

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

DISSERTATION

Koexistenz von kalzifizierten und lipidhaltigen Plaque-
Komponenten und deren
Zusammenhang mit inzidentellen Rupturpunkten bei akuten
Koronarsyndrom (ACS) verursachenden Culprit-Läsionen –
Ergebnisse der prospektiven OPTICO-ACS-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Youssef Abdelwahed
aus Kairo, Ägypten

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
Zusammenfassung.....	11
1. Einleitung	11
1.1. Epidemiologie	11
1.2. Aufbau von Arterien und Atherosklerose	11
1.3. Definition und Klinik des ACS	12
1.4. Pathophysiologie und Risikofaktoren des ACS.....	13
1.5. Plaquetypen.....	14
1.6. SCAD und Vasospasmus als Ursachen für ACS	16
1.7. Biomechanik	17
1.8. Optische Kohärenztomographie und intravaskulärer Ultraschall	17
2. Zielsetzung	19
3. Methodik.....	20
3.1. OPTICO-ACS-Studie und Studienpopulation	20
3.2. OCT Bilderfassung und -analyse	21
3.3. Statistische Auswertung	24
4. Ergebnisse	25
4.1. Basischarakteristika und OCT-Merkmale	25
4.2. Plaquekomposition in RFC-ACS und IFC-ACS.....	26
4.3. Plaquekomposition innerhalb von RFC-ACS Läsionen.....	27
5. Diskussion.....	30
5.1. Limitationen	33
6. Schlussfolgerungen	34
7. Literaturverzeichnis.....	35
Eidesstattliche Versicherung	44
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen des Promotionsverfahren zum Dr. med.....	45
Auszug aus der Journal Summary List	46
Sonderdruck der Publikation.....	47
Lebenslauf.....	55
Komplette Publikationsliste.....	57

Danksagung 61

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Verschiedene Plaquetypen in der OCT.....	15
<u>Abbildung 2:</u> Culprit-Segment.....	21
<u>Abbildung 3:</u> Morphologie der Plaqueruptur	22
<u>Abbildung 4:</u> Repräsentativer OCT-Fall mit schematischer Darstellung der Plaquezonen im RFC-ACS	23
<u>Abbildung 5:</u> Unterschiede zwischen der ausgedehnten Ruptur und der Grenzzone innerhalb der rupturierten fibrösen Kappen der ACS-Culprit Läsionen (n=204)....	28

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Vergleich zwischen OCT und IVUS.....	18
<u>Tabelle 2:</u> Baseline Charakteristika der Studienpopulation	25
<u>Tabelle 3:</u> OCT-ermittelte Culprit-Plaque-Charakteristika innerhalb der gesamten Studienpopulation	26
<u>Tabelle 4:</u> Anzahl der Plaques mit Lipid- und Kalziumkomponenten in ACS - Culprit Läsionen stratifiziert nach rupturierter und intakter fibröser Kappe	27
<u>Tabelle 5:</u> Unterschiede zwischen der Grenz- und erweiterten Rupturzone innerhalb einer ACS-verursachenden Ruptur der fibrösen Kappe (n=204).....	28

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CC	Kalziumkomponenten
EKG	Elektrokardiogramm
GZ	Grenzzone
hs-cTn	Hochempfindliches kardiales Troponin
IFC-ACS	ACS mit intakter fibröser Kappe
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LC	Lipidkomponenten
LCC	Gleichzeitiges Auftreten von Lipid- und Kalziumkomponenten
LDL-C	Low-density-lipoprotein-C
MACE	schwere kardiale Komplikationen
MINOCA	Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien
NSTE-ACS	ACS mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkten
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCI	Perkutane Koronarintervention
RFC-ACS	ACS mit rupturierter fibröser Kappe
RZ	Rupturzone
STE-ACS	ACS mit ST-Hebungs-Myokardinfarkten
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TCFA	Thin-cap fibroatheroma
TIMI	Thrombose bei Myokardinfarkt

Abstrakt

Einleitung

Läsionen, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) verursachen, sogenannte „culprit lesions“ werden maßgeblich zurückgeführt auf atherosklerotische Koronarplaques mit rupturierter (RFC-ACS) bzw. intakter (IFC-ACS) Plaquekappe.

Histologische Charakteristika und biomechanische Aspekte dieser RFC- und IFC-Läsionen sind ausschlaggebend für das pathomechanistische Verständnis des ACS. So tragen Lipidkomponenten (LC) innerhalb eines ACS-verursachenden Plaques zur Plaqueprogression bei und sind mit der Ruptur der fibrösen Kappe assoziiert. Während der Einfluss von kalzifizierten Komponenten (CC) indirekt mit einem erhöhten Risikoprofil für die Patientinnen und Patienten einhergeht, konnte der direkte Zusammenhang von CC auf einen Einriss der Plaquekappe nicht aufgewiesen werden. Darauf aufbauend, entstand die wissenschaftliche Fragestellung nach dem Einfluss die Koexistenz von Lipid- und Kalziumkomponenten (LCC) auf die Rupturpunkte von Culprit Plaques beim RFC-ACS.

Methoden

Die ACS-verursachenden Culprit Läsionen von 282 konsekutiven Patienten wurden im Rahmen der OPTICO-ACS-Studie (OPTical-COherence Tomography in Acute Coronary Syndrome; NCT03129503) mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) beurteilt und darauf die ACS in RFC- und IFC-ACS eingeteilt. In einer standardisierten OCT- Analyse der „Culprit-Lesion“ wurden Vorhandensein und Quantifizierung von Lipid- und Kalziumplaquekomponenten und deren Koexistenz untersucht.

Ergebnisse

Bei 204 (72.3 %) der 282 untersuchten Patientinnen und Patienten konnte ein RFC-ACS festgestellt werden. Innerhalb dieser RFC-ACS Gruppe wurde ein signifikant gehäuftes Auftreten aller drei untersuchten Plaquekomponenten im Vergleich zum IFC-ACS nachgewiesen (LC: +19.2 %, $p < 0.001$; CC: +25.3 %, $p < 0.001$; LCC: +39.8 %, $p < 0.001$). Dabei war vor allem eine signifikante ($p < 0.001$) graduelle Zunahme an LC von der Plaque-Grenzzone bis hin zur Rupturzone nachweisbar (43.3 %). Diese

Assoziation fand sich als führender Befund in LCC in weitaus deutlicherer Ausprägung (233.8 %).

Schlussfolgerung

ACS auslösende Culprit-Läsionen beim RFC-ACS sind gekennzeichnet durch eine lipidöse und kalzifizierte Plaquebestandteile. Die ausgeprägte relative Zunahme deren Koexistenz auf die Rupturzone zu, impliziert ein pathogenetisches Zusammenspiel dieser Plaquebestandteile in der Pathophysiologie des RFC-ACS.

Abstract

Background

Lesions causing acute coronary syndrome (ACS), so-called culprit lesions, are significantly attributed to atherosclerotic coronary plaques with ruptured (RFC-ACS) or intact (IFC-ACS) plaque cap.

Histological characteristics and biomechanical aspects of these RFC and IFC lesions are crucial for the pathomechanistic understanding of an ACS. Thus, lipid components (LC) within an ACS-causing plaque contribute to plaque progression and are associated with rupture of the fibrous cap. While the influence of calcified components (CC) is indirectly associated with an increased risk profile for patients, the direct association of CC on plaque cap rupture has not been demonstrated. Based on this, the scientific question arose about the influence of the coexistence of lipid and calcium components (LCC) on the rupture points of culprit plaques in RFC-ACS.

Methods

The ACS-causing culprit lesions of 282 consecutive patients were assessed by optical coherence tomography (OCT) in the OPTICO-ACS study (OPTical-COherence Tomography in Acute Coronary Syndrome; NCT03129503), and ACS were then classified into RFC- and IFC-ACS. Standardized OCT analysis of the "culprit lesion" assessed the presence and quantification of lipid and calcium plaque components and their coexistence.

Results

In 204 (72.3 %) of the 282 patients examined, RFC-ACS was detected. Within this RFC-ACS group, a significantly increased occurrence of all three plaque components examined was detected compared to IFC-ACS (LC: +19.2 %, $p < 0.001$; CC: +25.3 %, $p < 0.001$; LCC: +39.8 %, $p < 0.001$). Most importantly, a significant ($p < 0.001$) gradual increase in LC from the plaque border zone to the rupture zone was detectable (43.3%). This association was found as a leading finding in LCC to a much greater extent (233.8 %).

Conclusion

ACS-initiating culprit lesions in RFC-ACS are characterized by lipidic and calcified plaque components. The marked relative increase in their coexistence toward the rupture zone implies a pathogenetic interplay of these plaque components in the pathophysiology of RFC-ACS.

Zusammenfassung

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Trotz zahlreicher Therapiefortschritte stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 17.3 Millionen Todesfällen pro Jahr noch immer die Hauptursache für globale Mortalität und Morbidität dar. Bis 2030 wird diese Zahl voraussichtlich auf 23.6 Millionen ansteigen.¹

In Europa schwankte die STEMI (ST-Hebungsinfarkt)-Inzidenzrate zwischen 43 und 100 pro 100000 pro Jahr.² In den USA nahm die Inzidenz von STEMIs über die letzten Jahre durch verbesserte präventive und therapeutische Strategien deutlich ab; für NSTEMIs (Nicht-ST-Hebungsinfarkte) konnte dieser Trend jedoch nicht nachgewiesen werden.³

Während der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem NSTEMI 1995 bei einem Drittel lag, war 2015 schon die Hälfte der Myokardinfarkte die Ursache eines NSTEMIs. Vermutlich ist dieser Anstieg auf die besseren diagnostische Methoden zurückzuführen.⁴

2020 beschäftigte sich eine Studie in Deutschland mit der ACS-Inzidenz und beschrieb die Veränderung dieser in den letzten zehn Jahren. Übereinstimmend mit den USA stellten sie ebenfalls einen Rückgang der NSTEMI-Inzidenz fest, jedoch wurde zwischen 2005 und 2012 ein Anstieg mit einer nachfolgenden erneuten Abnahme beobachtet.⁵ Dieser Trend wurde durch die Einführung von Troponin-Tests in die klinische Routine erklärt.⁶

Zusätzlich scheinen jüngere Männer im Gegensatz zu Frauen und älteren Personen häufiger von STEMIs betroffen sein.⁷

1.2. Aufbau von Arterien und Atherosklerose

Arterien bestehen aus drei Schichten, der Intima, Media und Adventitia. Alle drei Schichten sind umhüllt von perivaskulärem Gewebe.^{8,9}

Als die innerste Schicht, setzt sich die Intima aus platten, längsgerichteten Endothelzellen zusammen, welche die subendotheliale Schicht aus dünnem Bindegewebe und die innere elastische Lamina bedecken.^{10,11} Die Aufgabe der Endothelzellen besteht darin, bioaktive Substanzen zu sezernieren, dadurch wird

unter anderem der Gefäßtonus moduliert, sowie die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten verhindert, zudem dienen diese als selektive Diffusionsbarriere.¹²

Vaskuläre glatte Muskelzellen – die speziell bei Koronararterien sehr stark ausgeprägt sind-, zirkuläre elastische Fasern, Proteoglykane und Kollagene bilden die Media.^{8,9}

Die Adventitia – oder auch Externa genannt – enthält kollagene Fasern, elastische Fasern und Fibroblasten sowie die Vasa vasorum, Nerven und Lymphgefäße.¹³

Wenn sich nun extrazelluläre Lipidpartikel und Schaumzellen in der Intima ansammeln und sich ein lipid- bzw. nekrotischer Kern bildet, spricht man von atherosklerotischen Plaques. Umgeben ist dieser Kern von kollagenreicher Matrix und glatten Muskelzellen; darüber liegen Endothelzellen, die als Einheit die fibröse Kappe bilden.

In den 1990er Jahren wurde die histologische Klassifizierung der American Heart Association für Atherosklerose vorgestellt¹⁴, die später von Virmani R. et al¹⁵. modifiziert wurde.

