

DISSERTATION

**OCT diagnostizierte seltene Pathophysiologien des akuten Koronarsyndroms:  
Relevanz für das klinische Outcome**

OCT diagnosed rare pathophysiologicals of acute coronary syndrome: relevance to  
clinical outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Musfeld

Erstbetreuung: PD Dr. rer. nat. Nicolle Kränkel

Datum der Promotion: 30.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit und deren klinischer Manifestationen .....	11
1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit und des akuten Koronarsyndroms.....	12
1.3 Pathophysiologische Entstehung der Atherosklerose.....	12
1.4 AHA-Klassifikation der Plaques .....	14
1.5 Pathomechanismen des akuten Koronarsyndroms .....	14
1.5.1 Plaqueruptur und Plaqueerosion .....	15
1.5.2 Kalzifiziertes Knötchen.....	16
1.5.3 Spontane Koronararteriendissektion.....	16
1.5.4 In-Stent-Thrombosen .....	16
1.6 Symptome des akuten Koronarsyndroms .....	17
1.7 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms .....	17
1.7.1 Die fünf Subtypen des Myokardinfarkts .....	19
1.7.2 Prognose-Scores des akuten Koronarsyndroms .....	19
1.8 Therapiekonzepte des akuten Koronarsyndroms .....	20
1.8.1 Medikamentöse Akuttherapie .....	20
1.8.2 Interventionelle Therapie .....	21
1.8.3 Kardiochirurgische Therapie .....	22
1.9 Optische Kohärenztomographie.....	22

1.9.1 Prinzip der OCT .....	22
1.9.2 Verwendung der OCT zur Darstellung der Koronararterien.....	23
1.9.3 Darstellung der verschiedenen ACS-Pathophysiologien mittels optischer Kohärenztomographie.....	23
1.10 Fragestellung .....	24
<b>2. Methodik .....</b>	<b>26</b>
2.1 Ablauf der Studie.....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	27
2.3 Fallzahlplanung der Studie.....	27
2.4 Durchführung der OCT-Untersuchung .....	28
2.5 Analyse der OCT-Daten.....	28
2.6 Dokumentation der Patient*innendaten .....	35
2.7 Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	36
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1 Studienpopulation .....	38
3.2 Deskriptive Statistik.....	39
3.3 Endpunktanalysen.....	66
3.3.1 MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al. ....	66
3.3.3 Überleben ohne Angina pectoris.....	68
3.3.4 Überleben ohne Target Vessel Revascularization.....	70
3.3.5 Überleben ohne Myokardinfarkt.....	72
3.3.6 Überleben ohne kardiovaskulären Tod .....	74
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>76</b>
4.1 Differente Pathophysiologien .....	76
4.2 Alleinstellungsmerkmale der Arbeit.....	77
4.3 Limitationen der Arbeit .....	77
4.4 Ergebnisse der deskriptiven Statistik.....	79

4.4.1 Zusammenhang der Pathomechanismen des akuten Koronarsyndroms und der Manifestation als STE-ACS oder NSTEMI-ACS .....	79
4.4.2 Alter der Patient*innen .....	80
4.4.3 Geschlecht der Patient*innen .....	80
4.4.4 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) .....	81
4.4.5 Zustand nach PTCA.....	83
4.4.6 Vorliegen einer Multigefäßerkrankung .....	83
4.4.7 Befunde der OCT-Untersuchung .....	84
4.4.8 Ergebnisse der Laboruntersuchung.....	85
4.5 Einfluss der ACS-Pathomechanismen auf das Outcome.....	85
4.6 Personalisierte Risikostratifizierung und Ausblick.....	88
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>96</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>97</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>98</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>99</b>
<b>Statistische Beratung .....</b>	<b>100</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> OCT-Aufnahme eines kalzifizierten Knötchens.....	30
<b>Abbildung 2:</b> OCT-Aufnahme einer Koronararteriendisektion .....	31
<b>Abbildung 3:</b> OCT-Aufnahme einer In-Stent-Thrombose. ....	32
<b>Abbildung 4:</b> OCT-Aufnahme einer Plaqueruptur (RFC-ACS). ....	33
<b>Abbildung 5:</b> OCT-Aufnahme einer Plaqueerosion (IFC-ACS) .....	34
<b>Abbildung 6:</b> OCT-Aufnahme eines nicht pathologisch veränderten Koronargefäßes. ....	35
<b>Abbildung 7:</b> Auswahl der Studienpopulation.....	39
<b>Abbildung 8:</b> Darstellung des Patient*innenalters zum Einschlusszeitpunkt in die Studie in Form von Boxplots. ....	42
<b>Abbildung 9:</b> Darstellung der Position innerhalb des Infarktgefäßes in Form eines Säulendiagramms. ....	45
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung der durchschnittlichen Calcified Length der Läsionen in Form von Boxplots.....	50
<b>Abbildung 11:</b> Darstellung des maximalen Lipid Arcs der Läsionen in Form von Boxplots. ....	51
<b>Abbildung 12:</b> Darstellung des Kreatininwerts bei Aufnahme in Form von Boxplots. ..	54
<b>Abbildung 13:</b> Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Form von Boxplots. ....	65
<b>Abbildung 14:</b> MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al.....	67
<b>Abbildung 15:</b> MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al. nach Aufteilung der Gruppe „Andere“ .....	67
<b>Abbildung 16:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Angina Pectoris. ....	68
<b>Abbildung 17:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Angina Pectoris nach Aufteilung der Gruppe „Andere“. ....	69
<b>Abbildung 18:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Target Vessel Revascularization. ....	70
<b>Abbildung 19:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Target Vessel Revascularization nach Aufteilung der Gruppe „Andere“. ....	71
<b>Abbildung 20:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne einen Myokardinfarkt. ....	72

<b>Abbildung 21:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne einen Myokardinfarkt nach Aufteilung der Gruppe „Andere“ . . . . .	73
<b>Abbildung 22:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne kardiovaskulären Tod. . . . .	74
<b>Abbildung 23:</b> Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne kardiovaskulären Tod nach Aufteilung der Gruppe „Andere“ . . . . .	75

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Baseline-Charakteristika der Patient*innen. ....	41
<b>Tabelle 2:</b> Im Rahmen der PTCA erhobene Infarktcharakteristika. ....	44
<b>Tabelle 3:</b> Messwerte der Optischen-Kohärenz-Tomografie (OCT). ....	48
<b>Tabelle 4:</b> Laborwerte der Patient*innen. ....	53
<b>Tabelle 5:</b> Vormedikation der Patient*innen. ....	56
<b>Tabelle 6:</b> Medikamentöse Akuttherapie. ....	58
<b>Tabelle 7:</b> Entlassmedikation der Patient*innen. ....	61
<b>Tabelle 8:</b> Messwerte der Echokardiographie. ....	64

## Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzkrankheit
ACS	Akutes Koronarsyndrom
OCT	Optische Kohärenztomographie
RFC	Rupturierte fibröse Kappe
IFC	Intakte fibröse Kappe
MACE	Major adverse cardiac events
TVR	Target vessel revascularisation
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
STE-ACS	ST-Hebungs-Infarkt
NSTE-ACS	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt
AHA	American Heart Association
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
ESC	European society of cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
BNP	Brain natriuretic peptide
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
SPECT	Kardiale single-photon-Emissionscomputertomographie
CCTA	Computertomographie-Koronarangiographie
ASS	Acetylsalicylsäure
UFH	Unfraktioniertes Heparin
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
PCI	Percutaneous coronary intervention
DES	Drug-eluting stents
BMS	Bare-metal stents
CL	Culprit lesion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
TLR	Target lesion revascularisation
TIA	Transitorische ischämische Attacke

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen dar. Die beiden häufigsten Pathomechanismen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) sind die Plaqueruptur und die Plaqueerosion. Weitere, seltenere Pathomechanismen des akuten Koronarsyndroms sind ein kalzifiziertes Knötchen, eine Koronararteriendissektion oder eine In-Stent-Thrombose. Durch die Verwendung von optischer Kohärenztomographie (OCT) gelingt es, die pathophysiologische Ursache eines akuten Koronarsyndroms darzustellen. Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob die mittels OCT darstellbaren unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen des akuten Koronarsyndroms einen signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome (major cardiac events, MACE) der betroffenen Patient\*innen haben.

**Methodik:** Es wurden insgesamt 367 Patient\*innen in die OPTICO-ACS Studie eingeschlossen und über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Diese 367 Patient\*innen wurden in drei Gruppen eingeteilt: In die Gruppe rupturierte fibröse Kappe (RFC-ACS), intakte fibröse Kappe (IFC-ACS) und „Andere“ (bestehend aus Koronararteriendissektion, späte In-Stent-Thrombose und kalzifiziertes Knötchen). Bei Einschluss in die Studie wurde jeweils eine OCT-Sequenz der auslösenden Pathophysiologie aufgenommen und in zwei OCT-Laboren ausgewertet. MACE galt als Endpunkt der Studie und wurde durch das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, erneutem Myokardinfarkt, target vessel revascularization (TVR) und Hospitalisation aufgrund von Angina Pectoris definiert.

**Ergebnisse:** Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ohne erneuten Myokardinfarkt ( $p=0,007$ ) und des Überlebens ohne kardiovaskulären Tod ( $p=0,001$ ) zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. So konnte jeweils in beiden oben genannten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden, dass die Gruppe „Andere“ diesbezüglich ein schlechteres Outcome hatte im Vergleich zu den Gruppen RFC-ACS und IFC-ACS. In Bezug auf das Überleben ohne TVR ( $p=0,398$ ) und das Auftreten von Angina Pectoris ( $p=0,161$ ) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bezüglich des Auftretens von MACE ( $p=0,057$ ) konnte jedoch ein Trend beobachtet werden. Auch hier konnte ein schlechteres Outcome der Gruppe „Andere“ beobachtet werden.

**Schlussfolgerung:** Es bestätigte sich die Hypothese, dass unterschiedliche Pathomechanismen des ACS verschiedene Outcomes haben, wobei insbesondere die Gruppe „Anderé“ und die Gruppe RFC-ACS ein schlechteres Outcome als die Gruppe IFC-ACS haben. Basierend auf dieser Feststellung sollte in künftigen Studien untersucht werden, ob diese unterschiedlichen Outcomes eine individuelle Therapie für Patient\*innen mit ACS rechtfertigen könnten.

## Abstract

**Background and aims:** Coronary artery disease represents one of the most common causes of death in Germany. The two most common pathomechanisms of acute coronary syndrome are plaque rupture and plaque erosion. Other, less common pathomechanisms of acute coronary syndrome include spontaneous coronary artery dissection, in-stent-thrombosis and calcified nodules. By using OCT, it is possible to visualize the pathophysiological cases of acute coronary syndrome in vivo. The aim of this study was to find out whether the different pathophysiological mechanisms of acute coronary syndrome have a significant influence on the clinical outcome of the affected patients.

**Methods:** Within the prospective, multicentric study the patients were followed over a period of two years. The patients received OCT imaging of the ACS causing mechanism at inclusion. The patients were then divided into three groups: RFC-ACS, IFC-ACS and others (including spontaneous coronary artery dissection, late in-stent thrombosis and calcified nodules). As a marker for survival the endpoint MACE was used, consisting of cardiac death, recurrent myocardial infarction, target vessel revascularization and hospitalization for unstable angina.

**Results:** A total of 367 patients were included into the study. No significant differences were seen with regards to the combined endpoint of MACE. However, significant differences could be observed with respect to survival without recurrent myocardial infarction ( $p= 0,007$ ) and survival without cardiovascular death ( $p= 0,001$ ). No significant difference was found in survival without TVR ( $p= 0,398$ ) and incidence of angina pectoris ( $p= 0,161$ ). A trend could be seen in the survival without MACE as defined by Niccoli ( $p= 0,057$ ). Thus, the group „others“ was found to have a worse outcome overall.

**Conclusion:** For the first time we were able to analyze in a prospective and large cohort the differences in survival between all ACS causing pathomechanisms. Here differences with regards to survival could be seen, with especially the patients with RFC-ACS and “other” pathomechanisms showing a worse survival. These results may warrant future studies with regards to different, ACS-pathophysiology specific, treatments.

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit und deren klinischer Manifestationen

Das ACS, als Maximalausprägung der KHK, definiert sich grundsätzlich durch die atherosklerotische Erkrankung der Koronararterien, durch die es zu Ischämien im Myokard kommt (1). Aufgrund der massiven gesellschaftlichen Belastung des ACS bzw. der KHK ist ein wichtiger Bestandteil der KHK-Versorgung die primär- und sekundärprophylaktische Versorgung durch die Gabe von Medikamenten, durch Lebensstiländerungen sowie durch revaskularisierende interventionelle beziehungsweise chirurgische Verfahren (1, 2).

Klinisch kann sich die KHK entweder als ACS oder als chronisches Koronarsyndrom (CCS) manifestieren (1).

Das ACS umfasst die Diagnosen instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt, wobei letzterer in die Subgruppen ST-Hebungs-Infarkt (STE-ACS) und Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI-ACS) eingeteilt wird (3-5). Die Differenzierung der drei Diagnosen wird in den folgenden Kapiteln erläutert.

In Abgrenzung zum ACS umfasst das CCS, welches früher auch als stabile KHK bezeichnet wurde, verschiedene klinische Manifestationen (1). Zum einen spricht man bei Patient\*innen, die sich mit den klassischen Symptomen einer stabilen Angina pectoris, einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz oder einer neuen linksventrikulären Dysfunktion vorstellen, und bei denen gleichzeitig der Verdacht auf eine KHK besteht, von einem chronischen Koronarsyndrom (1). Auch bei asymptomatischen Patient\*innen, bei denen durch Einsatz eines diagnostischen Verfahrens eine KHK diagnostiziert wurde, liegt definitionsgemäß ein chronisches Koronarsyndrom vor (1). Ein weiteres Beispiel für ein klinisches Szenario des CCS sind Patient\*innen, die vor weniger als einem Jahr ein ACS erlitten haben und sich aktuell asymptomatisch beziehungsweise mit stabiler Angina pectoris präsentieren (1).

## **1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit und des akuten Koronarsyndroms**

Die KHK stellte im Jahr 2020 mit 75.428 Sterbefällen die häufigste Todesursache in Deutschland dar (6). Sie war damit für 7,7% aller Todesfälle ursächlich (6). Mit 44.529 Sterbefällen war der akute Myokardinfarkt im selben Jahr die vierthäufigste Todesursache in Deutschland (6). Dies entsprach 4,5% aller Todesfälle im Jahr 2020 (6). Die Relevanz der beiden Erkrankungen zeigt sich auch bei der vollstationären Hospitalisierungsrate. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 564.059 Menschen aufgrund einer KHK vollstationär hospitalisiert (6). Der akute Myokardinfarkt war im selben Jahr für 197.644 vollstationäre Hospitalisierungen ursächlich (6).

Im Laufe ihres Lebens erkranken in etwa 9,3% aller Menschen in Deutschland an einer KHK, wobei Männer mit 12,3% ca. doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen (6,4%) (7). In etwa 4,7% aller Menschen in Deutschland erleiden im Laufe ihres Lebens einen Myokardinfarkt, wobei auch hier Männer mit 7% deutlich häufiger betroffen sind als Frauen mit 2,5% (7). Im Allgemeinen nimmt die Prävalenz beider Erkrankungen mit steigendem Alter zu (7). Ein geringer sozioökonomischer Status erhöht die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer KHK oder an einem Myokardinfarkt zu erkranken (8).

Zu den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gehören der Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie und erhöhte Cholesterinwerte sowie erhöhte Lipoprotein (a) Werte (9-11). Auch die Diagnosen Diabetes mellitus, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und Übergewicht beziehungsweise Adipositas gelten als Risikofaktoren (9, 10, 12). Darüber hinaus zählen auch eine nicht ausreichende körperliche Betätigung, Stress, Feinstaubbelastung und eine positive Familienanamnese zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung (9, 10, 13).

## **1.3 Pathophysiologische Entstehung der Atherosklerose**

Die Atherosklerose ist die häufigste Form der Arteriosklerose. Letztere beschreibt eine verhärtete Wand der Arterien im Allgemeinen. Die Atherosklerose hingegen definiert sich durch Ablagerungen an den Innenwänden der Gefäße, sogenannten Plaques. Durch die Bildung dieser Plaques kann das Lumen der betroffenen Koronararterie eingeengt werden.

Ausgangspunkt für die Atherosklerose sind Endothelschädigungen, die vor allem durch erhöhte Druckbelastung und turbulente Strömungsbelastungen verursacht werden (14). Gefäßbifurkationen und Gefäßkurvaturen stellen somit Prädilektionsstellen für die Bildung von atherosklerotischen Plaques dar (14). Schon im Kindesalter sind erste Plaques feststellbar (14). Die Plaquebildung wird jedoch erst dadurch pathologisch, dass diese auch außerhalb von Prädilektionsstellen entsteht und durch weitere Endotheldefekte bedingt ist (14).

Der Prozess der Plaqueentstehung gliedert sich in mehrere Schritte. So führen Zytokine, die vom überschüssigen Fettgewebe sezerniert werden, oder die durch erhöhten Blutzucker entstehenden freien Sauerstoffradikale zum verstärkten Andocken von Leukozyten an das Endothel der Arterien (15). Hierzu gehören vor allem Monozyten und T-Lymphozyten (15). Durch die proinflammatorischen Prozesse kommt es zur Migration von glatten Muskelzellen aus der Gefäßmedia in die Intima und zur dortigen Proliferation der glatten Muskelzellen, gepaart mit einer vermehrten Produktion von extrazellulärer Matrix (15). Lipoproteine können in dieser entstandenen extrazellulären Matrix von Proteoglykanen gebunden und dann modifiziert werden, beispielsweise durch Oxidation, was zu einer Aufrechterhaltung der Entzündung beiträgt (15). Diese modifizierten Lipoproteine können von Makrophagen, die nach Wanderung der Monozyten ins subendotheliale Fettgewebe entstehen, eingelagert werden (14). Diese lipideinlagernden Makrophagen werden auch als sogenannte Schaumzellen bezeichnet (14). Durch diese Schaumzellen entsteht ein Circulus vitiosus, da diese selber auch weitere proinflammatorische Substanzen freisetzen, die dann wiederum die Endothelaktivierung beschleunigen (14). Im weiteren Verlauf wird das Plaquezentrum, der sogenannte Plaquekern, der vor allem aus Lipiden und Makrophagen besteht, durch die eingewanderten Muskelzellen vom Blutfluss im Gefäß weitestgehend isoliert (14). Die Muskelzellen stellen somit eine protektive Plaquekappe dar. Im Rahmen des weiteren Plaquewachstums kommt es zur Gefäßbildung im Plaquekern mit daraus resultierender Aufrechterhaltung der Entzündung (14).

Durch die kontinuierliche Proliferation der Immunzellen und der glatten Muskelzellen kommt es zum Wachstum der Läsion, was zunächst durch eine Umfangsvergrößerung der Arterie kompensiert werden kann, letztlich jedoch zu einer Stenosierung des Gefäßes führen kann (14). Es kann schließlich auch zu einer Nekrotisierung des Plaquekerns kommen, was beispielsweise durch den Abbau von Kollagenfasern durch verschiedene Serinproteasen vorangetrieben wird (14).

## **1.4 AHA-Klassifikation der Plaques**

Die verschiedenen Formen der Plaquebildung können anhand ihrer pathologischen Eigenschaften nach der American Heart Association (AHA)-Klassifikation eingeteilt werden.

Als AHA-Typ-I-Läsion gilt die Verdickung der Intima. Sie ist eine nur mikroskopisch auffallende Veränderung, die schon im Neugeborenenalter beginnt (16). Die Verdickung setzt sich hauptsächlich aus glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix zusammen (16). Als AHA-Typ-II-Läsion gilt das Intimaxanthom, auch fatty streak genannt (16). Im Gegensatz zur Typ-1-Läsion finden sich in Typ-2-Läsionen zusätzlich schaumzellige Makrophagen (16). Diese Läsion ist zudem nun schon makroskopisch auffällig und fällt durch ihre gelbliche Streifung auf (16). Die pathologische Intimaverdickung ist die dritte AHA-Typ-Läsion (16). Zusätzlich zu den bereits genannten Hauptbestandteilen der Typ-1- und Typ-2-Läsionen zeichnet sie sich unter anderem durch vermehrte Lipidkolektionen, Ansammlungen von Lipoproteinen, Cholesterinkristallspalten und Mikrokalzifizierungen aus (16). Die Kalzifizierungen manifestieren sich makroskopisch als flächige gelbe Areale (16). Die Typ-IV-Läsion hingegen, auch Fibroatherom genannt, zeichnet sich durch einen nekrotischen Kern aus, der durch eine fibröse Kappe, bestehend aus glatter Muskulatur und Extrazellulärmatrix, vom Endothel abgetrennt wird (16). Die Bestandteile des nekrotischen Kerns ähneln denen der Typ-3-Läsion, wobei als zentraler Unterschied hervorzuheben ist, dass keine Extrazellulärmatrix mehr vorhanden ist (16).

## **1.5 Pathomechanismen des akuten Koronarsyndroms**

Für die Entstehung eines ACS ist zumeist eine Plaque-assoziierte Thrombenbildung in einem Koronargefäß ursächlich (16). Bei einem STE-ACS liegt oftmals ein stabiler, das gesamte Gefäßlumen verlegender Thrombus vor (16). Bei einem NSTEMI-ACS oder bei instabiler Angina pectoris lässt sich häufiger ein nicht vollständiger Thrombus, in einigen Fällen jedoch auch kein Thrombus nachweisen (16). Die beiden häufigsten Pathomechanismen eines ACS sind die Plaqueruptur und die Plaqueerosion (15, 16). Weitere, seltenere Pathomechanismen des ACS sind ein kalzifiziertes Knötchen, eine Koronararteriendissektion oder eine In-Stent-Thrombose (17-19).

### 1.5.1 Plaqueruptur und Plaqueerosion

Plaquerupturen verursachen 55-60% aller ACS (20). Durch fortschreitendes Plaquewachstum kann es schließlich zu einer Destabilisierung der Plaquekappe kommen, was in Verbindung mit den durch den Blutfluss ausgelösten Scherkräften eine Ruptur der Plaque begünstigt (14, 21). Durch das Ablösen der Plaquekappe kommt das zirkulierende Blut in Kontakt mit dem stark thrombogenen Material des Plaquekerns, was die Entwicklung eines Thrombus zur Folge hat (16). Teilweise lassen sich im Rahmen von Autopsien auch Plaqueanteile in den Thromben finden (16). Der Thrombus führt zu einer Blockierung des Gefäßlumens mit konsekutiver Ischämie des jeweils versorgten Myokardareals.

Bei Plaqueerosionen, die sich laut Autopsiestudien bei ungefähr 30-35% aller ACS finden, ist im Gegensatz zu Plaquerupturen die fibröse Kappe aus glatten Muskelzellen intakt (16, 20). Des Weiteren zeichnen sich Plaqueerosionen stets durch eine fehlende Endothelschicht über der Plaque aus (16). Während bei Plaquerupturen die Lamina elastica interna, die Tunica media, und die Lamina elastica externa oftmals unterbrochen sind, bewahren diese Strukturen bei Plaqueerosionen regelhaft ihre Kontinuität (16).

Der genaue zeitliche Abstand zwischen jeweils Plaqueruptur und Plaqueerosion und der sich anschließenden lebensbedrohlichen Thrombenbildung bei Myokardinfarkten ist bisher ungeklärt, er scheint jedoch bei Plaqueerosionen größer zu sein (16).

Bei Plaquerupturen liegen in der Regel fibrinreiche Thromben vor, während bei Plaqueerosionen häufiger plättchenreiche Thromben nachzuweisen sind (22, 23).

Plaqueerosionen und Plaquerupturen unterscheiden sich auch in der Zusammensetzung der zugrundeliegenden Plaque. Bei Plaqueerosionen sind in der Regel deutlich weniger Makrophagen und ein viel kleinerer oder gar kein Lipidkern vorhanden als bei Plaquerupturen (21). Ein weiterer Unterschied ist, dass Plaquerupturen mit einem stärkeren Entzündungsprozess assoziiert sind als Plaqueerosionen (21). Männer sind häufiger von Plaquerupturen betroffen als Frauen (21). Erosionen kommen hingegen häufiger bei Frauen, jüngeren Patient\*innen und Diabetiker\*innen vor (21). Die genaue pathophysiologische Ursache der Plaqueerosion ist bis heute jedoch nur teilweise verstanden. Während die Plaqueruptur einen größeren Entzündungsprozess aufweist, ist dieser bei den Plaqueerosionen wahrscheinlich auch pathophysiologisch involviert (21). So zeigten sich in diversen Tier- und in vivo Experimenten eine lokale Anreicherung von

CD4+ - und CD8+ T-Zellen, sowie eine scheinbare Verwicklung von Neutrophilen Granulozyten und deren TLR-2 Rezeptor (24).

### **1.5.2 Kalzifiziertes Knötchen**

Ein kalzifiziertes Knötchen definiert sich durch eine sich in das Lumen vorwölbende, gruppierte Anordnung mehrerer winziger knotiger Kalzifizierungen mit einem angrenzenden Thrombus (17, 25). Kalzifizierte Knötchen stellen in ca. 2-10% der ACS die auslösende Läsion dar (17). Sie können auch in Kombination mit anderen Pathomechanismen, beispielsweise mit einer Plaqueruptur, vorkommen (17).

Kalzifizierte Knötchen sind mit einem höherem Alter und einer Niereninsuffizienz assoziiert (17).

### **1.5.3 Spontane Koronararteriendissektion**

Ein weiterer wichtiger Pathomechanismus des ACS ist die spontane Dissektion einer Koronararterie. Die Prävalenz von Koronardissektionen wurde in Autopsiestudien sowie in Koronarangiografiestudien bisher meist auf unter 1% geschätzt (18, 26) Eine japanische Studie von Nishiguchi et al. konnte jedoch demonstrieren, dass mittels der Verwendung von OCT deutlich mehr Dissektionen dargestellt werden können (18). Bei einem Stichprobenumfang von 326 Patient\*innen mit ACS stellte die Koronardissektion hierbei in 4% der Fälle den ursächlichen Pathomechanismus dar (18).

Koronardissektionen treten häufiger bei Frauen auf und sind im Vergleich zu den anderen ACS-Pathomechanismen seltener mit typischen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert (18, 26) In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sie häufiger peri- oder postpartal auftreten (18, 26).

### **1.5.4 In-Stent-Thrombosen**

Darüber hinaus kann ein ACS auch durch die Bildung eines Thrombus innerhalb eines implantierten Stents ausgelöst werden. Dies bezeichnet man als In-Stent-Thrombose. Grundsätzlich unterscheidet man akute In-Stent-Thrombosen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) entstehen, subakute In-Stent-Thrombosen, die während der ersten 30 Tage nach PTCA stattfinden und späte beziehungsweise sehr späte In-Stent-Thrombosen, die innerhalb des ersten Jahres oder nach Ablauf des ersten Jahres nach stattgehabter PTCA auftreten (19).

Innerhalb der ersten drei Jahre nach Stentimplantation kommt es bei ca. 1-2% der Patient\*innen zu In-Stent-Thrombosen (19). Sehr späte In-Stent-Thrombosen sind in der Regel häufiger als akute oder subakute In-Stent-Thrombosen. Verschiedene Pathomechanismen können eine In-Stent-Thrombose auslösen. Die häufigsten Ursachen sind hierbei die Malapposition von Stents, eine nicht ausreichende Stentaufweitung und die erneute Bildung atherosklerotischer Plaques mit gegebenenfalls folgender Plaqueruptur (19, 27).

## **1.6 Symptome des akuten Koronarsyndroms**

Etwa 70% der Patient\*innen mit ACS klagen initial über Brustschmerzen (28). Diese gelten somit als Leitsymptom. In 40% der Fälle strahlen die Schmerzen linksthorakal, in 20-30% in den Oberbauch, in 20% in die linke Schulter und in 10% in den Hals, Unterkiefer oder Rücken aus (28). Bei etwas mehr als 30% der Patient\*innen findet sich zudem eine vegetative Begleitsymptomatik, die beispielsweise aus Übelkeit oder Angst besteht (28).

## **1.7 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms**

Um die Diagnose des akuten Myokardinfarkts stellen zu können, muss grundsätzlich gemäß der aktuellen European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien von 2020 und 2017 sowohl ein Troponin-Wert jenseits der 99. Perzentile als auch ein Anstieg oder Abfall des Troponin-Werts gegeben sein (3, 4). Die Erhöhung des Troponin-Werts wird durch den Zelluntergang von Myokardzellen bedingt (4). Das Troponin T oder I, vorzugsweise jedoch das Troponin T, sollte mittels hochsensitiven kardialen Troponin-Tests gemessen werden, wobei sich als Goldstandard der 0h/1h Algorithmus etabliert hat (4). Das bedeutet, dass sofort bei Aufnahme der Patient\*innen und nach einer Stunde erneut die Blutentnahme zur Messung des Proteins erfolgen sollte (4).

