service, Leiden, Niederlande) analysiert. Die Länge der Culprit Lesion sowie ihre Start- und Endpunkte wurden ebenfalls erhoben.

2.2.3 Koregistrierung von OCT und Angiographie sowie Längenmessungen

Um das prä-PCI-OCT mit der Post-PCI-Koronarangiographie zu fusionieren, wurde das post-PCI-Gefäß mittels Software (QAngio XA 3D straight, Medis Special, Leiden, Niederlande) in 3D rekonstruiert. Das Prä-PCI OCT wurde auf der offline Workstation analysiert und ein geeigneter Seitenast als anatomische Landmarke definiert. Dieser Seitenast wurde dann in der 3D-Rekonstruktion aufgesucht, um von ihm Abstandsmessungen zu den implantierten Stents durchführen zu können (Abbildung 7). Dies umgeht das Problem, dass Längenmessungen in der 2D-Koronarangiographie aufgrund der Verkürzungen bedingt durch den Betrachtungswinkel ungenau sind. Fälle, bei denen keine biplane Abschlussaufnahme vorlag, in denen die CL nicht ausreichend dargestellt wurde, eine nicht eindeutige Identifizierung des Stents, In-stent-Thrombosen sowie Fälle mit > 2 Stents im CL-Bereich wurden nicht koregistriert.

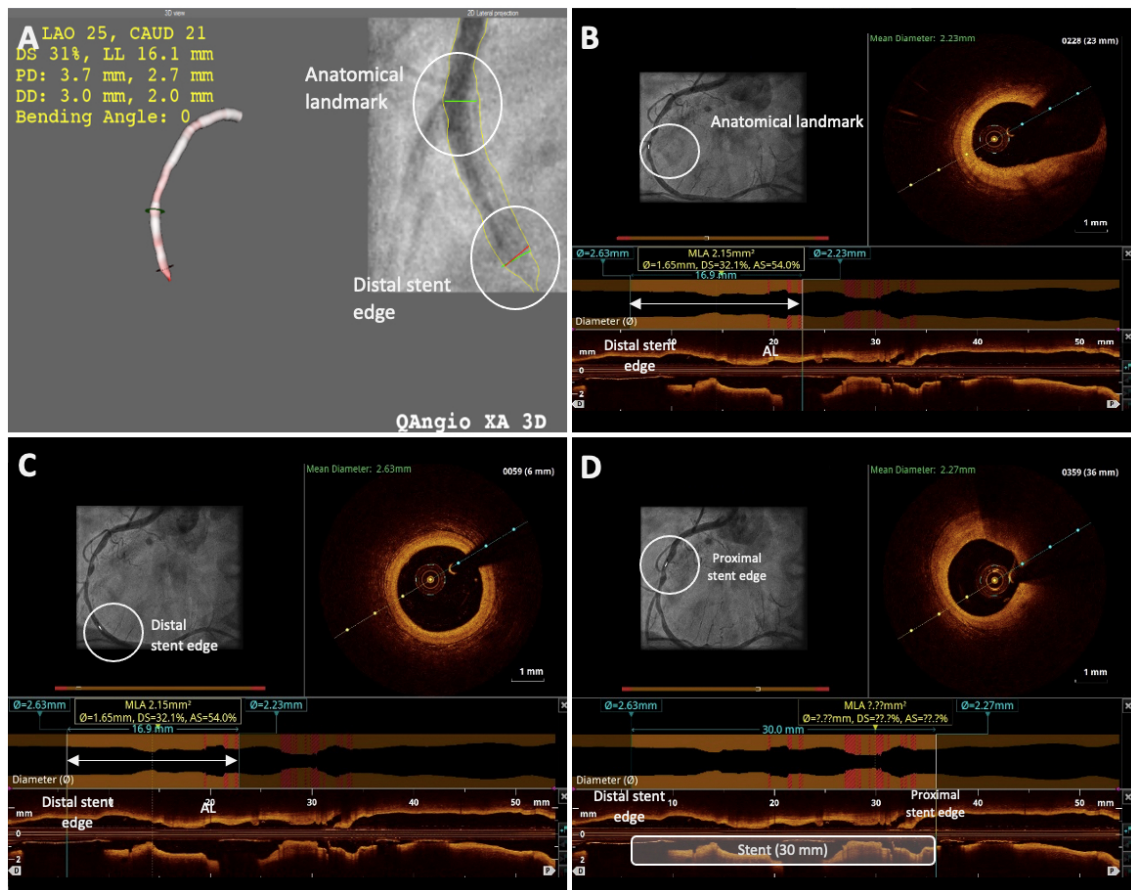


Abbildung 7: Offline Koregistrierung von OCT und Angiographie.

A: Ausmessen des Abstands von der Anatomical landmark zum distalen Stent-Rand in der QAngio. **B:** Aufsuchen der Anatomical Landmark in der prä-PCI OCT. **C:** Abmessen von der Anatomical Landmark zum distalen Stentende. **D:** Auftragen der Stentlänge.

2.2.4 Datenerhebung

Die Baseline-Patient*innencharakteristika sowie das 12-Monats-Follow-up wurden erfasst. Hierbei handelte es sich um eine telefonische Follow-Up-Erhebung. Koregistrierungs-Daten wurden in einer Access-Datenbank notiert. Baseline- und Follow-Up-Daten in einer REDCap-Datenbank. Zur Analyse wurden alle Daten pseudonymisiert im Excel-Format exportiert und in eine SPSS-Datenbank importiert.

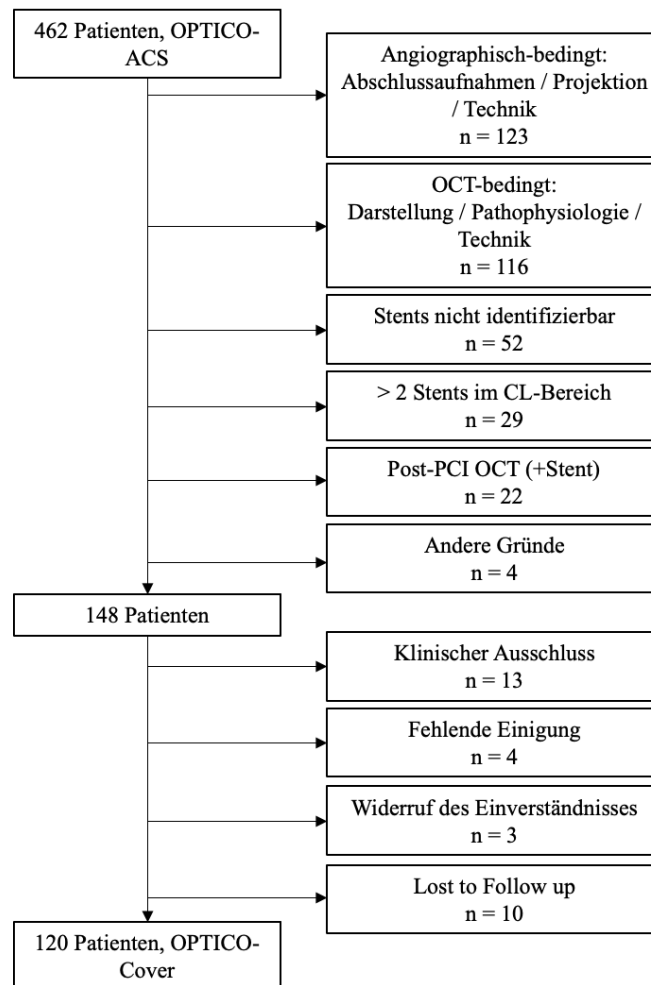


Abbildung 8: Flowchart der Cover-Analyse

2.3 Endpunkte

2.3.1 Primärer Endpunkt OPTICO-Integration I

Primärer Endpunkt war die Anzahl der Interventions-Strategiewechsel nach Koregistrierung der OCT mit der Koronarangiographie. Hierfür wurde, wie oben ausführlich beschrieben, nach Durchführung der Koronarangiographie, nach OCT und nach ACR jeweils die Interventionsstrategie erfragt, notiert und verglichen. Dies erfolgte vor der PCI als auch post-PCI.

2.3.2 Sekundäre Endpunkte OPTICO-Integration I

Sekundäre Endpunkte waren einerseits die Anzahl der Interventions-Strategiewechsel nach Nutzung der OCT, die Rate an Geographical Mismatch als auch der Einfluss von Läsionskomplexizität auf den Strategiewechsel.

2.3.3 Primärer Endpunkt OPTICO-Cover

Primärer Endpunkt ist die Rate an nicht ausreichend mittels Stents abgedeckten (GM) ACS-verursachenden Culprit Läsionen.

2.3.4 Sekundäre Endpunkte OPTICO-Cover

Rate an Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE(+)) sowie ihrer Bestandteile im Falle eines GM. MACCE definiert als zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Target vessel-Revaskularisierung, MACCE+ als MACCE plus Hospitalisation aufgrund von Angina.

2.4 Statistische Analyse

2.4.1 Fallzahlplanung OPTICO-Integration I

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine single-arm Beobachtungsstudie und eine Pilotstudie darstelle handelt, erfolgte keine dezidierte Fallzahlplanung, sondern eine explorative Datenanalyse innerhalb einer im Vorfeld geplanten Studienkohorte von 50 prospektiv einzuschließender Patient*innen.