Hauptsächlich beziehen sich diese Modifikationen auf die Läsionen des Typs IV, V und VI, also solche Plaques, die ein hohes Risiko für die Entstehung von Thromben aufweisen. Zusätzliche Kategorien wie intimale Xanthome, intimale Verdickungen, eine Unterscheidung zwischen Atheromen mit (dünner) fibröser Kappe sowie verkalkte Knötchen und fibrokalzifizierte Plaques wurden in dieser ergänzt.¹⁵

1.3. Definition und Klinik des ACS

In der interventionellen Kardiologie spielt vor allem die koronare Herzkrankheit (KHK) und seine Unterform das ACS eine entscheidende Rolle. Die instabile Angina pectoris, Myokardinfarkte (mit oder ohne ST-Strecken-Hebungen) oder der plötzliche Herztod sind unterschiedliche Erscheinungsformen des ACS und Folgen einer sogenannten „Culprit lesion“, unter der man eine koronare Läsion mit partieller oder totaler Lumenverengung von mehr als 75% versteht.¹

Patientinnen und Patienten mit ACS weisen ein breites Spektrum an klinischen Bildern auf; von Herzstillstand über kardiogenem Schock bis hin zu schmerzfreien Präsentationen.¹⁶ Als Leitsymptom dienen die akuten retrosternalen Beschwerden,

welche oft als Brennen, Druck, oder Enge- bzw. Schweregefühl („Angina“) beschrieben werden. Diese können bis in den linken oder rechten Arm, beide Arme, in den Hals oder in den Kiefer ausstrahlen und intermittierend oder anhaltend sein.¹⁷ Das leitliniengerechte Prozedere erfordert das sofortige Anlegen eines Elektrokardiogramms (EKG). Anhand dessen kann man zwei Gruppen unterscheiden¹⁸:

Patientinnen und Patienten mit akuten Brustschmerz und persistierender (> 20 Minuten) ST-Strecken-Hebung (STE-ACS). In diesem Fall handelt es sich meistens um einen totalen oder subtotalen Verschluss der Koronararterien, dieser sollte mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) bzw. fibrinolytischer Therapie behandelt werden.¹⁹

Patientinnen und Patienten mit akutem Brustschmerz, aber ohne persistierende ST-Streckung-Hebung (NSTEMI-ACS). Stattdessen findet man vorübergehende ST-Strecken-Hebungen bzw. – Senkungen, T-Wellen-Inversionen oder flache T-Wellen.¹⁸

Der Begriff „akuter Myokardinfarkt“ (AMI) sollte erst dann verwendet werden, wenn Anzeichen für eine Myokardschädigung vorliegen. Im Konkreten ist das der Fall, wenn ein Anstieg und/oder Rückgang eines kardialen Biomarkers- vorzugsweise hochempfindliches kardiales Troponin (hs-cTn) – vorliegt. Dabei muss mindestens ein Wert über dem 99. Perzentil der oberen Referenzgrenze liegen. Zusätzlich muss mindestens ein weiteres Kriterium vorliegen, wie beispielsweise die Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG. 2012 wurde eine Klassifikation veröffentlicht, welche basierend auf pathologischen, klinischen und prognostischen Unterschieden sowie unterschiedlichen Therapiestrategien Myokardinfarkte in fünf Typen einteilt.²⁰

1.4. Pathophysiologie und Risikofaktoren des ACS

Genauso wie die klinische Ausprägung variieren auch die Befunde sehr, daher ist das Ziel zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten, die Plaquemorphologie der ACS-verursachenden Culprit -Läsionen zu untersuchen sowie die Genese des ACS zu verstehen.²¹

Zu den traditionellen Risikofaktoren für die Ausbildung eines ACS gehören Rauchen, Adipositas und arterielle Hypertonie.²² Jedoch ist es wichtig, nicht nur diese Variablen zu erkennen, sondern auch die Vielzahl an bedeutenden anderen Faktoren, die das

ACS-Risiko erhöhen, zu beachten.²³ Beispielsweise sterben Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eher an Atherosklerose und ACS-Ereignissen als an einer terminalen Niereninsuffizienz. Außerdem ist die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patientinnen und Patienten vergleichbaren Alters, Geschlechts und Herkunft 5- bis 30-mal höher.²⁴

Weitere in den letzten Jahren untersuchte Faktoren sind der Serum-Cystatin-C-Spiegel²⁵, das Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis²⁶, das durchschnittliche Thrombozytenvolumen²⁷, der Harnsäure-Spiegel²⁸ und der Fibrinspiegel. Fibringerinnsel, die resistent gegenüber Lysetherapien sind, sollen nämlich laut einer neuen Studie ein unabhängiger Indikator für eine schlechtere Prognose sein.²⁹

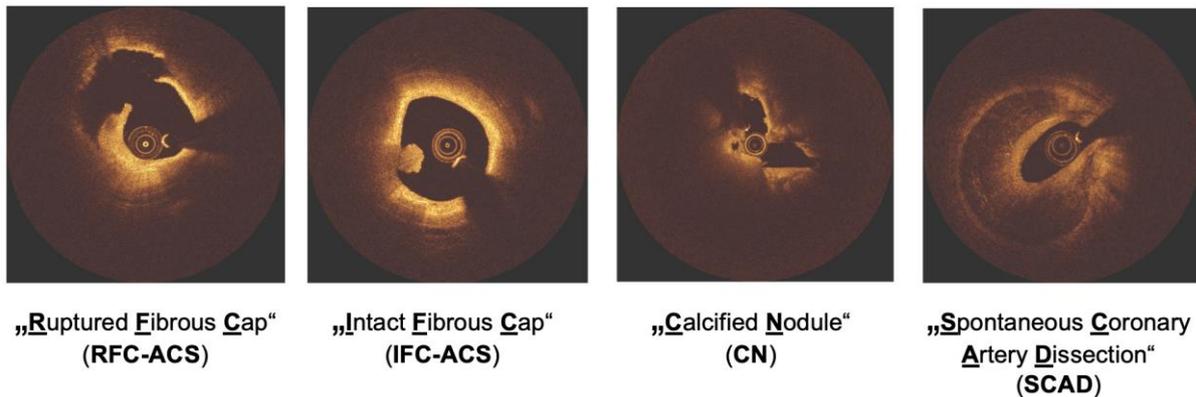
Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, welche eine Ausbildung einer vulnerablen Plaque begünstigen. Dazu zählen Diabetes Mellitus, welcher eine pankoronare Instabilität zur Folge hat.³⁰ In der PROSPECT-Studie, die sich mit der Plaquekomposition in ACS Patientinnen und Patienten mit Diabetes und metabolischem Syndrom befasst hat, zeigten Patientinnen und Patienten mit späterer schwerer kardialer Komplikation (MACE) einen größeren nekrotischen Kern und eine stärkere Verkalkung im Vergleich zur Gruppe ohne Diabetes und metabolischem Syndrom.³¹ Außerdem ist die Dyslipidämie ein wichtiger Faktor in der Genese von ACS-verursachenden Läsionen. Studien konnten zeigen, dass Lipidsenkung, insbesondere die Therapie mit Statinen, den nekrotischen Lipidkern verkleinert und verhältnismäßig die Menge an fibrösem Gewebe in Plaques erhöht.³²⁻³⁴

Ein bei Frauen vorkommender protektiver Faktor soll die endogene Östrogenbildung sein, die insbesondere vor Erkrankungen der Koronararterien schützt. Das Östrogen soll das HDL erhöhen und das LDL verringern und somit eine positive Wirkung auf das Cholesterinprofil erzielen.³⁵

1.5. Plaquetypen

Bei 50-70 % der Patientinnen und Patienten führt die Plaqueruptur zu einem ACS.^{15,36} Wichtige andere Pathologien sind die Plaqueerosion, Calcified Nodules, spontane Dissektion der Koronararterien (SCAD) und Vasospasmen.³⁷ (**Abbildung 1**)

Abbildung 1: Verschiedene Plaquetypen in der OCT. [Eigene Darstellung]



Charakteristisch für die *Plaqueruptur* ist ein nekrotischer Kern mit einer darüber liegenden Kappe, die von Makrophagen und T-Lymphozyten infiltriert ist.³⁸ Nach Ruptur oder Dissektion dieser fibrösen Kappe entsteht ein Hohlraum.³⁹

Vorläuferläsionen dieses Plaquetypes sind *Thin-cap fibroatheroma (TCFA)*, welche als Fibroatheroma (Typ-Va-Läsion¹⁴) mit einer fibrösen Kappe von maximal 65 µm definiert sind und laut vorherigen Studien vermehrt bei Patientinnen und Patienten mit ACS gefunden werden als bei Patienten mit stabiler KHK.^{40,41} Ein ACS, welches durch eine Plaqueruptur ausgelöst wird, wird als RFC-ACS (rupturierte fibröse Kappe-ACS) bezeichnet.⁴² Rupturgefährdete Plaques- hierbei wird auch der Begriff „vulnerabler Plaque“ verwendet- sind TCFAs und werden histologisch und pathophysiologisch als Vorläufer von ACS auslösenden „culprit plaques“ angesehen.⁴³

Eine *eindeutige Erosion* (intact-fibrous cap ACS) wird in der OCT mit dem Vorhandensein eines anhaftenden Thrombus über einer intakten Plaque und einer fehlenden Ruptur der Kappe beschrieben.⁴² Eine *wahrscheinliche Erosion* wird definiert durch 1) eine intakte fibröse Kappe ohne Thrombus sowie unregelmäßiger Lumenoberfläche oder 2), wenn ein Thrombus an der Culprit-Läsion beobachtbar ist, aber die darunter liegende Struktur der Plaque nicht eindeutig ist. Gleichzeitig weisen die proximalen und distalen Teile weder oberflächliche Lipidkomponenten noch eine Verkalkung auf. Letzteres unterscheidet sich von der *pathologischen* Definition der Erosion, die das Vorliegen eines am intakten Endothel anhaftenden Thrombus voraussetzt. Ist eine Erosion der Auslöser eines ACS, so verwendet man die Bezeichnung IFC-ACS.⁴⁴

Deutlich seltener als Erosionen und Rupturen sind „Calcified Nodules“ verantwortlich für ein ACS. Diese „kalzifizierten Knötchen“ sind gekennzeichnet durch oberflächlich

liegendes Kalzium, das ins Lumen hineinragt und aus einer rupturierten fibrösen Kappe resultiert; zusätzlich findet man proximal und/oder distal Kalzium.⁴⁴ Calcified Nodules tendieren dazu an ostialen Koronarlokalisierungen, sowie in der rechten Koronararterie zu entstehen.⁴⁵

1.6. SCAD und Vasospasmus als Ursachen für ACS

Bei bis zu 14% der Patienten mit ACS werden nicht-obstruktive Koronararterien diagnostiziert; genauer definiert wird dies als angiographische Stenose geringer als 50%. Für diese Art von klinischem Erscheinungsbild wurde der Begriff „Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien“ (MINOCA) eingeführt.⁴⁶ Die Ursachen lassen sich in koronare, myokardiale und nicht-kardiale Erkrankungen unterteilen. Niederländische ACS-Arbeitsgruppen schlagen daher vor, MINOCA nicht als die finale Diagnose zu betrachten, sondern eher als eine Arbeitsdiagnose, die weiter evaluiert und differenziert werden sollte.⁴⁷

Die erwähnten koronaren Ursachen für das ACS beinhalten unter anderem die SCAD. Hierbei wird durch Einblutung und Separation der arteriellen Wandschichten ein falsches Lumen erzeugt, welches das wahre Lumen der Koronararterie komprimiert. In der breiten ACS-Population ist SCAD eine seltene Ursache für ACS mit einer Prävalenz von 0.1-4%.⁴⁸ Eine Hochrisikopopulation für SCAD stellen junge Frauen mit einer Prävalenz von 8.7% dar. Hierzu muss erwähnt werden, dass durch häufige Fehldiagnosen die wahre Häufigkeit nicht durch die Prävalenz widerspiegelt wird. Die herausfordernde Diagnose des SCAD bedarf der Ausweitung der diagnostischen Angiographie auf OCT, um durch die erhöhte Auflösung die intramuralen Hämatome, Fenestration, Intima-Risse und falsche/wahre Lumen verlässlich charakterisieren und die Verdachtsdiagnose der SCAD erhärten oder ausschließen zu können.⁴⁹