Um die Diagnose eines Myokardinfarkts dann gänzlich sicher feststellen zu können, muss jedoch noch mindestens ein weiteres Kriterium zutreffen. Zu den Kriterien gehören eine typische klinische Symptomatik, neue Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), das Auftreten von pathologischen Q-Wellen, Wandbewegungsstörungen beziehungsweise Myokarduntergang in einer Bildgebungsmodalität oder der Nachweis eines Thrombus in einer Koronararterie (4). Falls kein weiteres Kriterium zutrifft, so kann die Myokardzellnekrose, die die Troponinerhöhung verursacht hat, auch durch andere

Ursachen wie beispielsweise eine Myokarditis oder ein Nierenversagen verursacht worden sein (3). Da der Troponinanstieg in diesem Falle nicht ischämiebedingt ist, spricht man dann nicht von einem akuten Myokardinfarkt, sondern von einem akuten Myokardschaden (3).

Das 12-Kanal EKG ist der diagnostische Schritt, der eine Unterteilung in STE-ACS und NSTEMI-ACS ermöglicht. Sind persistierende, signifikante ST-Strecken-Hebungen über mindestens 20 Minuten zu beobachten, leidet der/die Patient\*in an einem STE-ACS (4). Bei unauffälligem EKG oder unspezifischen Veränderungen wie beispielsweise transienten ST-Strecken-Hebungen, ST-Strecken-Senkungen oder negativen T-Wellen, leidet der/die Patient\*in folglich an einem NSTEMI-ACS (4).

Falls ein\*e Patient\*in sich mit typischen Symptomen eines Myokardinfarkts vorstellt, das Troponin jedoch weder initial noch im Verlauf oberhalb der 99. Perzentile liegt, so handelt es sich in der Regel um eine instabile Angina pectoris (3).

Zusätzlich zur Troponindiagnostik kann bei Patient\*innen mit Verdacht auf Myokardinfarkt die Messung des BNP (brain natriuretic peptide) oder des NT-pro BNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide) in Erwägung gezogen werden, da sie diagnostische Marker einer Herzinsuffizienz sind und dementsprechend für weitere therapeutische Konzepte wichtig sein können (4, 29).

Je nach klinischer Konstellation können im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines ACS auch verschiedene Methoden der nichtinvasiven Bildgebung zum Einsatz kommen (4). Beispielsweise sollten alle Patient\*innen mit einem NSTEMI-ACS regelhaft eine transthorakale Echokardiographie erhalten (4). Diese bietet unter anderem die Möglichkeit, Wandbewegungsstörungen oder weitere relevante Befunde wie beispielsweise einen Perikarderguss zu erkennen (4). Weitere nichtinvasive Bildgebungsmodalitäten, die im Rahmen der ACS-Diagnostik bei unklaren Fällen bzw. Fragen nach Ischämien eingesetzt werden können, sind die Stressbildgebung, die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR), die kardiale Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) oder auch die Computertomographie-Koronarangiographie (CCTA) (4). So kann beispielsweise bei Patient\*innen mit Normalbefund in der CCTA mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass keine KHK und somit auch kein ACS vorliegt (4).

### **1.7.1 Die fünf Subtypen des Myokardinfarkts**

Grundsätzlich werden fünf Subtypen von Myokardinfarkten unterschieden, wobei allen Subtypen die ischämiebedingte Nekrose von Myokardzellen gemein ist. Einem Typ-1-Myokardinfarkt liegt pathophysiologisch ein atherosklerotischer Plaque in einer Koronararterie zu Grunde, der durch die in Abschnitt 1.5 genauer erläuterten ACS-Pathomechanismen zu einer Sauerstoffunterversorgung des jeweils von der Koronararterie versorgten Myokards führen kann (4). Bei einem Typ-2-Myokardinfarkt kommt die Myokardischämie durch andere Mechanismen, im Rahmen derer eine insuffiziente Sauerstoffversorgung des Myokards vorliegt, zustande (4). Hierzu gehören beispielsweise eine Anämie, eine arterielle Hypotension, Koronarspasmen oder Arrhythmien (4).

Falls ein\*e Patient\*in sich mit typischer klinischer Symptomatik und zu einem Myokardinfarkt passenden EKG-Veränderungen präsentiert, aber bereits vor der für die Troponinbestimmung notwendigen Blutentnahme verstirbt, so wird die Diagnose eines Typ-3-Myokardinfarkts gestellt (3). Die Diagnosen Typ-4-Myokardinfarkt und Typ-5-Myokardinfarkt werden gestellt, wenn der Myokardinfarkt mit einer PTCA beziehungsweise mit einer Koronararterien-Bypass-Operation assoziiert ist.

### **1.7.2 Prognose-Scores des akuten Koronarsyndroms**

Für das ACS existieren verschiedene Risikoscores. Der Score mit der besten prognostischen Aussagekraft ist der sogenannte GRACE Score, von dem für verschiedene Patient\*innengruppen unterschiedliche Varianten existieren (4, 30). Weitere, klinisch weniger relevante Scores sind beispielsweise der TIMI- oder der PURSUIT-Score (31). Ihre geringere Relevanz ist neben der geringeren prognostischen Aussagekraft unter anderem darin begründet, dass in den durchgeführten Validierungsstudien Patient\*innen mit Nierenerkrankungen oder mit einer Herzinsuffizienz ausgeschlossen worden sind (30, 31).

In alle GRACE-Score-Varianten fließen dieselben acht Variablen ein, für die dann je nach Ausprägung und je nach Score-Variante verschiedene Punktzahlen vergeben werden (4). Verwendet werden das Patient\*innenalter, der systolische Blutdruckwert, der Puls, das Serumkreatinin, erhöhte kardiologische Biomarker, die Killip-Klasse bei Aufnahme, das Vorhandensein von ST-Strecken-Hebungen und das Vorhandensein eines Herzstillstands bei Aufnahme (4). Ursprünglich wurde der GRACE-Score entwickelt, um

die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der ein\*e Patient\*in nach einem Myokardinfarkt noch während seines/ihrer Krankenhausaufenthalts versterben würde (4). Es hat sich jedoch gezeigt, dass der GRACE-Score auch für das Langzeitüberleben prognostisch aussagekräftig ist (30, 31). So konnten beispielsweise Tang et al. zeigen, dass der GRACE-Score bis zu vier Jahre nach stattgefundenem Myokardinfarkt eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Mortalität bietet (31).

## **1.8 Therapiekonzepte des akuten Koronarsyndroms**

Zu den zentralen therapeutischen Maßnahmen beim ACS gehören medikamentöse Therapien, die PTCA mit dem Einsatz von Stents und die Koronararterien-Bypass-Operation (6).

### **1.8.1 Medikamentöse Akuttherapie**

Sowohl nach Diagnosestellung eines NSTEMI-ACS als auch eines STEMI-ACS sollte stets sofort der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht werden (4, 5). Hierbei wird eine initiale Dosis von 150-300 mg p.o. oder 75-250 mg i.v. gegeben (4, 5).

Patient\*innen mit einem STEMI-ACS sollten nach Diagnosestellung zusätzlich sofort einen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitor erhalten, wobei hierfür Ticagrelor und Prasugrel gegenüber Clopidogrel bevorzugt werden (5). P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitoren dienen ebenfalls der Hemmung der Thrombozytenaggregation (4, 5). Bei einem NSTEMI-ACS sollte ein P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitor erst im Rahmen der PTCA, insofern diese durchgeführt wird, gegeben werden (4).

Zusätzlich zur Thrombozytenaggregation sollten Patient\*innen mit NSTEMI-ACS oder STEMI-ACS sofort nach der Diagnosestellung ein Antikoagulans erhalten (4, 5). Grundsätzlich wird bei beiden Krankheitsbildern hierfür unfractioniertes Heparin (UFH) empfohlen (4, 5). Falls ein NSTEMI-ACS vorliegt und primär keine PTCA geplant ist, sollte stattdessen Fondaparinux verwendet werden (4). Falls in letzterem Fall im Verlauf doch eine PTCA erfolgt, sollte zusätzlich UFH appliziert werden (4).

Nach einer Stentimplantation wird grundsätzlich eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) für 12 Monate empfohlen (4, 5). Diese besteht in der Gabe von ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (4, 5).

Des Weiteren werden in der Akutphase bei NSTEMI-ACS und STEMI-ACS, falls keine Kontraindikationen vorliegen, regelhaft Betablocker eingesetzt (4, 5)

### **1.8.2 Interventionelle Therapie**

Die PTCA, im englischen auch percutaneous coronary intervention (PCI) genannt, wurde 1977 erstmals realisiert (32). Die PTCA ist eine Methode, bei der mit Hilfe eines dünnen Katheters und eines aufblasbaren Ballons Stenosen in den Koronararterien dilatiert werden können (32). Prinzipiell sollte bei der PTCA der Zugang über die A. radialis dem Zugang über die A. femoralis vorgezogen werden, da ersterer sowohl mit einem geringeren Blutungsrisiko als auch mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist (5).

Regelhaft werden im Rahmen der PTCA bei Patient\*innen mit akutem Myokardinfarkt auch Stents in die Koronararterien implantiert (5). Stents der Wahl sind die sogenannten Drug-eluting Stents (DES) und nicht mehr die Bare-Metal Stents (BMS) (5). Die DES der neuen Generation setzen antiproliferative Substanzen frei, wodurch eine Hyperplasie der Intima verhindert werden soll (33). Durch die Verhinderung dieser Hyperplasie soll eine erneute Stenose verhindert werden (33). Zudem sollen DES auch das Risiko für In-Stent-Thrombosen verhindern (33). Trotzdem werden weltweit aktuell noch bei 20% aller Koronarinterventionen BMS eingesetzt (33). Gründe für die Bevorzugung eines BMS könnten sein, dass die zu revaskularisierende Arterie einen weiten Durchmesser hat, dass bei den jeweiligen Patient\*innen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht oder dass die DAPT kürzer durchgeführt werden muss (34). Rein finanziell betrachtet stellen BMS in der Regel zudem die kostengünstigere Stentform dar (34).

Bei einem STEMI-ACS sollten zwischen Diagnosestellung und Durchführung einer PTCA nicht mehr als 120 Minuten vergehen (5). Ist eine Einhaltung dieses Zeitfensters nicht möglich, muss nach sofortiger Fibrinolyse eine Verlegung in ein mit einem Herzkatheterlabor ausgestattetes Krankenhaus erfolgen (5). Muss eine Fibrinolyse durchgeführt werden, gilt ein Zeitfenster von maximal 10 Minuten nach Diagnosestellung eines STEMI-ACS (5).

Bei einem NSTEMI-ACS wird je nach Risikoprofil der Patient\*innen entschieden, in welchem Zeitfenster eine PTCA durchgeführt werden muss (4). Grundsätzlich sollte jedoch ein Zeitfenster von 72 Stunden nicht überschritten werden (4). Bei sogenannten Hochrisikopatient\*innen sollte gar innerhalb von zwei Stunden eine PTCA durchgeführt werden (4). Als Hochrisikopatient\*innen gelten beispielsweise Patient\*innen in einem

kardiogenen Schock, mit therapierefraktärer Angina oder mit lebensbedrohlichen Arrhythmien (4).

### **1.8.3 Kardiochirurgische Therapie**

Eine Koronararterien-Bypass-Operation kann sowohl bei NSTEMI-ACS als auch bei STEMI-ACS durchgeführt werden (35). Eine Notfall-Koronararterien-Bypass-Operation kommt vor allem dann in Frage, wenn aufgrund der anatomischen Verhältnisse eine PTCA nicht durchführbar ist, mit einem großen Infarktareal gerechnet wird oder die Patient\*innen einen kardiogenen Schock aufweisen (5). Sollte die Koronararterien-Bypass Operation nicht notfallmäßig durchgeführt werden müssen, wird der Zeitpunkt für die Koronararterien-Bypass Operation bei stabilen Patient\*innen individuell entschieden (5, 35). Grundsätzlich wird ein Zeitraum von 3-7 Tagen nach Diagnosestellung angestrebt (5, 35).

## **1.9 Optische Kohärenztomographie**

Eine Unterscheidung der einzelnen ACS-Pathomechanismen ist mittels alleiniger Koronarangiografie oder anderer routinemäßig eingesetzter diagnostischer Verfahren nicht möglich. Durch die Verwendung von OCT gelingt es jedoch regelhaft, die pathophysiologische Ursache eines ACS darzustellen (36)

### **1.9.1 Prinzip der OCT**

Bei der OCT handelt es sich um eine Bildgebungsmodalität, die Licht nahe des Infrarotbereichs mit einer Wellenlänge von ca. 1,3 Mikrometern verwendet, um die Zusammensetzung von Geweben darzustellen (36).

Grundsätzlich ähnelt das Prinzip der OCT dem der Ultraschallbildgebung (36). Das Licht wird zunächst von einem Katheter in Richtung des zu untersuchenden Gewebes gesendet und dort von den verschiedenen Schichten in unterschiedlichem Maße zurückreflektiert oder gestreut (36). Je mehr Licht zurückreflektiert oder gestreut wird, desto weniger Licht kann in die tieferen Gewebsschichten eindringen, man spricht diesbezüglich auch von einer hohen Lichtabschwächung (36). Das reflektierte beziehungsweise gestreute Licht erreicht schließlich wieder den Katheter und wird dort gemessen (36). Da je nach Gewebzusammensetzung unterschiedlich viel Licht auf den Katheter trifft, können die einzelnen Schichten in einer OCT-Aufnahme voneinander

abgegrenzt werden und somit Aussagen über deren Zusammensetzung getroffen werden (36). Die Auflösung der OCT liegt bei ca. 10 Mikrometern (36).

Je mehr Licht auf den Katheter trifft, desto signalintensiver wird die Schicht in der OCT-Aufnahme dargestellt (36). So wird das Licht in einer fetthaltigen Gewebsschicht stark abgeschwächt, was eine hohe Signalintensität und eine niedrigere Eindringtiefe zur Folge hat (36). Die Abschwächung in kollagenreichen und kalziumreichen Geweben ist vergleichsweise geringer, wodurch diese Schichten signalärmer sind, die Eindringtiefe jedoch höher ist (36). Blut führt hingegen wiederum zu einer sehr starken Abschwächung des Lichts (36). Je nach Gewebzusammensetzung kann die Eindringtiefe der OCT zwischen 0,1 mm bis 2 mm liegen (36).

### **1.9.2 Verwendung der OCT zur Darstellung der Koronararterien**

1993 wurde das OCT-Verfahren zum ersten Mal zur Untersuchung in der Augenheilkunde angewandt, indem zunächst in-vivo-Aufnahmen der Netzhaut durchgeführt wurden (37).

Mittels der OCT können jedoch auch die mikroskopischen Strukturen der Koronargefäße und deren Pathologien dargestellt werden (36).

Grundsätzlich ist hierbei zur Durchführung einer OCT die Antikoagulation der Patient\*innen notwendig (36). Darüber hinaus kann zusätzlich die lokale Applikation von Nitroglycerin erfolgen, um das Auftreten von Koronarspasmen zu verhindern (36). Das Blut sollte, aufgrund dessen starker Lichtabschwächung, aus dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt gespült werden (36). Hierfür können sowohl kristalloide Lösungen als auch iodhaltige Kontrastmittel verwendet werden. Je nach verwendeter Methode ist im Rahmen dessen auch der kurzzeitige Verschluss des Koronargefäßes proximal der Läsion mithilfe eines Ballonkatheters notwendig (36). Es kann im Rahmen einer OCT-Untersuchung der Koronararterien zu verschiedenen Komplikationen wie beispielsweise Kammerflimmern, Gefäßdissektionen oder Gefäßspasmen kommen (36).

### **1.9.3 Darstellung der verschiedenen ACS-Pathophysiologien mittels optischer Kohärenztomographie**

Die normale Gefäßwand und die verschiedenen ACS-Pathologien zeigen in der OCT-Bildgebung spezifische Eigenschaften, die von Tearney et al. zusammengefasst wurden (36).

Ein regelrecht konfiguriertes Gefäß besteht aus einer signalreichen, schmalen Intima, einer signalärmeren Media und einer eher inhomogenen, oftmals signalreichen Adventitia (36). Oftmals können auch die Membrana elastica interna und die Membrana elastica externa identifiziert werden, die sich dann signalreich und dünn darstellen (36).

Atherosklerotische Plaques stellen sich je nach Zusammensetzung ebenfalls unterschiedlich dar (36). Fibröse Plaques, die vor allem aus Kollagen und glatter Muskulatur bestehen, zeigen in der Regel ein intensives und gleichmäßiges Signal (36). Kalkreiche Plaques sind hingegen signalärmer und stellen sich inhomogener dar (36). Ein nekrotischer Kern stellt sich ebenfalls signalarm dar, verfügt aber im Gegensatz zu Kalk, der normalerweise scharf berandet ist, über unscharfe Ränder (36). Zudem ist über einem nekrotischen Kern stets eine schmale, signalreiche fibröse Kappe identifizierbar (36). Die Kombination aus fibröser Kappe und nekrotischem Kern wird laut Guillermo et al. als Fibroatherom bezeichnet, siehe auch Abschnitt 1.4 (36). Eine wichtige Unterform ist das sogenannte thin capped fibroatheroma, dessen fibröse Kappe weniger als 65 Mikrometer misst (36).

Plaquerupturen sind gekennzeichnet durch einen Einriss in der fibrösen Kappe (36). Falls ein Thrombus vorliegt, die Plaqueoberfläche irregulär ist, die fibröse Kappe jedoch noch intakt ist, so liegt definitionsgemäß eine Plaqueerosion vor (36). Bei kleinen oberflächlichen, sich in das Gefäßlumen hervorwölbenden Kalzifikationen spricht man von einem kalzifizierten Knötchen (36). Während rote Thromben signalarm sind, zeigen sich weiße Thromben als signalärmere, homogene Masse (36).

Die OCT eignet sich auch zur Darstellung von In-Stent-Thrombosen (19). Diese können zwar oftmals allein mittels Koronarangiografie detektiert werden, jedoch erhöht die Verwendung von OCT laut einer Studie von Mori et al. die Sensitivität diesbezüglich deutlich (19). Auch Koronararteriendissektionen können mittels OCT dargestellt werden (26).

## **1.10 Fragestellung**

Mit 44.529 Fällen war der akute Myokardinfarkt im Jahr 2020 die vierthäufigste Todesursache in Deutschland und stellt weiterhin in der westlichen Welt eine der häufigsten Todesursachen dar (6, 38, 39). Grundsätzlich gibt es verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die zu einem akuten Koronarsyndrom führen können. Die Plaqueruptur stellt mit ca. 55-60% die häufigste Ursache für ein ACS dar,

gefolgt von der Plaqueerosion mit ca. 30-35% (16). Ein ACS kann jedoch auch durch seltenere Pathomechanismen wie die Entstehung eines kalzifizierten Knötchens, eine Koronararteriendissektion oder eine In-Stent-Thrombose verursacht werden (15, 16).

Bislang wird im Falle eines ACS ausschließlich basierend auf dem eventuellen Vorhandensein von ST-Hebungen im EKG und der seriellen Bestimmung des Troponin-Werts in die Kategorien instabile Angina pectoris, STE-ACS und NSTEMI-ACS eingeteilt. Anhand dieser Einteilung wird eine Therapieentscheidung getroffen, wobei vor allem bezüglich der Akuttherapie Diskrepanzen zwischen den verschiedenen ACS-Entitäten vorliegen, die sich beispielweise beim Zeitfenster der PTCA zeigen. Die Langzeittherapie unterscheidet sich hingegen zwischen Patient\*innen mit NSTEMI-ACS und STE-ACS nicht grundsätzlich. Darüber hinaus wird die EKG- und Troponin-basierte Einteilung aktuell auch in den meisten Studien verwendet, die sich mit der Prognose nach stattgefundenem akuten Koronarsyndrom beschäftigen.

Durch den Einsatz der OCT ist es heutzutage möglich, die unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen eines Myokardinfarkts noch in vivo zu differenzieren. So konnten Nicolli et al. bereits demonstrieren, dass Patient\*innen mit im OCT nachgewiesener Plaqueruptur in ihrer Studie eine schlechtere Prognose hatten als Patient\*innen mit einer Plaqueerosion, was sich beispielsweise in mehr Wiedervorstellungen mit instabiler Angina pectoris oder vermehrten In-Stent-Thrombosen manifestierte (40). Die Studie von Nicolli et al. verfügte jedoch über eine geringe Stichprobengröße (40).

Dieser Zusammenhang zwischen der pathophysiologischen Ursache des ACS und dem davon abhängigen Risiko der Patient\*innen für verschiedene zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse könnte zur Folge haben, dass man die Wahl der Therapie künftig gegebenenfalls nicht nur Troponin- und EKG-basiert trifft, sondern auch den OCT-Befund in die Einteilung des ACS und somit in die Therapieentscheidung miteinbezieht. Dies könnte eine individuellere und risikoadaptiertere Therapie ermöglichen und somit die bisherigen Empfehlungen bezüglich der Kurzzeit- und Langzeittherapie des ACS verändern.

Die vorliegende prospektive klinische Studie untersucht daher die folgende Fragestellung:

Haben die mittels OCT darstellbaren unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen des ACS einen signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome (MACE) der betroffenen Patient\*innen?

## **2. Methodik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Studie (Ethikvotum Charité Universität Medizin Berlin: Nr. EA1/270/16). Die Durchführung der Studie erfolgte in der Medizinischen Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin. Finanziert wurde die Studie durch das Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH) mittels eines CRU-Grants über einen Zeitraum von 2 Jahren.

### **2.1 Ablauf der Studie**

Rekrutiert wurden Patient\*innen, bei denen ein diagnostizierter Typ 1 Myokardinfarkt (STE-ACS oder NSTEMI-ACS) mit klar identifizierbarer Culprit Lesion (CL) vorlag und daher eine Koronarangiografie mit folgender PTCA geplant war. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung erfolgte die für die Studie relevante OCT-Untersuchung. Hierfür wurden die Patient\*innen vor der Durchführung der Herzkatheteruntersuchung über die möglichen Risiken, die Ziele und die Bedeutung der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich informiert.

Während des weiteren stationären Aufenthalts der Patient\*innen wurden ausschließlich die gewöhnlichen Untersuchungen nach stattgefundenem ACS durchgeführt.

Im Rahmen des weiteren Studienverlaufs fanden nach 30 Tagen, nach 90 Tagen, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten Telefongespräche mit den Patient\*innen statt. Die Patient\*innen wurden im Rahmen dieser Gespräche befragt, ob seit dem initialen Krankenhausaufenthalt weitere schwere kardiovaskuläre Komplikationen, englisch auch MACE, stattgefunden haben. Diese waren in der vorliegenden Studie definiert als ein eingetretener Herztod, ein erneutes ACS, ein ischämischer Schlaganfall, eine erneute Revaskularisation des ursprünglichen Zielgefäßes oder anderer Koronararterien sowie die erneute Hospitalisation aufgrund instabiler Angina pectoris (40). Hierbei war es unerheblich, ob im Rahmen letzterer Beschwerden eine erneute Herzkatheteruntersuchung erfolgt war oder nicht.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

Das mündliche und schriftliche Einverständnis war für den Einschluss in die Studie obligat. Darüber hinaus mussten die Patient\*innen auch in die Erhebung und Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten einwilligen. Ein weiteres Einschlusskriterium der Studie war ein Mindestalter der Patient\*innen von 18 Jahren.

Ein Ausschlusskriterium der Studie war eine stattgefundene Schwangerschaft oder Geburt innerhalb der letzten 90 Tage, sowie noch stillende Frauen. Der Hinweis auf eine akute Bakteriämie führte ebenfalls zum Ausschluss. Sowohl eine fehlende beziehungsweise nicht ausreichende Compliance als auch eine akute psychische Erkrankung stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Patient\*innen mit einer bekannten systolischen Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 30% wurden exkludiert. Des Weiteren führten refraktäre ventrikuläre Arrhythmien oder ein kardiogener Schock zu einem Ausschluss aus der Studie. Weitere Kriterien, die zur Exklusion aus der Studie führten, waren eine bereits stattgefundene Herztransplantation, ein bekannter Serumkreatininwert von über 1,5 mg/dl, sowie chronische Erkrankungen, aufgrund derer eine dauerhafte Therapie notwendig war. Wenn die Läsionen der Koronararterien für die OCT-Untersuchung ungeeignet waren, konnten die Patient\*innen ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Hierzu gehörten vor allem Läsionen an distalen Gefäßabschnitten, ein Infarktgefäßdurchmesser von unter 2,5 mm oder über 4 mm, Gefäßabschnitte mit extrem hoher Kalzifizierung oder eine Stenose des Hauptstamms von über 50%. Auch Läsionen, aufgrund derer in absehbarer Zeit eine Koronararterien-Bypass-Operation notwendig werden würde, führten zum Ausschluss.

## **2.3 Fallzahlplanung der Studie**

Die Fallzahlplanung basierte auf der italienischen Studie von Niccoli et al. (40). In jener Studie wurden 139 Patient\*innen mit einem ACS eingeschlossen, wobei bei 59% der Patient\*innen eine Plaqueruptur und bei 41% der Patient\*innen eine Plaqueeosion vorlag. Patient\*innen mit einer Plaqueruptur wiesen mit 39% eine deutlich höhere MACE-Rate auf als Patient\*innen mit Plaqueeosion, bei denen die MACE-Rate bei 14% lag.

Es wurde in der vorliegenden Studie angenommen, dass Plaquerupturen und Plaqueeosionen in über 90% der ACS die pathophysiologische Ursache darstellen und die selteneren Pathomechanismen in unter 10% der Fälle vorliegen. Zudem wurde

angenommen, dass der Anteil von Plaquerupturen bei 50% und der Anteil von Plaqueerosionen bei 40% liegen würde. Hierdurch errechnete sich ein Stichprobenumfang von 362 Patient\*innen mit ACS. Ausgehend von einer Drop-Out-Rate von 10% und basierend auf der Annahme, dass ca. 5% der OCT-Aufnahmen nicht verwertbar sein würden, wurde der Stichprobenumfang letztlich auf mindestens 435 Patient\*innen mit ACS festgelegt. Hierdurch war eine Studienpower von 80% und ein Alphafehler-Niveau von 5% beachtet.

## **2.4 Durchführung der OCT-Untersuchung**

Zur Durchführung der diagnostischen Koronarangiographie wurde ein Zugang über die Arteria radialis bevorzugt, alternativ jedoch auch die Arteria femoralis gewählt. Im Rahmen dieser Herzkatheteruntersuchung wurde auch die OCT-Untersuchung durchgeführt. Hierfür wurde ein OPTICO-ACS-Studienpaket verwendet, in dem ein OCT-Katheter, das Einwilligungsfomular sowie ein Dokument zur Erfassung des angiographischen Status enthalten waren.

Zunächst wurde die auslösende Läsion (CL) mit dem Führungsdraht passiert und der Thrombus mit einem handelsüblichen System aspiriert (Export Advance Team aspiration catheter system, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Die OCT-Aufnahmen wurden sowohl auf Höhe der Läsion als auch mindestens 10mm proximal und 10mm distal der auslösenden Läsion erstellt. Für die Durchführung des OCT-Pullback mit der erforderlichen Kontrastmittelspülung wurden das sogenannte OPTIS-System (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und handelsübliche OCT-Bildgebungskatheter (Dragonfly Team Duo, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) verwendet. Falls nach der Aspiration der Thromben weiterhin ein große Thrombuslast bestand oder falls ein TIMI 0 oder TIMI I Fluss vorlag, war gemäß dem Studienprotokoll eine Prädilatation mit einem unterdimensionierten 2,0 mm Ballon erlaubt, um eine Bildgebung zu ermöglichen, jedoch die Beschaffenheit der Läsion nicht maßgeblich zu beeinflussen.