2.4.2 SPSS OPTICO Integration I

Mithilfe von SPSS Version 27 (IBM Corp., Armonk, New York) wurden alle Daten statistisch ausgewertet und verglichen.

Kategorische Variablen wurden als Nummern mit Prozentangaben, gerundet auf die erste Nachkommastelle, angegeben. Metrische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand (IQR) ebenfalls gerundet auf die erste Nachkommastelle.

Zur Analyse der Unterschiede zwischen kategorischen Variablen wurde der exakte Test nach Fischer angewandt. Bei metrischen Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die p-Werte wurden auf die dritte Nachkommastelle gerundet angegeben.

2.4.3 Fallzahlplanung OPTICO-Cover

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine single-arm Beobachtungsstudie und eine Pilotstudie handelt, erfolgte keine dezidierte Fallzahlplanung, sondern eine explorative Datenanalyse. Es wurden alle bis zum Analyseende am 13.11.2018 vorliegenden konsekutiven Patient*innen untersucht.

2.4.4 SPSS OPTICO-Cover

Mithilfe von SPSS Version 27 (IBM Corp., Armonk, New York) wurden alle Daten statistisch ausgewertet und verglichen.

Kategorische Variablen wurden als Nummern mit Prozentangaben, gerundet auf die erste Nachkommastelle, angegeben. Metrische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung, ebenfalls gerundet auf die erste Nachkommastelle.

Zur Analyse der Unterschiede zwischen kategorischen Variablen wurde der exakte Test nach Fischer angewandt. Bei metrischen Variablen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Outcome-Analysen wurden mittels binär-logistischer Regression untersucht. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die p-Werte wurden auf die dritte Nachkommastelle gerundet angegeben.

3. Ergebnisse der OPTICO-Integration-I-Studie

3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Zwischen April und September 2016 konnten die geplanten 50 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden (Tabelle 1). Das durchschnittliche Alter betrug 69.3 ± 10.1 Jahre. 84.0% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. 86.0% waren Hypertoniker*innen, 78.0% zeigten Hyperlipidämie, 38.0% waren Raucher*innen und 32.0% litten an Diabetes mellitus. Mit 46.0% hatte fast die Hälfte des Kollektivs schon ein ACS erlebt. Der Großteil der Interventionen war aufgrund einer chronischen KHK indiziert, lediglich 18.0% wurden aufgrund eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) oder instabiler Angina pectoris (AP) interveniert.

<i>Patienten-Charakteristika</i>	<i>n=50</i>
Alter, mean \pm SD	69.3 \pm 10.1
Männlich, n (%)	42 (84.0)
Weiblich, n (%)	8 (16.0)
Arterielle Hypertonie, n (%)	43 (86.0)
Hyperlipidämie, n (%)	39 (78.0)
Familiäre Vorbelastung, n (%)	6 (12.0)
Nikotinabusus, n (%)	19 (38.0)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (32.0)
Body mass index (kg/m ²), mean \pm SD	26.8 \pm 4.3
ACS in der Vergangenheit, n (%)	23 (46)
ACS, n (%)	9 (18.0)

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika der OPTICO-Integration-I-Kohorte

Die meisten Interventionen in den beobachteten 58 Läsionen erfolgten mit 53.4% im Ramus interventricularis anterior (RIVA, englisch: Left Anterior Descending Artery, LAD), gefolgt von der Arteria coronaria dextra (ACD, englisch: Right Coronary Artery, RCA) mit 27.6% und dem Ramus circumflexus (RCX, englisch: Left Circumflex Artery, LCX) mit 19.0% (Tabelle 2). Der Großteil der Läsionen war Komplex (B2- & C-Läsionen nach ACC/AHA(37)).

<i>Läsions-Charakteristika</i>	<i>n=58</i>
LAD, n (%)	31 (53.4)
RCA, n (%)	16 (27.6)
LCX, n (%)	11 (19.0)
Länge < 10 mm, n (%)	5 (8.6)
Länge 10 - 20 mm, n (%)	36 (62.1)
Länge > 20 mm, n (%)	17 (29.3)
Diameter (mm), mean ± SD	3.1 ± 0.4
Bifurkationsläsion, n (%)	15 (25.9)
Komplex: ACC/AHA-Klasse B2 & C, n (%)	41 (70.7)

Tabelle 2: Läsions-Charakteristika OPTICO-Integration-I

Prä-PCI OCT-Scan und -Evaluation benötigten gemeinsam im Durchschnitt 4:34 min. Prä-PCI ACR-Evaluation dauerte im Schnitt 1:22 min (Tabelle 3).

<i>Diagnostik</i>	
Prä-PCI OCT-Durchführung (min), mean ± SD	02:10 ± 00:59
Prä-PCI OCT-Evaluation (min), mean ± SD	02:24 ± 01:40
Prä-PCI ACR-Durchführung & Evaluation (min), mean ± SD	01:22 ± 00:48
Post-PCI OCT-Durchführung (min), mean ± SD	01:47 ± 0:46
Post-PCI OCT-Evaluation (min), mean ± SD	01:28 ± 00:46

Tabelle 3: Zeitaufwand für OCT & ACR OPTICO-Integration-I

3.2 Strategiewechsel nach prä-PCI OCT & ACR

Nach angiographischer Beurteilung der Läsion konnte eine OCT in 97% und eine ACR in 93% der Läsionen komplikationslos durchgeführt werden. Nach Betrachtung der OCT, sprich nach Durchführung der diagnostischen Koronarangiographie und vor Koregistrierung derselben, änderten die Operateur*innen in 71.4% der Läsionen ihre Interventionsstrategie. Dies betraf vor allem Stentlänge und -größe, gefolgt von einer Änderung der allgemeinen Stent-Strategie (andere Anzahl Stents, weitere Läsion) und

Änderung der Lokalisation (Abbildung 9 & Tabelle 4). In 23.2% wurden die Stent-Diameter größer, in 10.7% kleiner, in 30.4% die Stents länger und in 28.6% kürzer. Nach Evaluation der prä-PCI-ACR änderten Operateur*innen ihre Interventionsstrategie in weiteren 40.7% der Läsionen. Geändert wurden primär Stentlänge /-Größe, dann Lokalisation und allgemeine Stent-Strategie. In 5.6% wurden die Stent-Diameter größer, in 1.9% kleiner, in 14.8% die Stents länger und in 7.4% kürzer.

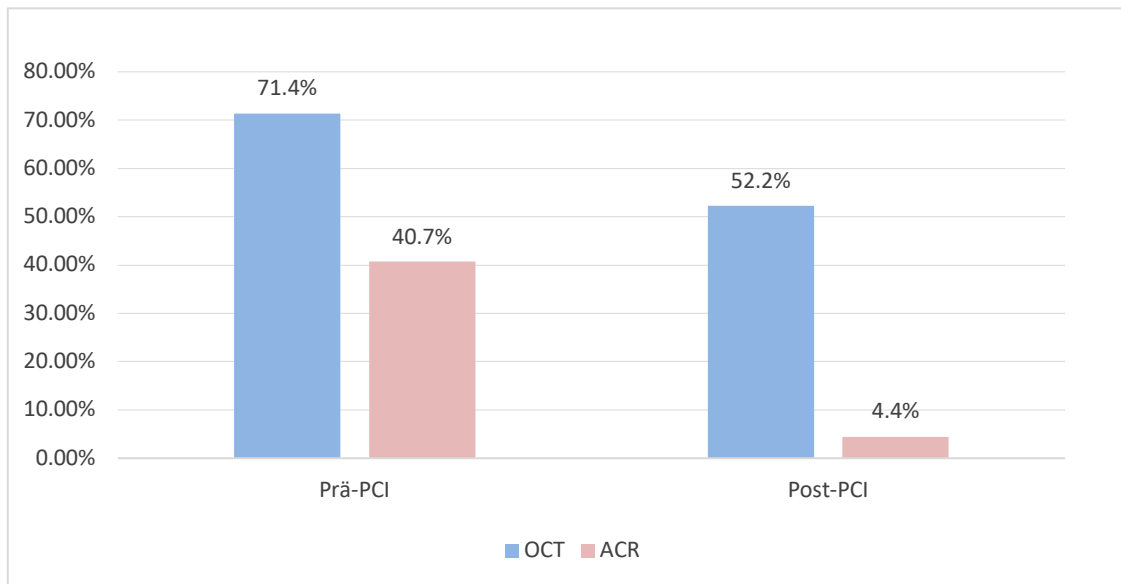


Abbildung 9: OCT- & ACR-bedingte Strategiewechsel

<i>Prä-PCI</i>	<i>OCT</i>	<i>ACR</i>
Stentlänge /-größe	67.9%	25.9%
Lokalisation	7.1%	24.1%
Stent-Strategie	12.5%	13.0%

Tabelle 4: ACR-bedingte Strategiewechsel prä-PCI

Läsionen, bei denen nach Betrachtung der OCT ein Interventions-Strategiewechsel erfolgt ist, hatten in 44.7% einen weiteren Strategiewechsel durch ACR, vs. 31.3% der Läsionen ohne vorigen OCT-bedingten Strategiewechsel ($p = 0.545$).