Des Weiteren finden sich Vasospasmen als weitere koronare, nicht-atherosklerotische Auslöser für das ACS. Im Rahmen dieser kommt es zu koronaren epikardialen langanhaltenden Vasokonstriktionen, sowie mikrovaskulären Dysfunktionen, welche im Großteil der Patientinnen und Patienten asymptotische Ausprägungen besitzen. Allerdings ist eine frühe Diagnose ausschlaggebend zur Vermeidung eines ACS, einer Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes als Komplikationen der vasospastischen Angina. Die Prävalenz des Koronarspasmus als

Ursache für ACS in Patientenpopulationen mit keiner signifikanten Koronarläsion wurde laut der prospektiven CASPAR-Studie auf 30% geschätzt.⁵⁰

1.7. Biomechanik

In einem biomechanischen Kontext kommt es zu einer Plaqueruptur, wenn der Druck in der fibrösen Kappe – man spricht hierbei von der maximalen Kappenbelastung – die Festigkeit der Kappe übersteigt. Mechanische Studien haben gezeigt, dass die maximale Kappenbelastung ein wichtiger Indikator für die Anfälligkeit von Plaques für Rupturen ist. Daher kann die Bestimmung dieses Parameters bei der Vorhersage einer Ruptur helfen.^{51,52}

Die Plaque-Komposition spielt im Rahmen der Ermittlung der maximalen Kappenbelastung eine ausschlaggebende Rolle. Die wichtigsten Plaque-Bestandteile sind der Kalzium- und Lipidgehalt. Hierbei ist eine Erhöhung des Lipidgehaltes signifikant assoziiert mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Plaque-Ruptur⁵³, während die Zunahme von Kalziumbestandteilen diesen Effekt nicht replizieren konnte.⁵³ Letztlich ist es ausschlaggebend, dass eine Zunahme der Kalzifizierung atherosklerotischer Plaques mit vermehrtem Auftreten unerwünschter Patientenergebnisse korreliert, hier jedoch nicht klar ist, ob die Kalzifikation eine Prädilektionsstelle für zukünftige koronare Ereignisse darstellt oder als unabhängiger Prädiktor für diese fungiert. Des Weiteren fördert die Ansammlung von Kalzium innerhalb eines Gefäßes die Progression einer atherosklerotischen Plaque.⁵⁴

Bei einer Plaqueerosion wird durch Verletzung der endothelialen Integrität das darunterliegende Kollagen freigelegt und dient somit als Basis für einen Thrombus.⁵⁵ Studien konnten ebenso zeigen, dass Thromben, die sich oberhalb der Plaqueerosion befinden, eine höhere Konzentration an Myeloperoxidase aufwiesen, als solche die im Zusammenhang mit Plaquerupturen gefunden wurden.^{56,57}

1.8. Optische Kohärenztomographie und intravaskulärer Ultraschall

Die Geschichte der PCI begann 1977 als Andreas Grüntzig die erste koronare Ballonangioplastie durchführte.⁵⁸ Danach folgte nicht nur die Entwicklung von drug-eluting stents, sondern auch die Verbesserung der bisherigen intravaskulären Bildgebung.

Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und optische Kohärenztomographie (OCT) stellen die gängigsten Formen der intrakoronaren Bildgebung dar. Der IVUS fand seine erste klinische Anwendung in vivo im Jahre 1988 durch Yock et. al. während die OCT 2002 durch Huang et. al. zum ersten Mal an Menschen getestet wurde.^{59–61}

Die OCT ist ein innovatives bildgebendes Verfahren mit einer homoaxialen Auflösung von etwa 10 µm und einer lateralen Auflösung von 20 µm, die zehnmal höher ist als die anderen klinisch eingesetzten bildgebenden Verfahren⁶², wie z.B. IVUS.⁶³ Die neueren, überlegenen frequenzbasierten-OCT-Systeme (FD-OCT) wurden entwickelt, um die Einschränkungen der herkömmlichen zeitbasierten-OCT (TD-OCT) zu überwinden (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Vergleich zwischen OCT und IVUS.⁶⁴

	OCT	IVUS
Auflösung	10 – 20 µm	100 – 200 µm
Bildrate	180 Bilder/s	30 Bilder/s
Rückzugsgeschwindigkeit	18 - 36 mm/s	0.5 - 1 mm/s
Sondengröße	0.4 mm	1.1 mm
Eindringtiefe	1.5 - 2.0 mm	4 - 8 mm
Plaque-Charakterisierung	möglich	möglich
Messung der fibrösen Kappe	möglich	nicht möglich
Blutleere	erforderlich	nicht erforderlich

Da das Infrarotlicht keine Erythrozyten durchdringen kann, muss die OCT im blutleeren Gefäß stattfinden; dies wurde bei den ersten OCT-Systemen, TD-OCT, durch proximale Ballonokklusion erreicht. Jedoch konnte die risikoreichere und zeitaufwändigere Ballonokklusion-Technik durch die Einführung des FD-OCT abgelöst werden.⁶⁵

Die hohe Bildrate des FD-OCT und der schnelle Rückzug in Kombination mit der kontinuierlichen Kontrastmittelinjektion durch den Führungskatheter ermöglichen die Visualisierung der Mikrostrukturen atherosklerotischer Plaques und damit die Differenzierung des Behandlungsziels für die PCI. Die genaue Stentdimensionierung und die Bewertung der PCI-Ergebnisse sind weitere Vorteile dieser Bildgebungstechnik.⁴²

2. Zielsetzung

In dieser Arbeit wurden RFC-ACS und IFC-ACS Patientinnen und Patienten auf differenzierte Plaquecharakteristika im Bereich der ACS-auslösenden „culprit lesion“ untersucht. Dabei wurden Lipid-, Kalzium- und koexistierende Plaquekomponenten innerhalb einer großen ACS-Population detektiert. Zur genaueren Charakterisierung der Rolle der Plaquebestandteile an der Pathophysiologie des RFC-ACS wurden zudem die Konzentration und die Koexistenz innerhalb von RFC-ACS culprit plaques genau analysiert.

3. Methodik

3.1. OPTICO-ACS-Studie und Studienpopulation

Im Rahmen der translationalen OPTICO-ACS-Studie werden die pathophysiologischen Mechanismen, die dem ACS zugrunde liegen analysiert und charakterisiert, sowie in Verbindung mit vordefinierten Endpunkten der Patientinnen und Patienten gesetzt. Zum Einsatz kommt ein hochauflösendes modernes Bildverfahren, nämlich die OCT. Zusätzlich zur Bildakquisition mittels OCT werden biochemische und klinische Parameter erhoben, die ebenfalls eingebunden werden. Rekrutiert wurden 414 Patientinnen und Patienten an allen drei Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow-Klinikum, Campus Charité Mitte).⁶⁶

Die Population der prospektiven, multizentrischen OPTICO-ACS-Studie umfasst 282 ACS [Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkte (NSTEMI-ACS)¹⁶ oder ST-Hebungs-Myokardinfarkte (STEMI-ACS)⁶⁷] Patientinnen und Patienten, welche eine PCI bei einer deutlich identifizierbaren Culprit-Läsion erhalten haben. Um die Kohärenz der Studienpopulation sicherzustellen, wurden Patientinnen und Patienten mit ausgewählten angiographischen Merkmalen von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Dies waren eine ursächliche Stentthrombose, die Beteiligung des Hauptstammgefäßes mit über 50% Stenose, Patientinnen und Patienten, bei denen die ACS-verursachende Läsion in einem Bypass-Gefäß liegt. Weitere Ausschlusskriterien waren stark kalzifizierte, geschlängelte und distal gelegene „culprit lesions“, sowie Infarktgefäße mit einem Durchmesser von > 4 mm oder < 2 mm, sowie STEMI-ACS-Patienten, die nach der Thrombusaspiration oder einer leichten Prädilatation "no-reflow" (TIMI 0-I) aufwiesen.

Die vorliegende Studie wurde mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité (Nr. EA1/270/16) sowie unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki, sowie unter Begleitung der behördlichen Datenschutzbeauftragten durchgeführt. Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov (NCT03129503) registriert.

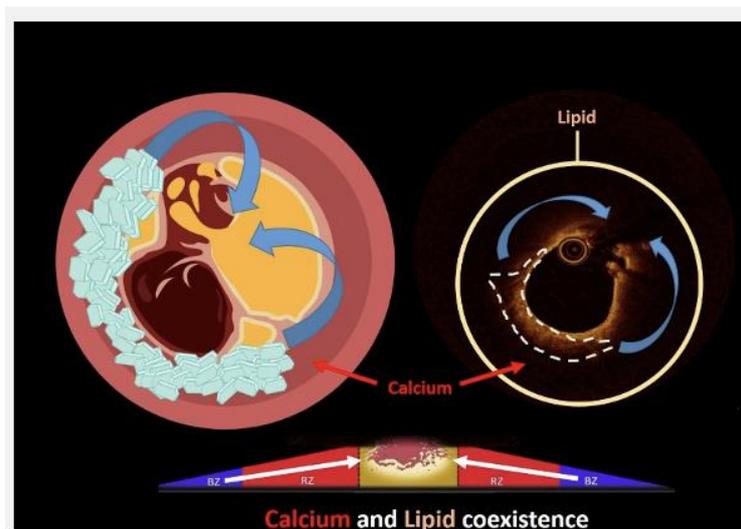
3.2. OCT Bilderfassung und -analyse

Die Culprit-Site wurde nach der diagnostischen Angiographie und vor der PCI durch Thrombektomie mithilfe eines Export Advance™ aspiration catheter system (Medtronic, Minneapolis, USA) vorbereitet und falls notwendig wurde eine Prädilatation mit einem „Compliant-Ballon“ Ballon durchgeführt. War eine vorherige Manipulation der Läsion nicht notwendig (TIMI II oder höher), so wurde der OCT-Rückzug primär mithilfe des Abbott OPTIS Imaging Systems (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) zusammen mit einem Dragonfly™ OCT-Katheter (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) versucht.

Nach einem standardisierten⁶⁶ Protokoll wurden Analysen unter Verwendung von Medis QIvus 3.0 (Medis Medical Imaging Service, Leiden, Niederlande) an zwei OCT-CoreLabs (OCT Corelabs Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, und OCT Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland) verblindet von unabhängigen Analysten ausgewertet.

Als Referenzpunkte wurde jeweils das größte Lumen proximal oder distal der Stenose innerhalb desselben Segments definiert; bestenfalls innerhalb von 10 mm vom Culprit-Punkt. Die Definition des Culprit-Segments erfolgte gemäß der longitudinalen Ausbreitung der Läsion (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Culprit-Segment.⁶⁸

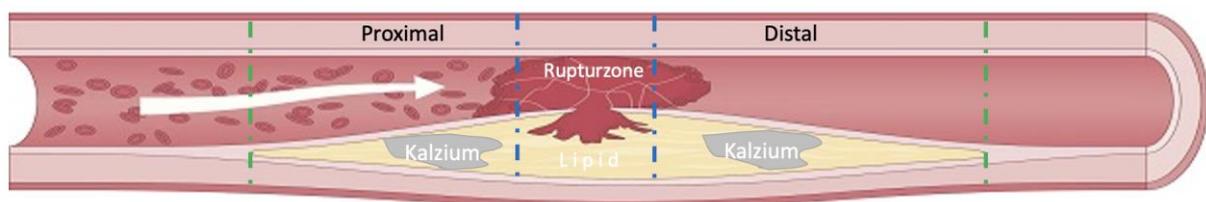


Alle verwendeten OCT Parameter wurden gemäß des universellen Konsensstandards⁴² bewertet. RFC-ACS wurden als eine Plaque mit einem

Hohlraum, der durch eine Ruptur der fibrösen Kappe entsteht, definiert^{39,42} und IFC-ACS durch das Fehlen einer Plaqueruptur und das Vorhandensein eines Thrombus, der eine intakte fibröse Kappe überlagert, eine Unregelmäßigkeit der Lumenoberfläche ohne zugehörigen Thrombus oder eine abgeschwächte darunterliegende Plaque mit Thrombus und ohne oberflächlichen Lipid- oder Kalziumkomponente^{42,44}. In der vorliegenden Arbeit wurden die LC und CC in jedem einzelnen Querschnittsbild (Schichtdicke 0.1 mm) detailliert untersucht; Kalzium wurde als heterogene Masse mit scharf abgegrenzten Rändern⁴² festgelegt, während LC als signalarme Struktur mit einem diffusen Rand definiert wurde.⁴² Waren innerhalb der Culprit Plaque Lipid- wie auch Kalziumbestandteile innerhalb desselben Frames nachweisbar, wurden sie als LCC kategorisiert, was die Schnittstelle zwischen Kalzium und Lipid im Sinne von koinzidenten Plaquebestandteilen darstellt.