## **2.5 Analyse der OCT-Daten**

Gesichtet und analysiert wurden die OCT-Bilder an zwei verschiedenen Standorten in zwei unterschiedlichen OCT-Laboren. Hierbei handelte es sich um das Kernlabor der Charité Universitätsmedizin Berlin und das OCT-Kernlabor des deutschen Herzzentrums München. Die Labore haben nach den etablierten OCT-Diagnosekriterien gearbeitet und

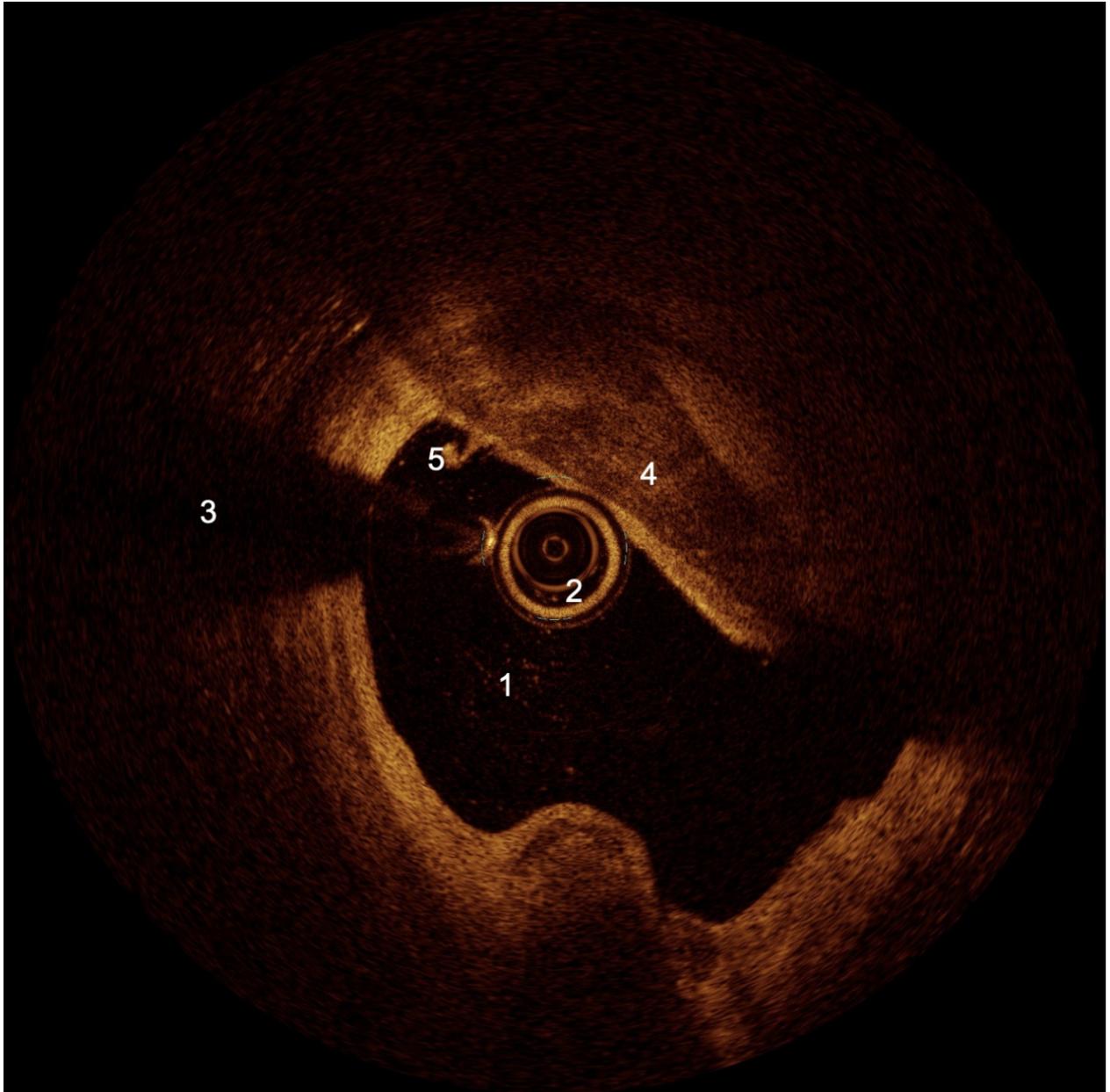
waren jeweils für die anderen Studiendaten verblindet. Als auslösende Läsionen im Bereich von Bifurkationen wurden allgemein alle Läsionen definiert, die sich proximal oder distal 5 mm von einem Seitenast befanden, oder wenn der Mündungsdurchmesser über 1,5 mm in der OCT-Bildgebung gemessen wurde. Bestand in der fibrösen Kappe eine Diskontinuität und ein Hohlraum im Inneren der Plaque, so wurde eine Plaqueruptur festgestellt (RFC-ACS). Bei intakter fibröser Kappe über einer Plaque und einem nachgewiesenen Thrombus wurde von einer Erosion (IFC-ACS) ausgegangen. Falls die Plaque aufgrund des Thrombus nicht eindeutig identifizierbar war, jedoch im Bereich der Läsion kein oberflächliches Kalzium und keine oberflächlichen Lipide vorhanden waren, wurde ebenfalls die Diagnose eines IFC-ACS gestellt.

Wurde zwischen den beiden OCT-Laboren kein Konsens bezüglich der Zuordnung zu einer ACS-Entität gefunden, so wurden diese Fälle von der gesamten Datenanalyse ausgeschlossen.

Basierend auf der Analyse der OCT-Aufnahmen wurden die Patient\*innen in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Neben der Plaqueerosion (IFC) und der Plaqueruptur (RFC) bestand die dritte Gruppe „Andere“ aus den übrigen, selteneren pathophysiologischen Mechanismen des akuten Koronarsyndroms. Zu dieser Gruppe zugeteilt wurden In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierte Knötchen. Nach Pseudonymisierung der Daten wurden die Analyseergebnisse in einer Datenbank archiviert. Die Datenbank wurde mittels Microsoft Access erfasst.

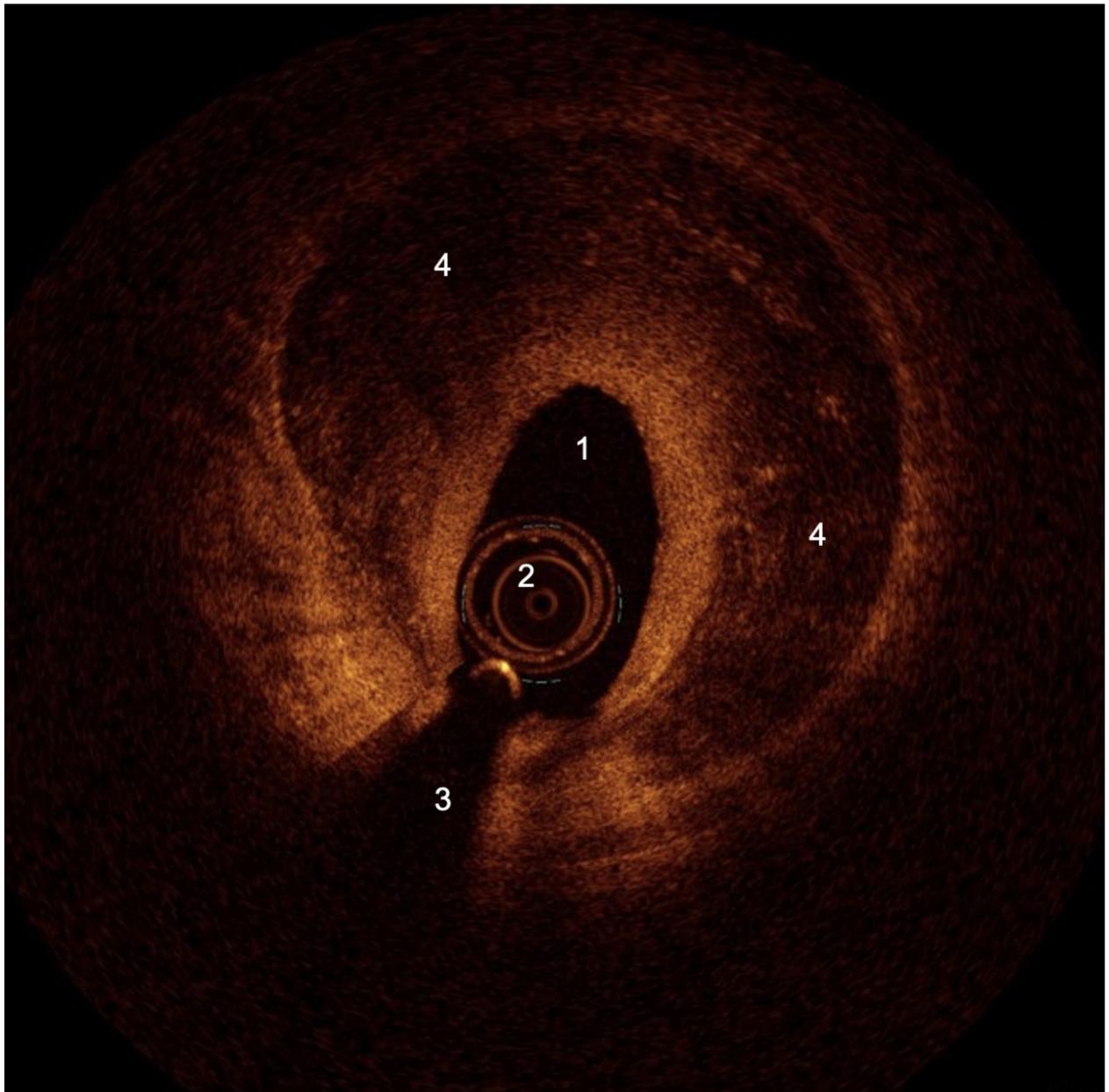
Im Rahmen der OCT-Untersuchung wurden mehrere bildgebungsspezifische Merkmale dokumentiert. Es wurde unter anderem die minimale luminale Fläche (minimal lumen area, MLA) des Gefäßes im Bereich der Läsion gemessen. Auch wurde das Vorliegen eines Fibroatheroms festgehalten. Zudem wurde erfasst, ob im Bereich der auslösenden Läsion die Formation eines Thrombus stattgefunden hatte. War dies der Fall, so wurde zudem der Thrombus Score entsprechend der Vorgaben von Prati et al. bestimmt (41). Nach Einteilung der OCT-Schnittebenen in vier Quadranten wird hierfür in jeder Schnittebene die Anzahl der Thromben gezählt, wobei für jeden betroffenen Quadranten ein Punkt vergeben wird. Die Summe der Punkte aller Schnittebenen wird schließlich addiert und entspricht dem Thrombus-Score (41). Des Weiteren wurde das Vorhandensein von Makrophagen erfasst. Zur Erfassung der Plaquekalzifizierung wurden der maximale Calcium-Angle sowie die Calcification-Length bestimmt. Darüber

hinaus wurden der maximale Lipid-Arc, ein in der OCT-Bildgebung gängiger Parameter zur Untersuchung des Lipidgehalts einer Plaque, bestimmt.



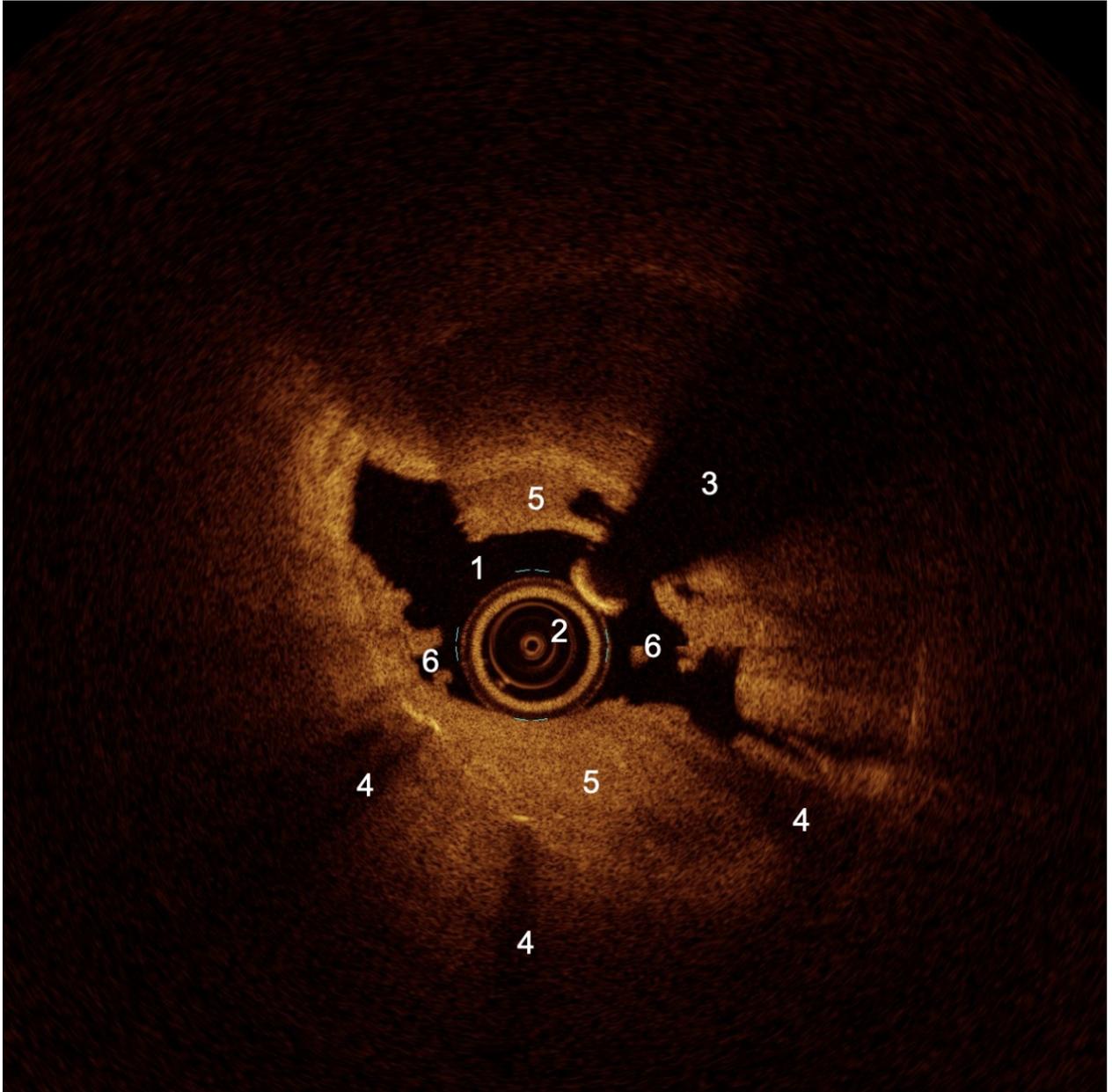
**Abbildung 1:** OCT-Aufnahme eines kalzifizierten Knötchens. Quelle: eigene Abbildung.

1 = Gefäßlumen. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 = sich in das Lumen vorwölbende, calciumreiche Plaque. 5 = Thrombus.



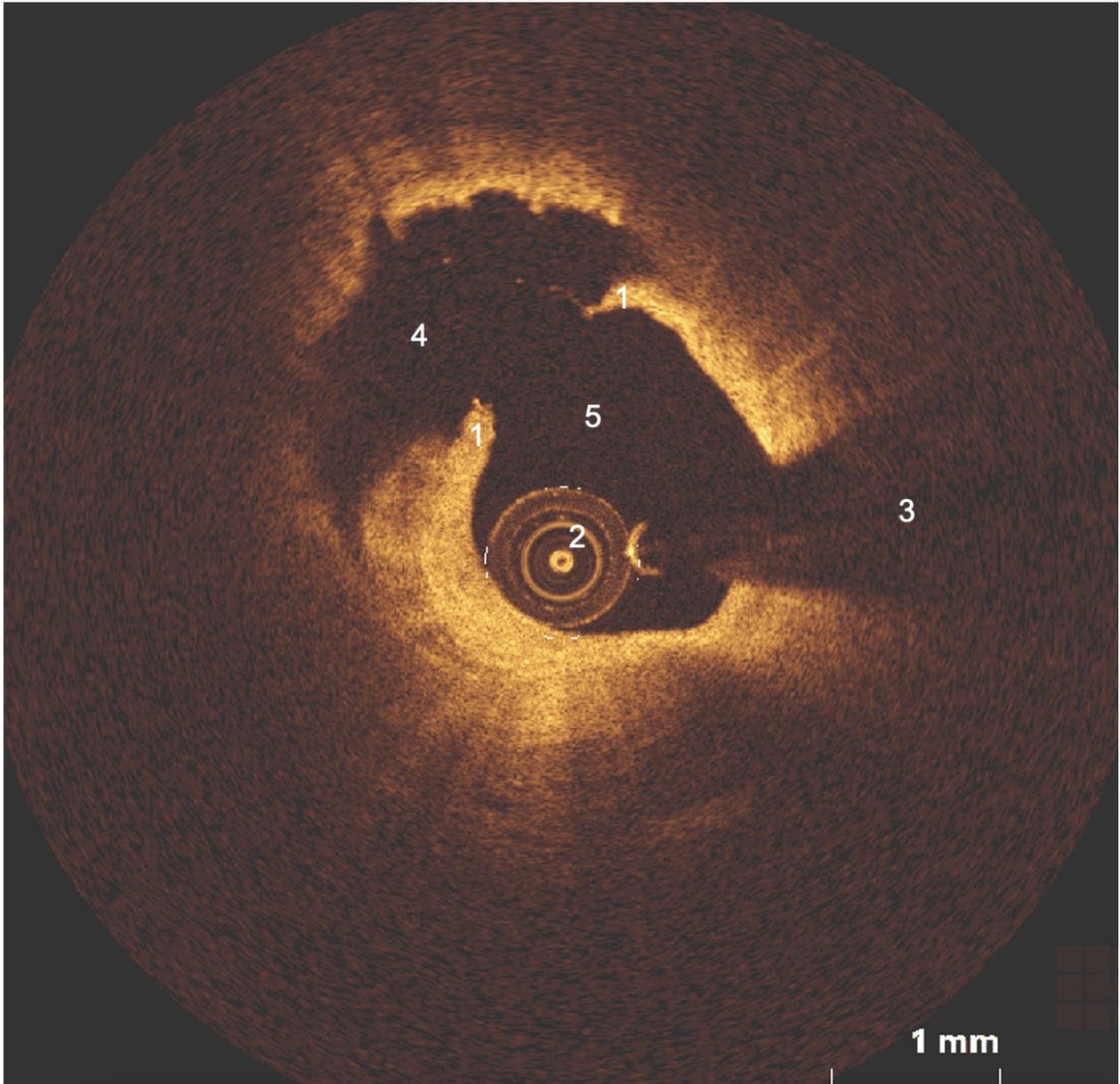
**Abbildung 2:** OCT-Aufnahme einer Koronararteriendisektion. Quelle: eigene Abbildung.

1 = eingengtes wahres Gefäßlumen. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 = Einblutung in die Gefäßwand und hierdurch entstandenes falsches Lumen, das das wahre Gefäßlumen komprimiert.



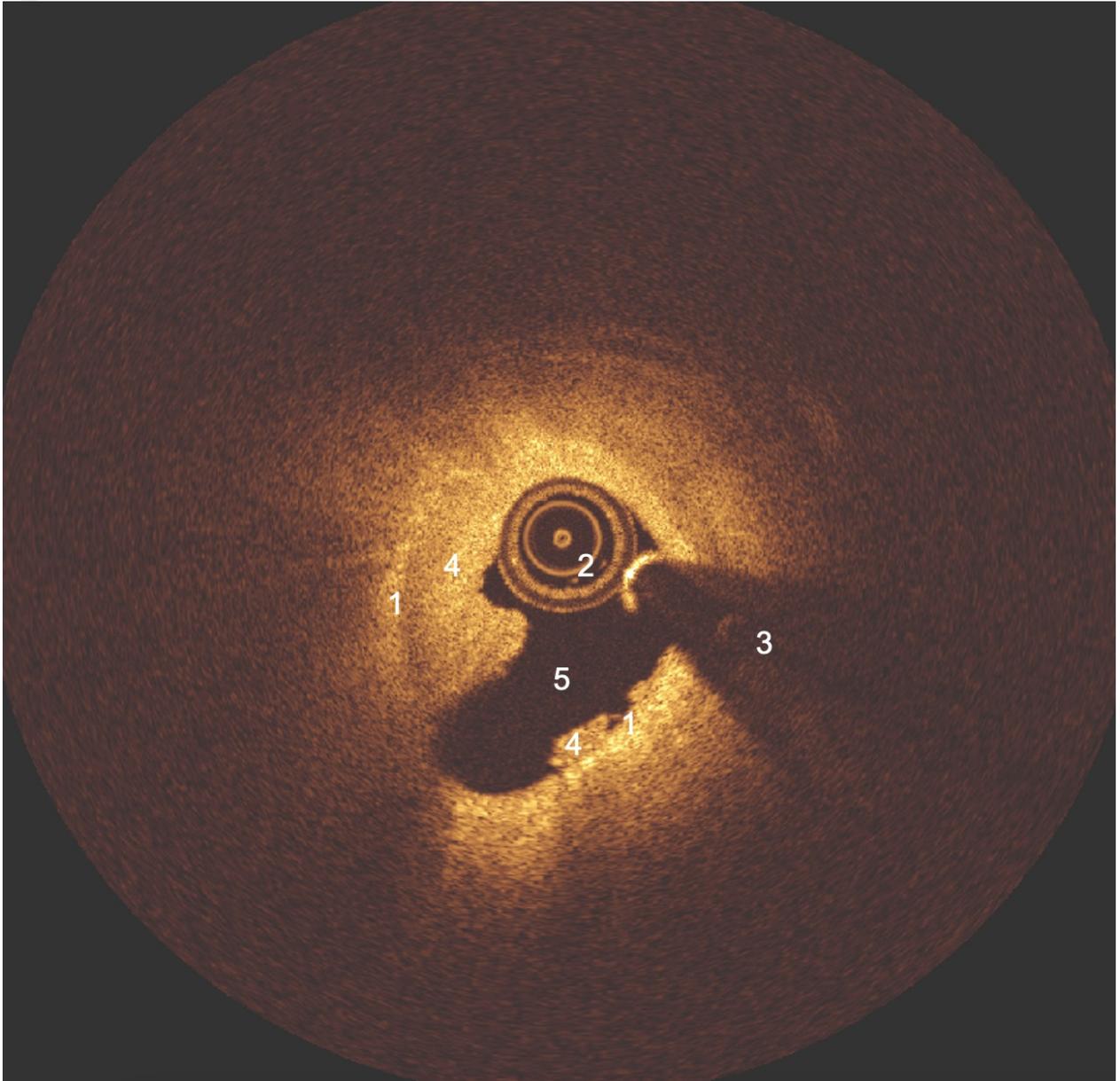
**Abbildung 3:** OCT-Aufnahme einer In-Stent-Thrombose. Quelle: eigene Abbildung.

1 = Gefäßlumen. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 Stent-Strut-Artefakte. 5 = neugebildete Intima. 6 = Thrombus.



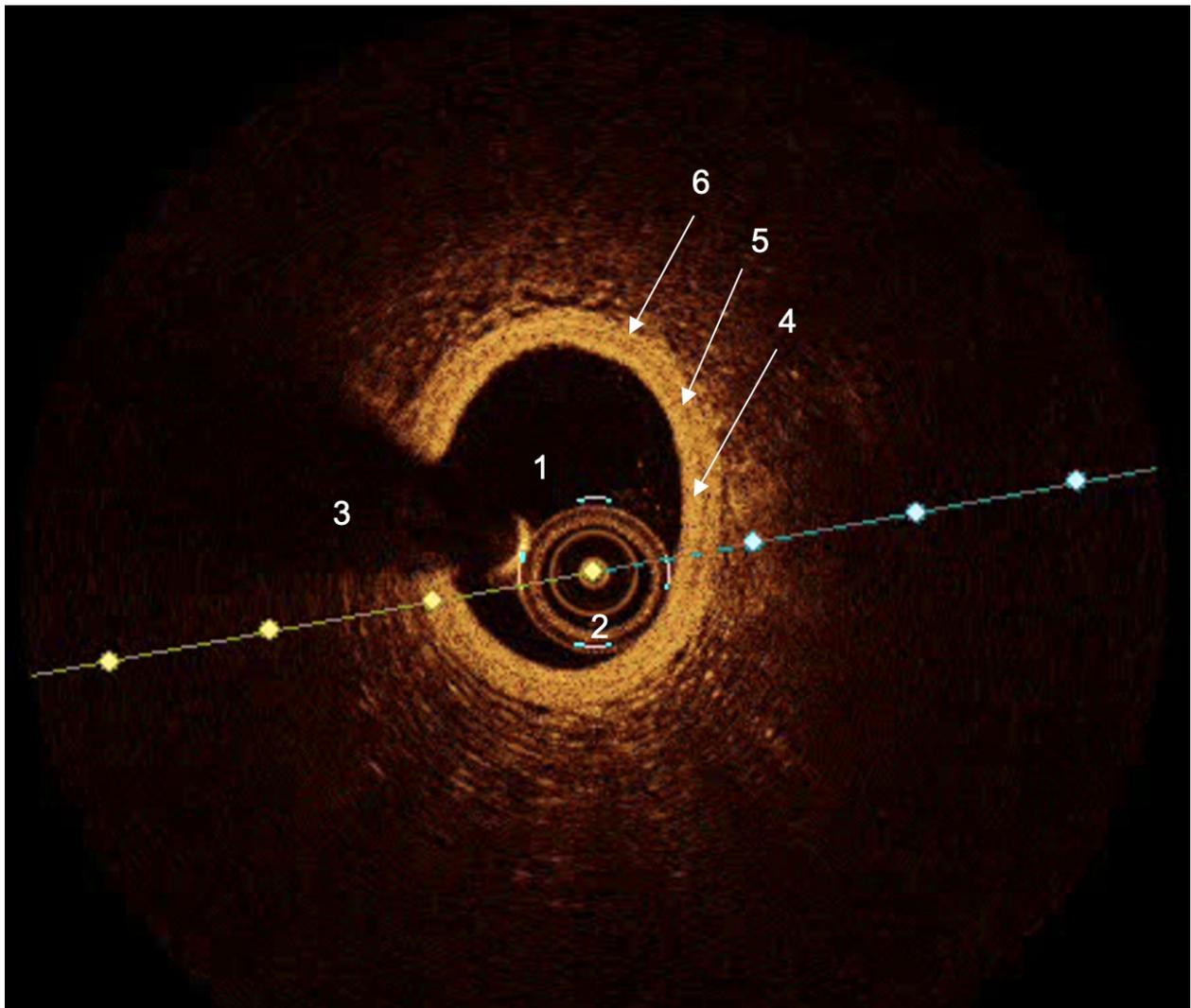
**Abbildung 4:** OCT-Aufnahme einer Plaqueruptur (RFC-ACS). Quelle: eigene Abbildung.

1 = Ruptur der fibrösen Kappe. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 = Durch die losgelöste Plaque entstandener Hohlraum. 5 = Gefäßlumen.



**Abbildung 5:** OCT-Aufnahme einer Plaqueerosion (IFC-ACS). Quelle: eigene Abbildung.

1 = Intakte fibröse Kappe. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 = Vorwölbender Thrombus im Gefäßlumen. 5 = Gefäßlumen.



**Abbildung 6:** OCT-Aufnahme eines nicht pathologisch veränderten Koronargefäßes. Quelle: eigene Abbildung.

1 = Gefäßlumen. 2 = OCT-Katheter. 3 = Drahtartefakt. 4 = Tunica intima. 5 = Tunica media. 6 = Tunica adventitia.

## 2.6 Dokumentation der Patient\*innendaten

Im Rahmen der Studie wurden neben dem Alter sowie dem Geschlecht der Patient\*innen verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren dokumentiert. Hierzu gehörten neben dem aktuellen Raucherstatus und dem aktuellen BMI auch das Vorliegen einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese, eines Diabetes mellitus, einer arteriellen

Hypertension und einer Dyslipidämie. Darüber hinaus wurde erfasst, ob bei den Patient\*innen bereits früher eine PTCA durchgeführt worden war.

Des Weiteren wurden mehrere Laborparameter dokumentiert. Hierzu gehörten das Gesamt-Cholesterin, das HDL-Cholesterin, das LDL-Cholesterin, das Kreatinin, das Hämoglobin, der Hämatokrit, die Leukozytenzahl und das hs-CRP. Zudem wurden auch verschiedene Herzenzyme dokumentiert, nämlich das Troponin-T bei Aufnahme, der CK-MB-Aufnahmewert, der CK-MB-Wert nach erfolgter PTCA und der maximale CK-MB-Wert.

Zusätzlich wurde sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung die Einnahme der folgenden kardiovaskulär relevanten Medikamente erfasst: ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cumarin, DOAKs, Betablocker, ACE-Inhibitoren/AT-II-Blocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Digitalis, Calciumantagonisten, Nitrate, orale Corticosteroide, Statine, Ezetemibe.

Bei allen Patient\*innen wurde während des klinischen Aufenthalts eine Echokardiographieuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurde das Vorliegen verschiedener Klappenvitien sowie die LVEF erfasst.