3.3 Strategiewechsel nach post-PCI OCT & ACR

Evaluation der Post-PCI OCT zeigte den in Tabelle 5 dargestellten Optimierungsbedarf und führte entsprechend zu einer Strategieänderung in 52.2% der Läsionen. Der sekundäre Endpunkt Anzahl an GM wurde in 8.7% der Fälle in Form von unbedeckten Edgedissektionen beobachtet.

Die post-PCI ACR erbrachte eine veränderte Interventionsstrategie in weiteren 4.4%, es erleichterte hierbei in zwei Fällen die korrekte Position eines weiteren Stents bzw. Ballons.

<i>Post-PCI OCT</i>	<i>n = 46</i>
Unterexpansion, n (%)	14 (30.4)
Malapposition, n (%)	12 (26.1)
Geographical Mismatch, n (%)	4 (8.7)

Tabelle 5: Post-PCI OCT Resultate

3.4 Einfluss von Läsionskomplexizität

Bei Vorhandensein von komplexen Läsionen (ACC/AHA Typ B2 & C), veränderten die Operateur*innen signifikant häufiger ihre prä-PCI Strategie nach Betrachten der OCT als auch signifikant häufiger nach Koregistrierung. Post-PCI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 10).

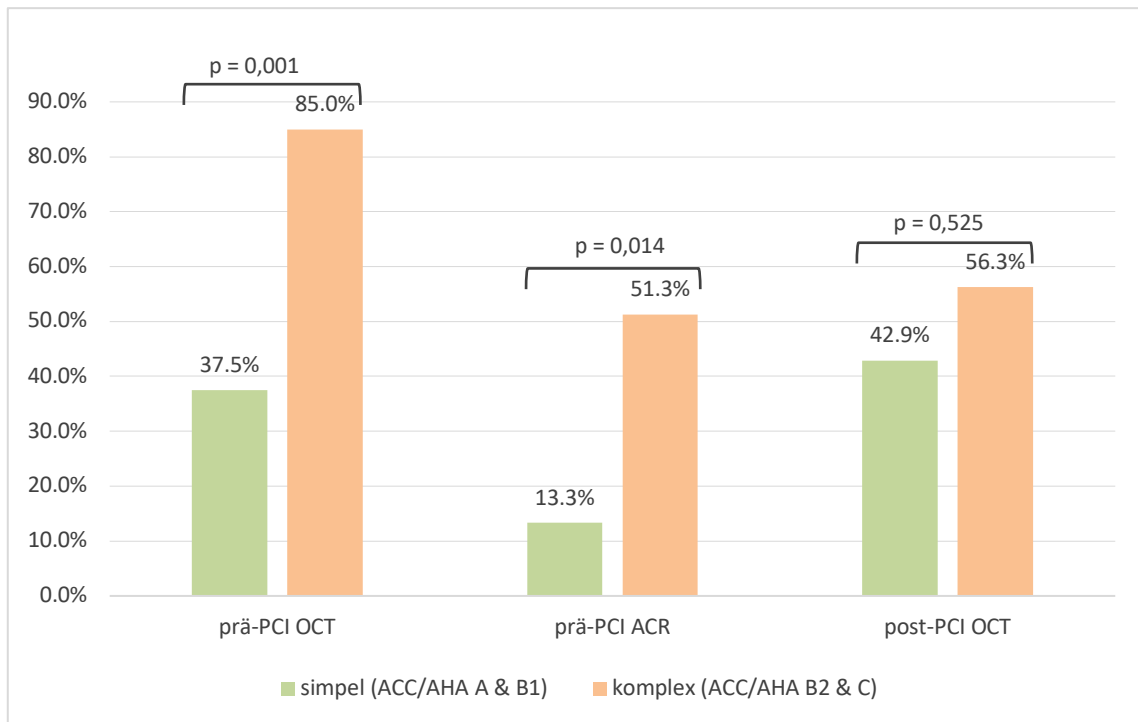


Abbildung 10: Strategieänderungen innerhalb simpler & komplexer Läsionen

3.5 Einfluss von Bifurkationen zur visuellen Koregistrierung auf die Strategiewechsel

Trotz vorhandenen Seitenästen in der Nähe der Läsion (56.9%) kam es zu keiner statistisch signifikanten Reduktion der Strategiewechsel weder nach OCT noch nach automatischer Koregistrierung (Abbildung 11).

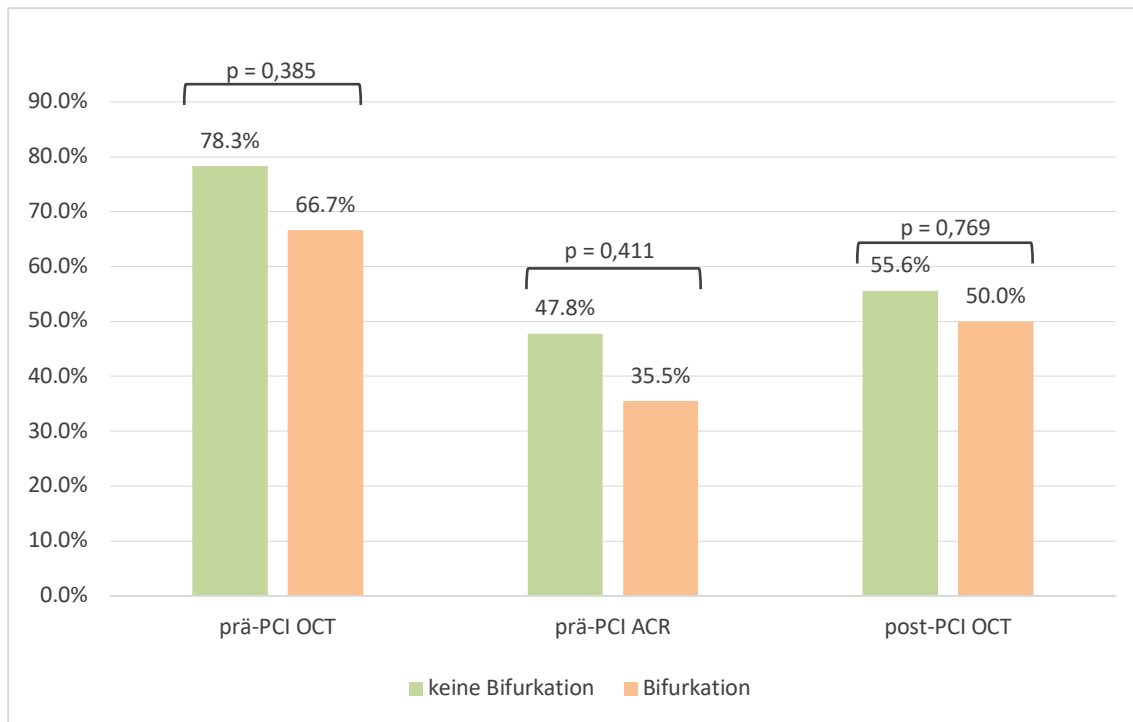


Abbildung 11: Einfluss von Bifurkationen auf Strategiewechsel

3.6 Komplikationen

OCT-bedingte Komplikationen wurden keine beobachtet (Tabelle 6).

<i>Komplikationen</i>	<i>Anzahl</i>
Dissektionen, n (%)	0 (0.0)
Perforationen, n (%)	0 (0.0)
Andere, n (%)	0 (0.0)

Tabelle 6: OCT-bedingte Komplikationen

4. Ergebnisse der OPTICO-Cover Studie

4.1 Baseline Charakteristika des OPTICO-Cover-Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Alter betrug 64.4 (\pm 11.1) Jahre. 74.2% waren männlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Altersverteilung, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Patientinnen und Patienten mit und ohne GM. Es zeigte sich eine hohe Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren. 87.5% der Patient*innen litten an arterieller Hypertonie. In 18.3% bestand ein Diabetes mellitus. Eine Hyperlipidämie konnte bei 73.3% der Patient*innen diagnostiziert werden. 65.8% der Patient*innen erlitten ein akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung (STEMI) (Tabelle 7).

<i>Patienten-Charakteristika</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kein GM</i>	<i>GM</i>	<i>p-Wert*</i>
<i>N =</i>	120	76	44	
<i>Alter, mean \pm SD</i>	64.4 \pm 11.1	64.6 \pm 9.7	64.0 \pm 13.3	0.711
<i>Männlich, n (%)</i>	89 (74.2)	56 (73.7)	33 (75.0)	1.000
<i>Arterielle Hypertonie, n (%)</i>	105 (87.5)	70 (92.1)	35 (79.5)	0.082
<i>Hyperlipidämie, n (%)</i>	88 (73.3)	58 (76.3)	30 (68.2)	0.393
<i>Familiäre Vorbelastung, n (%)</i>	52 (43.3)	33 (43.4)	19 (43.2)	1.000
<i>Aktiver Nikotinabusus, n (%)</i>	48 (40.0)	31 (40.8)	17 (38.6)	0.849
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	22 (18.3)	18 (23.7)	4 (9.1)	0.053
<i>Body mass index (kg/m²), mean \pm SD</i>	26.8 \pm 4.2	26.8 \pm 4.4	26.8 \pm 4.0	0.889
<i>ACS in der Vergangenheit, n (%)</i>	7 (5.8)	2 (2.6)	5 (11.4%)	0.098
<i>STEMI, n (%)</i>	79 (65.8)	50 (65.8)	29 (65.9)	1.000

Tabelle 7: Patienten-Charakteristika Cover-Analyse.