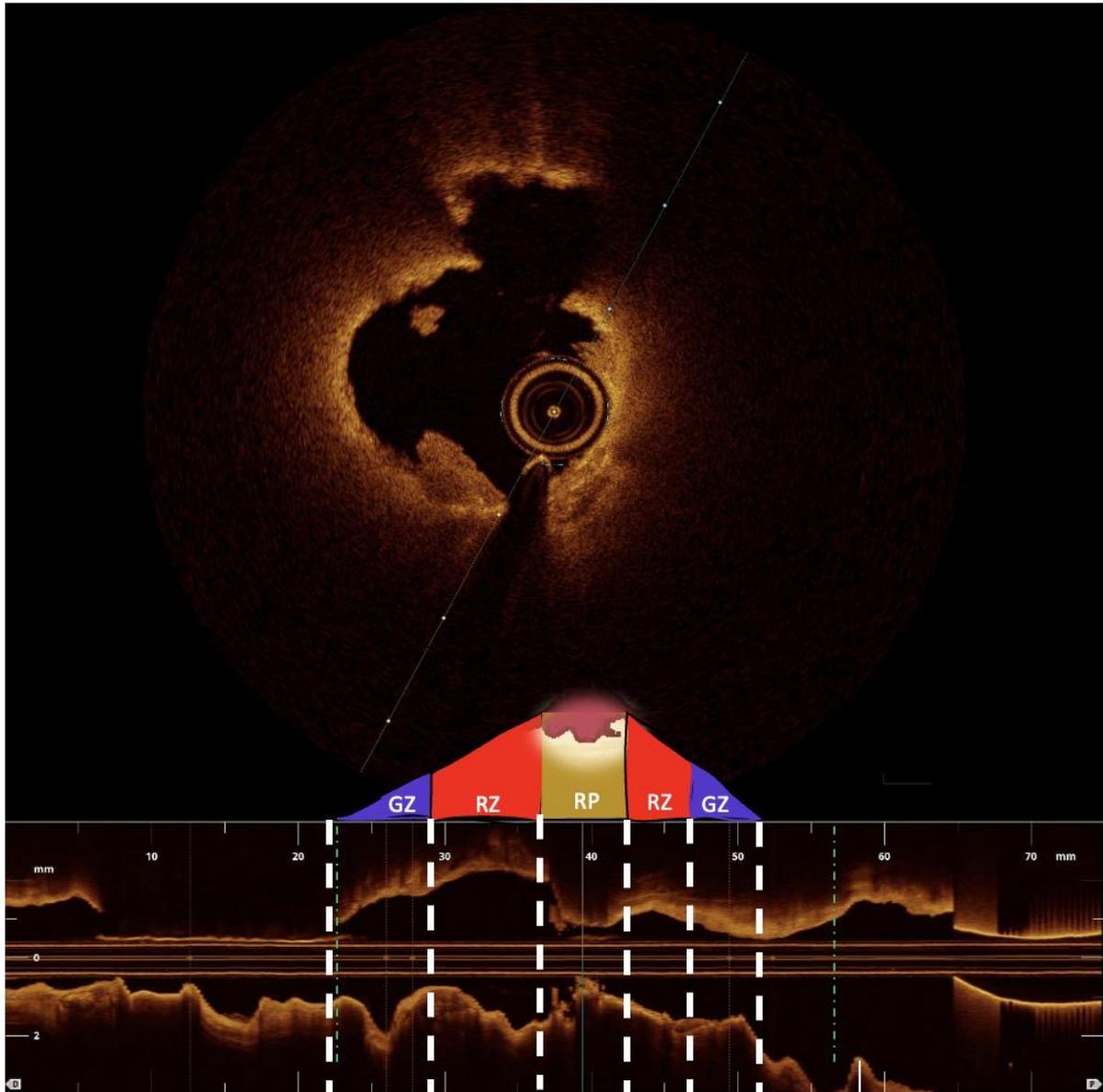
Innerhalb der RFC-ACS Gruppe diente der Rupturpunkt der Plaque als Referenzpunkt für die proximale und distale Segmentierung. Die jeweils proximalen und distalen Ränder der Culprit Läsion wurden als entsprechende Grenzen verwendet. Der Beginn und das Ende der Rupturstelle, wurden als proximale und distale Rupturgrenzen (**Abbildung 3**) festgelegt.

Abbildung 3: Morphologie der Plaqueruptur. [Eigene Darstellung]



Von jeder Grenze erstreckt sich bis zum proximalen und distalen Rand der Läsion ein Segment, dieses wurde in zwei Hälften unterteilt: die erweiterte Rupturzone (RZ; **Abbildung 4**), die sich von der Rupturgrenze bis zur Hälfte der Grenze der Läsion erstreckt und die Grenzzone (GZ; **Abbildung 4**), die sich von der erweiterten Rupturzone bis zum Rand der Läsion erstreckt. Jede Zone wurde weiter hinsichtlich LC, CC und LCC auf Einzelbildbasis untersucht und an die Anzahl der ausgewerteten Bilder in der entsprechenden Zone angepasst.

Abbildung 4: Repräsentativer OCT-Fall mit schematischer Darstellung der Plaquezonen im RFC-ACS.⁶⁸



- a: OCT-Querschnitt an der maximalen Rupturstelle
 b: schematische Darstellung der verschiedenen Plaquezonen innerhalb des RFC-ACS (GZ = Grenzzone; RZ = erweiterte Rupturzone; RP = Rupturpunkt)
 c: Längsschnitt mit Darstellung der Culprit-Läsion

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Version 25.0, SPSS, IBM Corp., Chicago, IL, USA). Ein p-Wert von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, unterstützt durch eine grafische Auswertung mittels Q-Q-Diagrammen. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Ausgedehnte Ruptur- und Grenzzonen wurden innerhalb der RFC-ACS-Gruppe mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Kontinuierliche Variablen in LCChi - und LCClow - Läsionen wurden mit dem Mann-Whitney-Test verglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Basischarakteristika und OCT-Merkmale

Von den 355 in das OPTICO-ACS-Studienprogramm aufgenommenen Patientinnen und Patienten mit auswertbaren OCT-Durchläufen wurden insgesamt 282 Fälle (79.4 %) mit RFC-ACS oder IFC-ACS als primäre zugrundeliegende Pathophysiologie in die Analyse einbezogen. Patientinnen und Patienten mit einem ACS, das durch eine In-Stent-Reststenose oder eine spontane Koronararteriendissektion (n=53) verursacht wurde, sowie mit verkalkten Knoten als zugrunde liegender Pathologie (n=20) wurden von der gesamten Analyse ausgeschlossen. Die Basischarakteristika sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Studienpopulation.⁶⁸

	ACS PatientInnen (n=282)
Patienten Basischarakteristika:	
<i>Alter (Mittelwert±SA)</i>	62.9 (11.9)
<i>Male (n; %)</i>	215 (76.2)
<i>Familiengeschichte-KHK (n; %)</i>	116 (41.1)
<i>Vorgeschichte-KHK (n;%)</i>	23 (8.2)
<i>Arterielle Hypertonie (n; %)</i>	226 (80.1)
<i>Dyslipidämie (n; %)</i>	202 (71.6)
<i>Diabetes mellitus (n; %)</i>	57 (20.2)
<i>BMI (Mittelwert±SA)</i>	27.0 (4.1)
Prästationäre Medikation	
<i>Statine (n; %)</i>	37 (13.1)
<i>ASS (n; %)</i>	49 (17.4)
<i>P2Y12 Inhibitor (n; %)</i>	2 (0.7)
<i>β-Blocker (n; %)</i>	58 (20.6)
<i>ACE-Hemmer (n; %)</i>	73 (25.9)
<i>Kalziumkanalblocker (n; %)</i>	26 (9.2)
Labordaten	
<i>Cholesterin (mg/dl)</i>	180.4 (42.4)
<i>LDL-Cholesterin (mg/dl)</i>	117.8 (37.1)
<i>HDL-Cholesterin (mg/dl)</i>	45.6 (14.6)
<i>Serumkreatinin (mg/dl)</i>	1.0 (0.2)
<i>Leukozyten (per nl)</i>	12.1 (10.3)
<i>hs-CRP (mg/dl)</i>	12.8 (33.5)
ACS-Charakteristika:	
<i>Klinisch STE-ACS (n; %)</i>	180 (63.8)
<i>Kreatininkinase Höchstwert (U/l; Mittelwert±SA)</i>	1387.3 (1560.4)
<i>LV-EF bei Entlassung (%; Mittelwert±SA)</i>	55.4 (10.2)
<small>Abkürzungen: SA = Standardabweichung; n = Anzahl; KHK = Koronare Herzkrankheit; BMI = Body mass index; ASS = Acetylsalicylsäure; ACE = Angiotensin converting enzyme; LV-EF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CRP = C-reaktives Protein; LDL = low density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; STE-ACS = ACS mit ST-Hebungs-Myokardinfarkten; PCI = Perkutane Koronarintervention</small>	

Bei den Patientinnen und Patienten handelte es sich überwiegend um Männer (n=215, 76.2 %) mit einem mittleren Alter von 62.9 (\pm 11.9) Jahren, die in der Mehrheit ein STE-ACS aufwiesen (n=180, 63.8 %). Die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren war hoch, wobei arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in 80.1 % (n=226) bzw. 20.2 % (n=57) beobachtet wurden. **Tabelle 3** fasst die OCT-Merkmale der Plaques zusammen.

Tabelle 3: OCT-ermittelte Culprit-Plaque-Charakteristika innerhalb der gesamten Studienpopulation.⁶⁸

	ACS PatientInnen (n=282)
OCT-Culprit-Läsion Charakteristika:	
<i>Minimum lumen area (mm²; Mittelwert\pmSA)</i>	2.0 (1.1)
<i>Mean longitudinal extension (mm\pmSA)</i>	17.7 (6.5)
<i>Thrombus score (Mittelwert\pmSA)</i>	111.8 (77.5)
<i>RFC (n; %)</i>	204 (72.3)
<i>IFC (n; %)</i>	78 (27.7)
<i>Lipid-Komponenten (LC) präsent (n; %)</i>	267 (95.1)
<i>Thin cap fibroatheroma (n; %)</i>	217 (77.0)
<i>Mean FC thickness (μm; Mittelwert\pmSA)</i>	68.6 (39.2)
<i>Kalzium-Komponenten (CC) präsent (n; %)</i>	207 (73.4)
<i>Koexistierende Komponenten (LCC) präsent (n; %)</i>	186 (66.0)
<i>Makrophagen präsent (n; %)</i>	266 (94.3)
<small>Abkürzungen: SA = Standardabweichung; n = Anzahl; RFC = Ruptured fibrous cap als zugrundeliegende Pathologie; IFC = intact fibrous cap als zugrundeliegende Pathologie; FC = Fibröse Kappe; Mean FC Dicke bezieht sich auf fibröse Kappen, die ein Fibroatherom überlagern; Koexistenz (LCC) = Koexistenz von Lipid- und kalzifizierten Plaquekomponenten</small>	

Die mittlere longitudinale Ausdehnung der Culprit-Läsion betrug 17.7 (\pm 6.5 mm). Bei den Plaques handelte es sich fast ausschließlich um Fibroatherome (95.1 %) mit einer mittleren Kappendicke von 68.6 (\pm 39,2 μ m). RFC-ACS und IFC-ACS waren bei 72.3 % (n=204) bzw. 27.7 % (n=77) der Patienten vorhanden. CC und LCC waren bei 207 (73.4 %) bzw. 186 (66.0 %) Patienten vorhanden. Makrophagen traten in 94.3 % (n=266) der Culprit-Läsionen auf.