Mithilfe der EKG-Diagnostik sowie der Koronarangiographie konnten verschiedene Infarktcharakteristika festgehalten werden. Hierzu gehörten das Vorliegen eines STE-ACS oder NSTEMI-ACS, das betroffene Infarktgefäß und die Position der Stenose innerhalb des Infarktgefäßes. Zudem wurde dokumentiert, ob eine Mehrgefäß-KHK vorlag. Im Rahmen der PTCA wurde sowohl der maximale Durchmesser als auch die maximale Länge des verwendeten Stents festgehalten.

## **2.7 Statistische Auswertung der Ergebnisse**

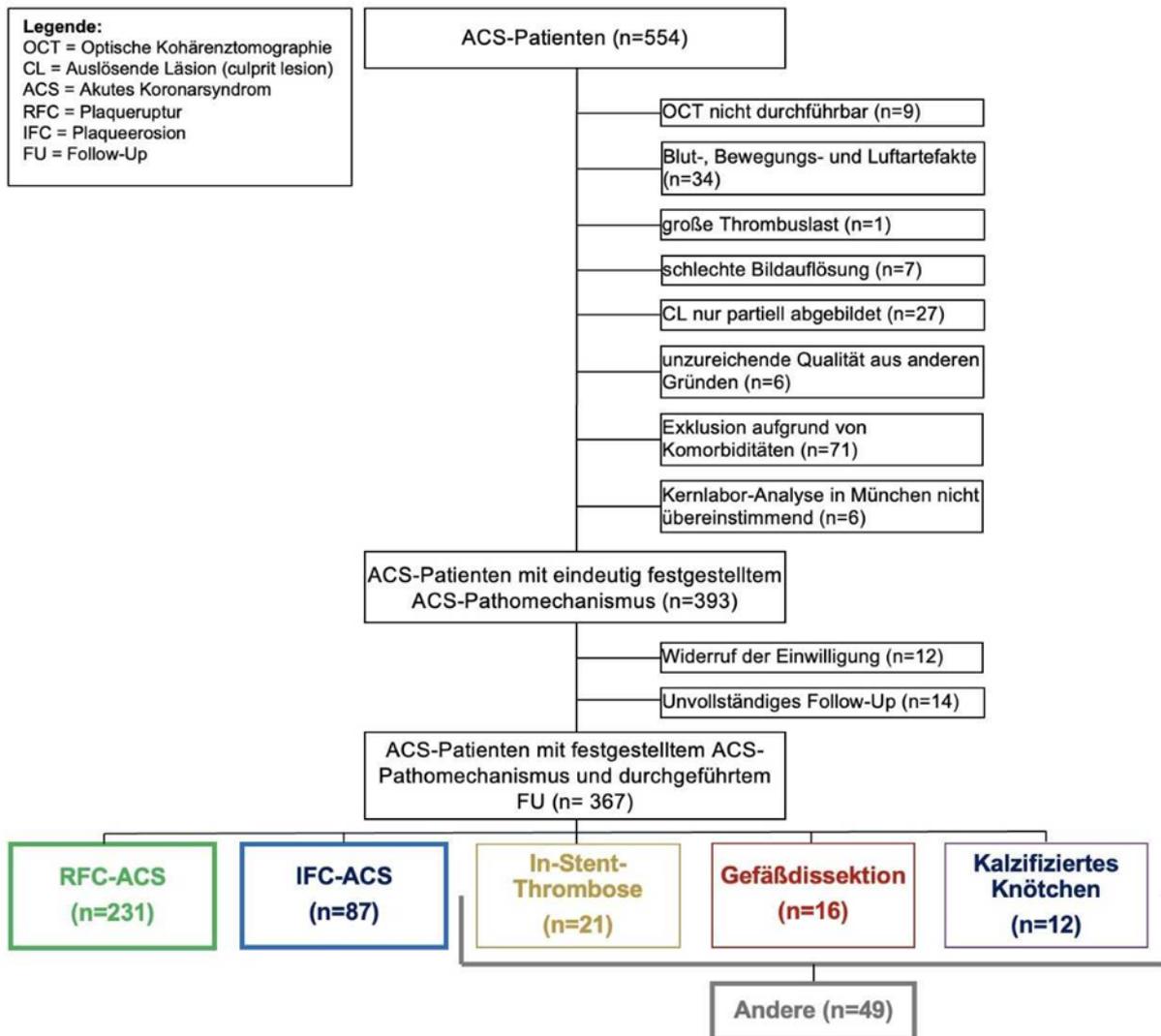
Zur Auswertung der Normalverteilung der Daten erfolgte eine kombinierte Analyse der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test sowie graphischer Evaluation. Sofern die abhängige Variable eine Normalverteilung darstellte, erfolgte die Durchführung beim Vergleich von drei Gruppen mittels One-way ANOVA. Bei nicht vorhandener Normalverteilung der abhängigen Variable wurde ein Kruskal-Wallis-Test bei drei zu vergleichenden Gruppen durchgeführt. Beim Vergleich von zwei kategorischen Werten erfolgte die Datenanalyse mittels Chi-Quadrat-Test. Zur Analyse der Varianz erfolgte die Angabe von Standardabweichungen bei metrischen Daten. Zur Evaluation des MACE-freien Überlebens erfolgte die graphische Darstellung von Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich

der unterschiedlichen ACS-Pathophysiologien. Zum Signifikanzvergleich wurde hier der Log-Rank-Test verwendet. Ebenfalls erfolgte die Angabe von ODDS-Ratios und Konfidenzintervallen. Die Statistische Analyse wurde mittels der IBM SPSS 25 Software (IBM, New York, USA) durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Initial konnten durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 554 Patient\*innen rekrutiert werden. Falls im weiteren Verlauf Komorbiditäten festgestellt wurden, die gemäß den Ausschlusskriterien zu einer Exklusion aus der Studie geführt hätten, wurden die Datensätze dieser Patient\*innen nicht für die Analyse verwendet. Dies betraf in der Studie 71 Patient\*innen. Darüber hinaus wurden 7 Patient\*innen von der Datenanalyse ausgeschlossen, da bei ihnen die OCT-Untersuchung im klinischen Setting nicht durchführbar war. Weitere 35 Patient\*innen wurden nachträglich bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt, da die OCT-Analyse aufgrund von Artefakten eingeschränkt war. Hierzu gehörten Blutartefakte, Bewegungsartefakte, eine große Thrombuslast sowie Luftartefakte. Eine schlechte OCT-Bildqualität führte zum nachträglichen Ausschluss von 40 Patient\*innen. Eine schlechte Bildqualität lag beispielsweise vor, wenn die Auflösung nicht suffizient war oder wenn die auslösende Läsion nicht vollständig abgebildet war. Zudem wurden 8 Patient\*innen nicht bei der Analyse berücksichtigt, da die beiden für die Analyse der OCT-Daten zuständigen Kernlabore in diesen Fällen bezüglich der Zuteilung der auslösenden Läsion nicht übereinstimmten. Insgesamt widerriefen 12 Patient\*innen im Verlauf der Studie ihre Einwilligung. Im Falle eines Abbruchs der Studie durch eine\*n Patient\*in wurde versucht, den Grund zu erörtern und zu dokumentieren. Darüber hinaus war es in 14 Fällen nicht möglich, die Patient\*innen telefonisch zu erreichen, weshalb auch diese Fälle von der Analyse ausgeschlossen wurden. Zur Analyse verblieben 367 Patient\*innen.



**Abbildung 7:** Auswahl der Studienpopulation. Quelle: eigene Abbildung.

### 3.2 Deskriptive Statistik

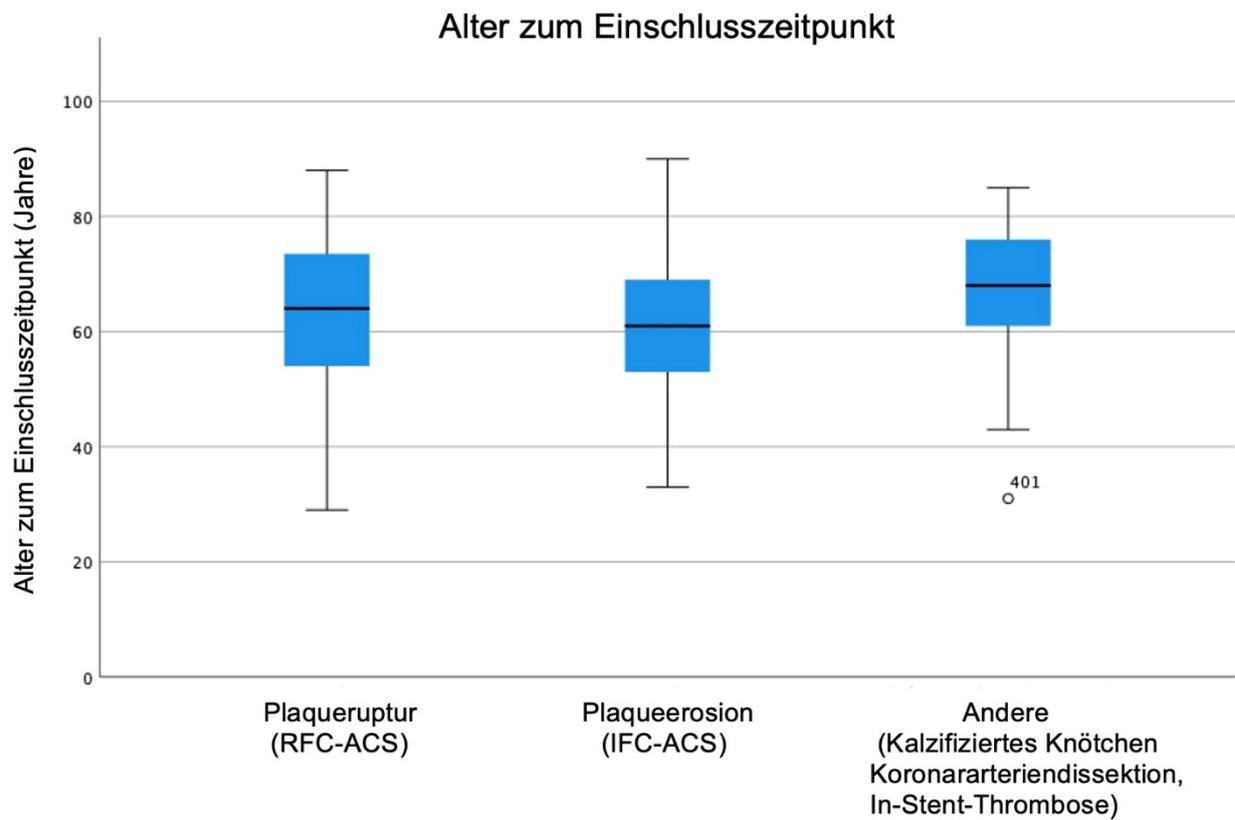
Es wurden insgesamt 367 Patient\*innen mit Myokardinfarkt in die OPTICO Studie eingeschlossen. Von diesen 367 Patient\*innen hatten 231 eine Plaqueruptur, 87 eine Plaqueerosion und 49 wurden in der Gruppe „Andere“ zusammengefasst. Die Gruppe „Andere“ beinhaltet späte In-Stent-Thrombosen, kalzifizierte Knötchen und spontane koronararterielle Dissektionen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug das mittlere Alter der Patient\*innen in der Plaqueruptur-Gruppe 63,4, in der Plaqueerosions-Gruppe 60,2 und in der Gruppe „Andere“ 65,8 Jahre. Mit einem p-Wert von 0,016 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den Gruppen IFC-ACS und „Andere“. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts zwischen den Gruppen ( $p=0,051$ ).

In allen drei Gruppen war der Hauptanteil der Patient\*innen männlich. In der Gruppe Plaqueruptur waren 182 Patient\*innen (78,8%) männlich, in der Gruppe Plaqueerosion waren es 61 (70,1%) und in der Gruppe „Andere“ waren es 43 (87,8%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich positiver kardiovaskulärer Familienanamnese (40,3% der Patient\*innen mit Plaqueruptur, 38,0% der Patient\*innen mit Plaqueerosion, 30,6% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“,  $p=0,449$ ), der aktuellen Raucheranamnese (42,4% der Patient\*innen mit Plaqueruptur, 50,6% der Patient\*innen mit Plaqueerosion, 32,7% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“,  $p=0,122$ ), der Erkrankung an Diabetes mellitus (19% der Patient\*innen mit Plaqueruptur, 20,7% der Patient\*innen mit Plaqueerosion, 26,5% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“,  $p=0,497$ ) und der Erkrankung an arterieller Hypertonie (81,8% der Gruppe RFC-ACS, 75,9% der Gruppe IFC-ACS, 85,7% der Gruppe „Andere“,  $p=0,318$ ). Es gab hingegen einen signifikanten Unterschied bezüglich der Erkrankung an Dyslipidämie zwischen den Gruppen RFC-ACS und IFC-ACS ( $p=0,006$ ). 181 (78,4%) Patient\*innen mit Plaqueruptur, 55 (63,2%) Patient\*innen mit einer Plaqueerosion und 36 (73,5%) Patient\*innen aus der Gruppe „Andere“ litten zu dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer Dyslipidämie. Auch bezüglich des Z.n. stattgehabter PTCA gab es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Unterschied ergab sich zwischen den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ sowie zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,000$ ). 21 (9,1%) der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur hatten vor Studieneinschluss bereits mindestens eine PTCA erhalten. In der IFC-ACS Gruppe waren es 8 (9,2%) und in der Gruppe „Andere“ waren es 19 Patient\*innen (38,8%). Bezüglich des BMI ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,324$ ). Der BMI betrug im Mittel 27,0 in der RFC-ACS Gruppe, 27,5 in der IFC-ACS Gruppe und 26,5 in der Gruppe „Andere“.

**Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Patient\*innen.**

		<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	<b>M ± SD</b>	<b>63,4 ± 12,0</b>	<b>60,2 ± 11,6</b>	<b>65,8 ± 10,8</b>	<b>0,015</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,016)					
Männliches Geschlecht	n (%)	182 (78,8%)	61 (70,1%)	43 (87,8%)	0,051
Kardiovaskuläre Familienanamnese	n (%)	93 (40,3%)	33 (38,0%)	15 (30,6%)	0,449
Rauchstatus (aktuell)	n (%)	98 (42,4%)	44 (50,6%)	16 (32,7%)	0,122
Diabetes Mellitus	n (%)	44 (19,0%)	18 (20,7%)	13 (26,5%)	0,497
Arterielle Hypertension	n (%)	189 (81,8%)	66 (75,9%)	42 (85,7%)	0,318
<b>Dyslipidämie</b>	<b>n (%)</b>	<b>181 (78,4%)</b>	<b>55 (63,2%)</b>	<b>36 (73,5%)</b>	<b>0,023</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,006)					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	M ± SD	27,0 ± 4,2	27,5 ± 4,4	26,5 ± 4,7	0,324
<b>Z.n. PTCA vor aktuellem Ereignis</b>	<b>n (%)</b>	<b>21 (9,1%)</b>	<b>8 (9,2%)</b>	<b>19 (38,8%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p= 0,000) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p= 0,000)					
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten Knötchen					
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl					
BMI = Body Mass Index; SD = Standardabweichung; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie					



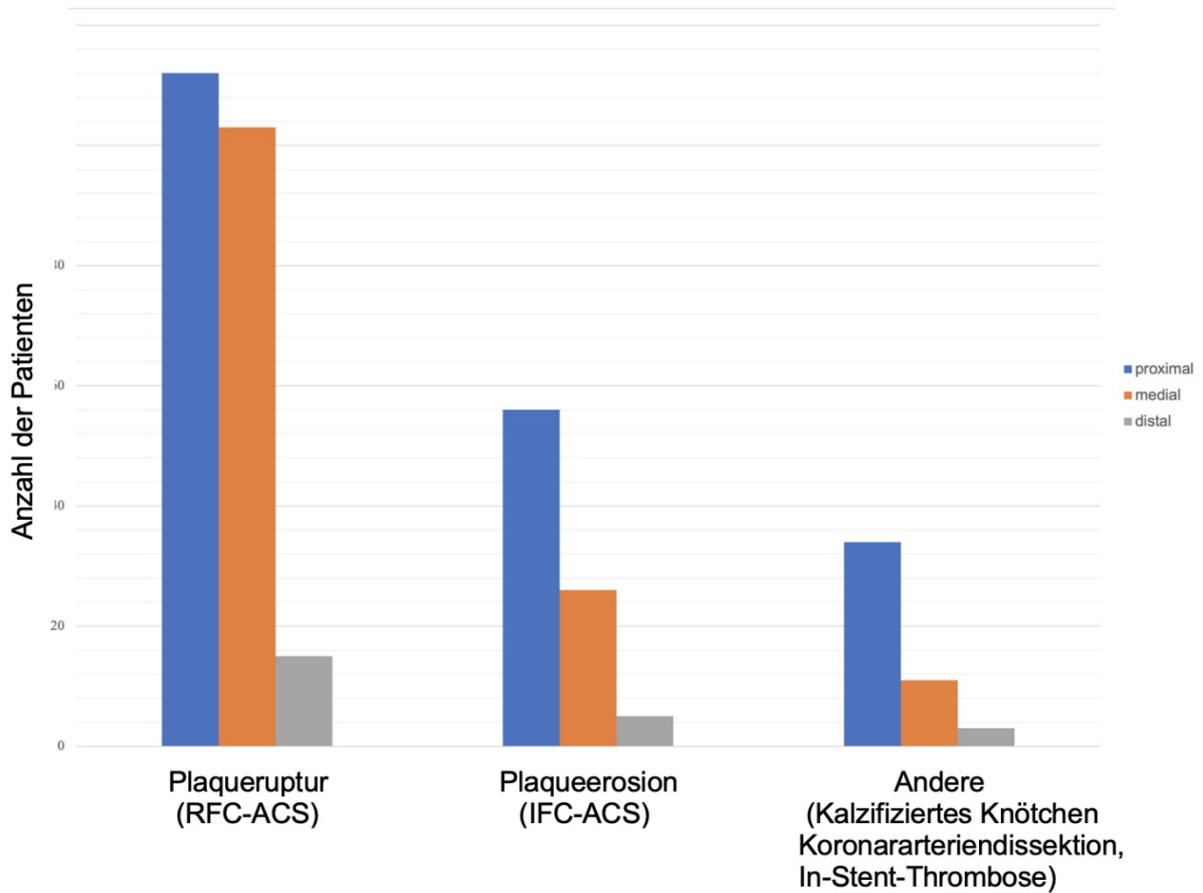
**Abbildung 8:** Darstellung des Patient\*innenalters zum Einschlusszeitpunkt in die Studie in Form von Boxplots.

Die Tabelle 2 beschreibt die unterschiedlichen Charakteristika, welche die Infarkte der Patient\*innen aufwiesen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines STE-ACS zwischen den drei Gruppen ( $p= 0,218$ ). Bei allen drei Gruppen waren jeweils über die Hälfte der Infarkte ST-Streckenhebungsinfarkte (66,2% der RFC-ACS Gruppe, 63,2% der IFC-ACS Gruppe und 53,1% der Gruppe „Andere“). Auch bezüglich des maximalen Stent-Durchmessers ergab sich kein signifikanter Unterschied (3,7 mm bei der Gruppe RFC-ACS, 3,6 mm bei der Gruppe IFC-ACS, 3,2 mm bei der Gruppe „Andere“,  $p= 0,637$ ). Die Multigefäßerkrankung, die maximale Stent Länge und die Position des Infarktgefäßes ergaben signifikante Unterschiede. Die maximale Stent Länge zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p= 0,025$ ) und zwischen den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,017$ ). Die maximale Stent Länge betrug 30,4 mm in der RFC-ACS Gruppe, 26,3 mm in der IFC-ACS Gruppe und 34,9 mm in der Gruppe „Andere“. Bezüglich der Position des Infarktgefäßes zeigte sich zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p= 0,040$ ) und den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,005$ ). In allen drei Gruppen war die am häufigsten betroffene Position der proximale Abschnitt (48,5% in der RFC-ACS Gruppe, 64,4% in der IFC-ACS Gruppe und 69,4% der Gruppe „Andere“). In der RFC-ACS Gruppe litten zu dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses 58% der Patient\*innen an einer Multigefäßerkrankung, während dies in der Gruppe IFC-ACS bei 43,7% der Patient\*innen und in der Gruppe „Andere“ bei 49,0% der Patient\*innen der Fall war. Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p= 0,022$ ) sowie den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,009$ ).

**Tabelle 2:** Im Rahmen der PTCA erhobene Infarktcharakteristika.

Angabe in		RFC-ACS (n=231)	IFC-ACS (n=87)	„Andere“ (n=49)	p-Wert
STE-ACS	n (%)	153 (66,2%)	55 (63,2%)	26 (53,1%)	0,218
Maximaler Stent-Durchmesser (mm)	M ± SD	3,7 ± 4,0	3,6 ± 2,7	3,2 ± 0,6	0,637
<b>Maximale Stent Länge (mm)</b>	<b>M ± SD</b>	<b>30,4 ± 14,7</b>	<b>26,3 ± 13,0</b>	<b>34,9 ± 18,6</b>	<b>0,008</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,025) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,017)					
<b>Position Infarktgefäß</b>	<b>n (%)</b>	<b>Proximal 112 (48,5%) Medial 103 (44,6%) Distal 15 (6,5%)</b>	<b>Proximal 56 (64,4%) Medial 26 (29,9%) Distal 5 (2,2%)</b>	<b>Proximal 34 (69,4%) Medial 11 (22,4%) Distal 3 (6,1%)</b>	<b>0,005</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,040) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,005)					
<b>Multigefäßerkrankung</b>	<b>n (%)</b>	<b>134 (58,0%)</b>	<b>38 (43,7%)</b>	<b>24 (49,0%)</b>	<b>0,033</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,022) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,009)					
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten Knötchen					
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl					
RCA = Right Coronary Artery (A. coronaria dextra); LAD = Left Anterior Descending Artery (RIVA), LCX = Left Circumflex Artery (Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra), LM = Left Main (Hauptstamm der A. coronaria sinistra)					

## Position des Infarktgefäßes



**Abbildung 9:** Darstellung der Position innerhalb des Infarktgefäßes in Form eines Säulendiagramms.

In Tabelle 3 sind die Messwerte der OCT-Untersuchung aufgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied fällt bei den Makrophagen (%) auf mit einem p-Wert von  $<0,001$ . Bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und einer Plaqueerosion wurden deutlich häufiger Makrophagen im OCT beobachtet als bei den Patient\*innen der Gruppe „Andere“. Bei 225 der 231 (97,4%) Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und bei 68 der 87 (78,1%) Patient\*innen mit einer Plaqueruptur wurden im OCT Makrophagen gesehen. Bei den Patient\*innen der Gruppe „Andere“ konnten nur bei 19 von 49 Patient\*innen (26,5%) Makrophagen beobachtet werden.

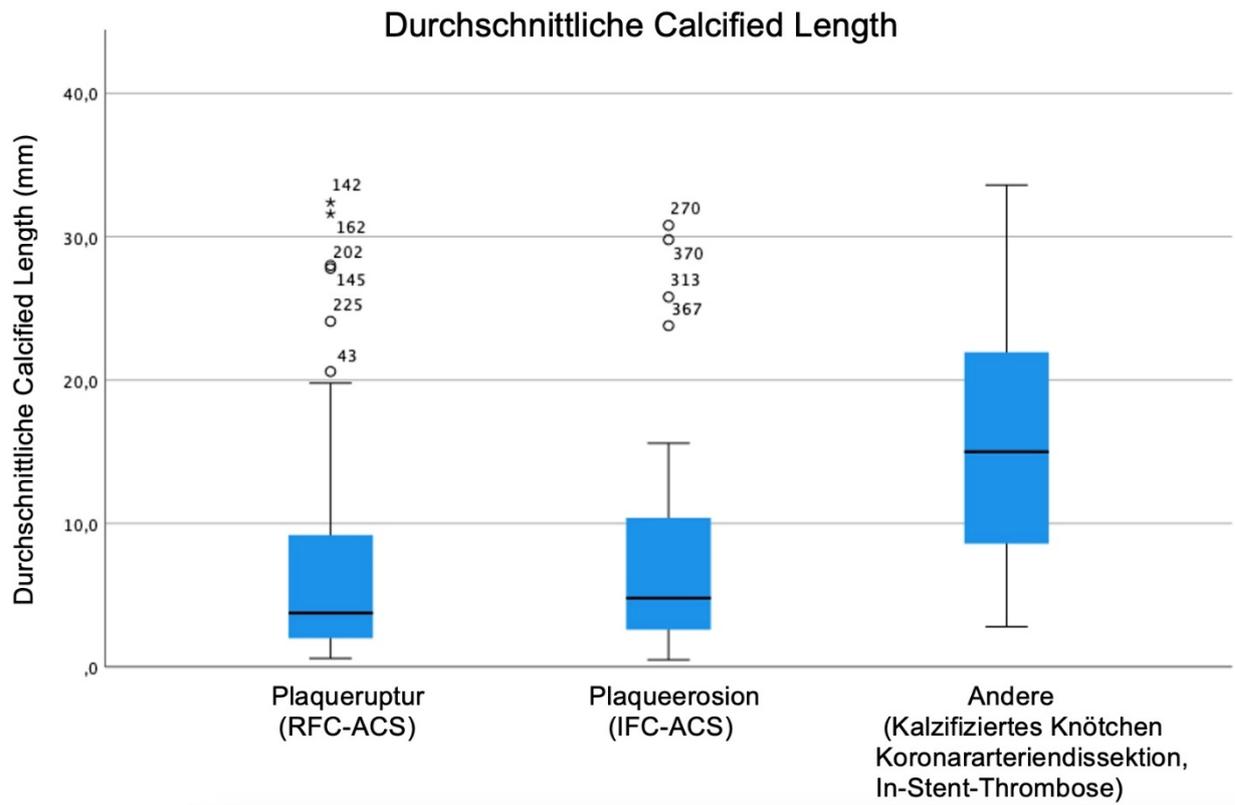
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf MLA (1,9 mm<sup>2</sup> in der Gruppe RFC-ACS, 2,4 mm<sup>2</sup> in der Gruppe IFC-ACS, 2,2 mm<sup>2</sup> in der Gruppe „Andere“,  $p=0,205$ ) und in Bezug auf den Thrombus Score (128,3 in der Gruppe RFC-ACS, 104,5 in der Gruppe IFC-ACS, 106,5 in der Gruppe „Andere“,  $p=0,051$ ). Bezüglich der Parameter Thrombusformation, Fibroatherome, thin-capped Fibroatherome, durchschnittliche Dicke der fibrösen Kappe, maximaler Lipid Arc, maximaler Calcium Angle und durchschnittliche Calcified Length unterschieden sich die Gruppen signifikant. Bezüglich der Thrombusformation ergaben sich zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p=0,021$ , 96,6% der Patient\*innen in der Gruppe IFC-ACS) und den Gruppen RFC-ACS und Andere ( $p=0,000$ , 98,3% der Patient\*innen in der Gruppe RFC-ACS, 24,5% der Patient\*innen in der Gruppe „Andere“) signifikante Unterschiede. Bezüglich des Auftretens von Fibroatheromen zeigte sich zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p=0,000$ ) und den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,000$ ) ein signifikanter Unterschied. Bei 97,8% der Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS, 84,0% der Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS und 22,4% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“ traten Fibroatherome auf. In Bezug auf das Auftreten von thin-capped Fibroatheromen zeigte sich zwischen allen Gruppen ein signifikanter Unterschied. Er zeigte sich zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p=0,000$ ), IFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,008$ ) und RFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,000$ ). Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS hatten signifikant mehr thin-capped Fibroatherome (94,0%) im Vergleich zu den Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS (84,0%) und der Gruppe „Andere“ (12,2%). Bei der durchschnittlichen Dicke der fibrösen Kappe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RFC-ACS und IFC-ACS ( $p=0,000$ ) und den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,001$ ). Die durchschnittliche Dicke der fibrösen Kappe lag bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur im Schnitt bei 55,1 Mikrometern, bei Patient\*innen mit einer Plaqueerosion bei 120,5 Mikrometern und bei Patient\*innen der Gruppe

„Andere“ bei 121,3 Mikrometern. Zwischen den Gruppen „Andere“ und RFC-ACS ( $p < 0,001$ ) und den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p = 0,001$ ) zeigte sich in Bezug auf den maximalen Lipid Arc ein signifikanter Unterschied ( $284,1^\circ$  bei der Gruppe RFC-ACS,  $227,8^\circ$  bei der Gruppe IFC-ACS,  $199,1^\circ$  bei der Gruppe „Andere“). In Bezug auf den maximalen Calcium Angle zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p = 0,004$ ) und den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p = 0,003$ ). Der maximale Calcium Angle war bei Patient\*innen der Gruppe „Andere“ weitaus am größten mit  $190,4^\circ$ , während er bei Patient\*innen mit einer Plaqueeosion bei  $91,3^\circ$  und bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur bei  $99,2^\circ$  lag. Zuletzt konnte auch ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Calcified Length zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p = 0,001$ ) und den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p = 0,004$ ) beobachtet werden. Auch die durchschnittliche Calcified Length war bei Patient\*innen der Gruppe „Andere“ weitaus am längsten mit durchschnittlich 16,0 mm, während sie bei Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS bei 6,4 mm und bei Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS bei 6,3 mm lag.