*p-Wert für Vergleiche zwischen „Kein GM“ und „GM“

Zwischen Symptombeginn und Koronarangioplastie lagen durchschnittlich 18.7h. Patient*innen mit GM hatten hierbei eine signifikant kürzere Zeitspanne (12.0h vs. 22.7h, $p = 0.013$). Das am häufigsten intervenierten Gefäß war der Ramus interventricularis

anterior (43.3%) gefolgt von der Arteria coronaria dextra, 40.0%. Im Ramus circumflexus wurden 17.7% der Patient*innen interveniert. Patient*innen mit GM hatten signifikant längere CL (17.3 mm vs. 15.5 mm, $p = 0.037$) und signifikant kürzere Stents (22.9 mm vs. 30.4 mm, $p < 0.001$) als jene ohne GM.

Auch die Thrombuslast unterschied sich zwischen Patient*innen mit und ohne GM, so zeigte sich die Thrombuslast bei den Patient*innen mit GM signifikant niedriger (16.3% vs. 21.5%, $p = 0.016$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen hinsichtlich Kalk-Länge und Lipid Index (Lipid Index: Mean Lipid Arc multipliziert mit Lipid Core-Länge). Die häufigste Ursache für einen Myokardinfarkt war die Plaqueruptur (73.3%), gefolgt von Plaqueerosion (25.0%). „Calcified Nodules“ konnten in 1.7% der Patient*innen als pathophysiologische Ursache des ACS identifiziert werden (Tabelle 8).

<i>PCI/OCT-Charakteristika</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kein GM</i>	<i>GM</i>	<i>p-Wert</i>
<i>N =</i>	120	76	44	
Symptom-to-Balloon (h), mean \pm SD	18.7 \pm 29.9	22.7 \pm 33.7	12.0 \pm 20.7	0.013
RCA, n (%)	48 (40.0)	39 (39.5)	18 (40.9)	1.000
LCX, n (%)	20 (17.7)	10 (13.2)	10 (22.7)	0.208
LAD, n (%)	52 (43.3)	36 (47.4)	16 (36.4)	0.258
Radialer Zugang, n (%)	99 (82.5)	63 (82.9)	36 (81.8)	1.000
Länge CL (mm), mean \pm SD	16.2 \pm 5.8	15.5 \pm 6.0	17.3 \pm 5.2	0.037
Länge Stents (mm), mean \pm SD	27.7 \pm 1.6	30.4 \pm 12.2	22.9 \pm 8.7	< 0.001
MLA (mm ²), mean \pm SD	2.1 \pm 1.4	2.0 \pm 0.8	2.3 \pm 2.1	0.437
Area Stenosis (%), mean \pm SD	75.5 \pm 11.4	76.1 \pm 9.3	74.5 \pm 14.3	0.623
Weißer Thrombus, n (%)	37 (31.4)	22 (29.3)	15 (34.9)	
Roter Thrombus, n (%)	0.0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.543
Gemischter Thrombus, n (%)	81 (68.8)	53 (70.7)	28 (65.1)	
Länge Thrombus (mm), mean \pm SD	8.6 \pm 4.6	8.6 \pm 4.5	8.6 \pm 4.8	0.961
Thrombuslast (%), mean \pm SD	19.6 \pm 11.5	21.5 \pm 12.1	16.3 \pm 9.6	0.016
IFC, n (%)	30 (25.0)	15 (19.7)	15 (34.1)	0.139

RFC, n (%)	88 (73.3)	59 (77.6)	29 (65.9)	
CN, n (%)	2 (1.7)	2 (2.6)	0 (0.0%)	
Lipid Index, mean \pm SD	2679.2 \pm 1199.0	2635.7 \pm 1204.7	2754.8 \pm 1199.6	0.489
Länge Kalk (mm), mean \pm SD	6.8 \pm 6.8	6.6 \pm 6.5	7.5 \pm 7.4	0.621

Tabelle 8: PCI- & OCT-Charakteristika OPTICO-Cover

4.2 Primärer Endpunkt: Rate an GM

In 36.7% der Patient*innen blieb ein Teil der CL nicht abgedeckt. Über alle Patient*innen bestand eine durchschnittliche, unzureichende Abdeckung von $5.9\% \pm 9.8\%$ der CL. Im Falle von GM betrug das durchschnittliche Ausmaß $16.0\% \pm 10.1\%$. In 65.8% befand sich der implantierte Stent weiter distal zum Mittelpunkt der CL. In 22.5% zeigte sich im Bereich der proximalen CL eine mangelhafte Abdeckung, in 13.3% im Bereich der distalen CL und in einem Fall konnte eine kleine Lücke zwischen zwei Stents im Bereich der CL beschrieben werden. Im Vergleich waren die Thromben deutlich besser abgedeckt, lediglich 11.0% zeigten unbedeckte Thrombus-Anteile. Der Mittelpunkt der Thromben befand sich in ca. gleich vielen Fällen proximal wie distal des Mittelpunkts der Culprit Lesion (49.2% vs. 48.3%).

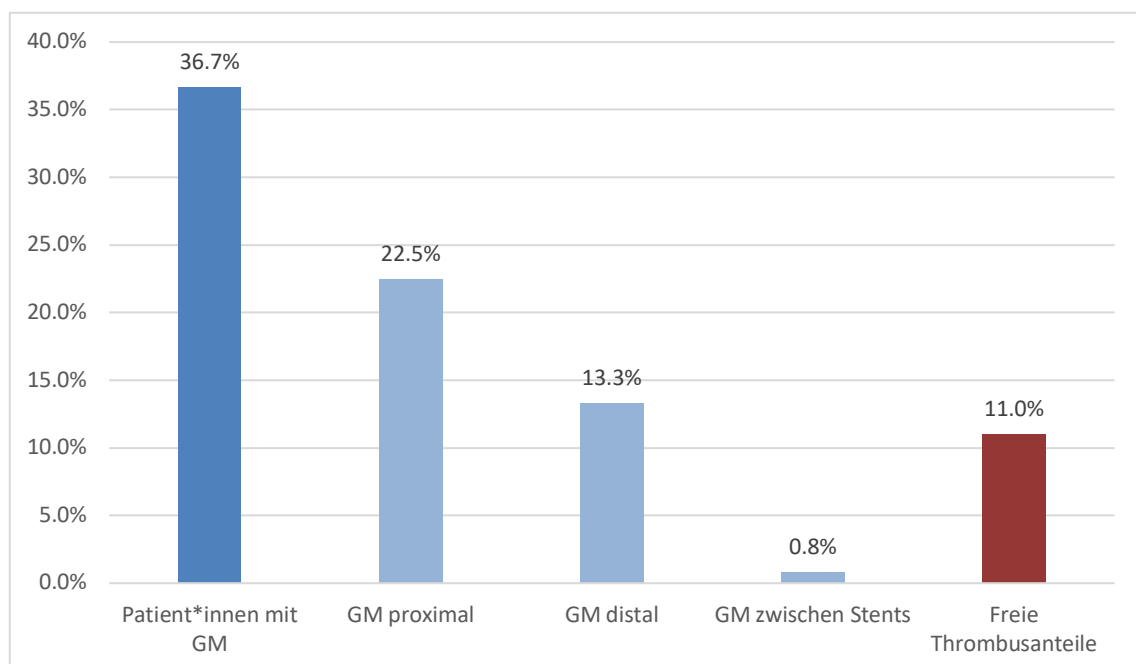


Abbildung 12: Rate an GM

4.3 Sekundärer Endpunkt: Rate an MACCE (+)

Nach 12 Monaten hatten 13 Patient*innen ein MACCE. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich GM. Todesfall wurde keiner verzeichnet (Tabelle 9).

<i>Event nach 1 Jahr</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kein GM</i>	<i>GM</i>	<i>p-Wert</i>
<i>N =</i>	120	76	44	
MACCE, n (%)	13 (10.8)	6 (7.9)	7 (15.9)	0.225
MACCE +, n (%)	18 (15.0)	8 (10.5)	10 (22.7)	0.109
All cause death, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
MI, n (%)	2 (1.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	0.532
Stroke, n (%)	5 (4.2)	2 (2.6)	3 (6.8)	0.355
TVR, n (%)	6 (5.0)	2 (2.6)	4 (9.1)	0.190
HFA, n (%)	5 (4.2)	2 (2.6)	3 (6.8)	0.355

Tabelle 9: 12-Monats-Follow-up

Eine Subgruppenanalyse aufgeteilt in IFC und RFC ergab kein erhöhtes Auftreten von MACCE je nach GM (Tabelle 10).

<i>Event nach 1 Jahr</i>	<i>RFC</i>		<i>p-Wert*</i>	<i>IFC</i>		<i>p-Wert*</i>	<i>p-Wert†</i>
	<i>Kein GM</i>	<i>GM</i>		<i>Kein GM</i>	<i>GM</i>		
<i>N =</i>	59	29		15	15		
MACCE, n (%)	5 (8.5)	4 (13.8)	0.469	0 (0.0)	3 (20.0)	0.224	0.675
MACCE +, n (%)	7 (11.9)	6 (20.7)	0.341	0 (0.0)	4 (26.7)	0.100	0.714
All cause death, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		
MI, n (%)	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)		
Stroke, n (%)	2 (3.4)	1 (3.4)	1.000	0 (0.0)	2 (13.3)	0.483	0.264
TVR, n (%)	2 (3.4)	3 (10.3)	0.326	0 (0.0)	1 (6.7)	1.000	1.000
HFA, n (%)	2 (3.4)	2 (6.9)	0.569	0 (0.0)	1 (6.7)	1.000	1.000

Tabelle 10: 12-Monats-Follow-up nach RFC/IFC.

* p-Wert für Vergleiche zwischen GM und kein GM. † p-Wert für Vergleiche zwischen GM-RFC und GM IFC.

Um den Einfluss von GM auf MACCE+ zu untersuchen, erfolgte eine binärlogistische Regression mit den Variablen GM, Symptom-to-Balloon (STB) >4h und Thrombuslast (Tabelle 11). Das Regressionsmodell erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p = 0.013$). Der Regressionskoeffizient der Variable GM ist positiv und beträgt 1.207. In der Wald-Teststatistik zeigte sich ein $p = 0.042$. Odds Ratio = $\text{Exp}(B) = 3.345$, 95%KI für $\text{Exp}(B)$ von 1.042 bis 10.734. Daraus lässt sich schließen, dass bei Vorliegen von GM die relative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines MACCE+ um das 3.3fache steigt. Der Regressionskoeffizient der Variable Symptom-to-Balloon >4h ist ebenfalls positiv und beträgt 1.762. In der Wald-Teststatistik zeigte sich ein $p = 0.033$. Odds Ratio = $\text{Exp}(B) = 5.824$, 95%KI für $\text{Exp}(B)$ von 1.154 bis 29.395. Daraus lässt sich schließen, dass bei einer Symptom-to-Balloon-Time >4h die relative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines MACCE+ um das 5.8fache steigt. Für Thrombuslast konnte kein signifikanter Einfluss für das Auftreten von MACCE+ nachgewiesen werden, der Regressionskoeffizient beträgt -0.031. In der Wald-Teststatistik zeigte sich ein $p = 0.388$.

	Regressi onskoeffi zient B	Standard- fehler	Wald	Sig.	Exp(B)	95% KI für Exp (B) von bis	
GM	1.207	0.595	4.120	0.042	3.345	1.042	10.734
STB > 4h	1.762	0.826	4.552	0.033	5.824	1.154	29.395
Thrombuslast	-0.031	0.036	0.745	0.388	0.969	0.903	1.040
Konstante	-3.111	1.104	7.932	0.005	0.045		
Nagelkerke R ²	0.165						
Cohen f ²	0.198						

Tabelle 11: Binär logistische Regression für das Auftreten von MACCE+ innerhalb eines Jahres

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im ersten Teil der Arbeit wurden in der prospektiven, monozentrischen OPTICO-Integration-I-Studie 50 Patient*innen mit 58 Koronarläsionen eingeschlossen und die Interventionsstrategie der Operateur*innen nach Angiographie, OCT und angiographisch koregistriertem OCT (ACR) erhoben. Die Nutzung von ACR resultierte in Strategie-Änderungen in 40.7% der Läsionen, primär Stentlänge, -größe und Lokalisation (24.1%). In 5.6% der Fälle wurden die Stent-Diameter größer, in 1.9% kleiner. In 14.8% wurden die Stents länger und in 7.4% kürzer. Postinterventionell hatte die ACR keinen signifikanten Einfluss. Nach Nutzung von ACR betrug die Rate an GM 8.7%. In komplexen Läsionen kam es signifikant häufiger zu einer Veränderung der Interventionsstrategie nach ACR.

Im zweiten Teil der Arbeit (OPTICO-Cover-Studie) wurden aus der prospektiven, multizentrischen OPTICO-ACS Studie 120 Patient*innen mit OCT-Analyse der ein akutes Koronarsyndrom auslösenden Culprit Lesion (CL) herangezogen und per Koregistrierung die Rate an GM und die Auswirkung auf das Outcome 12 Monate nach ACS bestimmt. Bei 36.7% der Patient*innen blieb ein Teil der CL nicht vollständig abgedeckt. Im Vergleich konnte bei den Thromben eine deutlich bessere Abdeckungsrate von 89.0% erreicht werden. Per logistischer Regression zeigte sich GM als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events sowie Hospitalisationen aufgrund von Angina (MACCE+) nach einem Jahr (Odds-Ratio 5.824, $p = 0.033$).

5.2 Effekt von ACR auf GM

Durch die OPTICO-Integration-I-Studie konnte gezeigt werden, dass bei elektiven PCIs die Interventionsstrategie, welche auf Basis der Koronarangiographie geplant wurde, in 71.4% der Fälle nach Nutzung des OCTs als intravaskuläre Bildmodalität durch die Operateur*innen geändert wurde. Die Koregistrierung des OCTs mit der Koronarangiographie hat zu einer Änderung in 40.7% der Fälle geführt. Insbesondere in komplexen Läsionen hatte die Koregistrierung einen starken Effekt gehabt. *Hebsgaard et al.* (30) konnten zeigen, dass ohne Zugang zu einer Software-basierten Koregistrierung in 70% der Fälle die vorher in der OCT markierten – und ausschließlich als „simple“

klassifizierten – Zielläsionen teilweise unbedeckt blieben. Auch in der multizentrischen, prospektiven STLLR-Studie mit 1557 Patient*innen, welche mit einem Sirolimus-Eluting Stent behandelt wurden, konnte in 47.6% ein longitudinales GM detektiert werden, welches zu einer signifikant erhöhten Rate an TVR nach einem Jahr Follow-up führte. Eine mögliche Ursache dafür mag eine erhöhte Rate an Dissektionen sein (31). In einer weiteren Studie konnte ein in der atherosklerotischen Plaque endender Stent als unabhängiger Prädiktor für eine Stent Edge Dissection beschrieben werden, wobei über 80% der Dissektionen in der Angiographie nicht sichtbar waren. In 22.6% der Dissektionen ist es zu einem erneuten Stenting gekommen. Im 12-Monats-Follow-up zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Major Adverse Cardiac Events (MACE) (38).

Die CLI-OPC-II-Studie zeigt, dass suboptimale Stent-Implantation zu einer signifikant höheren Rate an MACE führte, Stent Edge Dissection war dabei ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von MACE, wobei sich die Mehrheit der Events in den ersten drei Monaten postinterventionell ereigneten (39).

Durch die Analyse der ACR in der hier präsentierten OPTICO-Integration-I-Studie, konnte die Rate an GM auf 8.7% reduziert werden. Bifurkationen, als mögliche Anhaltspunkte, welche sowohl in der Koronarangiographie als auch in der OCT wiederzufinden sind, scheinen keinen signifikanten Einfluss auf das Wechselverhalten auszuüben und unterstreichen damit den universellen, prä-Implantations-Nutzen der ACR für die Operateur*innen. Postinterventionell konnte die ACR keinen großen Zusatznutzen zur Optimierung des primären Interventionsergebnisses beitragen.

Aufbauend auf der OPTICO-Integration-I-Studie konnte später, in einem großen, randomisierten Design nachgewiesen werden, dass die Nutzung von ACR zu einer signifikant präziseren Stent-Implantation mit einem Trend hin zu einer reduzierten Prävalenz von Major Stent Edge Dissections führte (40). Auch die randomisierte OPTICO-Integration-II-Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Nutzung von ACR im Vergleich zur OCT-unterstützten Intervention zu einer niedrigeren Rate an GM führte, ohne die Stentlänge zu erhöhen. Stent Edge Dissections konnten in der ACR-Gruppe sogar ganz vermieden werden (41).

Mit einer durchschnittlichen Dauer von 1:22 min für Durchführung und Evaluation der ACR in der OPTICO-I-Integration-Studie stehen den Vorteilen keine größere Belastung

für Patient*innen und Interventionsablauf gegenüber. Es waren dabei keinerlei Komplikationen zu verzeichnen.

5.3 GM im akuten Koronarsyndrom

Im zweiten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch in Patient*innen mit ACS die Läsionsabdeckung nicht immer vollständig gelang. In 36.7% der ACS-verursachenden Läsionen war ein Teil nicht abgedeckt worden. Dies geht einher mit den Beobachtungen von *Legutko et al.* (42). Sie konnten in einer IVUS-Studie zeigen, dass von 20 Patient*innen mit STEMI, welche nach PCI ein optimales angiographisches Ergebnis erreicht hatten, 50% der Läsionen nicht vollständig mittels Stents abgedeckt waren. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die größte Lumeneinengung durch den Thrombus verursacht wird, dieser jedoch auch proximal oder distal der Culprit Lesion zu finden ist. Rein angiographisch gestützte PCIs fokussieren sich nur auf die Region der Minimal Lumen Area (MLA) und die wahre Culprit Lesion kann so verborgen bleiben. Auch in der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die Rate an GM der Thromben deutlich geringer ist (11%) als die GM-Rate der Culprit Lesions (36.7%).

Die Reevaluation der IVUS-Studie mit 20 NSTEMI-Patient*innen konnten zeigen, dass auch in diesem Patientenkollektiv nach angiographisch gestützter PCI 35% der Läsionen nicht vollständig abgedeckt waren und dass die Culprit Lesions zum größten Teil nicht exakt im Bereich der MLA zu finden waren (43).

In einer OCT-Studie mit 77 Patient*innen (ausschließlich RFC) konnten 10.4% (8/77) eine nicht-ausreichend abgedeckte Culprit Lesion vorwiesen. Fünf waren gar nicht und drei nur teilweise von einem Stent bedeckt. Nach 12 Monaten zeigten drei unbedeckte Läsionen Zeichen einer Heilungsstörung, die anderen beiden wiesen stenotische Veränderungen auf. Im Durchschnitt konnte bei den Läsionen mit GM eine Reduktion der Lumenfläche von 7.5 mm² auf 3.6 mm² beschrieben werden. Bei einem der Patienten musste die unbedeckte Culprit Lesion im Verlauf aufgrund von pektanginösen Beschwerden gestentet werden, ein weiterer erlitt einen Verschluss des Gefäßes, welches ebenfalls mittels PCI therapiert wurde (44).

In einer weiteren Studie mit 170 Patient*innen (100 CCS, 70 NSTEMI) wurde eine Rate an GM von 40.6% nachgewiesen (30.4% der ACS-Patienten). Ebenso wie in der COVER-Studie waren Plaques mit GM länger (32 [19–51] vs. 17 [8–29] mm, $p < 0.001$). Mittels IVUS zeigte sich, dass die Plaques mit GM signifikant stärker kalzifiziert waren

und häufiger nur dünne fibröse Kappen (TCFA: Thin-Cap Fibroatheroma) die Plaque bedeckten, womit die unbedeckten Läsionen von besonders vulnerabler Natur waren, was sich in einem signifikanten Anstieg der MACE-Rate unter den ACS-Patient*innen mit GM zeigte (medianes Follow-Up 1115 Tage). Es bestand jedoch kein Unterschied bezüglich der Rate an MACE zwischen den CCS-Patient*innen mit und ohne GM (45).

Aufgrund dieser und weiterer Daten werden in der aktuellen klinischen Praxis alle ACS-Patient*innen mit einem Stent behandelt (36, 46). Dies hat jedoch nicht nur Vorteile, so ist z.B. die Inzidenz von Stent-Komplikationen gering, aber präsent. Insbesondere Stent-Thrombosen, Restenosen und Neoatherosklerose gehören zu den Risiken nach Stent-Implantation (47-50). Eine höhere Stentlänge geht einher mit einer höheren Rate an Stent-Thrombosen und Koronarevents (51, 52). Ideal wäre es daher, nur dort wo nötig und nicht mehr als notwendig mittels Stents zu therapieren.

So ist eine der offenen Fragen, was wichtiger ist, vollständige Abdeckung des Thrombus oder der Culprit Lesion. Hinweise auf die Antwort findet sich eventuell in den Thrombus-Aspirationsstudien. Auf die vielversprechende TAPAS-Studie, mit 1071 eingeschlossenen Patient*innen, welche eine Reduktion des Herztodes nach einem Jahr Follow-up in der Gruppe mit Thrombusaspiration zeigte, folgte initial eine Klasse IIa Empfehlung zur Thrombusaspiration bei Patient*innen mit STEMI (53, 54). Folgestudien wie die TASTE-Studie mit 7244 Patient*innen konnten jedoch keine Reduktion der Todesrate nach Thrombusaspiration nachweisen (55). Es folgte die noch größere TOTAL-Studie mit 10732 Patient*innen in welcher nach einem Jahr nicht nur kein Effekt auf die Sterblichkeit nach Aspiration zu sehen war, sondern sich sogar Hinweise auf ein erhöhtes Stroke-Risiko zeigten (56). Daraufhin änderte sich die AHA-Empfehlung von IIa zu III „no benefit“ für standardmäßige Aspiration (57).

Auch die Culprit Lesions müssen nicht alle gleich behandelt werden. Erste Daten zeigen Hinweise, dass eventuell nicht jede ACS-verursachende Läsion mittels Stents abgedeckt werden müsste. In der EROSION Study konnte nachgewiesen werden, dass der Großteil (49/53) der Patient*innen mit IFC-ACS, welche ausschließlich mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung therapiert wurden, nach einem Jahr frei von MACE blieben und dass sich das Thrombus-Volumen im Laufe des Jahres reduzierte. In 46.9% konnte nach einem Jahr kein Thrombus mehr beschrieben werden (34).

Innerhalb des Cover-Patientenkollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede im Follow-up zwischen den Gruppen IFC mit GM und RFC mit GM festgestellt werden. Die

Rate an MACCE lag bei 20.0% vs. 13.8% ($p = 0.675$), MACCE+ 26.7% vs. 20.7% ($p=0.714$). GM selbst blieb über das gesamte Patientenkollektiv jedoch ein unabhängiger Prädiktor für MACCE+ (Odds-Ratio 3.345, $p = 0.042$) in der binär logistischen Regression. Als weitere Variable in das Modell aufgenommen wurde die STB-Zeit. Sie ist in mehreren Publikationen als Prädiktor für ein schlechteres Outcome nach PCI beschrieben. So ist beschrieben, dass Patient*innen mit einer STB-Zeit von ≤ 3 Stunden nach drei Jahren eine signifikant niedrigere Rate an Herzinsuffizienz und Tod im Vergleich zu den Patient*innen mit STB-Zeit >3 Stunden (Relative Risikoreduktion 29.7%, $p<0.001$) hatten. Auch nach Adjustierung für Störfaktoren blieb eine kurze STB-Zeit ein unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz und Tod (58). Eine andere Studie berichtet von einer signifikant niedrigeren Rate an MACE nach einem Jahr in der Gruppe mit STB ≤ 4 h im Vergleich zur Gruppe mit STB >4 h (10.4% vs. 17.7%, $p = 0.002$) (59). Weitere Publikationen beschreiben eine STB >4 h als unabhängigen Prädiktor für die Einjahres-Mortalität in einer Studie mit 1791 STEMI-Patient*innen (60). Auch in der vorliegenden Arbeit war in der binären logistischen Regression, neben GM, STB > 4 h ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von MACCE+ (Odds-Ratio 5.824, $p = 0.033$).

Als dritte Variable wurde in die binär logistische Regression die Thrombuslast aufgenommen. Das Auftreten von großer Thrombuslast wurde als unabhängiger Prädiktor für Sterblichkeit (Hazard ratio 1.76, $p = 0.023$) und MACE (Hazard ratio 1.88, $p = 0.001$) beschrieben (61). Eine MRT-Studie konnte das Auftreten von großer Thrombuslast in Patient*innen mit STEMI mit größerem Myokard-Schaden nach PCI verbinden (62). In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Effekt von Thrombuslast auf das Auftreten von MACCE+ in der binär logistischen Regression ($p = 0.388$).

5.4 Limitationen

Trotz der neu gewonnenen Erkenntnisse aus der OPTICO-Integration-I-Studie müssen einige Limitationen diskutiert werden: Aufgrund ihres Pilot-Charakters wurde sie als monozentrische single-arm Beobachtungsstudie geplant. Ihr schrittweiser Aufbau – Angiographie, OCT, ACR – erlaubt keinen Vergleich zwischen den Bildgebungsmodalitäten, bildet jedoch den klinischen Alltag ab, in welchem genau diese Reihenfolge durchschritten wird, mit entsprechenden Überlegungen der Operateur*innen bezüglich ihrer Interventionsstrategie. Eine weitere Limitation ist, dass Patient*innen mit STEMI ausgeschlossen wurden, die Identifikation der Lokalisation von ACS-verursachenden Culprit Lesions mag ein weiterer interessanter Einsatzbereich der ACR

sein. Zuletzt muss die Studiengröße diskutiert werden. Aufgrund der geringen Patient*innenzahl sind die Ergebnisse nur als Hypothesen-generierend interpretierbar. Dennoch bildete die OPTICO-Integration-I-Studie einen wichtigen Grundstein für die auf ihr gefolgt und weiter folgenden randomisierten Interventionsstudien.

Auch zur OPTICO-Cover-Studie müssen einige Limitationen genannt werden. Es handelt sich um eine explorative Studie, weswegen trotz multiplen Testens keine Korrektur des Signifikanzniveaus erfolgte. Die Bestimmung der Stentposition erfolgte durch Berechnung aus zwei unterschiedlichen Bildmodalitäten und birgt das Risiko einer Fehlkalkulation. Bezüglich der Outcome-Analysen gilt es zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum mit 12 Monaten kurz war und die Endpunkte nur selten auftraten.

5.5 Konklusion

Zusammenfassend konnte erstmalig gezeigt werden, dass die angiographische Koregistrierung der OCT in Echtzeit einen signifikanten Einfluss auf die Bildung der Interventionsstrategie ausübt und möglicherweise Faktoren beeinflusst, welche für das klinische Outcome relevant sind. Auf diesen Daten aufbauende Studien konnten zeigen, dass die Nutzung von ACR das unmittelbare Interventionsergebnis verbessert (40, 41). Ob und inwieweit auch das mittel- und langfristige Outcome beeinflusst wird, bleibt Gegenstand weiterer Forschung.

Im zweiten Teil der Arbeit konnte erstmalig mittels OCT und post-PCI offline Koregistrierung gezeigt werden, dass ca. ein Drittel der ACS verursachenden Culprit Lesions (RFC-ACS & IFC-ACS) nicht vollständig abgedeckt sind und dass die Culprit Thromben im Vergleich deutlich gezielter mit einem Stent abgedeckt wurden. Geographical Mismatch geht mit einer signifikant höheren Rate an MACCE+ nach einem Jahr einher. Inwieweit die Nutzung von OCT die Rate an GM und das Outcome der ACS-Patient*innen beeinflusst und möglicherweise verbessert, könnte als Ergebnis der aktuell laufenden internationalen, multizentrischen Illumien IV Studie in einiger Zeit zu erwarten sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Sones Jr F, Shirey EK. Cine coronary arteriography. Modern concepts of cardiovascular disease. 1962;31:735.
2. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. *Circulation*. 1964;30(5):654-70.
3. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *The Lancet*. 1978;311(8058):263.
4. Meier B. The world's longest follow-up after percutaneous coronary intervention, 37 years and still going strong. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1154-.
5. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, Feyter PJd, Brand Mvd, Reiber JH, Katen HJt, Es GAv, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. 1988;77(2):361-71.
6. Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Grüntzig AR, Kelsey SF, Kent KM, Mock MB, Mullin SM, Myler RK, Passamani ER, Stertzer SH, Williams DO. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation*. 1983;67(4):723-30.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(12):701-6.
8. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M-a. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):489-95.
9. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):496-501.

10. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *The Lancet*. 2017;390(10096):781-92.
11. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth E-M, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(17):1084-9.
12. Helen P, Akiko M, Gregg WS, Martin BL, Gary SM. Meta-Analysis of Randomized Studies Comparing Intravascular Ultrasound Versus Angiographic Guidance of Percutaneous Coronary Intervention in Pre-Drug-Eluting Stent Era. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(3):374-82.
13. Yock PG, Linker DT, Angelsen BAJ, Tech. Two-Dimensional Intravascular Ultrasound: Technical Development and Initial Clinical Experience. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1989;2(4):296-304.
14. Jang I-K, Tearney G, Bouma B. Visualization of Tissue Prolapse Between Coronary Stent Struts by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2001;104(22):2754-.
15. Twing AH, Meyer J, Dickens H, Young MN, Shroff A. A Brief History of Intracoronary Imaging. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2020;13(6):18.
16. Lucian LL, Rolla Edward P, Thomas MB, Harrison JK, Charles JD, Robert HB. Effect of variability in the interpretation of coronary angiograms on the appropriateness of use of coronary revascularization procedures. *American Heart Journal*. 2000;139(1):106-13.
17. Girasis C, Onuma Y, Schuurbiens JCH, Morel M-a, van Es G-A, van Geuns R-J, Wentzel JJ, Serruys PW, Club obotpottmotEB. Validity and variability in visual assessment of stenosis severity in phantom bifurcation lesions: A survey in experts during the fifth meeting of the european bifurcation club. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012;79(3):361-8.
18. Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1703-8.
19. Topol EJ, Nissen SE. Our Preoccupation With Coronary Luminology. *Circulation*. 1995;92(8):2333-42.

20. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang I-K. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2070-6.
21. Mintz GS, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. Clinical Expert Consensus Document on Standards for the acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Committee to Develop a Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies IVUS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1478-92.
22. Stähli B, Riedel M, Lauten A, Leistner D. Intravaskulärer Ultraschall in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. *Der Kardiologe*. 2017;11(6):501-14.
23. Parviz Y, Shlofmitz E, Fall KN, Königstein M, Maehara A, Jeremias A, Shlofmitz RA, Mintz GS, Ali ZA. Utility of intracoronary imaging in the cardiac catheterization laboratory: comprehensive evaluation with intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *British Medical Bulletin*. 2018;125(1):79-90.
24. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, Hee M, Flotte T, Gregory K, Puliafito C, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
25. Schneider V, Abdelwahed Y, Riedel M, Böhm F, Steiner J, Blum K, Seppelt C, Steinbeck L, Stähli B, Lauten A. Einsatz der optischen Kohärenztomographie in der interventionellen Kardiologie. *Der Kardiologe*. 2018;12(2):153-66.
26. Guillermo JT, Evelyn R, Takashi A, Tom A, Peter B, Hiram GB, Brett B, Nico B, Jin-man C, Saqib C, Marco AC, Ranil, Jouke D, Carlo, Darius D, Erlin F, Marc DF, Peter F, Hector G, Nieves G, Juan FG, Giulio G, Niels RH, Yasuhiro H, Fumiaki I, Masanori K, Janusz K, Lukasz K, Takashi K, Teruyoshi K, Hiroyuki K, Cheung Chi Simon L, Guy L, David PL, Martin BL, Akiko M, Olivia M, Gary SM, Kyiouchi M, Marie-angéle M, Seemantini N, Hiroyuki O, Hiromasa O, Arkadiusz P, Francesco P, Lorenz R, Maria DR, Johannes R, Maria R, Andrew R, Mireille R, Vasile S, Patrick WJCS, Kenei S, Toshiro S, Junya S, Eliot S, Shinjo S, Melissa S, Shigeho T, Atsushi T, Mitsuyasu T, Thim T, Shiro U, Giovanni JU, Heleen MM, Antonius FW, Gerrit A, Gijs, Renu V, Sergio W, Neil JW, Giora W. 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):1058-72.

27. Kuku KO, Ekanem E, Azizi V, Melaku G, Bui A, Meirovich YF, Dheendsa A, Beyene S, Hideo-Kajita A, Lipinski MJ, Waksman R, Garcia-Garcia HM. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention compared with other imaging guidance: a meta-analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(4):503-13.

28. Johannes NvdS, Giulio G, Vasile S, Kunihiro S, Marco B, Antonios K, Evelyn SR. The OPTIS Integrated System: real-time, co-registration of angiography and optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2016;12(7):855-60.

29. Leistner DM, Riedel M, Steinbeck L, Stähli BE, Fröhlich GM, Lauten A, Skurk C, Mochmann H-C, Lübking L, Rauch-Kröhnert U, Schnabel RB, Westermann D, Blankenberg S, Landmesser U. Real-time optical coherence tomography coregistration with angiography in percutaneous coronary intervention—impact on physician decision-making: The OPTICO-integration study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;92(1):30-7.

30. Hebsgaard L, Nielsen TM, Tu S, Krusell LR, Maeng M, Veien KT, Raungaard B, Terkelsen CJ, Kaltoft A, Reiber JHC, Lassen JF, Christiansen EH, Holm NR. Co-registration of optical coherence tomography and X-ray angiography in percutaneous coronary intervention. The Does Optical Coherence Tomography Optimize Revascularization (DOCTOR) fusion study. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:272-8.

31. Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, Kuehl W, Battaglia J, Dabbons S, Shamoon F, Flieshman B, Niederman A, Bass TA. Impact of Stent Deployment Procedural Factors on Long-Term Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting Stents (Final Results of the Multicenter Prospective STLLR Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(12):1704-11.

32. Chamié D, Bezerra HG, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, Fujino Y, Mehanna E, Wang W, Abdul-Aziz A, Dias M, Simon DI, Costa MA. Incidence, Predictors, Morphological Characteristics, and Clinical Outcomes of Stent Edge Dissections Detected by Optical Coherence Tomography. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(8):800-13.

33. Takahashi M, Miyazaki S, Myojo M, Sawaki D, Iwata H, Kiyosue A, Higashikuni Y, Tanaka T, Fujita D, Ando J. Impact of the distance from the stent edge to the residual plaque on edge restenosis following everolimus-eluting stent implantation. *PloS one*. 2015;10(3):e0121079.
34. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S, Wang C, Zhu Y, Li L, Xu M, Liu H, Bryniarski K, Hou J, Zhang S, Lee H, Yu B, Jang I-K. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management in Plaque Erosion). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(12):e005860.
35. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, Manna AL, Burzotta F, Limbruno U, Versaci F, Fabbiochi F, Giorgio AD, Marco V, Ramazzotti V, Vito LD, Trani C, Porto I, Boi A, Tavazzi L, Mintz GS. Clinical Impact of Suboptimal Stenting and Residual Intrastent Plaque/Thrombus Protrusion in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(12):e003726.
36. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315.
37. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-202.
38. Chamié D, Bezerra HG, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, Fujino Y, Mehanna E, Wang W, Abdul-Aziz A. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge dissections detected by optical coherence tomography. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(8):800-13.
39. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, Limbruno U, Gatto L, La Manna A, Versaci F, Marco V, Di Vito L, Imola F. Clinical impact of OCT findings during PCI: the CLI-OPCI II study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(11):1297-305.

40. Koyama K, Fujino A, Maehara A, Yamamoto MH, Alexandru D, Jennings J, Krug P, Santiago LM, Murray M, Bongiovanni L. A prospective, single-center, randomized study to assess whether automated coregistration of optical coherence tomography with angiography can reduce geographic miss. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):411-8.
41. Schneider VS, Böhm F, Blum K, Riedel M, Abdelwahed YS, Klotsche J, Steiner JK, Heuberger A, Skurk C, Mochmann H-C. Impact of real-time angiographic co-registered optical coherence tomography on percutaneous coronary intervention: the OPTICO-integration II trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(2):249-57.
42. Legutko J, Jakala J, Mintz GS, Wizimirski M, Rzeszutko L, Partyka L, Mrevlje B, Richter A, Margolis P, Kaluza GL. Virtual histology-intravascular ultrasound assessment of lesion coverage after angiographically-guided stent implantation in patients with ST Elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2012;109(10):1405-10.
43. Legutko J, Jakala J, Mintz GS, Kaluza GL, Mrevlje B, Partyka L, Wizimirski M, Rzeszutko L, Richter A, Margolis P. Radiofrequency–Intravascular Ultrasound Assessment of Lesion Coverage After Angiography-Guided Emergent Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Non–ST Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*. 2013;112(12):1854-9.
44. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Jensen LO. Uncovered culprit plaque ruptures in patients with st-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography and intravascular ultrasound with iMap. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(6):859-67.
45. Calvert PA, Brown AJ, Hoole SP, Obaid DR, West NE, Bennett MR. Geographical miss is associated with vulnerable plaque and increased major adverse cardiovascular events in patients with myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;88(3):340-7.
46. Saia F, Komukai K, Capodanno D, Sirbu V, Musumeci G, Boccuzzi G, Tarantini G, Fineschi M, Tumminello G, Bernelli C. Eroded versus ruptured plaques at the culprit site of STEMI: in vivo pathophysiological features and response to primary PCI. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(5):566-75.

47. Kang S-J, Mintz GS, Akasaka T, Park D-W, Lee J-Y, Kim W-J, Lee S-W, Kim Y-H, Whan Lee C, Park S-W. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2011;123(25):2954-63.
48. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, Wenaweser P, Meier B, Jüni P, Räber L. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2167-76.
49. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Genereux P, Branzi A, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):1915-21.
50. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Lallemand R, Delomez M, Equine O, Lamblin N, Bauters C. Incident myocardial infarction and very late stent thrombosis in outpatients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(17):2149-56.
51. Suh J, Park D-W, Lee J-Y, Jung IH, Lee S-W, Kim Y-H, Lee CW, Cheong S-S, Kim J-J, Park S-W. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(4):383-9.
52. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, Perez de Prado A. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents FARmacoactivos). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(10):986-90.
53. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan E-S. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *The Lancet*. 2008;371(9628):1915-20.
54. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for

the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2205-41.

55. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alström P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1111-20.

56. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *The Lancet*. 2016;387(10014):127-35.

57. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1235-50.

58. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S, Taniguchi R, Yamaji K, Nagao K, Suyama T. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *Bmj*. 2012;344.

59. Chandrasekhar J, Marley P, Allada C, McGill D, O'Connor S, Rahman M, Tan R, Hosseiny AD, Shadbolt B, Farshid A. Symptom-to-balloon time is a strong predictor of adverse events following primary percutaneous coronary intervention: Results from the Australian Capital Territory PCI Registry. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(1):41-8.

60. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AM, Dambrink J-H, de Boer M-J, Group ZMIS. Symptom-onset-to-balloon time and mortality

in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(6):991-7.

61. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK, Serruys PW. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):573-83.

62. Napodano M, Dariol G, Al Mamary AH, Marra MP, Tarantini G, D'Amico G, Frigo AC, Buja P, Razzolini R, Iliceto S. Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2014;113(9):1449-56.

7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Matthias Riedel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geographical Mismatch während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie – Stellenwert der optischen Kohärenztomographie (OCT) und angiographisch koregistrierter OCT“ / „Geographical mismatch during percutaneous coronary angioplasty - the importance of optical coherence tomography (OCT) and angiographically co-registered OCT“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Matthias Riedel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Leistner, D. M., Riedel, M., Steinbeck, L., Stähli, B. E., Fröhlich, G. M., Lauten, A., Skurk, C., Mochmann, H.-C., Lübking, L., Rauch-Kröhnert, U., Schnabel R., Westermann, D., Blankenberg, S. & Landmesser, U., „Real-time optical coherence tomography coregistration with angiography in percutaneous coronary intervention–impact on physician decision-making: The OPTICO-integration study”, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2018.

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Herr Riedel war maßgeblich mit beteiligt an der Rekrutierung und dem Einschluss der Patienten, sowie der Gewinnung der publizierten Daten im Katheterlabor. Die statistische Auswertung der erhobenen und publizierten Daten, sowie das Schreiben der Publikation fand in gleichwertiger Zusammenarbeit von Frau Dr. Steinbeck, Herrn Prof. Dr. Leistner und Herrn Riedel statt.

Publikation 2: Leistner, D. M., Kränkel, N., Meteva, D., Abdelwahed, Y. S., Seppelt, C., Stähli, B. E., Rai, H., Skurk, C., Lauten, A., Mochmann, H.-C., Fröhlich, G., Rauch-Kröhnert, U., Flores, E., Riedel, M., Sieronski, L., Kia, S., Strässler, E., Haghikia, A., Dirks, F., Steiner, J., Mueller, D., Volk, H.-D., Klotsche, J., Joner, M., Libby, P. & Landmesser, U., „Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study”, *European Heart Journal*, 2020.

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Herr Riedel war mit beteiligt an der Erhebung und Auswertung der publizierten Daten.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

VS Schneider, F Böhm, K Blum, M Riedel, YS Abdelwahed, J Klotsche, JK Steiner, A Heuberger, C Skurk, HC Mochmann, A Lauten, G Fröhlich, U Rauch-Kröhnert, A Haghikia, D Sinning, BE Stähli, U Landmesser & DM Leistner (2021) Impact of real-time angiographic co-registered optical coherence tomography on percutaneous coronary intervention: the OPTICO-integration II trial. *Clinical Research in Cardiology*, 110(2), 249-257.

DM Leistner, N Kränkel, D Meteva, YS Abdelwahed, C Seppelt, BE Stähli, H Rai, C Skurk, A Lauten, HC Mochmann, G Fröhlich, U Rauch-Kröhnert, E Flores, M. Riedel, L Sieronski, S Kia, E Strässler, A Haghikia, F Dirks, JK Steiner, DN Müller, HD Volk, J Klotsche, M Joner, P Libby & U Landmesser (2020) Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study. *European Heart Journal*, 41(37), 3549–3560.

DM Leistner, S Dietrich, A Erbay, J Steiner, YS Abdelwahed, PT Siegrist, M Schindler, C Skurk, A Haghikia, D Sinning, M Riedel, U Landmesser & BE Stähli (2020) Association of left ventricular end-diastolic pressure with mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 96(4), E439-E446.

DM Leistner, C Münch, J Steiner, A Erbay, M Riedel, C Gebhard, A Lauten, U Landmesser & BE Stähli (2018) Impact of acute kidney injury in elderly (≥ 80 years) patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of interventional cardiology*, 31(6), 792-798.

VS Schneider, L Lübking, BE Stähli, C Skurk, A Lauten, HC Mochmann, P Schauerte, M Riedel, L Steinbeck, U Rauch-Kröhnert, J Klotsche, U Landmesser, G Fröhlich & DM Leistner (2018) Performance of one-compared with two-catheter concepts in transradial coronary angiography (from the randomized use of different diagnostic catheters-radial-trial). *The American journal of cardiology*, 122(10), 1647-1651.

DM Leistner, M Riedel, L Steinbeck, BE Stähli, GM Fröhlich, A Lauten, C Skurk, HC Mochmann, L Lübking, U Rauch-Kröhnert, RB Schnabel, D Westermann, S Blankenberg & U Landmesser (2018). Real-time optical coherence tomography coregistration with angiography in percutaneous coronary intervention—impact on physician decision-making: The OPTICO-integration study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92(1), 30-37.

VS Schneider, Y Abdelwahed, M Riedel, F Böhm, J Steiner, K Blum, C. Seppelt, L. Steinbeck, B. E. Stähli, A. Lauten, U. Landmesser & D. M. Leistner (2018). Einsatz der optischen Kohärenztomographie in der interventionellen Kardiologie. *Der Kardiologe*, 12(2), 153-166.

BE Stähli, M Riedel, A Lauten & DM Leistner (2018). Intravaskulärer Ultraschall in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Intravascular ultrasound imaging for the therapy of coronary artery disease. *Der Kardiologe*, 11(6), 501-514.

VS Schneider, C Skurk, M Riedel, Y Abdelwahed, U Landmesser & DM Leistner (2017). Use of a bioresorbable novolimus eluting vascular scaffold fails a hybrid PCI strategy with drug eluting stent. *Clinical Research in Cardiology*, 106(7), 557-559.

10. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. David M. Leistner für die Überlassung des Themas, die umfangreiche Betreuung bei der gesamten Dissertation, das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie das Vermögen meine Begeisterung für klinische Forschung zu entfachen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie des Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, insbesondere dem gesamten Team der Studienambulanz und der Herzkatheterlabore, danke ich für die Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Lisa Steinbeck, Herrn Youssef Abdelwahed, Frau Aslihan Erbay und Frau PD Dr. med. Barbara Stähli für die gute Zusammenarbeit und ihre große Unterstützung bei der Auswertung und der Veröffentlichung der Ergebnisse. Außerdem Herrn Björn Bokelmann sowie Herrn PD Dr. Jens Klotsche für ihre hilfreiche statistische Beratung.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Laura Lübking für ihre Empfehlung und ihren Rat.

Vielen Dank an Janna Gribi, Pinkus Tober-Lau und Hannah Hugo für das Korrekturlesen und ihren kritischen Blick auf die Rechtschreibung.

Mein letzter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die nicht nur während der Promotion, sondern während des gesamten Studiums immer für mich da waren, mich stets motiviert und in allen Situationen unterstützt haben.