4.2. Plaquekomposition in RFC-ACS und IFC-ACS

Plaquecharakteristika, die mit hohem Risiko für Ruptur assoziiert sind, hatten eine höhere Prävalenz in RFC-ACS als IFC-ACS ($p < 0.001$): LC (100% vs. 80.8%; $p < 0.001$), CC (80.4% vs. 55.1%; $p < 0.001$) und LCC (77.0% vs. 37.2%; $p < 0.001$; **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Anzahl der Plaques mit Lipid- und Kalziumkomponenten in ACS - Culprit Läsionen stratifiziert nach rupturierter und intakter fibröser Kappe.⁶⁸

Parameter	RFC-ACS (n=204)	IFC-ACS (n=78)	p-Wert
Lipidkomponenten (LC) präsent (n;%)	204 (100)	63 (80.8)	<0.001
Kalziumkomponenten (CC) präsent (n;%)	164 (80.4)	43 (55.1)	<0.001
Koexistenz von LC & CC (LCC) präsent (n;%)	157 (77.0)	29 (37.2)	<0.001
Minimum lumen area (MLA) (mm ² ; ; Mittelwert±SA)	1.9 (0.6)	2.3 (1.7)	n.s.
TCFA (n, %)	198 (97.1)	19 (24.4)	<0.001
Mean FC thickness (µm; Mittelwert±SA)	56.2 (15.2)	107.6 (60.5)	<0.001
Makrophagen präsent (n; %)	202 (99.0)	64 (82.1)	<0.001
<small>Abkürzungen: n = Anzahl, IFC-ACS = Akutes Koronarsyndrom mit intakter fibröser Kappe; RFC-ACS = Akutes Koronarsyndrom mit rupturierter fibröser Kappe Präsenz der einzelnen Plaquekomponenten entlang der gesamten Culprit-Läsion; Koexistenz (LCC) = Koexistenz von Lipid- und kalzifizierten Plaquekomponenten; Mittlere fibröse Kappendicke spricht für fibröse Kappen aufliegend auf einem Fibroatherom</small>			

Zusätzlich waren LC, CC und LCC vermehrt bei RFC-ACS zu finden. Die Prävalenz von TCFA war höher (97.1% vs. 24.4%; $p < 0.001$), und die Dicke der fibrösen Kappen der Plaques war dünner in Patientinnen und Patienten mit RFC-ACS (56.2 µm vs. 107.6 µm; $p < 0.001$). Letztlich war das Auftreten von Makrophagen signifikant häufiger bei RFC-ACS (99.0% vs. 84.1%; $p < 0.001$) (**Tabelle 4**).

4.3. Plaquekomposition innerhalb von RFC-ACS Läsionen

Über die longitudinale Ausdehnung konnten signifikante Unterschiede innerhalb der Zusammensetzung und Kombination des Lipids- und Kalziumanteils bei RFC-ACS Läsionen beobachtet werden. (**Tabelle 5, Abbildung 5**).

Tabelle 5: Unterschiede zwischen der Grenz- und erweiterten Rupturzone innerhalb einer ACS-verursachenden Ruptur der fibrösen Kappe (n=204).⁶⁸

Parameter	GZ	RZ	Relativer Anstieg einzelner Komponenten von der Grenz- zur Rupturzone (%) ^b	p-Wert
Lipidkomponente (LC) (%) ^a	69.8 (42.9-88.0)	100 (96.6-100)	43.3	<0.001
Kalziumkomponente (CC) (%) ^a	24.0 (0.0-59.2)	24.7 (0.0-66.3)	2.9	n.s.
Koexistenz von LC & CC (LCC) (%) ^a	6.8 (0.0-32.0)	22.7 (0.0-55.4)	233.8	<0.001

Abkürzungen: GZ = Grenzzone; RZ = Erweiterte Rupturzone

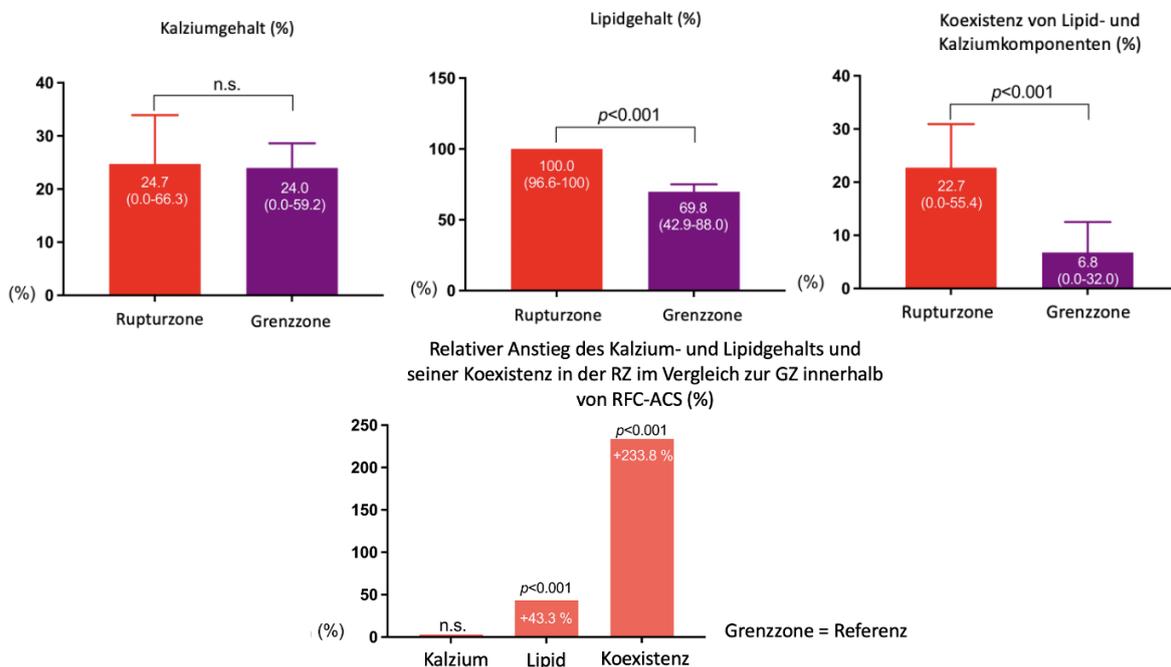
a: Relativer Anteil einzelner Komponenten innerhalb der entsprechenden Zone als Median (in %)

b: Relativer Anstieg einzelner Komponenten von der Grenz- bis zur erweiterten Rupturzone basierend auf Medianwerte (in %)

n.s.: Nicht signifikant (p-Wert >0.05 sind nicht signifikant)

Alle Werte entsprechen dem Median (Interquartilsabstand); %-Änderungen basieren auf Medianwerte

Abbildung 5: Unterschiede zwischen der ausgedehnten Ruptur und der Grenzzone innerhalb der rupturierten fibrösen Kappen der ACS-Culprit Läsionen (n=204).⁶⁸



Die Werte sind als Mediane dargestellt (relative Anzahl der Frames in der entsprechenden Zone, die die einzelne Komponente enthält); die Fehlerbalken geben ein 95%-Konfidenzintervall an; p-Werte > 0,05 werden als nicht signifikant (n.s.) betrachtet; RZ = erweiterte Rupturzone; GZ = Grenzzone; die relative Zunahme basiert auf den Medianwerten und gibt den prozentualen Unterschied der einzelnen Plaquekomponenten zwischen Ruptur und Grenzzone an

Zudem konnte ein Anstieg von LC (100% vs. 69.8%; $p < 0.001$) und LCC (22.7% vs. 6.8%; $p < 0.001$) in der Rupturzone im Vergleich zur Grenzzone beobachtet werden.

Bezogen auf die longitudinale Ausdehnung war bei CC diese Signifikanz nicht festzustellen ($p=ns$). Der relative Anstieg von der Grenz- bis zur Rupturzone betrug 43.3% für LC und 233.8% für LCC (**Abbildung 5**).

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, lipidhaltige (LC) und kalzifizierte (CC) Plauebestandteile und deren Koexistenz (LCC) innerhalb einer großen Kohorte von ACS-Patientinnen und Patienten mithilfe der OCT zu untersuchen und dies im Kontext des Auftretens von Plaquerupturen exakt lokalisiert zu quantifizieren.

Es konnte erstmals dokumentiert werden, dass LC und CC, sowie deren Überlappung (LCC) bei RFC-ACS im Vergleich zu IFC-ACS signifikant häufiger vorkommen.⁶⁸

Weiteres treten LC und LCC vor allem in der Rupturzone von RFC-ACS auslösenden Läsionen auf. Innerhalb der rupturierten Culprit Plaques konnte eine relative Zunahme von LC und LCC von der Grenz- zur Rupturzone nachgewiesen werden, wobei der relative Anstieg für LCC in Richtung des Rupturpunkts forciert war. Dies legt nahe, dass eine direkte Interaktion von Lipid- und Calcium an der ACS-auslösenden Läsion wesentlich zum Pathomechanismus der Plaqueruptur beitragen dürfte.

Der Studienausschluss erfolgte in 73 von 355 Patienten aufgrund von spontaner Koronardissektion, In-stent Restenosen und kalzifizierten Knötchen als pathophysiologische Genese des ACS. Dieser Anteil an ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten ist kohärent mit vorherigen ACS-Studienpopulationen, die mittels OCT untersucht wurden.⁶⁹

Anhand der Basischarakteristika konnten Unterschiede zu anderen ACS-Studienpopulationen beobachtet werden. Hierbei wies diese Studie eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu anderen Studien auf. Dieser kardiovaskuläre Risikofaktor wurde in vorherigen Studien bereits als unabhängiger Prädiktor für Plaquerupturen in STEMI und NSTEMI Patientinnen und Patienten eingestuft.⁷⁰

Zusätzlich wurden im Vergleich zu anderen Studien^{44,71} deutlich weniger Patientinnen und Patienten mit regelmäßiger Statineinnahme eingeschlossen. Dies könnte begründet werden durch die relativ geringe Rate an KHK-Prähistorien innerhalb der Studienpopulation.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus betrug 20% in Übereinstimmung mit anderen ACS-OCT Studienpopulationen. Nichtsdestotrotz muss gesagt werden, dass Diabetes nicht zu einer erhöhten Prävalenz von Hochrisikoplaquemerkmale führt und dementsprechend auch in einem erhöhten Ausmaß keinen Störfaktor darstellen würde.^{71,72}

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit RFC-ACS nahm deutlich größere Ausprägungen im Vergleich zu bestehender Literatur an.^{44,71} Die derzeitige Studienlage hat bereits mehrfach die hohe Prävalenz an RFC als pathophysiologische Genese in STEMI Patienten dargelegt und erklärt dementsprechend den verhältnismäßig hohen Anteil an RFC-ACS Patientinnen und Patienten innerhalb dieser Studie.^{44,73,74}

In Übereinstimmung mit früheren Publikationen waren RFC-ACS charakterisiert durch eine höhere Prävalenz an vulnerablen „thin cap fibroatheromas“ (TCFA), dünneren fibröse Kappen und weiteren etablierten Hochrisiko-Plaquemerkmale.^{15,75,76}

In diesem Kontext zeigte diese Studie auch erhöhte Lipid-, Calcium- und kombinierte Anteile in RFC-ACS Culprit Läsionen im Vergleich zu IFC-ACS Läsionen. Dieser Fund verhält sich kohärent zu vorherigen Studien, welche diese Unterschiede in Plaque-Bestandteilen replizieren konnte. In weiterer Folge könnten diese Unterschiede in Lipid-Akkumulation zwischen RFC-ACS und IFC-ACS therapeutische Relevanz zeigen und die Rolle der lipidsenkenden Therapie für RFC-Plaques konkretisieren und für IFC-Plaques kritisch hinterfragen.⁷¹

Diese therapeutische Relevanz konnte anhand der Arbeit von Gili et al. mithilfe des erhöhten protektiven Effektes von Statinen für eine Plaqueruptur in STEMI Patienten im Vergleich zu NSTEMI Patienten aufgezeigt werden. Dies wurde zurückgeführt auf die verminderte Prävalenz von TCFA und Plaquerupturen in NSTEMI-Patientenpopulationen.⁷⁷

Innerhalb der Studienpopulationen wurden außerordentlich hohe Anteile an Makrophagen beobachtet, welche in anderen Studienpopulationen mit Prävalenzen von 66% für Plaque Rupturen und 33% für Plaque Erosionen beobachtet wurden.^{78,79} Die Diskrepanz zwischen RFC- und IFC-ACS in Anbetracht der Prävalenz der Makrophagenfunde liegt in Übereinstimmung mit vorherigen Studien und wurde mit

einem geringeren Ausmaß an Inflammation für IFC-ACS Läsionen in Verbindung gesetzt, welche die Ruptur einer Plaque begünstigt.⁷⁹

Nichtsdestotrotz könnte dies ebenfalls einen Einfluss auf die Funde von Hochrisikoplaquemerkmale haben, da in vorherigen Studien das Bestehen einer Makrophagen-Infiltration in Plaqueerosionen mit einer höheren Prävalenz von lipidreichen Plaques assoziiert war.^{78,79}

Obwohl der isolierte Fund von lipidreichen Läsionen in der OCT einen Indikator für die mechanische Instabilität der Plaque darstellt und dieser Fund bereits in vorherigen Studien validiert wurde, so konnte Calcium diese direkte Beziehung nicht aufzeigen.