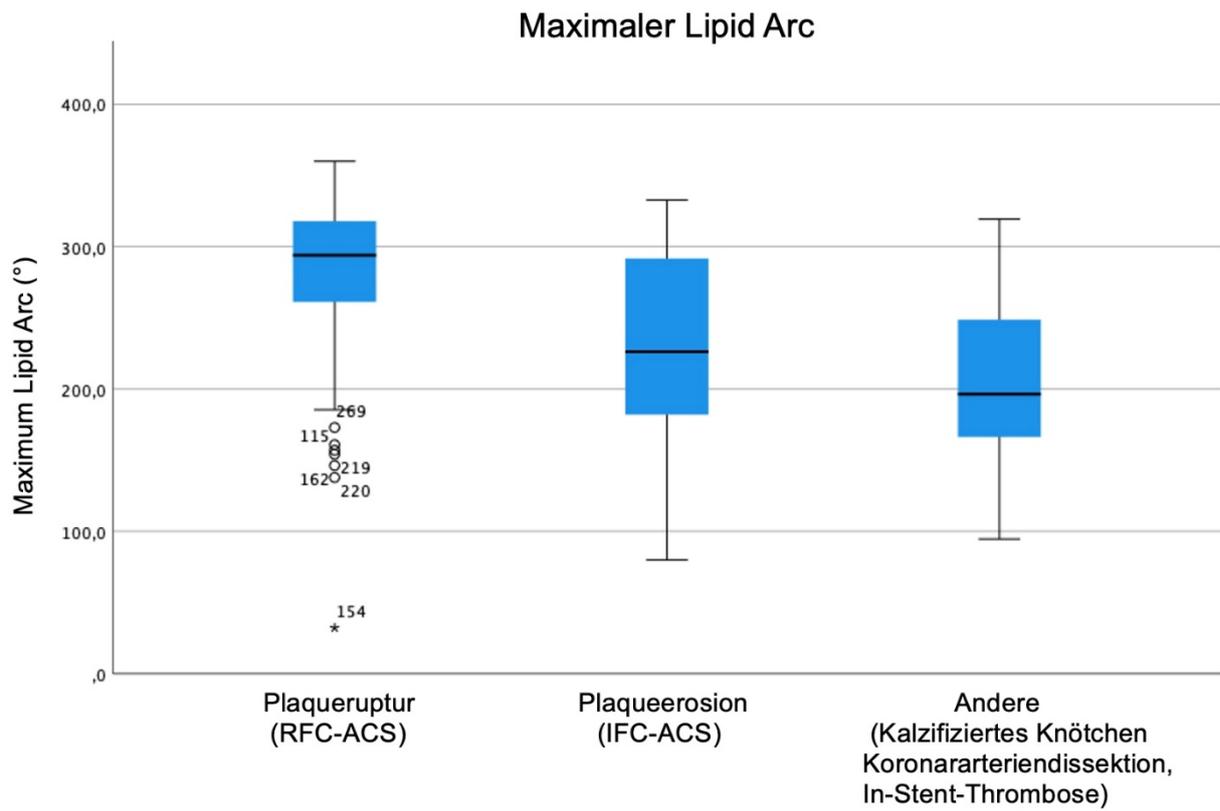
**Tabelle 3:** Messwerte der Optischen-Kohärenz-Tomografie (OCT).

	<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
MLA (mm <sup>2</sup> )      M ± SD	1,9 ± 0,7	2,4 ± 1,7	2,2 ± 1,2	0,205
<b>Mit der auslösenden Läsion assoziierte Thrombusformation</b> n (%)	<b>227 (98,3%)</b>	<b>84 (96,6%)</b>	<b>12 (24,5%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,021) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,000)				
Thrombus Score      M ± SD	128,3 ± 88,1	104,5 ± 76,2	106,5 ± 56,7	0,051
<b>Fibroatherome</b> n (%)	<b>226 (97,8%)</b>	<b>73 (84,0%)</b>	<b>11 (22,4%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,000) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,000)				
<b>Thin-capped Fibroatherome</b> n (%)	<b>217 (94,0%)</b>	<b>18 (20,7%)</b>	<b>6 (12,2%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,000) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,008) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,000)				
<b>Durchschnittliche Dicke der fibrösen Kappe (µm)</b> M ± SD	<b>55,1 ± 8,4</b>	<b>120,5 ± 70,7</b>	<b>121,3 ± 103,0</b>	<b>0,000</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und IFC-ACS (p=0,000) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,001)				
<b>Maximaler Lipid Arc (°)</b> M ± SD	<b>284,1 ± 44,4</b>	<b>227,8 ± 66,0</b>	<b>199,1 ± 66,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen „Andere“ und RFC-ACS (p= <0,001) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p= <0,001)				
<b>Makrophagen</b> n (%)	<b>225 (97,4%)</b>	<b>68 (78,1%)</b>	<b>19 (26,5%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,000) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,040)				

<b>Maximaler Calcium Angle (°)</b>	<b>M ± SD</b>	<b>99,2 ± 69,3</b>	<b>91,3 ± 57,1</b>	<b>190,4 ± 99,2</b>	<b>0,003</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p= 0,004) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,003)					
<b>Durchschnittliche Calcified Length (mm)</b>	<b>M ± SD</b>	<b>6,4 ± 6,2</b>	<b>6,3 ± 6,1</b>	<b>16,0 ± 10,7</b>	<b>0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p= 0,001) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p= 0,004)					
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten Knötchen					
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl					
MLA = Minimal lumen Area (minimale luminale Fläche)					



**Abbildung 10:** Darstellung der durchschnittlichen Calcified Length der Läsionen in Form von Boxplots.



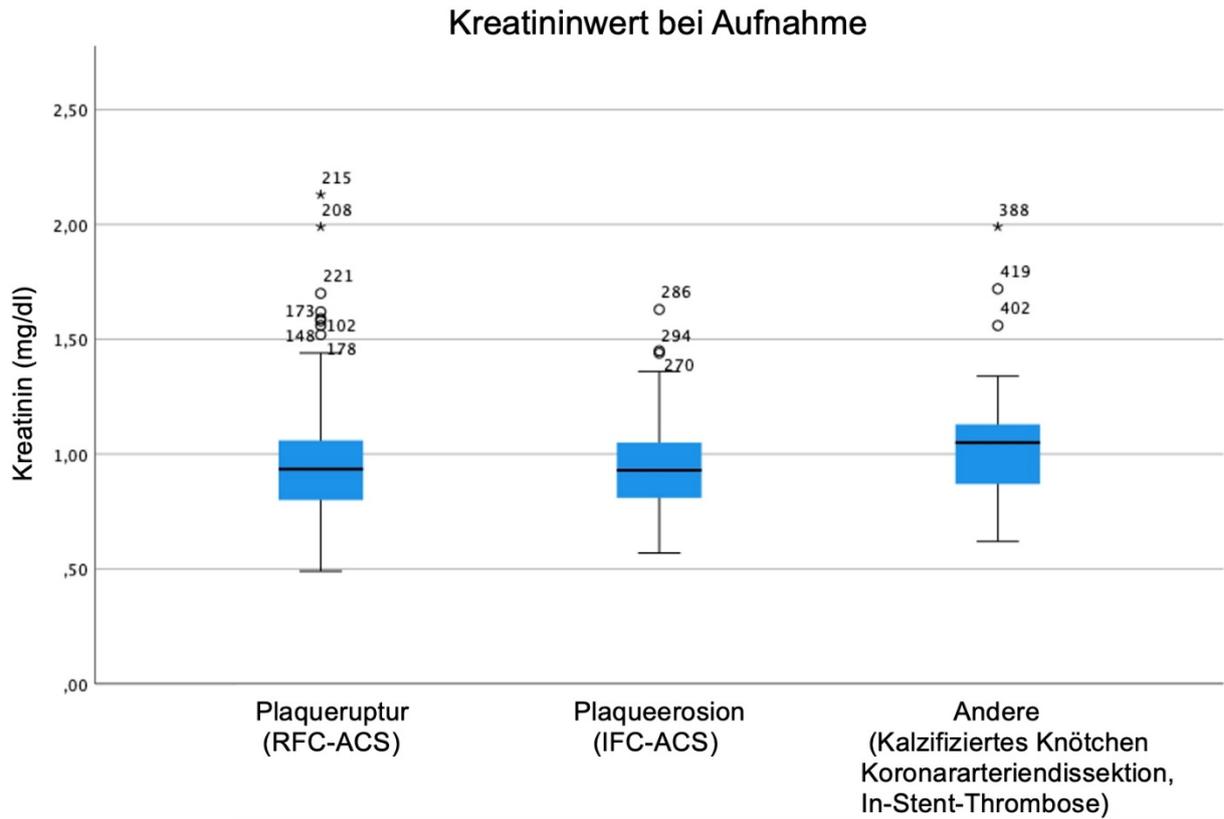
**Abbildung 11:** Darstellung des maximalen Lipid Arcs der Läsionen in Form von Boxplots.

In Tabelle 4 sind die Laborwerte der 367 Patient\*innen zusammengefasst. Das Gesamtcholesterin betrug im Mittel 184,2 mg/dl bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur, 176,9 mg/dl bei Patient\*innen mit einer Plaqueeosion und 170,1 mg/dl bei Patient\*innen der Gruppe „Andere“. Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Gesamtcholesterins ( $p= 0,272$ ). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug der mittlere Wert des LDL- & HDL-Cholesterins jeweils 122,9 mg/dl und 45,8 mg/dl in der RFC-ACS Gruppe. In der IFC-ACS Gruppe lag er bei 115 mg/dl und 47,5 mg/dl. In der Gruppe „Andere“ lag der mittlere Werte bei jeweils 110,1 mg/dl und 48,1 mg/dl. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf LDL-Cholesterin ( $p= 0,067$ ) und das HDL-Cholesterin ( $p= 0,704$ ) zwischen den drei Gruppen. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Werte Hämoglobin ( $p= 0,501$ , RFC-ACS: 14,4 mg/dl, IFC-ACS: 14,5 mg/dl, „Andere“: 14,3 mg/dl), Leukozyten ( $p= 0,760$ , RFC-ACS: 11,5/nl, IFC-ACS: 11,8/nl, „Andere“: 13,7/nl), hsCRP ( $p= 0,396$ , RFC-ACS: 13,5 mg/l, IFC-ACS: 11,4 mg/l, „Andere“: 23,2 mg/l), Hämatokrit bei Aufnahme ( $p= 0,603$ , RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 0,4%, „Andere“: 0,4%), CK-MB bei Aufnahme ( $p= 0,319$ , RFC-ACS: 99,9 U/l, IFC-ACS: 71,9 U/l, „Andere“: 80,7 U/l) und CK-MB maximal ( $p= 0,074$ , RFC-ACS: 174,7 U/l, IFC-ACS: 129,5 U/l, „Andere“: 152,1 U/l).

In Bezug auf das Kreatinin zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,023$ ). Das Kreatinin betrug im Schnitt 0,96 mg/dl bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und 1,04 mg/dl bei Patient\*innen der Gruppe „Andere“. Bei Patient\*innen mit einer Plaqueeosion betrug das Kreatinin im Mittel 0,95 mg/dl. Auch bezüglich des CK-MB-Werts nach PTCA zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RFC-ACS und IFC-ACS ( $p= 0,017$ ). Der CK-MB Wert nach PTCA lag bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur am höchsten (147,6 U/l), gefolgt von den Patient\*innen der Gruppe „Andere“ (139,1 U/l) und zuletzt den Patient\*innen mit einer Plaqueeosion (108,0 U/l).

**Tabelle 4:** Laborwerte der Patient\*innen.

	<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
Gesamt-Cholesterin (mg/dl) (M ± SD)	184,2 ± 42,9	176,9 ± 36,1	170,1 ± 35,4	0,272
LDL-Cholesterin (mg/dl) (M ± SD)	122,9 ± 36,9	115,0 ± 36,0	110,1 ± 38,7	0,067
HDL-Cholesterin (mg/dl) (M ± SD)	45,8 ± 14,6	47,5 ± 15,6	48,1 ± 20,9	0,704
<b>Kreatinin (mg/dl) (M ± SD)</b>	<b>0,96 ± 0,2</b>	<b>0,95 ± 0,2</b>	<b>1,04 ± 0,3</b>	<b>0,026</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p= 0,023)				
Hämoglobin (g/dl) (M ± SD)	14,4 ± 1,2	14,5 ± 1,7	14,3 ± 2,1	0,501
Leukozyten (Anzahl/nl) (M ± SD)	11,5 ± 3,8	11,8 ± 4,1	13,7 ± 14,8	0,760
Hs-CRP (mg/l) (M ± SD)	13,5 ± 37,8	11,4 ± 30,9	23,2 ± 50,6	0,396
Hämatokrit bei Aufnahme (%) (M ± SD)	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,1	0,603
CK-MB bei Aufnahme (U/l) (M ± SD)	99,9 ± 122,8	71,9 ± 77,7	80,7 ± 118,2	0,319
<b>CK-MB nach PTCA (U/l) (M ± SD)</b>	<b>147,6 ± 144,5</b>	<b>108,0 ± 129,7</b>	<b>139,1 ± 116,6</b>	<b>0,018</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und IFC-ACS (p=0,017)				
CK-MB maximal (U/l) (M ± SD)	174,7 ± 173,6	129,5 ± 163,0	152,1 ± 141,2	0,074
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten Knötchen				
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl				
hsCRP = high sensitive C-reactive Protein; CK = Kreatininkinase; LDL = Low density lipoprotein; HDL = High density lipoprotein; PTCA= Perkutane transluminale Koronarangioplastie				



**Abbildung 12:** Darstellung des Kreatininwerts bei Aufnahme in Form von Boxplots.

In Tabelle 5 ist die Vormedikation der 367 Patient\*innen beschrieben. Die ASS-Einnahme vor Studieneinschluss zeigte einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,002 zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS und einem p-Wert von 0,000 zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“. 39 der 231 (16,9%) Patient\*innen mit einer Plaqueruptur nahmen bereits vor Einschluss in die Studie ASS ein. 14 der 87 (16,1%) Patient\*innen mit einer Plaqueeosion nahmen vor Studieneinschluss ASS ein. Weitaus häufiger nahmen Patient\*innen der Gruppe „Andere“ ASS ein, wobei dies bei 21 der 49 (42,8%) Patient\*innen der Fall war. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Einnahme von Statinen mit einem p-Wert von 0,001 zwischen den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ und ebenfalls einem p-Wert von 0,001 zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“. 34 (14,7%) Patient\*innen aus der RFC-ACS-Gruppe und 9 (10,3%) aus der IFC-ACS-Gruppe nahmen schon vor Studieneinschluss Statine ein. In der Gruppe „Andere“ waren es erneut mehr, hier nahmen 17 (34,7%) Patient\*innen vor Einschluss in die Studie Statine ein. Auch in Bezug auf die Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ (p= 0,002, RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 2,3%, „Andere“: 6,1%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Einnahme von Clopidogrel (p= 0,083, RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 4,1%), Prasugrel (N/A), Ticagrelor (p= 0,488, RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 2,0%) und Cumarinen (p= 0,904, RFC-ACS: 1,3%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 2,0%). Patient\*innen der Gruppe „Andere“ nahmen deutlich häufiger Beta-Blocker ein (34,7%), gefolgt von den Patient\*innen mit einer Plaqueeosion (23,0%) und den Patient\*innen mit einer Plaqueruptur (20,8%). Es ergab sich dennoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Einnahme von Beta-Blockern (p= 0,120). Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Einnahme von ACE-Inhibitoren (p= 0,199, RFC-ACS: 26,0%, IFC-ACS: 28,7%, „Andere“: 38,8%), Diuretika (p= 0,084, RFC-ACS: 9,5%, IFC-ACS: 10,3%, „Andere“: 20,4%), Aldosteronantagonisten (p= 0,118, RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 3,4%, „Andere“: 2,0%), Digitalis (N/A), Calciuminhibitoren (p= 0,881, RFC-ACS: 10,4%, IFC-ACS: 12,6%, „Andere“: 10,2%), Nitraten (p= 0,492, RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 2,0%), Ezetemib (p= 0,726, RFC-ACS: 1,3%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 0%) und der oralen Steroidtherapie (p= 0,623, RFC-ACS: 1,7%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 0%).

**Tabelle 5: Vormedikation der Patient\*innen.**

		<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Acetylsalicylsäure</b>	<b>n (%)</b>	<b>39 (16,9%)</b>	<b>14 (16,1%)</b>	<b>21 (42,8%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,002) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,000)					
Clopidogrel	n (%)	1 (0,4%)	1 (1,1%)	2 (4,1%)	0,083
Prasugrel	n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Ticagrelor	n (%)	1 (0,4%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	0,488
Cumarine	n (%)	3 (1,3%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	0,904
<b>Direkte orale Antikoagulanzen</b>	<b>n (%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>2 (2,3%)</b>	<b>3 (6,1%)</b>	<b>0,015</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,002)					
Beta-Blocker	n (%)	48 (20,8%)	20 (23,0%)	17 (34,7%)	0,120
ACE-Inhibitoren/AT-II-Blocker	n (%)	60 (26,0%)	25 (28,7%)	19 (38,8%)	0,199
Diuretika	n (%)	22 (9,5%)	9 (10,3%)	10 (20,4%)	0,084
Aldosteronantagonisten	n (%)	1 (0,4%)	3 (3,4%)	1 (2,0%)	0,118
Digitalis	n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Calciuminhibitoren	n (%)	24 (10,4%)	11 (12,6%)	5 (10,2%)	0,881
Nitrate	n (%)	1 (0,4%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	0,492
Orale Steroidtherapie	n (%)	4 (1,7%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0,623
<b>Statine</b>	<b>n (%)</b>	<b>34 (14,7%)</b>	<b>9 (10,3%)</b>	<b>17 (34,7%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,001) Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,001)					

Ezetemib	n (%)	3 (1,3%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0,726
<p>ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe;          „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten          Knötchen</p> <p>M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl</p>					

In Tabelle 6 ist die medikamentöse Akuttherapie der Patient\*innen beschrieben. Diese Tabelle führt die Medikamente auf, welche als Akuttherapie vor der Herzkatheteruntersuchung gegeben wurden. Insgesamt erhielten 226 der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur vor der Herzkatheteruntersuchung ASS, also 97,8%. Von den Patient\*innen mit einer Plaqueeosion erhielten 84 ASS, also 96,5%. In der Gruppe „Andere“ lag die Anzahl bei 46 Patient\*innen, also 93,9%. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,366$ ). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Einnahme von Clopidogrel ( $p=0,983$ , RFC-ACS: 2,6%, IFC-ACS: 2,3%, „Andere“: 2,0%), Prasugrel ( $p=0,224$ , RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 2,3%, „Andere“: 0%), Ticagrelor ( $p=0,957$ , RFC-ACS: 8,2%, IFC-ACS: 8,0%, „Andere“: 6,1%) und Heparin ( $p=0,367$ , RFC-ACS: 89,1%, IFC-ACS: 85,1%, „Andere“: 79,6%).

**Tabelle 6:** Medikamentöse Akuttherapie.

	<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
Acetylsalicylsäure n (%)	226 (97,8%)	84 (96,5%)	46 (93,9%)	0,366
Clopidogrel n (%)	6 (2,6%)	2 (2,3%)	1 (2,0%)	0,983
Prasugrel n (%)	1 (0,4%)	2 (2,3%)	0 (0%)	0,224
Ticagrelor n (%)	19 (8,2%)	7 (8,0%)	3 (6,1%)	0,957
Heparin n (%)	206 (89,1%)	74 (85,1%)	39 (79,6%)	0,367
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissectionen und kalzifizierten Knötchen				
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl				

In Tabelle 7 ist die Medikation zum Entlasszeitpunkt aufgelistet. Am häufigsten gegeben in allen drei Gruppen wurde ASS. Insgesamt 227 von 231 (98,3%) der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur, 84 von 87 (96,6%) der Patient\*innen mit einer Plaqueeosion und 48 von 49 (97,9%) der Patient\*innen, die in der Gruppe „Andere“ zusammengefasst werden, erhielten bei Entlassung weiterhin ASS. Bei einem p-Wert von 0,588 ergibt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Einnahme von ASS nach Krankenhausentlassung. Ein statistisch signifikanter Unterschied fällt bei der Einnahme von Clopidogrel zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,009$ ) und der Einnahme von Ticagrelor zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,011$ ) auf. Bei einer Plaqueruptur erhielten 19 von 231 (8,2%) Patient\*innen und bei einer Plaqueeosion 8 von 87 (9,2%) Patient\*innen Clopidogrel bei Entlassung. 10 von 49 (20,8%) der Patient\*innen, die in der Gruppe „Andere“ zusammengefasst sind, erhielten ebenfalls bei Entlassung Clopidogrel. Patient\*innen mit einer Plaqueruptur wurde am häufigsten Ticagrelor als Entlassmedikation (76,2%) verschrieben, gefolgt von den Patient\*innen mit einer Plaqueeosion (65,5%) und den Patient\*innen der Gruppe „Andere“ (58,3%). Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich bezüglich der Diuretikaeinnahme zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p= 0,038$ ). Patient\*innen der Gruppe „Andere“ wurden am häufigsten Diuretika verschrieben nach dem Krankenhausaufenthalt (49,0%), gefolgt von Patient\*innen mit einer Plaqueeosion (35,6%) und Patient\*innen mit einer Plaqueruptur (30,7%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Prasugrel ( $p= 0,250$ , RFC-ACS: 15,6%, IFC-ACS: 23,0%, „Andere“: 20,8%), Cumarine ( $p= 0,843$ , RFC-ACS: 2,2%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 2,0%), direkte orale Antikoagulanzen ( $p= 0,070$ , RFC-ACS: 4,3%, IFC-ACS: 8,0%, „Andere“: 12,5%), Beta-Blocker ( $p= 0,681$ , RFC-ACS: 93,1%, IFC-ACS: 90,8%, „Andere“: 95,8%) und ACE-Inhibitoren zwischen den Gruppen ( $p= 0,680$ , RFC-ACS: 97,0%, IFC-ACS: 94,3%, „Andere“: 96,0%). Es fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Einnahme von Aldosteronantagonisten zwischen den Gruppen, wobei der Anteil der Patient\*innen in der Gruppe „Andere“ am höchsten war mit 33,3% im Vergleich zu den Patient\*innen mit einer Plaqueruptur mit 23,4% und Patient\*innen mit einer Plaqueeosion mit 21,3%. Des Weiteren gab es auch in Bezug auf die Einnahme von Digitalis ( $p= 0,749$ , RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 0%, „Andere“: 0%), Calciuminhibitoren ( $p= 0,533$ , RFC-ACS: 6,5%, IFC-ACS: 9,2%, „Andere“: 10,2%), Nitraten ( $p= 0,474$ , RFC-ACS: 0,4%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 2,0%), oraler Steroidtherapie ( $p= 0,769$ , RFC-ACS: 0,9%, IFC-ACS: 1,1%, „Andere“: 0%), Statinen ( $p=$

0,378, RFC-ACS: 97,4%, IFC-ACS: 93,1%, „Andere“: 95,8%) und Ezetemib (p= 0,094, RFC-ACS: 11,3%, IFC-ACS: 12,8%, „Andere“: 22,9%) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 7:** Entlassmedikation der Patient\*innen.

		<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
Acetylsalicylsäure	n (%)	227 (98,3%)	84 (96,6%)	48 (97,9%)	0,588
<b>Clopidogrel</b>	<b>n (%)</b>	<b>19 (8,2%)</b>	<b>8 (9,2%)</b>	<b>10 (20,8%)</b>	<b>0,030</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,009)					
Prasugrel	n (%)	36 (15,6%)	20 (23,0%)	10 (20,8%)	0,250
<b>Ticagrelor</b>	<b>n (%)</b>	<b>176 (76,2%)</b>	<b>57 (65,5%)</b>	<b>28 (58,3%)</b>	<b>0,021</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,011)					
Cumarine	n (%)	5 (2,2%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	0,843
Direkte orale Antikoagulanzen	n (%)	10 (4,3%)	7 (8,0%)	6 (12,5%)	0,070
Beta-Blocker	n (%)	215 (93,1%)	79 (90,8%)	46 (95,8%)	0,681
ACE-Inhibitoren/ AT-II-Blocker	n (%)	224 (97,0%)	82 (94,3%)	47 (96,0%)	0,680
<b>Diuretika</b>	<b>n (%)</b>	<b>71 (30,7%)</b>	<b>31 (35,6%)</b>	<b>24 (49,0%)</b>	<b>0,038</b>
Signifikanter Unterschied zwischen RFC-ACS und „Andere“ (p=0,011)					
Aldosteronantagonisten	n (%)	54 (23,4%)	19 (21,3%)	16 (33,3%)	0,293
Digitalis	n (%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,749
Calciuminhibitoren	n (%)	15 (6,5%)	8 (9,2%)	5 (10,2%)	0,533
Nitrate	n (%)	1 (0,4%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	0,474
Orale Steroidtherapie	n (%)	2 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0,769
Statine	n (%)	225 (97,4%)	81 (93,1%)	46 (95,8%)	0,378
Ezetemib	n (%)	26 (11,3%)	11 (12,6%)	11 (22,9%)	0,094

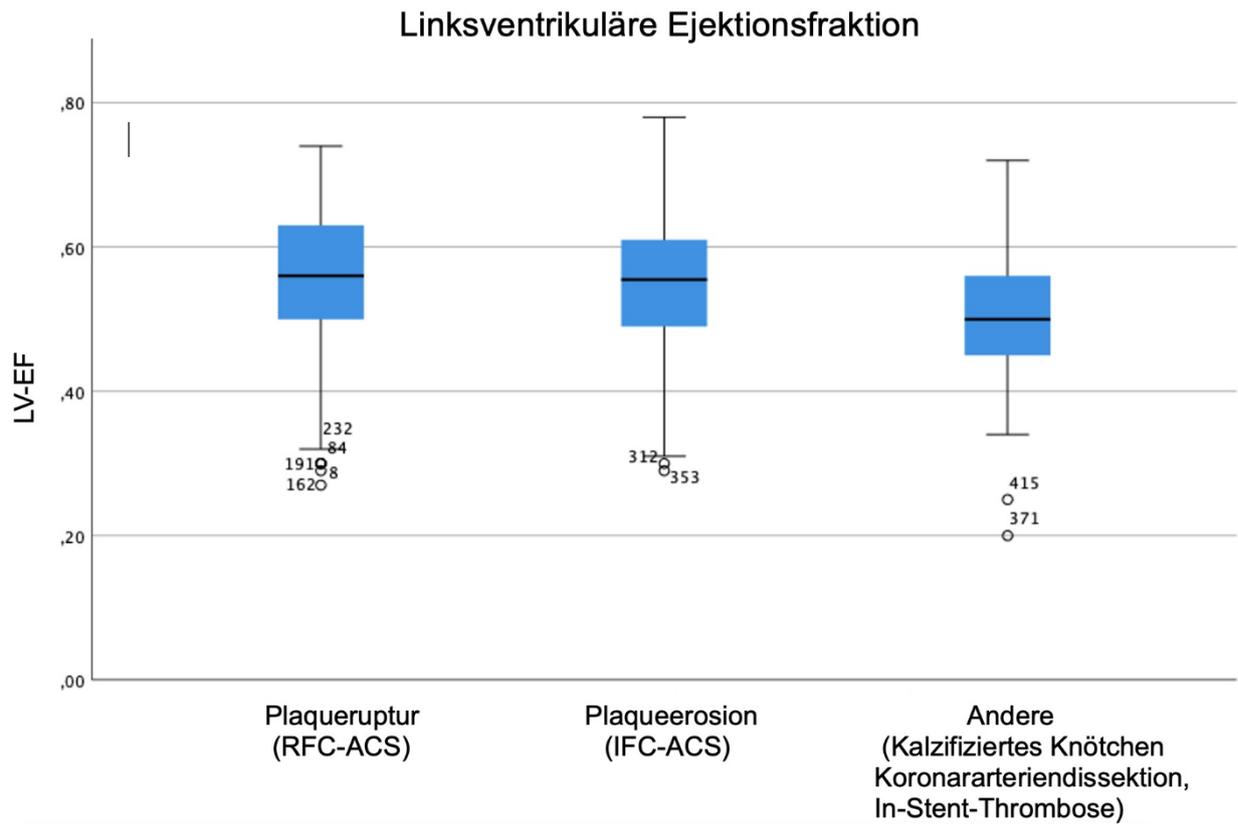
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe;  
„Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten  
Knötchen

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl

In Tabelle 8 sind die Messwerte der Echokardiographieuntersuchung beschrieben. Am häufigsten in allen drei Gruppen ist die Mitralklappeninsuffizienz. Sie tritt bei 77,5% der Patient\*innen mit Plaqueruptur, 58,6% der Patient\*innen mit Plaqueeosion und 75,0% der Patient\*innen aus der Gruppe „Andere“ auf. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS ( $p=0,000$ ) und den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,013$ ). In Bezug auf die weiteren Klappenvitien ergab sich kein signifikanter Unterschied. 1,3% der Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS, 2,3% der Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS und 2,0% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“ hatten eine Aortenklappenstenose ( $p=0,769$ ). Die Aortenklappeninsuffizienz kam insgesamt häufiger vor, wobei sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte ( $p=0,143$ , RFC-ACS: 23,4%, IFC-ACS: 13,8%, „Andere“: 22,9%). Die Mitralklappenstenose hingegen kam insgesamt am seltensten vor. 0,4% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur, 1,1% der Patient\*innen mit einer Plaqueeosion und 0% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“ hatten eine Mitralklappenstenose ( $p=0,640$ ). In Bezug auf die Trikuspidalklappenstenose (N/A) und den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) ( $p=0,106$ , RFC-ACS: 48,8 mm, IFC-ACS: 48,2 mm, „Andere“: 50,3 mm) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bezüglich der LVEF ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,002$ ) und den Gruppen IFC-ACS und „Andere“ ( $p=0,032$ ). Die Patient\*innen der Gruppen IFC-ACS und „Andere“ hatten im Schnitt eine LVEF von 0,5, während die Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS durchschnittlich eine LVEF von 0,6 hatten.