Trotz der fehlenden direkten Korrelation zwischen Calciumbestandteilen und der Wahrscheinlichkeit für eine Plaqueruptur, verbleibt die Calciumakkumulation als prognostisch ungünstiger Faktor für die mechanische Instabilität der Plaque.^{53,80}

Diese Studie hat gezeigt, dass in longitudinaler Ausbreitung des Gefäßes eine Akkumulation von koexistierendem Calcium- und Lipidanteilen einen prädisponierenden Faktor für eine Ruptur darstellt. Da die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur signifikant größer bei Zunahme koexistierender Bestandteile war, als bei isolierter Lipid-Zunahme, deutet dies auf einen modulierenden Effekt der Calciumbestandteile auf vulnerable Plaque-Bestandteile hin. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass Calcium ein phänotypisches Merkmal einer fortgeschrittenen Plaque darstellt und somit die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Ruptur indiziert.

In diesem Kontext könnten stabile Läsionen, welche mithilfe der OCT erkannt werden und hohe Lipid oder koexistierende Plaque-Bestandteile aufweisen als Indikationen zur Erwägung einer Implantation eines drug eluting stents darstellen.

Auch dies bekräftigt das kausale und mit der vorliegenden Arbeit erstmals in vivo gezeigte pathomechanistische Verständnis der Pathophysiologie der Plaqueruptur: Eine vulnerable Plaque – geprägt durch akkumulierte lipidhaltige und calciumhaltige Plaquebestandteile – erfährt ein permanentes v.a. durch inflammatorische Prozesse gekennzeichnetes³⁸ Plaqueremodelling an dessen Ende eine direkte lokale Interaktion der Plaquekomponenten steht, die dann zu einem hohen

biomechanischen Druck im Plaque führt in dessen Ergebnis die dünne Plaquekappe einreißt und ein RFC-ACS klinisch auslöst.

Die vorliegende Studie wird in Ihren Ergebnissen validiert, indem eine Akkumulation von Lipid- und Kalzium in RFC-ACS-Läsionen im Vergleich zu IFC-ACS nachgewiesen wird, wie dies andere Publikationen^{15,75,76} schon gezeigt hatten. Neu ist die lokale Interaktion der Plaquekomponenten, also die Koexistenz von Lipid- und Kalzium innerhalb der rupturierten Culprit-Plaque direkt im Bereich des „ruptured points“.

5.1. Limitationen

Durch die große prospektive Studienpopulation des OPTICO-ACS Studienprogramms können wichtige Beiträge zur Pathophysiologie von ACS und hierbei speziell zum Verständnis der Plaquerupturen beigetragen werden. Da die Einschlusskriterien der Studie sehr breit angelegt sind, sind die Ergebnisse repräsentativ für die allgemeine Population von Patientinnen und Patienten mit ACS. Lediglich bei Gruppen, die aufgrund der Exklusionskriterien ausgeschlossen wurden, besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse nicht auf diese Gruppen übertragbar sind. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die OCT-Bildgebung, trotz ihrer besseren Auflösung gegenüber anderen Bildgebungsverfahren, durch die geringe Eindringtiefe des Infrarotlicht die gesamte Ausprägung der atherosklerotischen Plaques nicht aufzeigen kann.⁸¹ Dementsprechend ist die Beurteilung von Kalzifikationen in Läsionen mit darüber liegendem Thrombus/Restthrombuslast oder nekrotischen Kernen in der Nähe der Media nur bis zu einem gewissen Grad möglich, sodass diese übersehen werden können.

Die pathologische Aufarbeitung als Gold-Standard der Untersuchung atherosklerotischer Läsionen wurde im Rahmen dieser Studie nicht in Betracht gezogen und hätte die Funde komplementiert, sowie ein kompletteres Bild der Culprit-Läsion ermöglicht.⁴⁴

6. Schlussfolgerungen

Diese Studie zeigt erstmals *in vivo*, dass die Koexistenz von Lipid- und Kalziumkomponenten innerhalb von ACS auslösenden Culprit Plaques eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Plaqueruptur spielt. Diese Erkenntnis könnte ein therapeutischer Ansatz zur Vermeidung der Plaqueprogression und damit Grundstein für zukünftige personalisierte präventive Therapieansätze darstellen, ebenso wie das Überlappen der beiden Plaque-Komponenten einen neuen Marker von Hoch-Risikoplaques darstellen dürfte, was noch in Folgestudien prospektiv validiert werden muss.

7. Literaturverzeichnis

1. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: A report from the american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2012.11.002
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinčeva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Miličić D, Morais J, Noč M, Opolski G, Ostojić M, Radovanović D, de Servi S, Stenestrand U, Studenčan M, Tubaro M, Vasiljević Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943-957. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHP492
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-e39. doi:10.1161/CIR.000000000000152
4. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
5. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clinical Research in Cardiology.* 2020;109(9):1186-1192. doi:10.1007/S00392-020-01612-1/FIGURES/2
6. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, Simoons M, Tendera M, Chaitman BR, Clemmensen P, Falk E, Fishbein MC, Galvani M, Garson A. J, Grines C, Hamm C, Hoppe U, Jaffe A, Katus H, Kjekshus J, Klein W, Klotwijk P, Lenfant C, Levy D, Levy RI, Luepker R, Marcus F, Naslund U, Ohman M, Pahlm O, Poole-Wilson P, Popp R, Pyorala K, Ravkilde J, Rehnquist N, Roberts W, Roberts R, Roelandt J, Ryden L, Sans S, Simoons ML, Thygesen K, Tunstall-Pedoe H, Underwood R, Uretsky BF, van de Werf F, Voipio-Pulkki LM, Wagner G, Wallentin L, Wijns W, Wood D. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-969. doi:10.1016/S0735-1097(00)00804-4
7. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC, Frishman WH, Panza JA, Bhatt

- DL. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(18):1961-1972. doi:10.1016/J.JACC.2015.08.865
8. Tellides G, Pober JS. Inflammatory and immune responses in the arterial media. *Circ Res.* 2015;116(2):312-322. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.301312
 9. Zorc-Pleskovič R, Pleskovič A, Vraspir-Porenta O, Zorc M, Milutinović A. Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of atherosclerotic coronary arteries. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(3):240-245. doi:10.17305/BJBMS.2018.2951
 10. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):1159-1165. doi:10.1161/ATVBAHA.106.134080
 11. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res.* 2008;79(1):14-23. doi:10.1093/CVR/CVN099
 12. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/8135934
 13. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Tassel J van, Peters T, Waller B. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques--Part IV. *Clin Cardiol.* 1992;15(9):675-687. doi:10.1002/CLC.4960150911
 14. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1995;15(9):1512-1531. doi:10.1161/01.ATV.15.9.1512
 15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2000;20(5):1262-1275. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262
 16. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GYH, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV320
 17. Jolobe OM. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1383-1384. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI864
 18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, Gale CP, Jobs A, Lambrinou E, Mehilli J, Merkely B, Roffi M, Sibbing D, Kastrati A,

- Mamas MA, Aboyans V, Angiolillo DJ, Bueno H, Bugiardini R, Byrne RA, Castelletti S, Chieffo A, Cornelissen V, Crea F, Delgado V, Drexel H, Gierlotka M, Halvorsen S, Haugaa KH, Jankowska EA, Katus HA, Kinnaird T, Kluin J, Kunadian V, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Meinila L, Mylotte D, Ndrepepa G, Omerovic E, Pedretti RFE, Petersen SE, Petronio AS, Pontone G, Popescu BA, Potpara T, Ray KK, Luciano F, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Storey RF, Touyz RM, Valgimigli M, Vranckx P, Yeh RW, Barthélémy O, Bhatt DL, Dorobantu M, Folliguet T, Gilard M, Jüni P, Lewis BS, Meliga E, Mueller C, Rutten FH, Siontis GCM. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA575
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen CJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Iakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timoteo AT, Tatu-Chitoiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studencan M, Bunc M, de Castro AMG, Petursson P, Jeger R, Mourali MS, Yildirim A, Parkhomenko A, Gale CP. 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). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX393
 20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-1598. doi:10.1016/J.JACC.2012.08.001
 21. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870
 22. Imbalzano E, Vatrano M, Quartuccio S, Ceravolo R, Ciconte VA, Rotella P, Pardeo R, Trapani G, de Fazio P, Segura-Garcia C, Costantino R, Saitta A, Mandraffino G. Effect of type D personality on smoking status and their combined impact on outcome after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):321-325. doi:10.1002/CLC.22865
 23. Long A, Long B, Koyfman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):494-497. doi:10.1016/J.AJEM.2017.12.036
 24. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report

- from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4).
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998
25. Zhang J, Wu X, Gao P, Yan P. Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1). doi:10.1186/S12872-017-0483-8
 26. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2018;52:131-136.
doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2017.11.008
 27. Ozkan B, Uysal OK, Duran M, Sahin DY, Elbasan Z, Tekin K, Cagliyan CE, Cayli M. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64(5):371-374. doi:10.1177/0003319712448834
 28. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):537-548. doi:10.1016/J.JARE.2016.11.004
 29. Sumaya W, Wallentin L, James SK, Siegbahn A, Gabrysch K, Bertilsson M, Himmelmann A, Ajjan RA, Storey RF. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1078-1085.
doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY013
 30. Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, Xing L, Fracassi F, Lee H, Jang I. Coronary Plaque Characteristics in Patients With Diabetes Mellitus Who Presented With Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14). doi:10.1161/JAHA.118.009245.)
 31. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, Schiele F, Dudek D, Fahy M, Xu K, Lansky A, Templin B, Zhang Z, de Bruyne B, Serruys PW, Stone GW. Plaque Composition and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients With Metabolic Syndrome or Diabetes. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):S42-S52. doi:10.1016/J.JCMG.2012.01.008
 32. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, Pineda AL, Honarpour N, Wang H, Murphy SA, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-140. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032
 33. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual Inflammatory Risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy. *Circulation*. 2018;138(2):141-149. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645
 34. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):846-857.
doi:10.1056/NEJMRA2000317/SUPPL_FILE/NEJMRA2000317_DISCLOSURE_S.PDF
 35. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(2):133-138.
doi:10.1097/MNH.0B013E3283431921
 36. Cheruvu PK, Finn A v., Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(10):940-949. doi:10.1016/J.JACC.2007.04.086

37. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology*. 2020;145(9):543-552. doi:10.1159/000509100
38. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(6):399-411. doi:10.1016/J.HLC.2013.03.001
39. Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, Okumura T, Akagami T, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. OCT Assessment of Thin-Cap Fibroatheroma Distribution in Native Coronary Arteries. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(2):168-175. doi:10.1016/J.JCMG.2009.11.004
40. Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Takarada S, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Multiple Coronary Lesion Instability in Patients With Acute Myocardial Infarction as Determined by Optical Coherence Tomography. *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(3):318-322. doi:10.1016/J.AMJCARD.2009.09.032
41. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In Vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by Use of Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2005;111(12):1551. doi:10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69
42. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, di Mario C, Dudeck D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia H, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CCS, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Rber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PWJC, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonada S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Troels T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HMM, van der Steen AFW, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1058-1072. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.079
43. Kok AM, Speelman L, Virmani R, van der Steen AFW, Gijssen FJH, Wentzel JJ. Peak cap stress calculations in coronary atherosclerotic plaques with an incomplete necrotic core geometry. Published online 2016. doi:10.1186/s12938-016-0162-5
44. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S, Tian J, Lee H, Park SJ, Jang YS, Raffel OC, Mizuno K, Uemura S, Itoh T, Kakuta T, Choi SY, Dauerman HL, Prasad A, Toma C, McNulty I, Zhang S, Yu B, Fuster V, Narula J, Virmani R, Jang IK. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1748-1758. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.071
45. Lee T, Mintz GS, Matsumura M, Zhang W, Cao Y, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Kakuta T, Maehara A. Prevalence, Predictors, and Clinical Presentation of a Calcified Nodule as Assessed by Optical Coherence

- Tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(8):883-891. doi:10.1016/J.JCMG.2017.05.013
46. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
 47. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, ten Berg JM, Jukema JW, de Winter RJ, Agema WRP, van der Wielen MLJ, Arslan F, Rasoul S, van 't Hof AWJ. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Netherlands Heart Journal*. 2020;28(3):116. doi:10.1007/S12471-019-01344-6
 48. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1027-1033. doi:10.1016/J.CJCA.2012.12.018
 49. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Baelos C, Hernandez R, MacAya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1073-1079. doi:10.1016/J.JACC.2011.08.082
 50. Satoh S, Omura S, Inoue H, Mori T, Takenaka K, Numaguchi K, Mori E, Aso A, Nakamura T, Hiyamuta K. Clinical impact of coronary artery spasm in patients with no significant coronary stenosis in acute coronary syndromes. *Journal of Cardiology*. 2013;61(6):404-409. doi:10.1016/J.JJCC.2012.12.008
 51. Gijzen FJH, Migliavacca F. Plaque mechanics. *J Biomech*. 2014;47(4):763-764. doi:10.1016/J.JBIOMECH.2014.01.031
 52. Kok AM, Speelman L, Virmani R, Steen AFW, Gijzen FJH, Wentzel JJ. Peak cap stress calculations in coronary atherosclerotic plaques with an incomplete necrotic core geometry. *BioMedical Engineering Online*. 2016;15(1):1-13. doi:10.1186/S12938-016-0162-5/FIGURES/5
 53. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 2001;103(8):1051-1056. doi:10.1161/01.CIR.103.8.1051
 54. Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, Kawakami R, Gadhoke N v., Kolodgie FD, Virmani R, Finn A v. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis*. 2020;306:85-95. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.05.017
 55. Durand E, Scoazec A, Lafont A, Boddaert J, al Hajzen A, Addad F, Mirshahi M, Desnos M, Tedgui A, Mallat Z. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation: a clue to the understanding of the mechanisms of thrombotic plaque erosion. *Circulation*. 2004;109(21):2503-2506. doi:10.1161/01.CIR.0000130172.62481.90
 56. Niccoli G, Dato I, Crea F. Myeloperoxidase may help to differentiate coronary plaque erosion from plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(8):276-281. doi:10.1016/J.TCM.2011.12.008
 57. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122(24):2505-2513. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955302

58. Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939–1985). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2014;1. doi:10.3389/FCVM.2014.00015
59. Ono M, Kawashima H, Hara H, Gao C, Wang R, Kogame N, Takahashi K, Chichareon P, Modolo R, Tomaniak M, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Mori I, Courtney BK, Wijns W, Sharif F, Bourantas C, Onuma Y, Serruys PW. Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7. doi:10.3389/FCVM.2020.00119/FULL
60. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, Shlofmitz RA, Fabbicchi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10060):2618-2628. doi:10.1016/S0140-6736(16)31922-5
61. Zhang J, Gao X, Kan J, Ge Z, Han L, Lu S, Tian N, Lin S, Lu Q, Wu X, Li Q, Liu Z, Chen Y, Qian X, Wang J, Chai D, Chen C, Li X, Gogas BD, Pan T, Shan S, Ye F, Chen SL. Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3126-3137. doi:10.1016/J.JACC.2018.09.013
62. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schliendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106(13):1640-1645. doi:10.1161/01.CIR.0000029927.92825.F6
63. Kubo T, Akasaka T, Shite J, Suzuki T, Uemura S, Yu B, Kozuma K, Kitabata H, Shinke T, Habara M, Saito Y, Hou J, Suzuki N, Zhang S. OCT Compared With IVUS in a Coronary Lesion Assessment: The OPUS-CLASS Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(10):1095-1104. doi:10.1016/J.JCMG.2013.04.014
64. Gonzalo N. *Optical Coherence Tomography for the Assessment of Coronary Atherosclerosis and Vessel Response after Stent Implantation*. Optima Grafische Communicatie; 2010.
65. Ben-Dor I, Mahmoudi M, Pichard AD, Satler LF, Waksman R. Optical coherence tomography: a new imaging modality for plaque characterization and stent implantation. *J Interv Cardiol*. 2011;24(2):184-192. doi:10.1111/J.1540-8183.2010.00615.X
66. Leistner DM, Kränkel N, Meteva D, Abdelwahed YS, Seppelt C, Stähli BE, Rai H, Skurk C, Lauten A, Mochmann HC, Fröhlich G, Rauch-Kröhnert U, Flores E, Riedel M, Sieronski L, Kia S, Strässler E, Haghikia A, Dirks F, Steiner JK, Mueller DN, Volk HD, Klotsche J, Joner M, Libby P, Landmesser U. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study. *European Heart Journal*. 2020;41(37):3549-3560. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA703
67. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, Van'T Hof A, Widimsky P, Zahger D, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A,

- Kirchhof P, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Astin F, Åström-Olsson K, Budaj A, Clemmensen P, Collet JP, Fox KA, Fuat A, Gustiene O, Hamm CW, Kala P, Lancellotti P, Maggioni A, Mercoire F, Merkely B, Neumann FJ, Piepoli MF, van de Werf F, Verheugt F, Wallentin L. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS215
68. Abdelwahed YS, Nelles G, Frick C, Seppelt C, Meteva D, Stähli BE, Rai H, Riedel M, Skurk C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Dreger H, Knebel F, Trippel T, Krisper M, Klotsche J, Joner M, Landmesser U, Leistner DM. Coexistence of calcified- and lipid-containing plaque components and their association with incidental rupture points in acute coronary syndrome-causing culprit lesions: results from the prospective OPTICO-ACS study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. Published online December 14, 2021. doi:10.1093/EHJCI/JEAB247
 69. Hu S, Zhu Y, Zhang Y, Dai J, Li L, Dauerman H, Soeda T, Wang Z, Lee H, Wang C, Zhe C, Wang Y, Zheng G, Zhang S, Jia H, Yu B, Jang IK. Management and outcome of patients with acute coronary syndrome caused by plaque rupture versus plaque erosion: An intravascular optical coherence tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). doi:10.1161/JAHA.116.004730
 70. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'ascenzo F, Montefusco A, Omede P, Jang IK, Niccoli G, Souteyrand G, Yundai C, Toutouzas K, Benedetto S, Barbero U, Annone U, Lonni E, Imori Y, Biondi-Zoccai G, Templin C, Moretti C, Luscher TF, Gaita F. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(10):1128-1137. doi:10.1093/EHJCI/JEV283
 71. Niccoli G, Montone RA, di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, Leone AM, Trani C, Burzotta F, Porto I, Aurigemma C, Prati F, Crea F. 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):1377-1384. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV029
 72. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the Identification of Vulnerable Plaque in Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):198-209. doi:10.1016/J.JCMG.2014.12.005
 73. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Okouchi K, Kashiwagi M, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Komukai K, Ishibashi K, Kimura K, Hirata K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):76-82. doi:10.1016/J.JCIN.2010.09.022
 74. Nagasawa A, Otake H, Kawamori H, Toba T, Sugizaki Y, Takeshige R, Nakano S, Tanimura K, Takahashi Y, Fukuyama Y, Kozuki A, Shite J, Iwasaki M, Kuroda K, Takaya T, Hirata K, Ichi. Relationship among clinical characteristics, morphological culprit plaque features, and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(10):2827-2837. doi:10.1007/S10554-021-02252-W/TABLES/4
 75. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S, Lin L, Ma L, Liu H, Xu M, Ren X, Yu H, Li L, Zou Y, Zhang S, Mintz GS, Hou J, Yu B. 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):2077-2085. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY101
76. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz*. 2001;26(4):239-244. doi:10.1007/PL00002026
 77. Gili S, Iannaccone M, Colombo F, Montefusco A, Amabile N, Calcagno S, Capodanno D, Scalone G, Rognoni A, Omedè P, Ugo F, Cavallo E, Mancone M, Mangiameli A, Boccuzzi G, Hiansen J, Motreff P, Toutouzas K, Garbo R, Sardella G, Tamburino C, D'Amico M, Moretti C, Templin C, Gaita F, Souteyrand G, Niccoli G, D'Ascenzo F. Effects of statins on plaque rupture assessed by optical coherence tomography in patients presenting with acute coronary syndromes: insights from the optical coherence tomography (OCT)-FORMIDABLE registry. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2018;19(5):524-531. doi:10.1093/EHJCI/JEX102
 78. Montone RA, Vetrugno V, Camilli M, Russo M, Fracassi F, Khan SQ, Doshi SN, Townend JN, Ludman PF, Trani C, Niccoli G, Crea F. Macrophage infiltrates in coronary plaque erosion and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2020;311:158-166. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.08.009
 79. Scalone G, Niccoli G, Refaat H, Vergallo R, Porto I, Leone AM, Burzotta F, D'Amario D, Liuzzo G, Fracassi F, Trani C, Crea F. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(11):1271-1277. doi:10.1093/EHJCI/JEW208
 80. Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, Nakajima A, Lee H, Soeda T, Minami Y, McNulty I, Uemura S, Kakuta T, Jang IK. Predictors of Rapid Plaque Progression: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1628-1638. doi:10.1016/J.JCMG.2020.08.014
 81. Kubo T, Tanaka A, Ino Y, Kitabata H, Shiono Y, Akasaka T. Assessment of coronary atherosclerosis using optical coherence tomography. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(9):895-903. doi:10.5551/JAT.25452

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, *Youssef Abdelwahed*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Koexistenz von kalzifizierten und lipidhaltigen Plaque-Komponenten und deren Zusammenhang mit inzidentellen Rupturpunkten bei akuten Koronarsyndrom (ACS) verursachenden Culprit-Läsionen – Ergebnisse der prospektiven OPTICO-ACS-Studie* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

21.02.2022

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen des Promotionsverfahren zum Dr. med.

Youssef Abdelwahed hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Abdelwahed YS, Nelles G, Frick C, Seppelt C, Meteva D, Stähli BE, Rai H, Riedel M, Skurk C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Dreger H, Knebel F, Trippel T, Krisper M, Klotsche J, Joner M, Landmesser U, Leistner DM. Coexistence of calcified- and lipid-containing plaque components and their association with incidental rupture points in acute coronary syndrome-causing culprit lesions: results from the prospective OPTICO-ACS study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2021. doi: 10.1093/ehjci/jeab247.

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption der Studie unter Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med. David M. Leistner
- Selbstständige Bildanalyse sowie Datenerhebung des gesamten OCT-Materials
- Herstellen des wissenschaftlichen Bezugs, Anfertigung der Originalarbeit, Erstellen der Abbildungen 1-3, Erstellen der Tabellen 1-4, Einarbeitung von Änderungsvorschlägen der Co-Autoren, Einreichen der Arbeit beim European Heart Journal Cardiovascular Imaging, Revision der Originalarbeit nach Annahme durch das Journal gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. med. David M. Leistner und Gregor Nelles

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

(ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 141 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Cardiology	11,539	32.419	0.022990
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	81,447	29.983	0.141060
3	CIRCULATION	190,210	29.690	0.200030
4	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	125,873	24.094	0.177000
5	CIRCULATION RESEARCH	65,425	17.367	0.068900
6	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	5,629	17.165	0.005290
7	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	17,114	15.534	0.027740
8	JACC-Cardiovascular Imaging	14,398	14.805	0.032190
9	JAMA Cardiology	11,453	14.676	0.036150
10	JACC-Heart Failure	6,212	12.035	0.019320
11	JACC-Cardiovascular Interventions	15,448	11.195	0.035240
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	26,765	10.787	0.019070
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	15,107	10.247	0.021660
14	Cardiovascular Diabetology	8,782	9.951	0.012280
15	Circulation-Heart Failure	9,005	8.790	0.016490
16	JACC-Basic to Translational Science	1,842	8.648	0.005140
17	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	5,799	8.194	0.006870
18	European Journal of Preventive Cardiology	8,287	7.804	0.014250
19	Circulation-Cardiovascular Imaging	7,640	7.792	0.015510
20	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	8,423	6.875	0.020790

Sonderdruck der Publikation

Youssef S Abdelwahed, Gregor Nelles, Clara Frick, Claudio Seppelt, Denitsa Meteva, Barbara E Stähli, Himanshu Rai, Matthias Riedel, Carsten Skurk, Ursula Rauch-Kröhnert, Arash Haghikia, David Sinning, Henryk Dreger, Fabian Knebel, Tobias Trippel, Maximillian Krisper, Jens Klotsche, Michael Joner, Ulf Landmesser, David M Leistner, Coexistence of calcified- and lipid-containing plaque components and their association with incidental rupture points in acute coronary syndrome-causing culprit lesions: results from the prospective OPTICO-ACS study, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 23, Issue 12, December 2022, Pages 1598–1605, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab247>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

1. In-hospital and intermediate term outcomes of Cobalt Chromium alloy stents in patients undergoing elective PCI. Salah Youssef, Ismail Mohamed, Ramy R Elias, Farag Nabil, MD, Medical journal of Cairo University, vol 81, no 2 march 1-5, 2013
IF: o.A.
2. Sumitsuji S, Ide S, Siegrist PT, Salah Y, Yokoi K, Yoshida M, Awata M, Yamasaki K, Tachibana K, Kaneda H, Nanto S, Sakata Y. Reproducibility and clinical potential of myocardial mass at risk calculated by a novel software utilizing cardiac computed tomography information. Cardiovasc Interv Ther. 2016 Jul;31(3):218-25. doi: 10.1007/s12928-015-0370-0. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26646280.
IF: 0.712
3. Yokoi K, Hara M, Ueda Y, Sumitsuji S, Awata M, Salah YK, Kabata D, Shintani A, Sakata Y. Ideal Guiding Catheter Position During Bilaterally Engaged Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol. 2017 May 15;119(10):1518-1524. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.026. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28335983..
IF: 3.349
4. Einsatz der optischen Kohärenztomographie in der Interventionellen Kardiologie Methodische Grundlagen und Klinische Anwendung. V. S. Schneider, Y. Abdelwahed, M. Riedel, F. Böhm, J. K. Steiner, K. Blum, C. Seppelt, L. Steinbeck, B. E. Stähli, A. Lauten, U. Landmesser, D. M. Leistner. Kardiologe. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0234-9> Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Herz und Kreislaufforschung. Published by Springer Medizin Verlag GmbH. 2018
IF: 0.41
5. Gessert N, Lutz M, Heyder M, Latus S, Leistner DM, Abdelwahed YS, Schlaefer A. Automatic Plaque Detection in IVOCT Pullbacks Using Convolutional Neural Networks. IEEE Trans Med Imaging. 2019 Feb;38(2):426-434. doi: 10.1109/TMI.2018.2865659. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30130180.
IF: 10.88
6. Engel LC, Landmesser U, Abdelwahed YS, Jaguszewski M, Gigengack K, Wurster TH, Skurk C, Manes C, Schuster A, Noutsias M, Hamm B, Botnar RM, Makowski MR, Bigalke B. Comprehensive multimodality characterization of hemodynamically significant and non-significant coronary lesions using invasive and noninvasive measures. PLoS One. 2020 Jan 31;15(1):e0228292. doi: 10.1371/journal.pone.0228292. PMID: 32004345; PMCID: PMC6994007.
IF: 3.240

7. Schneider VS, Böhm F, Blum K, Riedel M, Abdelwahed YS, Klotsche J, Steiner JK, Heuberger A, Skurk C, Mochmann HC, Lauten A, Fröhlich G, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM. Impact of real-time angiographic co-registered optical coherence tomography on percutaneous coronary intervention: the OPTICO-integration II trial. *Clin Res Cardiol.* 2021 Feb;110(2):249-257. doi: 10.1007/s00392-020-01739-1. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32889633; PMCID: PMC7862500.
IF: 3.66
8. Leistner DM, Kränkel N, Meteva D, Abdelwahed YS, Seppelt C, Stähli BE, Rai H, Skurk C, Lauten A, Mochmann HC, Fröhlich G, Rauch-Kröhnert U, Flores E, Riedel M, Sieronski L, Kia S, Strässler E, Haghikia A, Dirks F, Steiner JK, Mueller DN, Volk HD, Klotsche J, Joner M, Libby P, Landmesser U. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study. *Eur Heart J.* 2020 Oct 1;41(37):3549-3560. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa703. PMID: 33080003; PMCID: PMC7780480.
IF: 29.983
9. Leistner DM, Dietrich S, Erbay A, Steiner J, Abdelwahed Y, Siegrist PT, Schindler M, Skurk C, Haghikia A, Sinning D, Riedel M, Landmesser U, Stähli BE. Association of left ventricular end-diastolic pressure with mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Oct 1;96(4):E439-E446. doi: 10.1002/ccd.28839. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141669
IF: 2.692
10. Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Abdelwahed YS, Jakob P, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Impact of renal function on outcomes of patients with cardiac troponin elevation and non-obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2021 Feb 20:S0167-5273(21)00355-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.046. Epub ahead of print. PMID: 33621626.
IF: 4.164
11. Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Mar 2. doi: 10.1007/s10554-021-02195-2. Epub ahead of print. PMID: 33651231.
IF: 2.00
12. Engel LC, Landmesser U, Abdelwahed YS, Gigengack K, Wurster T, Manes C, Skurk C, Lauten A, Schuster A, Noutsias M, Hamm B, Botnar RM, Bigalke B, Makowski MR. In vivo assessment of endothelial permeability of coronary lesions with variable degree of stenosis using an albumin-binding MR probe. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Oct;37(10):3049-3055. doi: 10.1007/s10554-021-02293-1. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34247318.
IF: 2.00

13. Meteva D, Seppelt C, Abdelwahed YS, Leistner DM. Distinct pathological mechanisms distinguish acute coronary syndrome caused by plaque erosion from plaque rupture. *Curr Opin Cardiol*. 2021 Nov 1;36(6):793-797. doi: 10.1097/HCO.0000000000000912. PMID: 34620794.
IF: 2.161
14. Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Heuberger A, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Sinning D, Fröhlich GM, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Prognostic Impact of Pancoronary Quantitative Flow Ratio Assessment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Dec; 14(12):e010698. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010698. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34674555.
IF: 6.546
15. Seppelt C, Abdelwahed YS, Meteva D, Leistner DM. Intrakoronare Bildgebung – wie die Plaque-Morphologie die Therapie personalisiert [Intracoronary imaging - how plaque morphology impacts personal medical therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 Nov;146(23):1547-1551. German. doi: 10.1055/a-1361-8103. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34826842.
IF: 0.628
16. Abdelwahed YS, Nelles G, Frick C, Seppelt C, Meteva D, Stähli BE, Rai H, Riedel M, Skurk C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Dreger H, Knebel F, Trippel T, Krisper M, Klotsche J, Joner M, Landmesser U, Leistner DM. Coexistence of calcified- and lipid-containing plaque components and their association with incidental rupture points in acute coronary syndrome-causing culprit lesions: results from the prospective OPTICO-ACS study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec 14:jeab247. doi: 10.1093/ehjci/jeab247. Epub ahead of print. PMID: 34904655
IF: 6.875

Case Reports

1. Abdelwahed YS, Schatz AS, Landmesser U, Skurk C. 'Small bifurcation?' CT myocardial mass volume measurements change therapeutic strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2020 Dec 14:ehaa990. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa990. Epub ahead of print. PMID: 33316040.
IF: 29.983
2. Abdelwahed YS, Wurster TH, Landmesser U, Leistner DM. Culprit mistaken: development of a traumatic coronary aneurysm after mismatched culprit lesion-PCI for plaque rupture. *Eur Heart J*. 2021 Jan 20;42(3):287. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa748. PMID: 33155017.
IF: 29.983
3. Abdelwahed YS, Weber AC, Siegrist PT. Left Main Ischemia as First Manifestation of Aortic Dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Feb 22;14(4):476-480. doi: 10.1016/j.jcin.2020.11.016. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516694.

IF: 11.195

4. Abdelwahed YS, Zanders L, Landmesser U, Leistner DM. Acute coronary syndrome by two different spontaneous coronary artery dissection types in two different vessels. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021 May 11. doi: 10.1007/s12928-021-00783-6. Epub ahead of print. PMID: 33977421.

IF: 1.607

5. Abdelwahed YS, Skurk C, Siegrist PT, Landmesser U, Werner GS. Full moon coronary calcium seen on cardiac tomography: can it change PCI decision-making and procedure?. *Cardiovasc Med.* 2021;24:w1018. DOI: <https://doi.org/10.4414/CVM.2021.w10108>

IF: o.A.

6. Schneider VS, Skurk C, Riedel M, Abdelwahed YS, Landmesser U, Leistner DM. Use of a bioresorbable novolimus eluting vascular scaffold fails a hybrid PCI strategy with drug eluting stent. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jul;106(7):557-559. doi: 10.1007/s00392-017-1091-4. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374059.

IF: 3.46

7. Che X, Abdelwahed YS, Wang X, Fang Y, Wang L. Pacemaker implantation in patients with major depression, should it be of concern? A case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Jun 9;20(1):279. doi: 10.1186/s12872-020-01565-3. PMID: 32517791; PMCID: PMC7285466.

IF: 2.07

8. Blum E, Abdelwahed YS, Spiess E, Mueller-Werdan U, Leistner DM, Rosada A. COVID-19 #StayAtHome Restrictions and Deep Vein Thrombosis: Case Report. *Interact J Med Res.* 2021 Jan 14;10(1):e23443. doi: 10.2196/23443. PMID: 33400676; PMCID: PMC7813559.

IF: 5.175

9. Barbieri F, Abdelwahed YS, Landmesser U, Reinthaler M, Skurk C. Massive Left Atrial Thrombus in a Patient With Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Dec 27;14(24):e333-e334. doi: 10.1016/j.jcin.2021.09.025. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838469.

IF: 11.195

10. Erbay A, Abdelwahed YS, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM. The danger lurks dastardly in the coronary vessel wall: spotlight on patients' vulnerability. *Eur Heart J.* 2018 May 7;39(18):1656. doi: 10.1093/eurheartj/ehy092. PMID: 29529173.

IF: 24.889

11. Abdelwahed YS, Blum E, Landmesser U, Werner GS, Leistner DM. "Precision-CT(O)": CTO-lesions unraveled by multimodality cardiac imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s10554-021-02511-w. PMID: 34982310.

IF: 2.357

Danksagung

Mein Dank gilt dem gesamten Team der OPTICO-Studie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, das mich stets unterstützt hat sowie dem Team der Osaka Universität in Japan. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Zudem danke ich Elaaha Anwari und Dr. med. Teresa Gerhardt besonders für das Korrekturlesen dieser Arbeit.