**Tabelle 8:** Messwerte der Echokardiographie.

		<b>RFC-ACS (n=231)</b>	<b>IFC-ACS (n=87)</b>	<b>„Andere“ (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
Aortenklappenstenose	n (%)	3 (1,3%)	2 (2,3%)	1 (2,0%)	0,769
Aortenklappeninsuffizienz	n (%)	54 (23,4%)	12 (13,8%)	11 (22,9%)	0,143
Mitralklappenstenose	n (%)	1 (0,4%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0,640
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>n (%)</b>	<b>179 (77,5%)</b>	<b>51 (58,6%)</b>	<b>36 (75,0%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und RFC-ACS (p=0,000) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,013)					
Trikuspidalklappenstenose	n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
<b>LV-EF</b>	<b>M ± SD</b>	<b>0,6 ± 0,1</b>	<b>0,5 ± 0,1</b>	<b>0,5 ± 0,1</b>	<b>0,003</b>
Signifikanter Unterschied zwischen „Andere“ und RFC-ACS (p= 0,002) Signifikanter Unterschied zwischen IFC-ACS und „Andere“ (p=0,032)					
LVEDD (mm)	M ± SD	48,8 ± 6,1	48,2 ± 5,9	50,3 ± 5,0	0,106
ACS = Akutes Koronarsyndrom; RFC = rupturierte fibröse Kappe; IFC = intakte fibröse Kappe; „Andere“ = Kombinierte Gruppe aus In-Stent-Thrombosen, Koronararteriendissektionen und kalzifizierten Knötchen  M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; n = Anzahl  LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser					

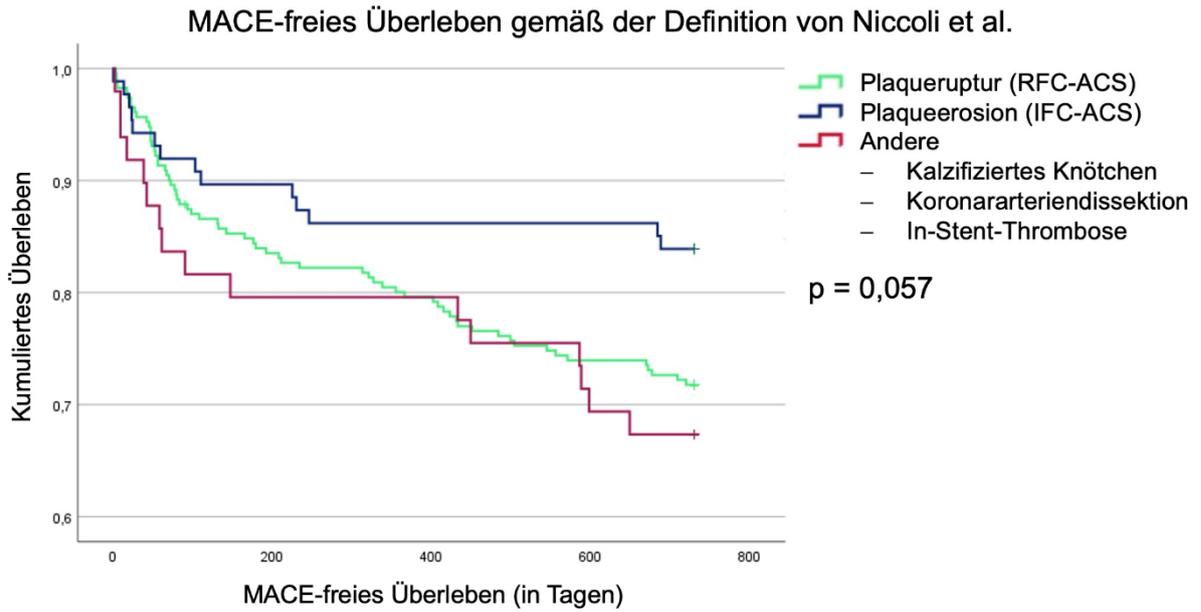


**Abbildung 13:** Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Form von Boxplots.

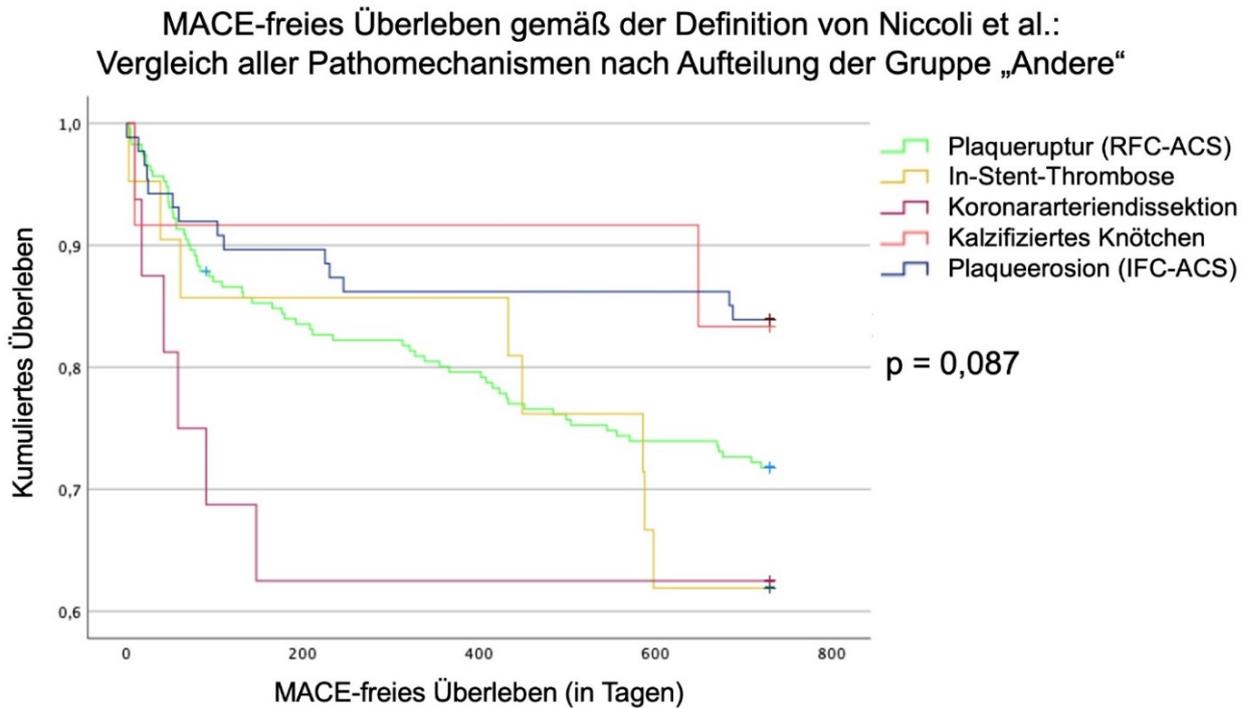
## 3.3 Endpunktanalysen

### 3.3.1 MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al.

In der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 14) wird nach der MACE-Definition von Niccoli et al. das MACE-freie Überleben zwischen den Gruppen Plaqueruptur, Plaqueerosion und „Andere“ verglichen (40). MACE sind als Auftreten eines nicht tödlichen Myokardinfarkts, einer erforderlichen TVR, dem Tod aufgrund kardiologischer Ursachen und einer erneuten Hospitalisation aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder progredienter Angina Pectoris nach der Braunwald instabile Angina Klassifikation definiert (40). Der Startpunkt dieser Kaplan-Meier Kurve ist der Myokardinfarkt, der zu einem Einschluss in die OPTICO Studie geführt hat. Beobachtet wurde das Auftreten von MACE über einen Zeitraum von 2 Jahren, also 730 Tagen. Der p-Wert dieser Kaplan-Meier Kurve liegt bei 0,057. Es liegen demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen nach der MACE-Definition Niccoli et al. vor, wenn auch eine Tendenz festzustellen ist (40). So haben Patient\*innen der Gruppe „Andere“ und Patient\*innen mit einer Plaqueruptur über den Zeitraum von 2 Jahren ein schlechteres Outcome bezüglich des MACE-freien Überlebens. In Abbildung 15 wurden alle fünf Pathophysiologien Plaqueruptur, Plaqueerosion, kalzifiziertes Knötchen, späte In-Stent-Thrombose und spontane Koronardissektion miteinander verglichen, nachdem die Gruppe Andere in Einzelgruppen aufgeteilt wurde. Bei einem p-Wert von 0,087 ist der Unterschied bezüglich des MACE-freien Überlebens nicht signifikant zwischen den fünf Gruppen. Festzustellen ist allerdings auch hier wieder eine Tendenz. So haben Patient\*innen mit einer späten In-Stent-Thrombose und einer spontanen Koronardissektion ein schlechteres Outcome. Bei Patient\*innen mit einer spontanen Koronardissektion treten vor allem zu Beginn des Beobachtungszeitraums mehr Events auf, während bei Patient\*innen mit einer späten In-Stent-Thrombose bis zum Ende des Beobachtungszeitraums noch Events auftreten. Bei den insgesamt zwölf Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen sind in dem gesamten Beobachtungszeitraum zwei Events aufgetreten.



**Abbildung 14:** MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al.

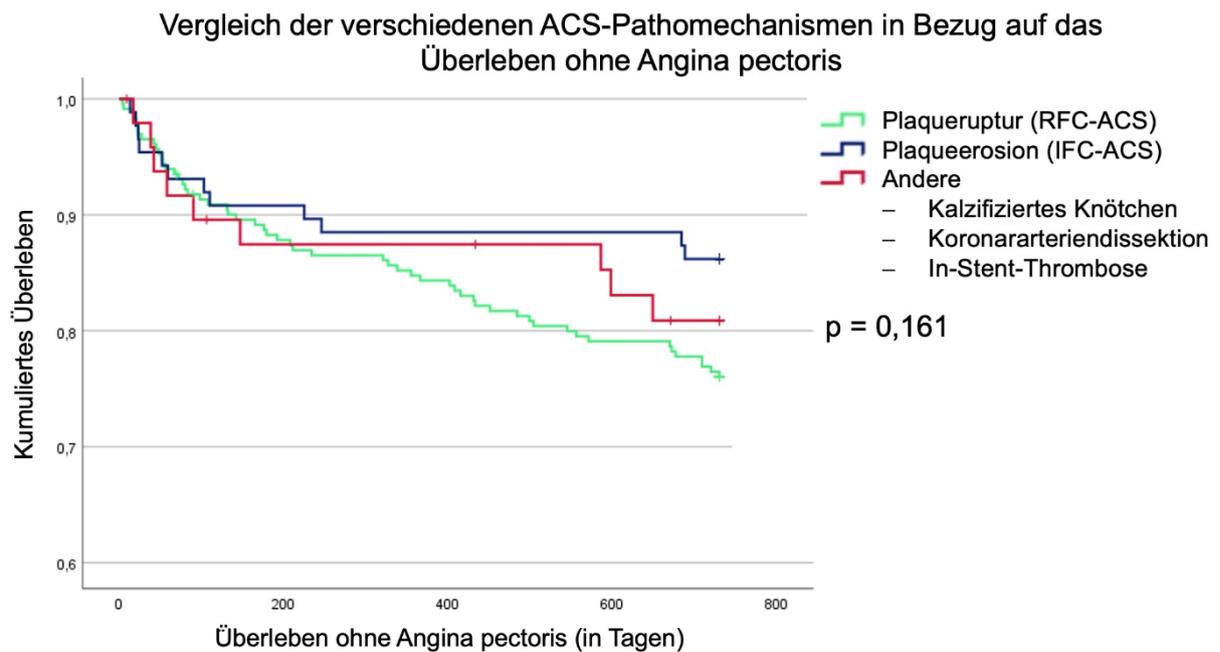


**Abbildung 15:** MACE-freies Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al. nach Aufteilung der Gruppe „Andere“

### 3.3.3 Überleben ohne Angina pectoris

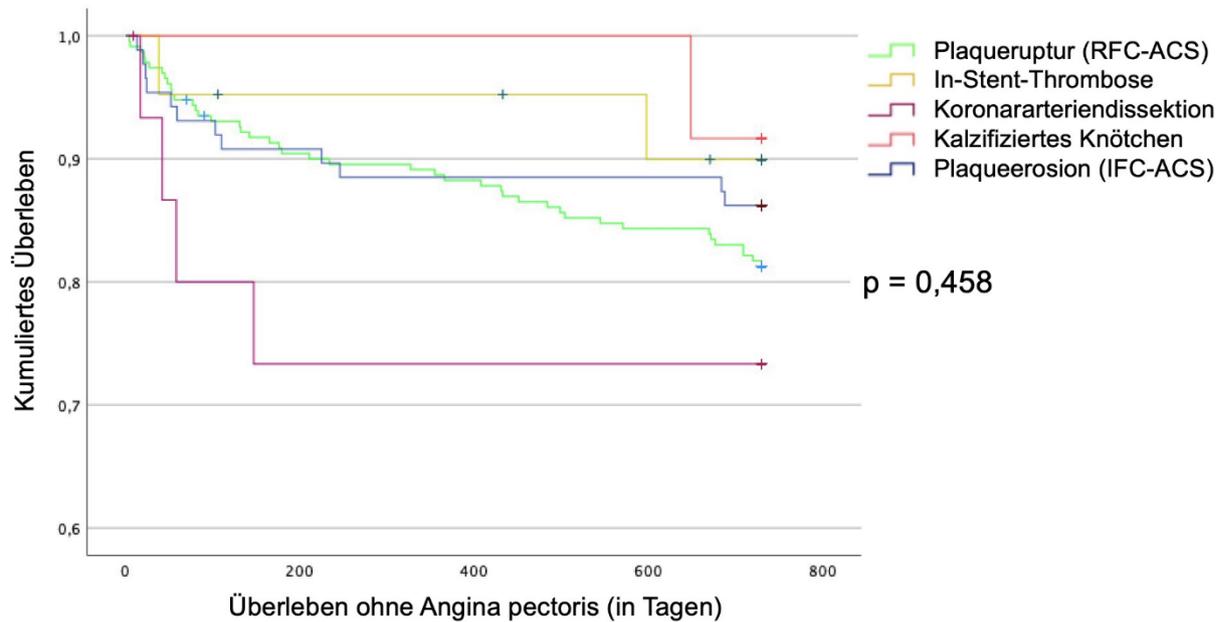
Die Betrachtung des kumulierten Überlebens ohne Angina Pectoris zwischen den Gruppen RFC-ACS, IFC-ACS und „Andere“ zeigt bis zu 2 Jahre nach Einschluss in die OPTICO-Studie einen ähnlichen Kurvenverlauf (Abbildung 16). Tendenziell stellt sich das Outcome der Gruppe Plaqueruptur und der Gruppe „Andere“ schlechter dar als das der Gruppe Plaqueerosion. Bei einem p-Wert von 0,161 stellt sich dieser Unterschied jedoch als nicht statistisch signifikant heraus.

Auch nach Aufteilung der Gruppe „Andere“ ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,458$ ). Dies ist in Abbildung 17 dargestellt. Dennoch fällt auf, dass bei Patient\*innen mit einer spontanen Koronararterien-dissektion prozentual am häufigsten Angina pectoris Symptome auftraten.



**Abbildung 16:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Angina Pectoris.

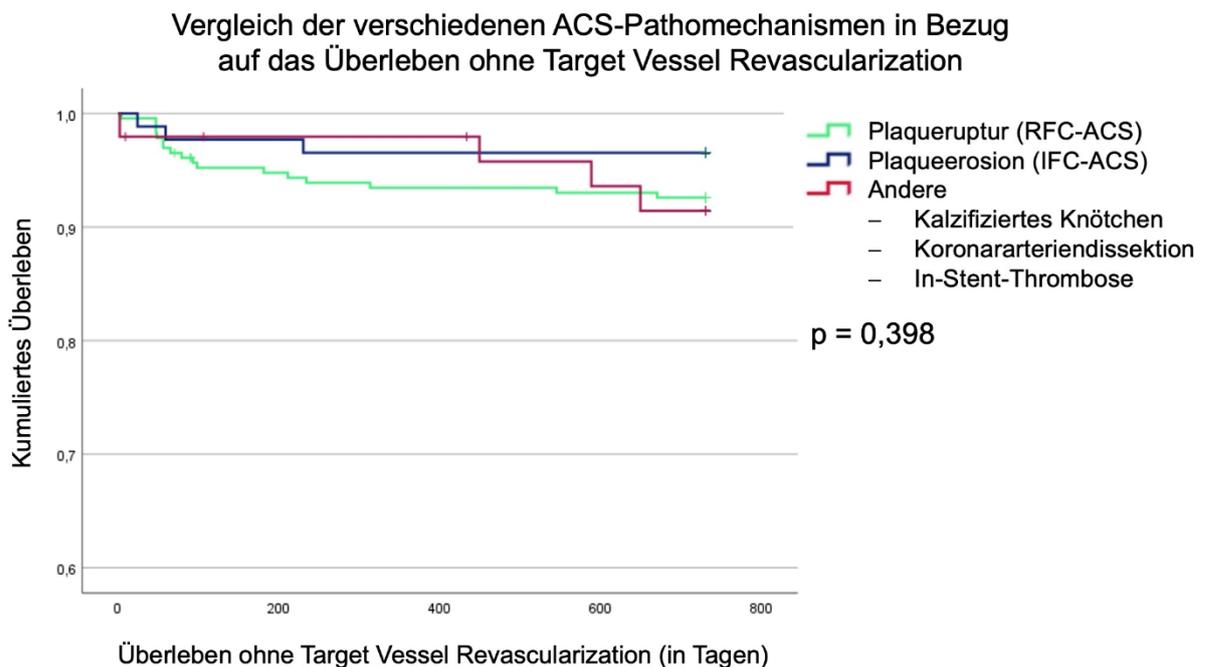
Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Angina pectoris nach Aufteilung der Gruppe „Andere“



**Abbildung 17:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Angina Pectoris nach Aufteilung der Gruppe „Andere“.

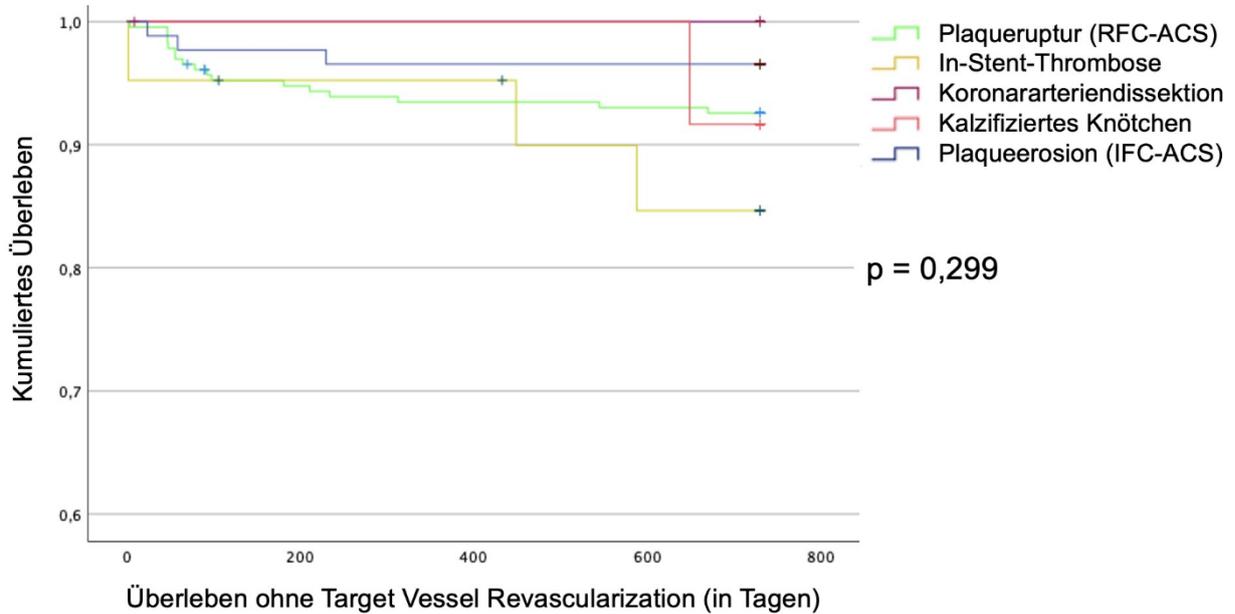
### 3.3.4 Überleben ohne Target Vessel Revascularization

Bei einem p-Wert von 0,398 liegt auch bei der folgenden Kaplan Meier Kurve (Abbildung 18) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich TVR vor. In dieser Kaplan Meier Kurve wird verglichen, wie viele Patient\*innen nach stattgefundenem Myokardinfarkt, der zu einem Einschluss in die OPTICO-Studie geführt hat, nochmals eine Revaskularisation der gleichen Koronararterie gebraucht haben. Am häufigsten war dies in der Gruppe „Andere“ notwendig. Auch nach Unterteilung der Gruppe „Andere“ in die Einzelgruppen kalzifiziertes Knötchen, spontane Koronararteriendissektion und späte In-Stent-Thrombose konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ohne TVR festgestellt werden ( $p = 0,299$ ). Dies ist in Abbildung 19 dargestellt. Innerhalb der Gruppe „Andere“ lässt sich feststellen, dass Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen und einer späten In-Stent-Thrombose am häufigsten eine TVR innerhalb des 2-jährigen Beobachtungszeitraums benötigten.



**Abbildung 18:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Target Vessel Revascularization.

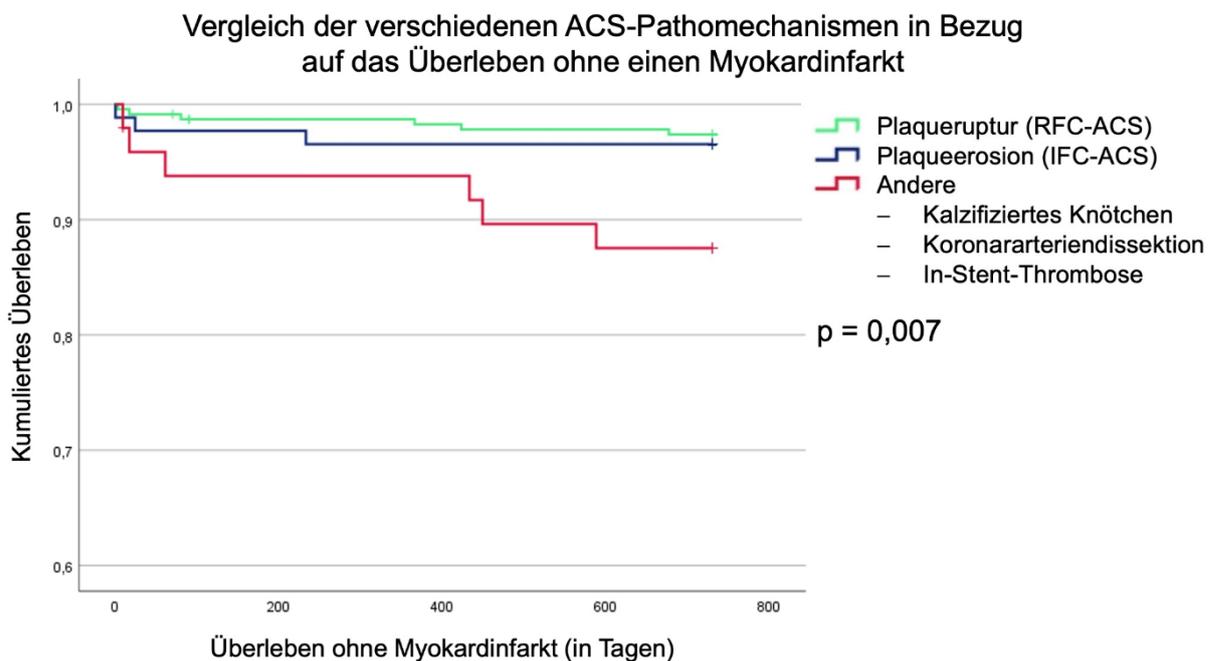
Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Target Vessel Revascularization nach Aufteilung der Gruppe „Andere“



**Abbildung 19:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Target Vessel Revascularization nach Aufteilung der Gruppe „Andere“.

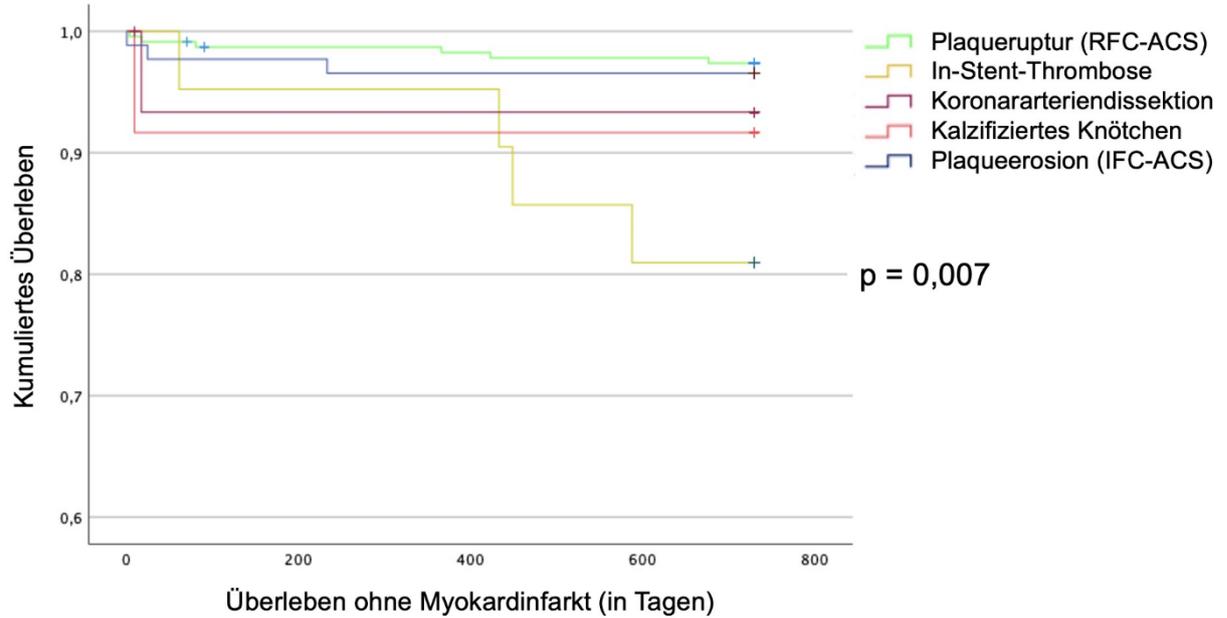
### 3.3.5 Überleben ohne Myokardinfarkt

In der in Abbildung 20 dargestellten Kaplan-Meier-Kurve liegt bereits früh ein unterschiedlicher Kurvenverlauf zu Ungunsten der Gruppe „Andere“ vor. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,007 statistisch signifikant. Somit liegt tatsächlich ein Unterschied im kumulierten Überleben ohne einen Myokardinfarkt zwischen den drei Gruppen RFC-ACS, IFC-ACS und „Andere“ vor. Dieses Ergebnis kann man auch in der Kaplan-Meier-Kurve, die alle fünf Pathophysiologien miteinander vergleicht und in Abbildung 21 dargestellt ist, beobachten. Es liegt mit einem p-Wert von 0,007 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Sowohl Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen, als auch Patient\*innen mit einer späten In-Stent-Thrombose und einer spontanen Koronararteriendissektion litten prozentual häufiger an einem erneuten Myokardinfarkt nach Einschluss in die Studie. Prozentual betrachtet war dies am häufigsten bei Patient\*innen mit später In-Stent-Thrombose der Fall.



**Abbildung 20:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne einen Myokardinfarkt.

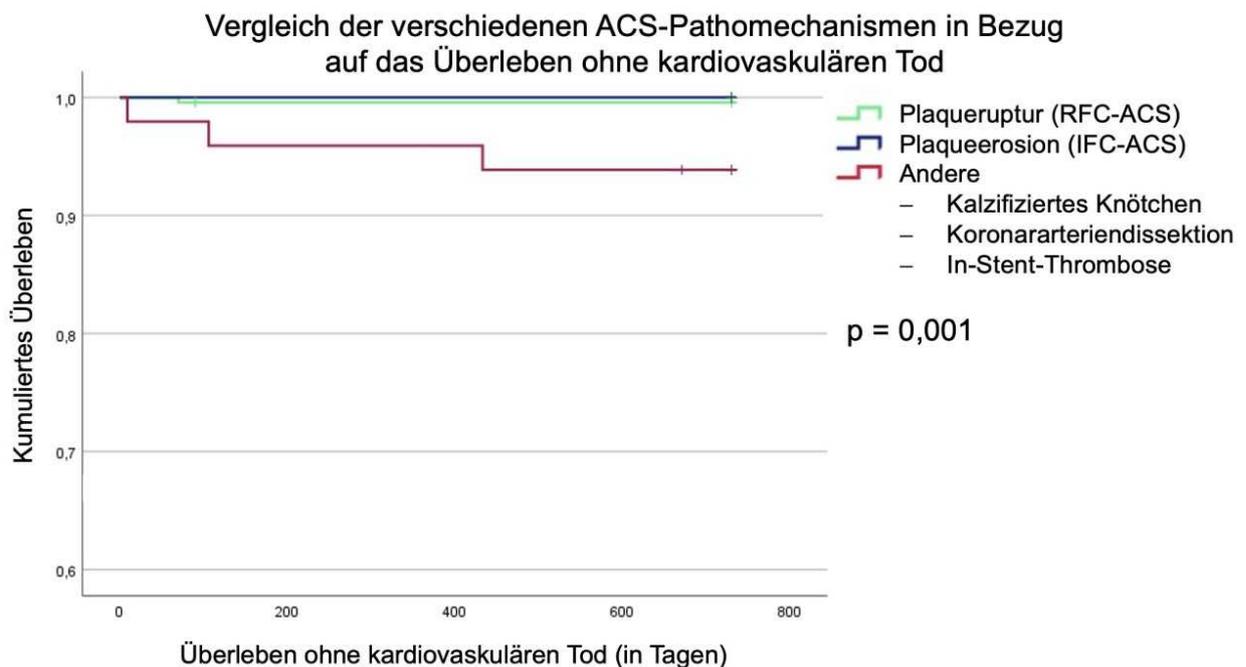
Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne Myokardinfarkt nach Aufteilung der Gruppe „Andere“



**Abbildung 21:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne einen Myokardinfarkt nach Aufteilung der Gruppe „Andere“.

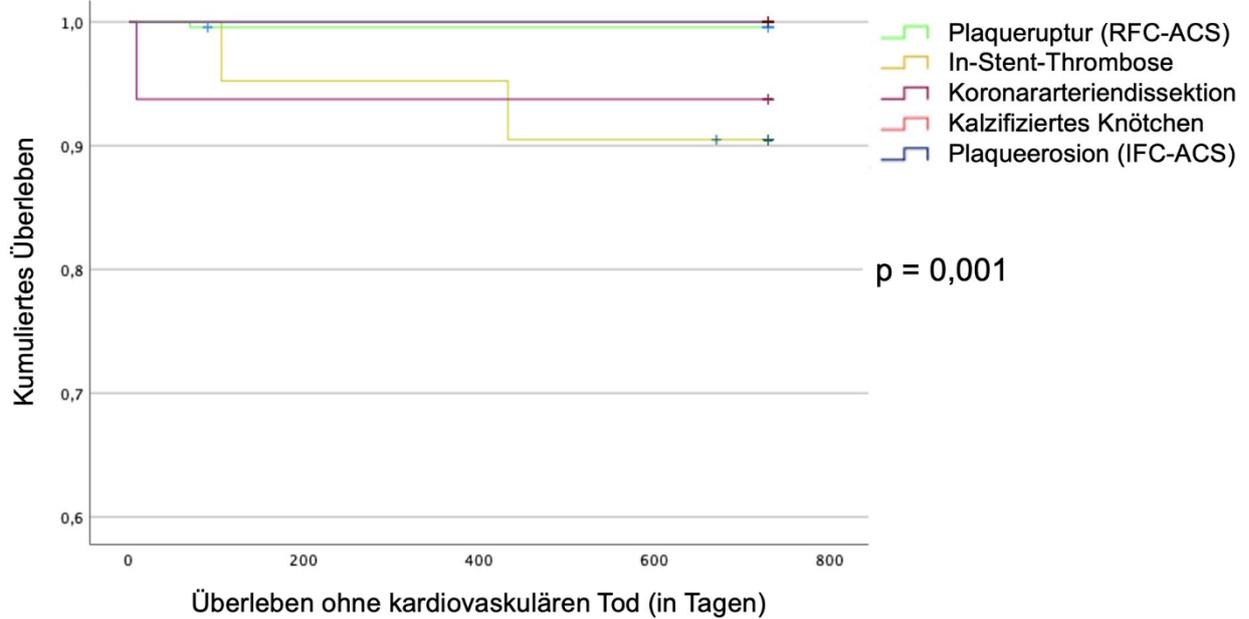
### 3.3.6 Überleben ohne kardiovaskulären Tod

In Abbildung 22 ist die Kaplan Meier Kurve für das Überleben ohne kardiovaskulären Tod dargestellt. Es wurde also untersucht, wie viele Patient\*innen in einem Zeitraum von zwei Jahren nach Einschluss in die Studie aufgrund einer kardiovaskulären Todesursache verstorben sind. Hier liegt bei einem p-Wert von 0,001 ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Es zeigt sich, dass der Kurvenverlauf bereits von Anfang an einen unterschiedlichen Verlauf zum Nachteil der Gruppe „Andere“ annimmt. Nach Aufteilung der Gruppe „Andere“ kann dieser statistisch signifikante Unterschied ebenfalls bestätigt werden. Auch hier liegt der p-Wert bei 0,001. Dies kann in Abbildung 23 betrachtet werden. Patient\*innen mit einer spontanen Koronararterien-dissektion und einer späten In-Stent-Thrombose verstarben prozentual häufiger an einer kardiovaskulären Todesursache innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums. Es verstarben zwei der 21 Patient\*innen mit einer späten In-Stent-Thrombose und eine\*r der 16 Patient\*innen mit einer spontanen Koronararterien-dissektion.



**Abbildung 22:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne kardiovaskulären Tod.

Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne kardiovaskulären Tod nach Aufteilung der Gruppe „Andere“



**Abbildung 23:** Vergleich der verschiedenen ACS-Pathomechanismen in Bezug auf das Überleben ohne kardiovaskulären Tod nach Aufteilung der Gruppe „Andere“.

## 4. Diskussion

### 4.1 Differente Pathophysiologien

In der vorliegenden Studie beschäftigte ich mich mit der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der pathophysiologischen Ursache des ACS und dem Risiko für verschiedene zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Meine Hypothese war, basierend auf der 2015 erschienenen Studie von Niccoli et al., dass Plaquerupturen insgesamt ein schlechteres Outcome haben als Plaqueerosionen (40). Der Vergleich dieser ACS-Pathophysiologien mit den selteneren ACS-Pathophysiologien kalzifiziertes Knötchen, Koronararteriendissektion und späte In-Stent-Thrombose wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals durchgeführt.

Zunächst wird die Verteilung der einzelnen Subgruppen in unserer Studie diskutiert. In anderen OCT-Studien wird der Anteil von Plaquerupturen auf 44-68% und der Anteil von Plaqueerosionen auf 25%-41% beziffert (42). In einer Studie von Virmani et al., die sich auf post mortem Analysen von Patient\*innen mit der Todesursache ACS bezieht, lag der Anteil von Plaquerupturen bei ca. 55-60% und der Anteil von Plaqueerosionen bei ca. 30-35% (20). Kalzifizierte Knötchen hingegen stellen laut den Angaben in der Literatur nur in 2-10% der Fälle den ursächlichen Pathomechanismus dar (17, 20). Koronararteriendissektionen sind laut Literaturangaben bei in etwa 4% der akuten Koronarsyndrome ursächlich, während In-Stent-Thrombosen bei 1-2% der Patient\*innen innerhalb der ersten drei Jahre nach Stentimplantation auftreten (18, 19).

In meiner Studie war bei 231 Patient\*innen eine Plaqueruptur ursächlich für das ACS, während bei 87 Patient\*innen eine Plaqueerosion als Ursache gefunden wurde. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von in etwa 63% Plaquerupturen beziehungsweise circa 24% Plaqueerosionen in Bezug auf alle ACS-Pathomechanismen. In circa 3% der Fälle lag ein kalzifiziertes Knötchen vor, wobei in circa 4% der Fälle eine spontane Koronararteriendissektion vorlag und in circa 6% der Fälle eine In-Stent-Thrombose den auslösenden Pathomechanismus darstellte.

Diese Prozentwerte stehen somit im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Zahlen und unterstreichen somit die Repräsentativität der Studie (17-20, 42).

## **4.2 Alleinstellungsmerkmale der Arbeit**

Ein Alleinstellungsmerkmal meiner OCT-Studie besteht darin, dass nicht nur die häufigsten Pathomechanismen des ACS verglichen wurden, also die Plaqueruptur und die Plaqueerosion, sondern dass eine dritte Subgruppe gebildet wurde, bestehend aus den selteneren Pathomechanismen kalzifiziertes Knötchen, spontane Koronararteriendissektion und späte In-Stent-Thrombose. Durchaus existieren andere Studien, die ebenfalls drei Subgruppen untersuchten - in der Regel bestand die dritte Subgruppe dann aus Patient\*innen, deren ACS durch ein kalzifiziertes Knötchen ausgelöst wurde (43-46). Im Rahmen meiner Literaturrecherche fand sich keine OCT-basierte Studie, in der das Outcome der Pathomechanismen spontane Koronararteriendissektion und späte In-Stent-Thrombose untersucht wurden.

## **4.3 Limitationen der Arbeit**

Kommen wir nun zu den Limitationen der vorliegenden Studie.

Eine wichtige Limitation der OCT-Untersuchung besteht darin, dass die Befundung und somit die Zuordnung zu einer ACS-Pathophysiologie in einigen Fällen nicht eindeutig möglich war. Diesem Umstand wurde versucht entgegenzuwirken, indem die OCT-Bilder durch zwei Labore unabhängig voneinander überprüft wurden. Dies erhöht die Reliabilität der Ergebnisse. Dieses Vorgehen eignet sich aufgrund der Kostspieligkeit wie auch der Notwendigkeit mehrerer Untersucher jedoch nur eingeschränkt für den klinischen Alltag. Darüber hinaus ist für die Auswertung von OCT-Daten qualifiziertes Personal obligat. Dies würde künftig erfordern, das Erlernen der OCT-Auswertung beispielsweise in die kardiologische Facharztausbildung zu integrieren.

Außerdem ist auch die Invasivität der OCT-Untersuchung als eine Limitation anzusehen. Auf diesen Umstand wird nochmals in Abschnitt 4.6 eingegangen.

Eine weitere Limitation ist die unterschiedliche Größe der drei Studiengruppen. Es lagen mit 231 Fällen mehr als doppelt so viele Plaquerupturen vor wie Plaqueerosionen, von denen nur 87 festgestellt werden konnten. Die Gruppe „Andere“ besteht zudem nur aus 49 Patient\*innen. Von diesen 49 Patient\*innen hatten 21 eine späte In-Stent-Thrombose, 16 eine spontane Koronararteriendissektion und 12 ein kalzifiziertes Knötchen. Die Zusammenführung dieser seltenen Pathomechanismen in der Gruppe „Andere“ führte zu einer mit den Gruppen Plaqueruptur und Plaqueerosion vergleichbaren Gruppengröße und demnach zu einer besseren Auswertbarkeit der statistischen Ergebnisse. Darüber

hinaus konnte nach Aufteilung der seltenen Pathophysiologien in die drei Einzelgruppen kein Unterschied bezüglich der Signifikanzen der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt werden. So konnte auch nach Aufteilung in die Einzelgruppen nur ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ohne kardiovaskulären Tod und ohne erneuten Myokardinfarkt beobachtet werden. Auch konnte weiterhin die Tendenz beobachtet werden, dass Patient\*innen mit einer seltenen Pathophysiologie insgesamt ein schlechteres Outcome haben. Aufgrund der Beständigkeit vor und nach Aufteilung in die Einzelgruppen könnte künftig bei einer eventuellen Implementierung von OCT-basierten Klassifizierungen der ACS-Pathophysiologien im klinischen Alltag die Gruppierung der seltenen Pathophysiologien sinnvoll sein. Dennoch sind weitere große, gegebenenfalls multizentrische Studien notwendig, um das Outcome der seltenen Pathophysiologien späte In-Stent-Thrombose, kalzifiziertes Knötchen und akute Koronararteriendissektion zu untersuchen.

Des Weiteren gestaltete sich die Einordnung der Ergebnisse unserer Arbeit durch die geringe Anzahl vergleichbarer Studien teilweise schwierig. Dies traf vor allem bezüglich der ACS-Pathomechanismen späte In-Stent-Thrombose und spontane Koronararteriendissektion zu.

Eine weitere Limitation meiner Arbeit könnte der Beobachtungszeitraum von zwei Jahren sein. Es fanden sich im Rahmen der Literaturrecherche mehrere Studien, welche die Patient\*innen über einen längeren Zeitraum beobachteten, wobei dies in den jeweiligen Studien teils zu signifikanten Ergebnissen führte (45, 47). Es stellt sich daher die Frage, ob auch in unserer Studie ein verlängerter Beobachtungszeitraum zu veränderten Ergebnissen geführt hätte. Beispielsweise ist es an dieser Stelle denkbar, dass in den Kaplan-Meier-Kurven, in denen nur Tendenzen feststellbar waren, tatsächlich signifikante Unterschiede feststellbar gewesen wären. So kann man feststellen, dass in allen drei Kaplan-Meier-Kurven bis zum Schluss des Beobachtungszeitraums noch Veränderungen zu beobachten sind. Es ist also nicht auszuschließen, dass diese Kurven im weiteren Verlauf zu noch signifikanten Ergebnissen geführt hätten.

Ferner wurden schwer kranke Patient\*innen, beispielsweise mit Zustand nach Reanimation, von der Studie ausgeschlossen. Ob die Ergebnisse unserer Studie folglich auch auf diese Patient\*innengruppen übertragbar sind, ist daher fraglich. Es bleibt an dieser Stelle unklar, ob auch diese Patient\*innen von einer OCT-Untersuchung profitieren könnten.

## 4.4 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

### 4.4.1 Zusammenhang der Pathomechanismen des akuten Koronarsyndroms und der Manifestation als STE-ACS oder NSTEMI-ACS

Bereits 2005 stellten Libby et al. in ihrer Studie fest, dass Plaquerupturen häufiger zu einem NSTEMI-ACS führen, während Plaquerupturen regelhaft häufiger mit einem STE-ACS assoziiert sind (15). In der vorliegenden Studie lag bei circa 66% aller Patient\*innen mit Plaqueruptur ein STE-ACS vor. Darüber hinaus lag jedoch auch bei Patient\*innen mit Plaqueruptur in etwa 63% der Fälle und somit in der Mehrzahl der Fälle ein STE-ACS vor. Während in unserer Studie also kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung zwischen STE-ACS und NSTEMI-ACS festgestellt werden konnte, findet man in vergleichbaren Studien konträre Ergebnisse. So beschreiben Sathyamurthy et al. in ihrem Review, dass 60-84% der Plaquerupturen sich als NSTEMI-ACS manifestierten (42). Mit diesen Zahlen beziehen sie sich auf die Studien von Haibo Jia et al., Niccoli et al., Yonetsu et al., Kwon et al. und Yamamoto et al. (40, 44-46, 48). In der Studie von Haibo Jia et al. wurde beispielsweise festgestellt, dass Plaquerupturen in 61,5% der Fälle NSTEMI-ACS waren und Plaquerupturen nur in 29,1% NSTEMI-ACS waren (46). Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass in jener Studie in 100% der Fälle mit kalzifizierten Knötchen ein NSTEMI-ACS vorlag (46). Am höchsten war die Anzahl an NSTEMI-ACS bei Plaquerupturen in der Studie von Niccoli et al. mit einem Anteil von 70,2% (40). In der Studie von Niccoli et al. wurde jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,41$ ) zwischen IFC-ACS und RFC-ACS bezüglich der Verteilung von NSTEMI-ACS und STE-ACS festgestellt (40). In weiteren Studien von Gerhardt et al. und Khalifa et al. zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung zwischen STE-ACS und NSTEMI-ACS (43, 49). In der von Khalifa et al. durchgeführten Studie handelte es sich in 76% der Fälle mit Plaqueruptur um ein STE-ACS und nur in 24% der Fälle um ein NSTEMI-ACS (43). In der Studie von Gerhardt et al. lag in 59% der Plaquerupturen ein STE-ACS und in 64% der Plaquerupturen lag ein STE-ACS vor (49). Insgesamt ist die Studienlage bezüglich dieser Fragestellung folglich noch sehr heterogen. Eine Korrelation einzelner Pathomechanismen des ACS zu deren Manifestation als STE-ACS oder NSTEMI-ACS sollte daher kritisch hinterfragt werden.

#### **4.4.2 Alter der Patient\*innen**

Bezüglich des Patient\*innenalters konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen feststellen. In der Gruppe „Andere“ lag das Patient\*innenalter hierbei mit durchschnittlich 65,8 Jahren am höchsten, wobei das durchschnittliche Alter in der Gruppe Plaqueeosion mit 60,2 Jahren am niedrigsten war. Virmani et al. zeigten in ihrer Autopsiestudie, dass der ursächliche Pathomechanismus bei Patient\*innen unter 50 Jahren am häufigsten eine Plaqueeosion war (20). Haibo Jia et al. demonstrierten in ihrer OCT-basierten Studie ebenfalls, dass Patient\*innen mit einer Plaqueeosion mit durchschnittlich 53,8 Jahren signifikant am jüngsten waren und Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen am ältesten waren mit durchschnittlich 65,1 Jahren (46). Hingegen konnte in einer weiteren OCT-Studie von Kwon et al. kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters festgestellt werden (48). In jener Studie lag das Durchschnittsalter der Patient\*innen mit Plaqueeosion mit 62 Jahren sogar höher als das der Patient\*innen mit Plaqueruptur mit 60,1 Jahren (48). Auch Nicolli et al. konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters feststellen, wobei hier die Patient\*innen mit Plaqueeosion mit durchschnittlich 63,2 Jahren jünger waren als die Patient\*innen mit Plaqueruptur mit durchschnittlich 65,1 Jahren (40).

Auch hier zeigt sich also eine heterogene Studienlage, wobei in den meisten Studien ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Subgruppen festgestellt werden konnte und hierbei die Patient\*innen mit Plaqueeosion, wie auch in unserer Studie, am jüngsten waren (43, 44, 46, 50).

#### **4.4.3 Geschlecht der Patient\*innen**

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied bei der Geschlechtsverteilung zwischen den einzelnen ACS-Pathomechanismen gezeigt werden, wobei der Anteil an männlichen Patienten in der Gruppe Plaqueeosion am geringsten war. Insgesamt waren 78,8% der Patient\*innen mit Plaqueruptur, 70,1% der Patient\*innen mit Plaqueeosion und 87,8% der Patient\*innen der Gruppe „Andere“ männlich. Dies steht grundsätzlich in Einklang mit vergleichbaren Studien, in denen in der Regel ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der Geschlechtsverteilung festgestellt werden konnte (40, 44, 46, 48). In der Studie von Khalifa et al. konnte jedoch ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei hier 76% der Patienten mit Plaqueruptur, 66% der Patienten mit Plaqueeosion und 44% der Patienten mit

kalzifiziertem Knötchen männlich waren (43). In der Autopsiestudie von Virmani et al. lag bei nur 18% der männlichen Patienten eine Plaqueerosion vor, während diese bei 37% der weiblichen Patienten vorlag (20). Koronardissektionen, die insgesamt sehr selten die Ursache eines akuten Koronarsyndroms darstellen, treten in einer Studie von Vanzetto et al. vor allem bei prämenopausalen Frauen auf und seltener bei Männern (51).

Trotz fehlender Signifikanz in unserer Studie ( $p$ -Wert = 0,051) ist der Anteil an männlichen Patienten in der Gruppe Plaqueerosion geringer, was ebenfalls in den Studien von Khalifa et al. und Virmani et al. beobachtet werden konnte (20, 43). In der Studie von Gerhardt et al., die ausschließlich die Pathomechanismen Plaqueruptur und Plaqueerosion vergleicht und neben Patient\*innen der Charité Berlin noch zusätzlich Patient\*innen der Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli in Rom eingeschlossen hat, konnte bei einem  $p$ -Wert von 0,049 ein signifikanter Unterschied bei der Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden (49). Die Studienlage ist bezüglich der Geschlechtsunterschiede also heterogen. Grundsätzlich ist an dieser Stelle festzuhalten, dass Männer allgemein häufiger von einem ACS betroffen sind als Frauen (52).

#### **4.4.4 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie)**

In der vorliegenden Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Raucher\*innen in den drei Subgruppen erkennen. In der Gruppe „Andere“ fand sich mit circa 32,7% der geringste Anteil an Raucher\*innen, während sich in der Gruppe Plaqueerosion mit 50,6% der größte Anteil an Raucher\*innen fand. Im Rahmen der Literaturrecherche fanden sich weitere Studien, in denen sich in der Subgruppe Plaqueerosion der größte Anteil an Raucher\*innen befand, wobei Khalifa et al. und Yamamoto et al. diesbezüglich einen signifikanten Unterschied demonstrierten (43, 44). In weiteren vergleichbaren Studien fand sich hingegen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils untersuchten Subgruppen (45, 46, 53, 54).

Des Weiteren findet sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Risikofaktors Dyslipidämie zwischen der Subgruppe Plaqueruptur mit einem Anteil von circa 78,4% und der Subgruppe Plaqueerosion mit einem Anteil von 63,2%. Dies steht im Einklang mit einer weiteren Studie von Dai et al., in der ebenfalls bei Patient\*innen mit Plaqueruptur seltener eine Dyslipidämie vorlag (50). In jener Studie

konnte darüber hinaus ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Plaqueruptur und Plaqueerosion bezüglich der Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie festgestellt werden (50). In Studien, in denen zusätzlich kalzifizierte Knötchen untersucht wurden, konnte bezüglich der arteriellen Hypertonie auch ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So konnten Jia H et al. in ihrer Studie demonstrieren, dass Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen im Vergleich zu Patient\*innen mit einer Plaqueerosion signifikant häufiger an arterieller Hypertonie litten (46). In jener Studie litten circa 90% der Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen an arterieller Hypertonie, während nur circa 43,6% der Patient\*innen mit Plaqueerosion daran litten (46). Dieser signifikante Unterschied wurde auch von Khalifa et al. aufgegriffen, wobei in deren Studie 97% der Patient\*innen mit kalzifiziertem Knötchen und 78% der Patient\*innen mit Plaqueerosion an arterieller Hypertonie litten (43). In der vorliegenden Studie lag der Anteil an Patient\*innen mit arterieller Hypertonie mit 85,7% in der Subgruppe „Andere“ ebenfalls am höchsten, es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (43).

Auch bezüglich des kardiovaskulären Risikofaktors Diabetes mellitus konnte in meiner Studie kein Unterschied festgestellt werden. Viele weitere Studien konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorliegens von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie feststellen, sei es zwischen den Gruppen Plaqueruptur und Plaqueerosion oder im Vergleich zwischen Plaqueruptur, Plaqueerosion und kalzifizierten Knötchen (40, 45, 48, 54). Letztere genannten Studien konnten jedoch auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorliegens einer Dyslipidämie feststellen (40, 45, 48, 54).

Insgesamt ist auch hier die Studienlage nicht eindeutig, dennoch tendieren die meisten Studien dazu, dass Patient\*innen mit Plaqueerosionen seltener an den Risikofaktoren Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus leiden (40, 45, 54). Wie oben beschrieben lässt sich dies jedoch nicht auf den Risikofaktor Nikotinkonsum übertragen, da sich diesbezüglich keine geringere Ausprägung bei Patient\*innen mit Plaqueerosion findet, sondern die Studien teilweise sogar einen höheren Anteil an Raucher\*innen bei Patient\*innen mit Plaqueerosion fanden (43, 44).

#### **4.4.5 Zustand nach PTCA**

Eine weitere statistische Signifikanz, die in unserer Studie festgestellt wurde, war der Zustand nach PTCA vor dem Einschlussereignis ( $p = <0,001$ ). So lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS und zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ vor. Die meisten vergleichbaren Studien konnten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweils untersuchten Subgruppen feststellen (40, 45, 50, 54).

Yamamoto et al., die ihre Studienpopulation ebenfalls in drei Gruppen unterteilten, haben allerdings einen signifikanten Unterschied feststellen können ( $p=0,06$ ) (44).

Auch eine Studie, die Patient\*innen mit einer In-Stent-Thrombose mit Patient\*innen ohne eine In-Stent-Thrombose verglichen hat, konnte keinen signifikanten Unterschiede bezüglich einer schon einmal stattgehabten PTCA vor der Stentimplantation feststellen (55). In jener Studie hatten in etwa 32% der Patient\*innen vor der Stentimplantation bereits einmal eine PTCA erhalten (55). In der Vergleichsgruppe, in der keine In-Stent-Thrombose vorlag, hatten circa 29% der Patient\*innen bereits vor der initialen Stentimplantation eine PTCA erhalten (55). Die Vergleichbarkeit mit unserer Studie ist allerdings eingeschränkt, da die In-Stent-Thrombosen nicht mit anderen ACS-Pathomechanismen verglichen wurden (55). Zudem machen In-Stent-Thrombosen nur circa 43% der Fälle in der Subgruppe „Andere“ aus.

#### **4.4.6 Vorliegen einer Multigefäßerkrankung**

Ein weiterer signifikanter Unterschied, der in meiner Studie festgestellt werden konnte, ist das Vorliegen einer Multigefäßerkrankung. Während nur 43,7% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur an einer Multigefäßerkrankung litten, litten jeweils 58% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und 49% der Patient\*innen aus der Subgruppe „Andere“ an einer Multigefäßerkrankung. Dieser signifikante Unterschied wird in der Studie von Yamamoto et al. aufgegriffen (44). Auch in dieser Studie konnte festgestellt werden, dass Patient\*innen mit einer Plaqueruptur (32,5%) am seltensten von den drei Gruppen Plaqueruptur, Plaqueruptur und kalzifiziertes Knötchen an einer Multigefäßerkrankung litten (44). Viele weitere Studien konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied diesbezüglich feststellen (40, 47, 54, 56). Dennoch kann in all diesen Studien festgestellt werden, dass, wenn auch nicht signifikant, Patient\*innen mit einer Plaqueruptur am seltensten eine Multigefäßerkrankung hatten (40, 47, 54, 56). So

litten in der Studie von Saia et al. 58,7% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und nur 43,8% der Patient\*innen mit einer Plaqueeosion an einer Multigefäßerkrankung (56).

#### **4.4.7 Befunde der OCT-Untersuchung**

Das Vorliegen eines Thin-capped Fibroatheroms war in meiner Studie zwischen den Gruppen Plaqueeosion, Plaqueruptur und „Andere“ mit einem p-Wert von  $<0,001$  signifikant. Während nur bei 12,2% der Patient\*innen der Subgruppe „Andere“ und 20,7% der Patient\*innen mit einer Plaqueeosion Thin-capped Fibroatherome beobachtet werden konnten, lagen bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur in 94% der Fälle Thin-capped Fibroatherome vor. Dieser signifikante Unterschied konnte in zahlreichen weiteren Studien beobachtet werden (40, 44, 46, 50, 56). Beispielsweise konnten Yamamoto et al. in ihrer Studie feststellen, dass bei Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen in 3,2% der Fälle, bei Patient\*innen mit einer Plaqueeosion in 6,9% der Fälle und bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur in 61,5% der Fälle Thin-capped Fibroatherome vorlagen (44).

Weitere OCT-Befunde, die in dieser Studie signifikant waren, waren die maximale Stentlänge, die Position des Infarktgefäßes, die Thrombusformation, das Vorliegen von Fibroatheromen, die durchschnittliche Dicke der fibrösen Kappe, der maximale Lipid Arc, der maximale Calcium Angle, die durchschnittliche Calcified Length und das Vorliegen von Makrophagen. Letztere konnten in meiner Studie in 26,5% der Fälle bei Patient\*innen der Subgruppe Andere, in 78,1% der Fälle bei Patient\*innen mit einer Plaqueeosion und 97,4% der Fälle bei Patient\*innen mit einer Plaqueruptur beobachtet werden. Dieser signifikante Unterschied konnte auch bei Yamamoto et al. und Dai et al. beobachtet werden (44, 50). Bezüglich der Thrombusformation (mit der auslösenden Läsion assoziiert) gab es auch drei Studien, die bei Patient\*innen mit Plaquerupturen am häufigsten Thromben feststellen konnten (40, 45, 56). In unserer Studie gingen Plaquerupturen zu 98,3% mit einer Thrombusformation einher. Hinsichtlich der maximalen Stentlänge deckt sich die Studienlage weniger mit unseren Ergebnissen. Während Khalifa et al., Niccoli et al. und Saia et al. keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Stentlänge beobachten konnten, konnten Kobayashi et al. einen Unterschied zwischen kalzifizierten Knötchen und Plaquerupturen feststellen (40, 43, 47, 56). In letzterer Studie gingen die kalzifizierten Knötchen, wie auch in unserer Studie, mit der größten Stentlänge einher, gefolgt von Plaquerupturen und anschließend

Plaquerosionen (47). Bezüglich des maximalen Lipid Arcs und der durchschnittlichen Dicke der fibrösen Kappen, gibt es mehrere Studien die ebenfalls signifikante Unterschiede feststellen konnten (40, 44, 46, 56). Ebenso wie in dieser vorliegenden Studie konnte in diesen Studien festgestellt werden, dass Plaquerosionen im Schnitt eine fibröse Kappe mit einer größeren Dicke haben und, dass Plaquerupturen einen größeren Lipid Arc haben (40, 44, 46, 56). So liegt die durchschnittliche Dicke der fibrösen Kappe in meiner Studie bei 55,1 Mikrometern bei Patient\*innen mit Plaquerupturen, bei 120,5 Mikrometern bei Patient\*innen mit Plaquerosionen und bei 121,3 Mikrometern bei Patient\*innen der Subgruppe „Andere“. Der maximale Lipid Arc liegt bei Patient\*innen mit Plaquerupturen bei 284,1, bei Patient\*innen mit Plaquerosionen bei 227,8 und bei Patient\*innen aus der Subgruppe „Andere“ bei 199,1.

#### **4.4.8 Ergebnisse der Laboruntersuchung**

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie haben gezeigt, dass bezüglich des Kreatinin-Aufnahmewerts zwischen den Gruppen RFC-ACS und „Andere“ ein signifikanter Unterschied besteht. Dieser signifikante Unterschied wurde in der Studie von Jia et al. aufgegriffen (46). In letzterer Studie wurde beobachtet, dass Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen höhere Kreatinin Werte haben (46). Dieses Ergebnis wurde von Kobayashi et al. widerlegt (47). In dieser Studie konnte zwischen IFC-ACS, RFC-ACS und kalzifizierten Knötchen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (47).

Während in unserer Studie nur bezüglich der CK-MB nach PTCA ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, haben Yonetsu et al. und Saia et al. feststellen können, dass Patient\*innen mit Plaquerosionen signifikant tiefere maximale CK-MB Werte haben (45, 56). Diese Tendenz kann auch in unserer Studie beobachtet werden: Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS haben im Schnitt CK-MB-Maximalwerte von 129,5 U/l, Patient\*innen der Subgruppe „Andere“ 152,1 U/l und Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS 174,7 U/l.

#### **4.5 Einfluss der ACS-Pathomechanismen auf das Outcome**

Das MACE-freie Überleben gemäß der Definition von Niccoli et al. hat in meiner Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen IFC-ACS, RFC-ACS und „Andere“ gezeigt (40). Die Definition von MACE nach Niccoli et al. wird durch das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, instabiler Angina Pectoris und TVR

zusammengefasst (40). In der Studie von Niccoli et al. konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Plaquerupturen und Plaqueerosionen festgestellt werden (40). In jener Studie konnten bei 39% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und nur 14% der Patient\*innen mit einer Plaqueerosion im Rahmen des Follow-Ups MACE-Events festgestellt werden (40). In der Studie von Yonetsu et al., in der die ACS-Pathomechanismen mittels intravaskulären Ultraschalls diagnostiziert wurden, konnten ähnliche Unterschiede festgestellt werden (45). In letzterer Studie konnte beobachtet werden, dass Patient\*innen mit einer Plaqueerosion signifikant weniger MACE im Rahmen des Follow-Ups hatten (45). Die MACE wurden in jener Studie mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts, einer TVR, einer Herzinsuffizienz oder dem Versterben der Patient\*innen definiert (45). Während bei Yonetsu et al. nur 21,5% der Patient\*innen mit einer Plaqueerosion MACE erlitten, erlitten jeweils 36,1% der Patient\*innen mit einer Plaqueruptur und 38,6% der Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen MACE (45). Auch Gerhardt et al. stellten fest, dass Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS weniger an MACE litten als Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS (49). Dieser Unterschied manifestierte sich vor allem dadurch, dass Patient\*innen mit einer Plaqueruptur häufiger aufgrund von Angina Pectoris hospitalisiert werden mussten als Patient\*innen mit einer Plaqueerosion ( $p= 0,003$ ) (49).

Diese Tendenz findet sich auch in unseren Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des MACE-freien Überlebens gemäß der Definition von Niccoli et al., dem Überleben ohne TVR und dem Überleben ohne Angina Pectoris (40). In jeder dieser Kaplan-Meier-Kurven lässt sich nachvollziehen, dass Patient\*innen mit Plaqueerosionen jeweils weniger an Angina Pectoris litten, weniger TVR benötigten und seltener MACE-Events gemäß der Definition von Niccoli et al. bei ihnen aufgetreten sind (40). Auch lässt sich nachvollziehen, dass die Subgruppe „Andere“ in allen drei Kurven am häufigsten von den Events betroffen war. Dennoch waren die Ergebnisse dieser Kaplan-Meier Kurven nicht signifikant.

In meiner Studie hingegen zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens eines erneuten Myokardinfarkts ( $p= 0,007$ ) und des Überlebens ohne kardiovaskulären Tod ( $p= 0,001$ ).

Saia et al. verglichen in ihrer Studie ebenfalls die Gruppen IFC-ACS und RFC-ACS, inkludierten hierbei jedoch nur Patient\*innen mit STE-ACS (56). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von MACE (56). Nach dreißig Tagen und einem Jahr gab es keinen Unterschied bezüglich des Auftretens von Schlaganfällen, erneutem Myokardinfarkt, Todesfällen, In-Stent-

Thrombosen und TVR (56). Wie auch bei Saia et al., zeigte sich in der Studie von Kobayashi et al. kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ohne Schlaganfall, ohne erneuten Myokardinfarkt und ohne kardiovaskulären Tod (47, 56). Kobayashi et al. unterteilten ihre Studienpopulation in drei Gruppen: Plaqueruptur, Plaqueerosion und kalzifiziertes Knötchen (47). Sie stellten dennoch eine ähnliche Tendenz fest, wie sie auch in dieser vorliegenden Arbeit zu beobachten ist (47). Sowohl bei dem Überleben ohne erneuten Myokardinfarkt (89,6%) als auch bei dem Überleben ohne kardiovaskulären Tod (89,6%) zeigte sich jeweils bei Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen ein schlechteres Outcome im Vergleich zu Patient\*innen mit einer Plaqueruptur oder einer Plaqueerosion (47). Es zeigte sich in ihrer Studie allerdings ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ohne Target Lesion Revascularisation (TLR) ( $p=0,011$ ) (47). Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen benötigten bei Kobayashi et al. deutlich weniger TLR (72,9%) als Patient\*innen mit einer Plaqueruptur (89,3%) oder einer Plaqueerosion (94,8%) (47). In meiner Studie konnte, wenn auch ohne signifikanten Unterschied, eher das Gegenteil beobachtet werden ( $p=0,398$ ). Patient\*innen der Gruppe „Andere“ und der Gruppe RFC-ACS benötigten mehr TVR als Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS.

In der Literaturrecherche konnten keine OCT-Studien gefunden werden, die ebenfalls das Outcome der in meiner Studie untersuchten fünf Gruppen Plaqueerosionen, Plaquerupturen, kalzifizierten Knötchen, In-Stent-Thrombosen und spontanen Koronararteriendissektionen verglichen. Dennoch untersuchten Kuchulakanti et al. und Windecker et al. das Outcome von In-Stent-Thrombosen (55, 57). Kuchulakanti et al. haben in ihrer Studie das Outcome von Patient\*innen mit In-Stent-Thrombosen mit dem Outcome von Patient\*innen ohne In-Stent-Thrombosen verglichen (55). Patient\*innen mit In-Stent-Thrombose litten sowohl nach dreißig Tagen als auch noch sechs Monaten vermehrt an Myokardinfarkten, TVR, TLR und Todesfällen als Patient\*innen ohne In-Stent-Thrombosen (55). So waren 29% der Patient\*innen mit In-Stent-Thrombosen nach 6 Monaten verstorben, 72% erlitten einen Myokardinfarkt, 21% benötigten eine TVR und 32% eine TLR (55). Auch Windecker et al. stellten in ihrer Studie fest, dass die Mortalitätsrate nach In-Stent-Thrombosen sehr hoch ist (57). Vanzetto et al. untersuchten in ihrer Studie die Prognose von Patient\*innen mit spontaner Koronardissektion (51). Vanzetto et al. stellten in ihrer Studie fest, dass nach 15 Monaten nur ein\*e Patient\*in mit spontaner Koronardissektion verstorben ist, keine\*r der

Patient\*innen an einem ischämischen Event litt und insgesamt 77% komplett Event-frei waren (51).

Zusammenfassend konnte in meiner Studie festgestellt werden, dass Patient\*innen mit Plaqueerosion weniger MACE erlitten als Patient\*innen mit Plaqueruptur. Zudem fand sich, dass Patient\*innen der Gruppe „Andere“ insgesamt vermehrt an MACE litten. In der Literatur fanden sich überwiegend Studien, deren Ergebnisse im Einklang mit der vorliegenden Arbeit stehen, wenn auch der Vergleich durch den heterogenen Aufbau der jeweiligen Studien erschwert war.

#### **4.6 Personalisierte Risikostratifizierung und Ausblick**

Nun stellt sich die Frage, ob aufgrund der Feststellung, dass unterschiedliche auslösende Pathophysiologien des ACS abweichende Outcomes produzieren, gegebenenfalls auch eine individuelle, auf der jeweiligen ACS-Pathophysiologie basierende Therapie sinnvoll wäre.

So stellten Partida et al. bereits fest, dass Plaqueerosionen vermutlich gar nicht mittels Revaskularisation therapiert werden müssten, sondern eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern schon ausreichend sein könnte und bereits gute Ergebnisse erzielen würde (58). Prati et al., Xing et al. und Jia H et al. untersuchten in ihren Studien das Outcome von Patient\*innen mit Plaqueerosion, nachdem diese nicht mittels PTCA, sondern einzig und allein medikamentös mittels DAPT therapiert wurden (59-61). Prati et al. behandelten 60 Patient\*innen mit Plaqueerosion ausschließlich mit DAPT (59). Nach einem Monat war bei circa 80% der Patient\*innen eine im OCT nachweisbare Abnahme des Thrombusvolumens von über 50% nachweisbar, wobei sich bei einem Drittel der Patient\*innen gar kein Thrombus mehr nachweisen ließ (59). In jener Studie konnte nach einem Follow-Up von 753 Tagen kein Unterschied bezüglich des Outcomes zwischen der Gruppe mit DAPT und der Gruppe mit Stentimplantation festgestellt werden (59). Auch in den Studien von Jia H et al. und von Xing et al. konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Therapie im Rahmen des Follow-Ups festgestellt werden (60, 61). So starb nur ein\*e Patient\*in in der Studie von Jia H et al. an einer gastrointestinalen Blutung und nur ein\*e Patient\*in benötigte eine erneute PTCA (61). Insgesamt circa 92,5% der Patient\*innen in der Studie von Xing et al. erlitten keine erneuten MACE (60). Bei Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen, In-Stent-Thrombosen oder spontanen Koronardissektionen wurden noch keine Studien

durchgeführt, die das Outcome von unterschiedlichen Therapieansätzen verglichen haben. Eine individuelle Therapieentscheidung könnte jedoch auch bei diesen selteneren Pathomechanismen sinnvoll sein.

Beispielsweise heben Sakamoto et al. hervor, dass eine Identifizierung von Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen im Voraus helfen würde, um eine passendere und spezifischere Therapie zu finden, da kalzifizierte Knötchen sehr stark mit Thromben assoziiert sind, die mit einer großen Wahrscheinlichkeit embolisieren (62). In einer Studie von Sugane et al. zeigte sich, dass erneute In-Stent-Thrombosen bei Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen häufig durch die erneute Vorwölbung der Ansammlung nodulärer Kalzifizierungen bedingt waren und seltener durch eine Intimahyperplasie (25). Sugane et al. vermuteten, basierend auf dieser Beobachtung, dass der Einsatz von DES bei Patient\*innen mit kalzifizierten Knötchen gegebenenfalls keinen Vorteil im Vergleich zu BMS haben könnte (25). Die MACE-Rate war in der Studie von Sugane et al. bei Patient\*innen mit einem kalzifizierten Knötchen höher als bei Patient\*innen mit anderen ACS-Pathophysiologien, wobei die Definition von MACE in dieser Studie den kardiovaskulär bedingten Tod, ein erneutes akutes Koronarsyndrom oder eine erneute PTCA der ursprünglich betroffenen Koronararterie einschloss (25). Auch bezüglich des ACS-Pathomechanismus Koronararteriendissektion lassen sich in der Literatur durchaus Hinweise finden, welche die eventuellen Vorteile einer individuelleren Therapieentscheidung beleuchten. Einerseits kann im Falle einer Koronardissektion die Durchführung einer Koronarangiografie beziehungsweise PTCA zu einer Progression der Dissektion führen und somit negativen Einfluss auf das klinische Outcome haben (26). Andererseits kann die Durchführung einer PTCA grundsätzlich erschwert sein, da das wahre Gefäßlumen gegebenenfalls nicht passiert werden kann (26). Darüber hinaus konnte in einer Fallstudie von Sarmiento-Leite et al. die Koronardissektion eine\*r Patient\*in alleine mittels medikamentöser Akuttherapie geheilt werden (63). Da mittels OCT Dissektionen präziser detektiert werden können, könnte in Zukunft im Falle einer Koronardissektion gegebenenfalls eine alleinige medikamentöse Akuttherapie der interventionellen Akuttherapie des ACS vorgezogen werden.

Um die einzelnen ACS-Pathomechanismen mittels OCT zu differenzieren, ist zwingend die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung notwendig. Diese Untersuchung ist invasiv und mit Risiken verbunden (64-66). Wichtige Risiken sind beispielsweise Blutungen, ein Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), arteriovenöse Fisteln, Hämatome oder auch der Tod aufgrund vaskulärer Komplikationen (64-66). Es

wäre also von Vorteil, in Zukunft mittels weniger invasiver Methoden den auslösenden Pathomechanismus eines ACS präzise zu bestimmen. Es finden sich in der Literatur mehrere Studien, die untersuchten, ob man durch die Messung verschiedener Biomarker Rückschlüsse auf den ACS-Pathomechanismus ziehen kann. So konnten Libby et al. in ihrer Studie feststellen, dass Patient\*innen mit einer Plaqueerosion höhere Myeloperoxidase-Werte im peripheren Blut aufwiesen als Patient\*innen mit Plaqueruptur (23). Zudem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patient\*innen mit einer Plaqueerosion durchschnittlich niedrigere CRP-Werte aufwiesen als Patient\*innen mit einer Plaqueruptur (23, 67). Mittlerweile konnten auch Gerhardt et al. ähnliches beobachten (49). In ihrer Studie konnte allein bei Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS innerhalb der ersten 90 Tage nach Myokardinfarkt eine Abnahme des IL-1 $\beta$  festgestellt werden (49). Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS höhere IL-6 Werte hatten (49). Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass bei Patient\*innen dieser Gruppe (RFC-ACS) die IL-6- und CRP-Werte dann abnahmen, wenn eben diese Patient\*innen frei von MACE blieben (49). Litten Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS an MACE, so blieben die IL-6 und CRP Werte weiterhin hoch (49). Es wird vermutet, dass die, durch IL-6 induzierte, Akute-Phase-Antwort dazu beiträgt, dass Patient\*innen der Gruppe RFC-ACS vermehrt an MACE litten im Vergleich zu Patient\*innen der Gruppe IFC-ACS (49).

Die grundsätzliche Idee, basierend auf der Bestimmung des ACS-Pathomechanismus eine individuelle Therapieentscheidung zu treffen, könnte die Therapie des ACS in Zukunft entscheidend verändern. Es sind weitere prospektive, randomisierte klinische Studien notwendig, um spezifische Biomarker zu finden, die künftig die Zuordnung der Pathophysiologien im klinischen Setting auch nicht invasiv erlauben könnten (49). Ferner sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob eine individuelle Therapie auf Basis des jeweiligen ACS-Pathomechanismus zu einem verbesserten Outcome und einer verbesserten Prognose von Patient\*innen mit ACS führt. Im Hinblick darauf sind weitere multizentrische Studien notwendig, um das Outcome der seltenen Pathophysiologien des ACS, wie in der vorliegenden Arbeit erstmalig untersucht, noch genauer zu beleuchten.

## Literaturverzeichnis

1. Knuuti J, Revenco V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2020;41(5):407-77.
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, Diaz R, Avezum A, Oliveira GB, Wielgosz A. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10226):785-94.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Infarction EGobotJESoCACoCAHAWHFTFFtUDoM. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64.
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The 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*. 2020;42(14):1289-367.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio AL, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
6. e.v. DH. Deutscher Herzbericht 2020 2021 [Available from: <https://www.herzstiftung.de/e-paper/#4> (letzter Aufruf am 21.08.2021)].
7. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):650-5.
8. AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische KHK, Version 6 2022 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html> (letzter Zugriff: 05.11.2022)].
9. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, Dittrich R, Brand S, Telmann R, Breithard G. Trends kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:303-10.
10. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. 2017;18(3):109.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*. 2010;31(23):2844-53.
12. Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *European Respiratory Review*. 2019;28(153).
13. Peters A, Von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hörmann A, Wichmann HE, Löwel H. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1721-30.

14. Frenzel T, Theilmeier G. Pathophysiologie von koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. *AINS-Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 2006;41(05):315-21.
15. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
16. Wohlschlaeger J, Bertram S, Theegarten D, Hager T, Baba H. Arteriosklerose der Koronararterien und Plaque-Progression. *Herz*. 2015;40(6):837-44.
17. Lee T, Mintz GS, Matsumura M, Zhang W, Cao Y, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Kakuta T. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(8):883-91.
18. Di Fusco SA, Rossini R, Zilio F, Pollarolo L, di Uccio FS, Iorio A, Lucà F, Gulizia MM, Gabrielli D, Colivicchi F. Spontaneous coronary artery dissection: overview of pathophysiology. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021.
19. Mori H, Joner M, Finn AV, Virmani R. Malapposition: is it a major cause of stent thrombosis? : Oxford University Press; 2016. p. 1217-9.
20. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8S):C13-C8.
21. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal*. 2015;36(43):2984-7.
22. Fahed AC, Jang I-K. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nature Reviews Cardiology*. 2021:1-11.
23. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang I-K. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes: the "vulnerable plaque" and superficial erosion. *Circulation research*. 2019;124(1):150-60.
24. Leistner DM, Kränkel N, Meteva D, Abdelwahed YS, Seppelt C, Stähli BE, Rai H, Skurk C, Lauten A, Mochmann H-C. 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):3549-60.
25. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Nakaoku Y, Nishimura K, Nakano H, Murai K, Honda S, Hosoda H, Matama H. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule. *Atherosclerosis*. 2021;318:70-5.
26. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJ, Rihal CS. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579-88.
27. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *European heart journal*. 2016;37(15):1208-16.
28. Schiff J-H, Arntz H, Böttiger B. Das akute Koronarsyndrom in der Prähospitalphase. *Der Anaesthesist*. 2005;54(10):957-74.
29. Pfister R, Erdmann E, Schneider C. Die natriuretischen Peptide BNP und NT-pro-BNP-die „neuen Troponine“ der Herzinsuffizienz? *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2003;128(18):1007-12.
30. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials*. 2012;33(3):507-14.

31. Tang EW, Wong C-K, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2007;153(1):29-35.
32. Bestehorn H-P, Petersen J. *Perkutane koronare Intervention*. Herzkrankheiten: Springer; 2004. p. 971-95.
33. Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, Kaiser C, Remkes W, Raeber L, de Belder A. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *The Lancet*. 2019;393(10190):2503-10.
34. Chagal KH, Mir T, Khan S, Nazir S, Elzanatey A, Meenakshisundaram C, Mubbasher S, Sheikh MA. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in large coronary artery revascularization: systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021;23:42-9.
35. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(3):503-11. e3.
36. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho J-m, Chowdhary S. 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.
37. Fujimoto J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT1-OCT13.
38. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, Sakamoto T, Tsujita K, Hagiwara N, Miyazaki S. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Circulation Journal*. 2019;83(5):1085-196.
39. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *Bmj*. 2012;344.
40. Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, Leone AM, Trani C, Burzotta F, Porto I. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *European heart journal*. 2015;36(22):1377-84.
41. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang I-K, Arbustini E. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *European heart journal*. 2012;33(20):2513-20.
42. Sathyamurthy I, Sengottuvelu G. Can OCT change the therapeutic strategy in ACS due to plaque erosion? *Indian Heart Journal*. 2021;73(3):259-63.
43. Khalifa AKM, Kubo T, Ino Y, Terada K, Emori H, Higashioka D, Katayama Y, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y. Optical coherence tomography comparison of percutaneous coronary intervention among plaque rupture, erosion, and calcified nodule in acute myocardial infarction. *Circulation Journal*. 2020;84(6):911-6.
44. Yamamoto E, Yonetsu T, Kakuta T, Soeda T, Saito Y, Yan BP, Kurihara O, Takano M, Niccoli G, Higuma T. Clinical and laboratory predictors for plaque erosion in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(21):e012322.

45. Yonetsu T, Lee T, Murai T, Suzuki M, Matsumura A, Hashimoto Y, Kakuta T. Plaque morphologies and the clinical prognosis of acute coronary syndrome caused by lesions with intact fibrous cap diagnosed by optical coherence tomography. *International Journal of Cardiology*. 2016;203:766-74.
46. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(19):1748-58.
47. Kobayashi N, Takano M, Tsurumi M, Shibata Y, Nishigoori S, Uchiyama S, Okazaki H, Shirakabe A, Seino Y, Hata N. Features and outcomes of patients with calcified nodules at culprit lesions of acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Cardiology*. 2018;139(2):90-100.
48. Kwon JE, Lee WS, Mintz GS, Hong YJ, Lee SY, Kim KS, Hahn J-Y, Kumar KS, Won H, Hyeon SH. Multimodality intravascular imaging assessment of plaque erosion versus plaque rupture in patients with acute coronary syndrome. *Korean Circulation Journal*. 2016;46(4):499-506.
49. Gerhardt T, Seppelt C, Abdelwahed YS, Meteva D, Wolfram C, Stapmanns P, Erbay A, Zanders L, Nelles G, Musfeld J. Culprit plaque morphology determines inflammatory risk and clinical outcomes in acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2023;ehad334.
50. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S, Lin L, Ma L, Liu H, Xu M. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. *European heart journal*. 2018;39(22):2077-85.
51. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, Blin D, Machecourt J. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;35(2):250-4.
52. Yadav P, Joseph D, Joshi P, Sakhi P, Jha R, Gupta J. Clinical profile & risk factors in acute coronary syndrome. *National journal of community medicine*. 2010;1(02):150-2.
53. Vergallo R, Jang I-K, Crea F. New prediction tools and treatment for ACS patients with plaque erosion. *Atherosclerosis*. 2021;318:45-51.
54. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Lee H. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(9):1166-76.
55. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha S-W, Clavijo LC, Kim S-W, Bui A, Gevorkian N, Xue Z. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus-and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(8):1108-13.
56. 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.
57. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation*. 2007;116(17):1952-65.

58. 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.
59. Prati F, Uemura S, Souteyrand G, Virmani R, Motreff P, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Halperin J, Fuster V, Ozaki Y. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(3):283-7.
60. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S, Wang C, Zhu Y, Li L, Xu M. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management in Plaque Erosion) A 1-Year Follow-Up Report. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(12):e005860.
61. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H, Xu M, Yao Y, Hu S, Yamamoto E. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *European Heart Journal*. 2017;38(11):792-800.
62. Sakamoto A, Virmani R, Finn AV, Gupta A. Calcified nodule as the cause of acute coronary syndrome: connecting bench observations to the bedside. *Cardiology*. 2018;139(2):101-4.
63. Sarmento-Leite R, Machado P, Garcia S. Spontaneous coronary artery dissection: stent it or wait for healing? *Heart*. 2003;89(2):164-.
64. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Kahl FR, Gandhi SK, Santos RM, Little WC. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(3):317-26.
65. Ratib K, Mamas MA, Routledge HC, Ludman PF, Fraser D, Nolan J. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention. *American heart journal*. 2013;165(3):317-24.
66. Rao SV, Ou F-S, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, Peterson ED. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(4):379-86.
67. Kolte D, Yonetsu T, Ye JC, Libby P, Fuster V, Jang I-K. Optical coherence tomography of plaque erosion: JACC focus seminar part 2/3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(12):1266-74.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Musfeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "OCT diagnostizierte seltene Pathophysiologien des akuten Koronarsyndroms: Relevanz für das klinische Outcome" / "OCT diagnosed rare pathophysiologicals of acute coronary syndrome: relevance to clinical outcome" 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](http://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

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

1. *Culprit plaque morphology determines inflammatory risk and clinical outcomes in acute coronary syndrome*, 29. Juni 2023 (European Heart Journal)

Teresa Gerhardt, Claudio Seppelt, Youssef S Abdelwahed, Denitsa Meteva, Christopher Wolfram, Philip Stapmanns, Aslihan Erbay, Lukas Zanders, Gregor Nelles, **Johanna Musfeld**, Lara Sieronski, Barbara E Stähli, Rocco A Montone, Rocco Vergallo, Arash Haghikia, Carsten Skurk, Fabian Knebel, Henryk Dreger, Tobias D Trippel, Himanshu Rai, Michael Joner, Jens Klotsche, Peter Libby, Filippo Crea, Nicolle Kränkel, Ulf Landmesser, David M Leistner

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad334>.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. rer. nat. Kränkel bedanken für die unkomplizierte Übernahme meiner Betreuung und die Begleitung meiner Arbeit bis zum Schluss.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die mir stets emotional zur Seite standen.

# Statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562 161  
frank.konietschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Musfeld, Johanna  
**Emailadresse:** johanna.musfeld@charite.de  
**Matrikelnummer:** 223406  
**PromotionsbetreuerIn:** Dr. David Leistner  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Charité Benjamin Franklin

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Musfeld innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.04.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Kaplan-Meier nutzen, um Ereigniszeitdaten abzubilden.
- Richtige Wahl von Teststatistiken.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 31.10.2022



Name der Beraterin: Nilufar Akbari

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
502, Reinhardtstr. 58

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel