

**Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
des Deutschen Herzzentrums München
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)**

**Prognostischer Wert der kontrastverstärkten
Magnetresonanztomographie verglichen mit der
Myokardszintigraphie im akuten ST-Hebungsinfarkt**

Dr. med. univ. Birgit Langhans

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. A. Huber

Die Dissertation wurde am 16.05.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
------------------------------------	---

1. Einleitung

1.1. Akuter Myokardinfarkt.....	6
1.2. Prognose und Risikoanalyse nach akutem STEMI.....	8
1.2.1. TIMI Risiko Score.....	10
1.2.2. GRACE Risiko Score.....	11
1.3. Infarktgröße als prognostischer Parameter in der Risikoevaluation.....	13
1.4. Quantifizierung der Infarktgröße.....	14

2. Material & Methodik

2.1. Patientenkollektiv.....	19
2.2. Kardiale MRT und Bildanalyse.....	20
2.3. Myokardszintigraphie.....	23
2.4. Follow-Up und Studienendpunkt.....	25
2.5. Statistische Auswertung.....	27

3. Ergebnisse	
3.1. Patientenkollektiv.....	28
3.2. Klinik und Infarktcharakteristika.....	28
3.3. Ergebnisse von SPECT und MRT.....	33
3.4. Kardiale Ereignisse.....	34
3.5. Prognose.....	37
4. Diskussion.....	43
5. Zusammenfassung.....	49
Literaturverzeichnis.....	50
Abbildungsverzeichnis.....	58
Tabellenverzeichnis.....	58
Danksagung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatinkinase-Myokardtyp
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FWHM	Full width at Half Maximum
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HR	Hazard Ratio
IR-FLASH	Inversion Recovery Fast Low-Angle Shot
LGE	Late Gadolinium Enhancement
% LV	Prozentualer Anteil am gesamten linksventrikulären Myokardvolumen
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTEMI	Nicht-ST-Segment-Hebungs Infarkt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PCI	Perkutane coronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminare coronare Angioplastie
SPECT	Single-photon emission computed tomography
STEMI	ST-Segment-Hebungs Infarkt
Tc-99m-Sesta-Mibi	Technetium-99m-Sesta-Methoxy-Isobutyl- Isonitril
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TR	Repetitionszeit

1. Einleitung

1.1. Akuter Myokardinfarkt

Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems stellen mit 41,7% die häufigste Todesursache in Deutschland dar (82). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahre 2009 in Deutschland 56226 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt (82). Nach der chronischen ischämischen Herzkrankheit ist der akute Myokardinfarkt die zweithäufigste Todesursache (82). Die Sterblichkeit aufgrund von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und koronarer Herzerkrankung ist seit 1985 allerdings rückläufig, die mittlere Lebenserwartung von Frauen und Männern ist im Gegenzug angestiegen (50). Dazu beigetragen haben Therapieerfolge durch Akut- und vor allem Sekundärprävention im Rahmen der medikamentösen Langzeittherapie des Herzinfarkts (2). In der Akuttherapie des Myokardinfarkts spielen Behandlungsstrategien zur Reperfusion eines verschlossenen Koronargefäßes eine entscheidende Rolle. Eine wesentliche Verbesserung des Überlebens von Patienten mit akutem Myokardinfarkt gelang in den 80er Jahren durch die Einführung der medikamentösen Thrombolyse und darüber hinaus der mechanischen Reperfusion mittels Ballondilatation, in den 90er Jahren durch die Etablierung der Stentimplantation (23, 27, 74).

Ziel einer erfolgreichen Reperfusionstherapie im akuten Myokardinfarkt ist es, ischämisch geschädigtes Myokard zu retten. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Revaskularisation mittels Stentimplantation von einem größeren Salvage Areal profitieren als Patienten, die eine medikamentöse Lyse erhielten (42, 74). An der physiologischen Entwicklung des akuten Myokardinfarkts, der von Reimer et. al. ausführlich beschrieben wurde, wird der Effekt einer zeitnahen Reperfusionstherapie ersichtlich. Im Tiermodell entstand bereits nach 40-minütiger Ligatur der Arteria circumflexa eine subendokardiale Nekrose im entsprechenden Koronarterritorium, die sich bei längerer Okklusion wellenförmig von der subendokardialen zur subepikardialen Myokardschicht ausbreitete (68). Gleichzeitig wurde mit prolongierter Koronarokklusion eine zunehmende mikrovaskuläre Schädigung, deren Folge das sogenannte „no reflow“ ist, beobachtet (7, 47, 68). Das „no reflow“ ist zum einen eine Folge der durch metabolischen Stress induzierten Ca^{2+} -Akkumulation in den Myozyten und deren schlechter Hypoxietoleranz, zum anderen eine Folge Endothelin-vermittelter Vasokonstriktion während der Ischämie (7). Man nimmt an, dass die in der MRT beobachtete MVO eine Folge des „no reflow“ darstellt (7). Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass das Vorliegen einer MVO in der MRT nach akutem Myokardinfarkt prognostisch ungünstig ist (20, 85, 88).

Eine erfolgreiche und rasche Wiederherstellung der Myokardperfusion führt deshalb einerseits zur Eindämmung der Nekroseausdehnung und zur Reduktion der korrelierenden Infarktnarbe, andererseits zur Verhinderung des Auftretens einer MVO (11).

1.2. Prognose und Risikoanalyse nach akutem STEMI

Der Herzinfarkt stellt eine ischämische Myokardnekrose dar, die meist spontan in Folge einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit entsteht (35). Auslöser für das ischämische Ereignis primär koronarer Genese stellen z. B die Plaqueruptur oder -erosion oder die Dissektion einer Koronararterie dar. Ein Myokardinfarkt kann jedoch auch sekundär infolge einer Ischämie bei erhöhtem Sauerstoffbedarf oder vermindertem Sauerstoffangebot, z. B. in Folge eines Koronarspasmus oder einer Koronarembolie, bei Arrhythmie oder Hypertonie entstehen (81). Nach WHO-Definition liegt dann ein akuter Myokardinfarkt vor, wenn ein Anstieg kardialer Biomarker - Troponin T oder I bzw. CK-MB - vorliegt, wobei mindestens ein Wert oberhalb der 99. Perzentile der oberen Grenze des Normbereichs liegt (35, 81). Zusätzlich müssen entweder Symptome einer Ischämie vorliegen, EKG-Veränderungen neu aufgetreten sein oder durch ein bildgebendes Verfahren ein neu aufgetretener Verlust vitalen Myokards oder eine neu aufgetretene Wandbewegungsstörung

nachgewiesen sein (81). Klinisch äußert sich der akute Myokardinfarkt in Brustschmerz, ausstrahlendem Schmerz in die obere Extremität, epigastrischem Schmerz bei Anstrengung oder in Ruhe. Die Symptome des akuten Infarkts dauern in der Regel über länger als 20 Minuten an. Oft treten begleitend Schwächegefühl, Angst und vegetative Symptome, in Form von Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Synkope, auf (2, 81). Anhand der neuauftretenden EKG-Veränderungen, Linksschenkelblock, ST-T-Strecken Veränderungen oder pathologischen Q-Zacken, wird der akute Myokardinfarkt als ST-Hebungsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) klassifiziert (35, 81). Sowohl Patienten mit STEMI, als auch Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina pectoris tragen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein erhöhtes Risiko für kardiale, ischämische Ereignisse (4, 70). Eine möglichst frühe Risikoevaluierung soll dazu beitragen, die medikamentöse Therapie für den einzelnen Patienten zu optimieren und das individuelle Risiko zu minimieren. Das individuelle klinische und periprozedurale Risiko eines Patienten kann durch etablierte klinische Risiko Scores abgeschätzt werden (2). Im Folgenden werden die gebräuchlichen und in dieser Arbeit verwendeten Scores kurz erläutert.

1.2.1. TIMI Risiko Score

Bei dem TIMI Risiko Score handelt es sich um einen unkomplizierten, leicht anwendbaren Risikoscore der schon bei Aufnahme des Patienten leicht ermittelt werden kann (14). Er dient zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von Patienten mit STEMI und zur Abschätzung des Risikos für weitere kardiovaskuläre Ereignisse sowie zur therapeutischen Entscheidungsfindung. Die TIMI Study Group, Boston, USA, erstellte auf Basis der InTIME II Studie, die 14 114 Patienten mit STEMI einschloss, einen Algorithmus zur Risikoabschätzung für Patienten mit STEMI anhand der bei Aufnahme erhobenen, unabhängigen Risikofaktoren für das 30-Tage Sterblichkeitsrisiko. Diese werden entsprechend ihrer Odds Ratio in der multivariaten Regressionsanalyse aufsummiert (57). Die 10 Variablen, die im multivariaten Modell 97% der Vorhersagekapazität ausmachen, und zur Berechnung des Risikoscores herangezogen werden sowie ihre Gewichtung sind in Abbildung 1 aufgeführt.

1.2.2. GRACE Risiko Score

Der GRACE Risiko Score wurde am “Center for Outcomes Research of the University of Massachusetts” an einem großen, multinationalen Register von Patienten mit akutem Koronarsyndrom entwickelt (31). Durch diese umfassende Beobachtungsstudie, stehen weltweit Informationen über klinische Behandlungsstrategien, Behandlungserfolg und Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom zur Verfügung. Dadurch trägt das multinationale Patientenregister letztendlich dazu bei, die Qualität der medizinischen Versorgung von Patienten mit ACS zu verbessern und stellt eine Grundlage, für zukünftige klinische Forschung dar.

Von 1999 bis 2009 wurden weltweit in 30 Ländern 102 341 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zu diesen Patienten wurden Follow-Up Daten nach 6 Monaten gesammelt und von jedem Patienten ein prospektives, individuelles Follow-Up erhoben (26). In Folge wurden einfache Risikoscores auf Basis klinischer Risikoparameter entwickelt, die eine Vorhersage der Mortalität während des Klinikaufenthalts und nach 6 Monaten für alle Patienten mit ACS erlauben (22, 32). Der GRACE Score berücksichtigt folgende Risikoparamter: Alter, Herzfrequenz, systolischen Blutdruck, Kreatinin, Killip Klasse, Herzstillstand bei Aufnahme, erhöhte herzspezifische Laborparameter und ST-Strecken Veränderungen bei Aufnahme (siehe Abb. 2).

TIMI Risk Score for STEMI		Risk Score	Odds of death by 30D*
Historical		0	0.1 (0.1-0.2)
Age 65-74	2 points	1	0.3 (0.2-0.3)
≥ 75	3 points	2	0.4 (0.3-0.5)
DM/HTN or angina	1 point	3	0.7 (0.6-0.9)
Exam		4	1.2 (1.0-1.5)
SBP < 100	3 points	5	2.2 (1.9-2.6)
HR >100	2 points	6	3.0 (2.5-3.6)
Killip II-IV	2 points	7	4.8 (3.8-6.1)
Weight < 67 kg	1 point	8	5.8 (4.2-7.8)
Presentation		>8	8.8 (6.3-12)
Anterior STE or LBBB	1 point	*referenced to average mortality (95% confidence intervals)	
Time to rx > 4 hrs	1 point	(FRONT)	
Risk Score = Total	(0 -14)	(BACK)	

Abb. 1: TIMI Risiko Score für STEMI in Zusammenfassung zum Ausdrucken für die Kitteltasche. DM, Diabetes mellitus; SBP, systolischer Blutdruck; HR, Herzfrequenz; und rx, Reperfusion (Quelle: Morrow et. al., Circulation, 2000 (57)).

Abbildung 2: GRACE Risk Calculator für Mortalität jeder Ursache bis 6 Monate nach Entlassung (Quelle: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html)

1.3. Infarktgröße als prognostischer Parameter in der Risikoevaluation

In mehreren Single- und Multicenterstudien konnte gezeigt werden, dass die Infarktgröße eine gute Korrelation mit der Patientenmortalität erlaubt (12, 56). Bisher wird in erster Linie die mittels Myokardszintigraphie bestimmte Infarktgröße als prognostischer Endpunkt in klinischen Studien verwendet (28, 42, 74). Seit einigen Jahren wird die kontrastverstärkte MRT als eine Alternativemethode zur Bestimmung der Infarktnarbengröße diskutiert. In mehreren Vergleichsstudien konnte die Magnetresonanztomographie als ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung der Infarktgröße bestätigt werden (37, 38, 90). So zum Beispiel von Zohlhofer et al. in einer Studie, in der der Effekt einer Stammzellmobilisierung durch G-CSF Therapie auf Infarktgröße und linksventrikuläre Funktion nach akutem Myokardinfarkt und mechanischer Reperfusion vergleichend in Szintigraphie und kontrastverstärkter MRT untersucht wurde (90). Der bedeutendste Vorteil der kontrastverstärkten MRT im Vergleich zur SPECT ist technischer Natur. Die bessere räumliche Auflösung der kontrastverstärkten MRT, ermöglicht ihr, auch kleine subendokardiale Infarkte zu erkennen, die im SPECT bisher übersehen wurden (29, 37, 55, 83).

1.4. Quantifizierung der Infarktgröße

Trotz der Fortschritte moderner Reperfusionstrategien bleibt die residuelle Nekrose ein Problem für Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erleiden, das in der Folgezeit zu signifikanter Morbidität und Mortalität führt. Als Folge des akuten Myokardinfarkts treten im linksventrikulären Myokard ungünstige funktionelle und morphologische Veränderungen auf, die als linksventrikuläres Remodelling bezeichnet werden und als eingeschränkte LV-Funktion und LV-Dilatation manifest werden (12, 21, 53, 87). Außerdem besteht bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt die Gefahr des plötzlichen Herztodes in Folge ventrikulärer Arrhythmien ausgehend von myokardialen Narbengewebe (9, 73). Die nicht-invasive Bestimmung der Infarktgröße ist deshalb eine nützliche, klinische Untersuchung, die eine Risikoanalyse ermöglicht und die wichtige, zusätzliche Information für die folgende medizinische Behandlungsstrategie liefern kann (27, 29). Außerdem kann die Quantifizierung der Infarktgröße als Surrogatmarker in klinischen Studien, welche den Erfolg einer neuen Reperfusionstherapie untersuchen, dienen (42, 55, 74).

Unter den nuklearmedizinischen Techniken, hat sich die Myokardszintigraphie (SPECT), welche Infarktgewebe anhand der Beurteilung der mitochondrialen Funktion (Tc-99m-Sesta-Mibi Szintigraphie) und der vorhandenen Blutzirkulation darstellt (28, 54), als gebräuchlichste Methode durchgesetzt. Die Myokardszintigraphie mit Tc-

^{99m}Tc-Sesta-Mibi (SPECT) ist derzeit die am besten validierte Methode zur Bestimmung der Infarktgröße (29). In mehreren Single- und Multizenter Studien konnte eine gute Korrelation der Infarktgröße mit der Mortalität der Patienten gezeigt werden (12, 56).

Wesentliche Nachteile der Myokardszintigraphie sind die Notwendigkeit eines Technetium-basierten Tracers und die damit verbundene Strahlenexposition von Patienten und medizinischem Personal. Darüber hinaus limitiert die relativ niedrige räumliche Auflösung dieser Technik die präzise Infarkt Diagnostik, da kleine Infarkte im SPECT in bis zu 25% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt übersehen werden (55, 56) und auch subendokardiale Infarkte in der SPECT nicht präzise dargestellt werden (29, 37, 55, 83). Zuletzt kann die diagnostische Genauigkeit der Myokardszintigraphie durch regionale Aktivitätsinhomogenitäten, verursacht zum Beispiel durch Weichteilabschwächung, eingeschränkt sein (34, 48).

In jüngster Vergangenheit hat sich die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie als eine alternative Methode zur Untersuchung myokardialer Nekrosen und Fibrosen hervorgetan. Die Charakterisierung von myokardialen Narben mittels kontrastverstärkter MRT erfolgt auf späten kontrastverstärkten MRT-Aufnahmen, auf denen die ischämische Narbe eine vermehrte Kontrastanreicherung aufweist. Dieses Verfahren wurde von Kim et al., Rehr et al. bzw. Peshock et al.

erstmals in vivo angewandt und seither als „Late Enhancement“ bezeichnet (43, 64, 67). In der Late-enhancement Diagnostik werden extrazelluläre Kontrastmittel, gadoliniumhaltige Chelatkomplexe, verwendet, die sich in vivo rasch in bindegewebereichen Strukturen anreichern und deren T1-Relaxationszeit verkürzen, wodurch ein Kontrast zu gesundem Geweben entsteht (84). Dabei wird die Kinetik des Kontrastmittels von den Veränderungen im infarzierten Myokard geleitet. Sowohl die Entstehung eines Gewebeödems im Infarktgebiet als auch der Verlust der Zellmembranintegrität der nekrotischen Myozyten, führen zu einer Vergrößerung des interstitiellen Raumes und damit des Verteilungsvolumen des Kontrastmittels. Durch ein höheres Verteilungsvolumen und eine langsamere Auswaschung des extrazellulären Kontrastmittels im Infarktgebiet findet dort eine verstärkte Anreicherung des Kontrastmittels statt (43, 72). In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Darstellung der im chronischen Infarkt vorliegenden kollagenen Narbe in der kontrastverstärkten MRT mit der PET bzw. SPECT korreliert und eine deutlich höhere Auflösung aufweist (46, 83). Vorteil der kontrastverstärkten MRT ist zum einen die deutlich höhere Auflösung, die eine Erkennung auch kleiner, subendokardialer Infarkte ermöglicht, die in der SPECT übersehen würden. Zum anderen bietet die MRT durch eine funktionelle kardiale Bildgebung zusätzliche Aussagen über linksventrikuläre Funktion und Wandbewegungsstörungen ohne zeitlich höheren

EINLEITUNG

Untersuchungsaufwand. Dank fehlender Strahlenbelastung, kann die kontrastverstärkte MRT Patient und Personal vor einer Strahlenexposition bewahren.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Quantifizierung der Infarktgröße im MR gut mit der SPECT korreliert (38, 45, 49, 51, 63). Trotzdem sind Studiendaten zum prognostischen Wert der Infarktcharakterisierung im MRT begrenzt (24, 36, 88). Zudem existieren derzeit keine Daten zum Vergleich beider Methoden im Hinblick auf die Prognose nach akutem Myokardinfarkt. Aus diesem Grund ist das Ziel dieser Arbeit, die Infarktcharakterisierung im MRT mit der Narbenquantifizierung durch die SPECT im Hinblick auf die Vorhersage schwerwiegender kardialer Ereignisse bei Patienten nach Reperfusionstherapie nach akutem Myokardinfarkt zu vergleichen.

2. Material & Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In diese Studie wurden alle Patienten mit akutem STEMI eingeschlossen, die zwischen 1. April 2002 und 1. Oktober 2010 an den 2 teilnehmenden Kliniken eine Herzkatheteruntersuchung mit Ballondilatation und Stentimplantation des Infarktgefäßes, sowie sowohl ein kontrastverstärktes MRT als auch eine Myokardszintigraphie erhalten hatten.

Die Diagnose STEMI wurde bei Vorliegen von akut aufgetretenem und mindestens 20 Minuten dauerndem Thoraxschmerz in Verbindung mit typischen EKG-Veränderungen (ST-Segment-Hebung oder neu aufgetretener Linksschenkelblock) gestellt. Patienten mit Infarkt und Koronarangioplastie wurden eingeschlossen, wenn der Symptombeginn weniger als 24 Stunden vor perkutaner Koronarintervention lag und wenn die ST-Segment Hebung mindestens 0.1 mV in ≥ 2 Extremitätenableitungen oder mindestens 0.2 mV in ≥ 2 Brustwandableitungen ausmachte (2). Patienten mit früherem Myokardinfarkt wurden ausgeschlossen, um zu gewährleisten, dass der MR Befund einen akuten Myokardschaden widerspiegelt. Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis für beide Untersuchungen.

Unmittelbar nach der Aufnahme in der Klinik wurden alle Patienten mit einer perkutanen Koronarintervention der stenotischen, infarktassoziierten

Koronararterie behandelt. Sowohl ein kontrastverstärktes MRT des Herzens als auch eine Tc99m-Sestamibi SPECT waren für Tag 5 bis 7 Tage nach PCI vorgesehen.

Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes und eine familiäres Risiko für frühzeitige KHK wurden nach bereits veröffentlichten Kriterien definiert (15, 76, 80, 86). Das individuelle klinische und periprozedurale Risiko eines jeden Patienten wurde durch Berechnung von TIMI (57, 78) und GRACE (31) Risikoscore evaluiert. Das Studienprotokoll wurde von der für die beiden teilnehmenden Zentren verantwortlichen Ethikkommission genehmigt.

2.2. Kardiale MRT

Die Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie wurde mit einem 1.5 T System (Philips Achieva, Philips, Best, Niederlande und Siemens Sonata und Avanto, beide Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), die beide mit einer dedizierten Herzspule und ultraschnellen Gradienten ausgerüstet waren, durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte im Median 5 Tage [4, 6] nach Herzkatheteruntersuchung und Koronarstenting. Für die Bildakquisition, wurden die Patienten in Rückenlage positioniert und die Aufnahmen wurden EKG-gesteuert in wiederholtem, endexpiratorischem Atemstillstand erstellt. Die Infarkt Narbe wurde 15 min nach intravenöser

MATERIAL & METHODIK

Kontrastmittelinjektion von 0.2 mmol/kg Körpergewicht Dimeglumingadopentetat (Magnevist, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland oder Magnograf, Marotrust GmbH, Jena, Deutschland) anhand T1-gewichteter inversion-recovery turbo fast low angle shot Sequenzen (IR-FLASH-Sequenzen; Schichtdicke 8 mm; Repetitionszeit (TR) 4.0 ms; Echozeit (TE) 1.5 ms; Bildmatrix 256 x 256; Flipwinkel 30°) untersucht. Es wurden aneinander angrenzende Kurzachsen Schnitte des linken Ventrikels von Herzbasis bis -apex sowie 2- und 4- Kammerblick des linken Ventrikels angefertigt. Die Inversionszeit (TI) wurde jeweils so gewählt, dass normales, gesundes Myokard möglichst hypointens zu Darstellung kam.

Für die Quantifizierung der Infarktgröße wurde die endo- und epikardiale Myokardkontur manuell auf jeder Kurzachsen-Schicht von einem erfahrenen Untersucher markiert. Die Infarktgröße, einschließlich der Größe des Infarktkerns, der Infarktperipherie und der mikrovaskulären Obstruktion (MVO), wurden als prozentualer Anteil des gesamten LV Myokardvolumens angegeben (79). Derzeit gibt es noch keinen Konsensus über die Definition der Infarktgröße basierend auf der Signalintensität. Deshalb wurden hier beide bisher veröffentlichten Algorithmen getestet, die Methode der Standardabweichungen nach Bondarenko (10) und die „full width at half maximum“ Methode nach Amado (1). Die Methode der Standardabweichungen berechnet Mittelwert und Standardabweichung von

gesundem, sogenanntem „Remote“ Myokard, und berechnet Vielfache (gewöhnlich bis zu 6) der Standardabweichung oberhalb der mittleren Signalintensität des Remote als Cut-off für infarziertes Myokard. Die „full width at half maximum“ Methode bestimmt die Infarktgröße anhand eines Schwellenwerts von 50% der maximalen Signalintensität im infarzierten Myokard. In Einklang mit früheren Studien wurde Myokard nur dann als kontrastverstärkt betrachtet, wenn mindestens 10 benachbarte Pixel nach Definition erhöhte Signalintensität aufwiesen (10). Eine MVO wurde als hypointense Region verminderter Kontrastanreicherung innerhalb des infarzierten, hyperintensiven Myokards definiert und bei der Infarktgrößenberechnung miteingeschlossen. Nachdem noch keine valide, automatische Erkennung einer MVO eingeführt wurde, erfolgte die Quantifizierung der Größe der MVO durch manuelles Einzeichnen ihrer Kontur innerhalb des infarzierten Myokards. Ein Beispiel zur Beschreibung der Infarktquantifizierung zeigt Abb. 3. Die in dieser Studie untersuchte MVO ist in früheren Studien als späte (20) oder persistierende (16, 17) MVO beschrieben worden.

2.3. Myokardszintigraphie

Die Vitalitätsdiagnostik mittels SPECT stellt Infarktfolgen als Minderperfuasionsareal innerhalb des Myokards dar. Verwendung finden heutzutage Radiopharmaka, die auf ^{99m}Tc -basieren und in der täglichen Praxis leicht verfügbar sind, wie Sestamibi und Tetrofosmin. Beide wasserlöslichen Verbindungen, überschreiten die Zellmembran der Herzmuskelzelle durch Diffusion, angetrieben durch den elektrochemischen, transmembranösen Gradienten, und werden unmittelbar in den Mitochondrien der Herzmuskelzelle gespeichert (8, 58). Die Aufnahme dieser Verbindungen in die Mitochondrien erfordert Zellintegrität, eine intakte mitochondriale Membran und Oxidationsmechanismen, worauf letztlich die Sensitivität der Vitalitätsdiagnostik beruht (6, 40). Der Perfusionsdefekt in der Myokardszintigraphie entsteht folglich in Arealen ischämisch geschädigter Myozyten.

Jeder Studienpatient erhielt ungefähr 5 bis 7 Tage nach PTCA eine Myokardszintigraphie. Das Ruhe-SPECT wurde ungefähr 1.5 Stunden nach intravenöser Injektion von 350 MBq Technetium-99m-sestamibi abhängig vom Patientengewicht, bei den Patienten in Rückenlage durchgeführt. Für die Radionuklidstudien wurden Mehrkopf-Kamerasysteme mit niedrigerenergetischen, hochauflösenden Kollimatoren verwendet (E.Cam

und MultiSPECT 3, beide Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Die Bilder wurden in einer Matrixgröße von 64 x 64 Pixeln mit einer Aufnahmedauer von 40 Sekunden pro Bild aufgenommen.

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgt mit Hilfe einer speziellen von Nekolla et al. entwickelten Volumetrie-Software (MunichHeart/SPECT) (59), welche polare Karten der relativen Aktivitätsverteilung innerhalb des linken Ventrikels erstellt. Nachdem der Auswerter manuell die Längsachse des linken Ventrikels in der SPECT-Aufnahme definiert hat, berechnet die Software in mehreren Iterationen das linksventrikuläre Volumen, eine korrigierte, automatische berechnete Längsachse des linken Ventrikels und die Aktivitätsverteilung als letztendlich zweidimensionale polare Karte des linksventrikulären Myokards. Jede polare Karte wurde an den eigenen Maximalwert der gemessenen Aktivität angepasst. Die Größe des Perfusionsausfalls wurde unter Verwendung eines Cutoffs, der wie von O'Connor et al. beschrieben aus Studien am Phantom abgeleitet wurde, berechnet (30, 61). Die Infarktgröße wurde durch den Anteil an Aktivität bestimmt, der unterhalb eines Cutoffs von 50% der maximalen Aktivität in jeder Schicht fiel. Mit Hilfe dieser Methode konnte die Infarktgröße zum Zeitpunkt der Radionuklidinjektion als prozentualer Anteil des linken Ventrikels bestimmt werden (siehe Abbildung 3).

2.4. Follow-Up und Studienendpunkt

Follow-Up Information wurde während klinischer Aufenthalte, durch Telefonkontakt oder postalisch zugesandte Fragebögen gesammelt. Alle aufgetretenen Ereignisse wurden durch vorhandene Krankenakten oder Kontakt mit dem behandelnden Arzt bestätigt. Der Studienendpunkt war das Auftreten schwerwiegender kardialer Ereignisse, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Reinfarkt oder dekompensierte, Herzinsuffizienz die zu einem stationärem Klinikaufenthalt führte, abhängig davon, welches Ereignis zuerst auftrat. Die Definition Reinfarkt erforderte das Vorliegen folgender Kriterien: typischer, akuter Thoraxschmerz und persistierende ST-Strecken Hebung oder positive Herzenzyme. Dekompensierte Herzinsuffizienz wurde definiert als jede Art von Herzinsuffizienz (Rasselgeräusche, Dyspnoe, New York Heart Association Klasse III bis IV), die nach Entlassung des Patienten ab dem ursprünglichen Ereignis auftrat und eine Wiederaufnahme in die Klinik erforderlich machte.

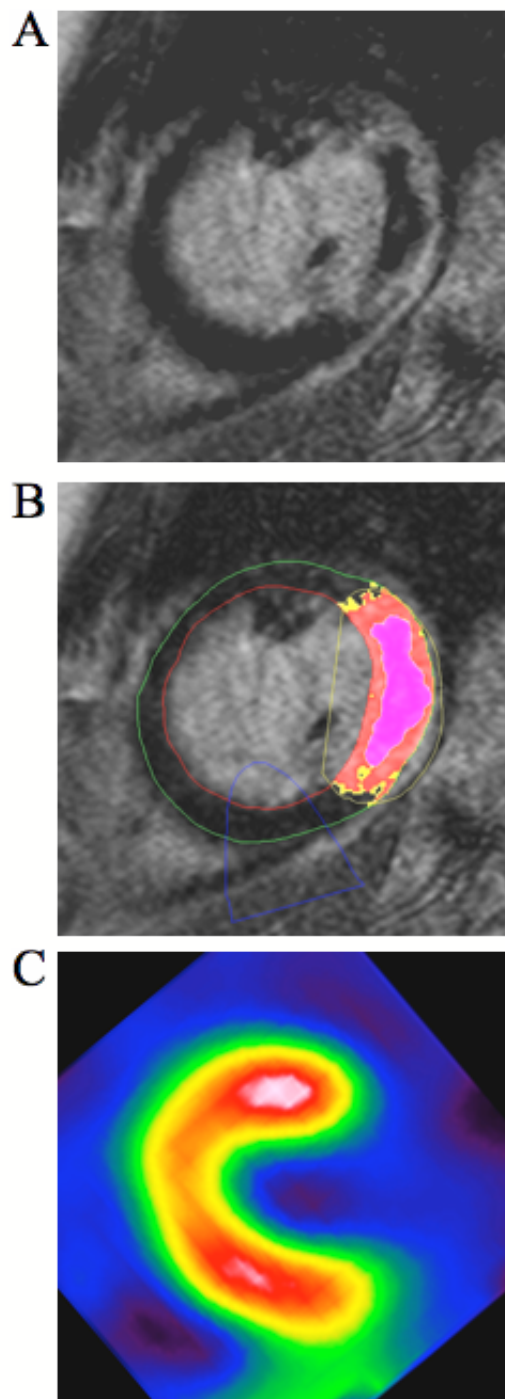


Abbildung 3: MRT und SPECT im akuten Myokardinfarkt. Im Late-Gadolinium-Enhancement im MR zeigt sich eine transmurale Narbe mit mikrovaskulärer Obstruktion im Infarktzentrum. A: Originalbild, B: Semiautomatische Quantifizierung, die MVO (in magenta) wurde von Hand eingezeichnet, der Infarktkern (rot) und die Gesamtgröße des Infarkts (rot und gelb) wurden automatisch quantifiziert als 6 bzw. 3 SD oberhalb der Signalintensität gesunden Myokards, C: Transmurale Infarktnarbe im korrespondierenden Technetium-99m-sestamibi-SPECT.

2.5. Statistische Auswertung

Kategorische Variablen wurden als absoluter Wert und relative Häufigkeit in Prozent angeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die gesamte statistische Auswertung basiert auf einer Überlebenszeitanalyse bzgl. des Eintretens des kritischen Studienendpunkts nach der Kaplan-Meier-Methode. Hazard Ratios, dem Risikounterschied zwischen 75. und 25. Perzentile entsprechend, und eine multivariate Analyse wurden mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn der 2-seitige p-Wert < 0.05 war. Wegen der geringen Anzahl klinischer Ereignisse in der Follow-Up Periode wurde eine Korrektur für das individuelle klinische Risiko anhand des GRACE Scores, der unter den klinischen Risikoparametern den besten Vorhersagewert hatte, vorgenommen. Für die Korrelationsanalyse wurde eine lineare Regressionsgerade zwischen MRI und SPECT berechnet. Die Ergebnisse wurden als Pearson'scher Korrelationskoeffizienten r angegeben sowie durch den Student-t Test überprüft. Für die statistische Auswertung wurde das Softwareprogramm R Version 2.10.1 (65) inklusive dem Paket Design (33) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Während des Untersuchungszeitraums erhielten 284 Patienten mit STEMI und PCI ein Tc99m-Sestamibi-SPECT und ein kontrastverstärktes MRT, wobei für 281 dieser Patienten auch Follow-Up Daten gesammelt wurden. Die resultierende Follow-Up Rate beläuft sich auf 98.9 %. Die mediane Follow-Up Dauer betrug 3.0 [2.0; 4.5] Jahre.

3.2. Klinik und Infarkt Charakteristika

Das mittlere Alter der Patienten betrug 60 ± 12 Jahre und 225 der Patienten (80 %) waren männlich. Die Mehrheit der Patienten (222 oder 79 %) war bei Aufnahme kreislaufstabil mit Killip Klasse 1, während 58 Patienten (21 %) eine höhere Killip Klasse aufwiesen. Der mittlere GRACE Score lag bei 156 ± 38 , entsprechend einer Wahrscheinlichkeit von 5 % noch im Krankenhaus zu versterben. Detaillierte Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die PTCA wurde 5.2 [3.42; 9.23] Stunden nach Beginn der Symptome durchgeführt. Der Infarkt war bei 128 Patienten (46 %) anterior lokalisiert, inferior bei 125 Patienten (45 %) und lateral bei 28 Patienten (10 %). Bei allen Patienten wurde eine erfolgreiche

ERGEBNISSE

Revaskularisation erreicht und das Ergebnis war eine Verbesserung des TIMI Flusses von 0.9 ± 1.1 auf 2.8 ± 0.5 . Die Patienten wurden mit einer evidenz-basierten Medikation nach aktuellen Richtlinien aus der die Klinik entlassen (für weitere Details siehe Tabelle 2).

	STEMI n= 281
Alter (Jahre)	60 ± 12
Männliches Geschlecht	225 (80 %)
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.8
Arterielle Hypertonie	172 (61 %)
Diabetes	38 (13 %)
Raucher	133 (47 %)
Hypercholesterinämie	110 (39 %)
Familiäres Risiko	95 (34 %)
Z. n. PTCA	13 (5 %)
Z. n. koronarem Bypass	1 (0.3 %)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	130 ± 23.0
Herzfrequenz (Schläge/min)	75.3 ± 14.3
Kreatinin (mg/dl)	0.93 ± 0.21
Time to balloon (h)	5.2 [IQR 3.4; 9.2]
Herzstillstand	2 (0.7 %)
Killip Klasse vor PCI	1.24 ± 0.52
1	223 (79 %)
2	50 (18 %)
3	6 (2 %)
4	2 (0.7 %)
TIMI Risiko Score	3.3 ± 2
GRACE Score	156 ± 37.7

Tabelle 1: Klinische Charakteristika und konventionelle Risiko Scores. Alle Ergebnisse sind als Absolutwert (relative Häufigkeit in Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

	STEMI n= 281
Infarkt Lokalisation	
Inferior	125 (45 %)
Lateral	28 (10 %)
Anterior	128 (46 %)
Linksschenkelblock	5 (2 %)
ST-Strecken Veränderungen vor PCI	
ST-Strecken Hebung	276 (98 %)
ST-Strecken Senkung	198 (70 %)
Kardiale Enzyme (Werte vor PCI)	
CK (U/l)	460 ± 705
CKMB (U/l)	57.9 ± 70
Troponin T (ng/ml)	0.54 ± 1.3
Kardiale Enzyme (max. Werte)	
CK (U/l)	2212 ± 2143
CKMB (U/l)	259 ± 244
Troponin T (ng/ml)	5.1 ± 5.6
TIMI Fluss vor PCI	0.9 ± 1.1
0	159 (57 %)
1	42 (15 %)
2	44 (16 %)
3	36 (13 %)

Tabelle 2: Infarkt Charakteristika. Alle Ergebnisse sind als Absolutwert (relative Häufigkeit in Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Fortsetzung der Tabelle folgt auf der nächsten Seite.

ERGEBNISSE

	STEMI n= 281
TIMI Fluss nach PCI	2.8 ± 0.50
0	5 (2 %)
1	5 (2 %)
2	23 (8 %)
3	248 (88 %)
EF vor PCI (%)	47.1 ± 9.1
Medikation bei Entlassung	
Acetylsalicylsäure	280 (100 %)
β Blocker	277 (99 %)
ACE Inhibitor	274 (98 %)
AT-1 Blocker	13 (5 %)
Statine	274 (98 %)
Thienopyridine	278 (99 %)

Tabelle 2: Infarkt Charakteristika. Alle Ergebnisse sind als Absolutwert (relative Häufigkeit in Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3. Ergebnisse von SPECT und MRI

Die mittlere Infarktgröße in der SPECT betrug 15.1 ± 17.2 % LV, während die Auswertung der gesamten Infarktgröße im MR 17.2 ± 12.5 % LV ergab. Die MRT überschätzte die Infarktgröße verglichen mit der SPECT geringfügig (Differenz 2.1 ± 11.2 % LV, $p=0,1$, siehe Abb. 4A). Die Größe des Infarktkerns im MR war im Mittel 8.9 ± 9.1 % LV. Bei 99 Patienten (35 %) konnte eine mikrovaskuläre Obstruktion beobachtet werden und die Größe der MVO betrug 1.0 ± 2.7 % (siehe Abbildung 5). Die Infarktgröße im MR korrelierte gut mit der Größe des Perfusionsausfalls im SPECT, wenn die Infarktgröße durch den allgemein verwendeten Cutoff von >3 Standardabweichungen über gesundem Myokard berechnet wurde oder wenn die Infarktgröße nach Schmidt et al. mittels vereinfachter FWHM-Methode (73) berechnet wurde ($r= 0.76$ vs. $r=0.76$, $p>0.99$). Abbildung 4 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen MRT und SPECT zur Bestimmung der Infarktgröße in Korrelationsgeraden und Bland-Altman-Plots. Eine ausführliche Zusammenfassung der SPECT und MR Ergebnisse findet sich in Tabelle 3.

	STEMI n= 281
SPECT Infarktgröße	15.1 ± 17.2
MRT Infarktgröße	17.2 ± 12.5
MRT Größe des Infarktkerns	8.9 ± 9.1
MRT Größe der MVO	1.0 ± 2.7
Nachweis einer MVO	99 (35 %)

Tabelle 3: Ergebnisse der SPECT und MRT Untersuchung. Die Größe des Defekts ist prozentual zum Gesamtvolumen des linksventrikulären Myokards angegeben. Alle Ergebnisse sind als Absolutwert (relative Häufigkeit in Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.4. Kardiale Ereignisse

In der Follow-Up Periode verstarben 10 Patienten (3.6 %). Es ereigneten sich 1 tödlicher Myokardinfarkt, 2 Todesfälle aufgrund maligner Tumoren, 1 Tod bei M. Parkinson und 6 Todesfälle unbekannter Ursache. 11 Patienten erlitten einen zweiten, nicht-tödlichen Myokardinfarkt (4.6 %) and 3 Patienten (1.1 %) wurden wegen akuter Herzinsuffizienz wieder aufgenommen. Insgesamt traten 24 kardiale Ereignisse auf woraus sich eine jährliche Ereignisrate von 2.7 % (95 % CI 1.8 bis 4.0 %) ergibt.

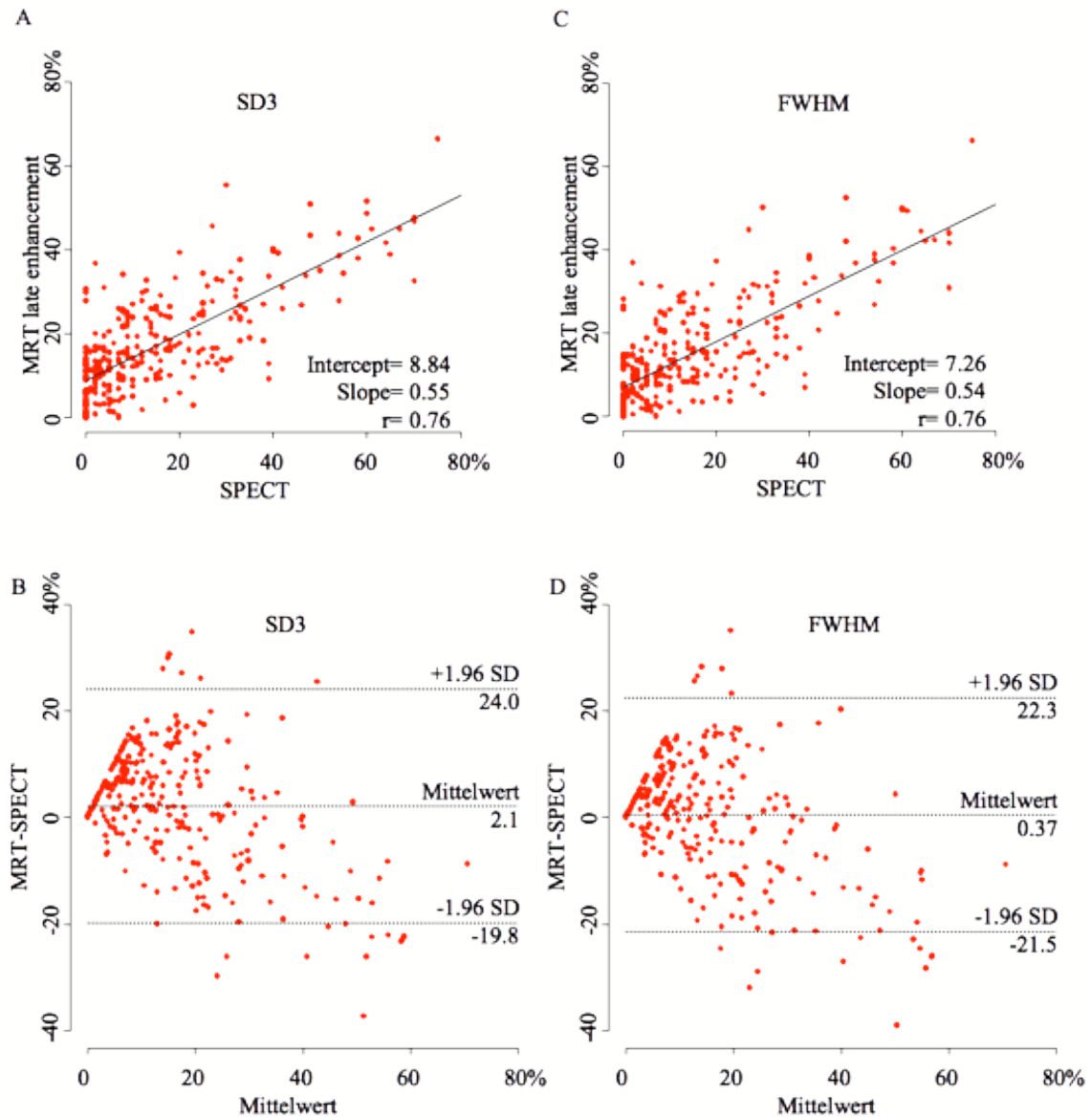


Abbildung 4: Korrelationsanalyse zwischen SPECT und MRT. Die Korrelation der Infarktquantifizierung in SPECT und MRT, dargestellt als XY-Plot (A& C) und Bland-Altman Plot (B& D). A& B zeigen die Quantifizierung mit dem Cutoff >3 Standardabweichungen (SD3) über gesundem Myokard, C& D zeigen die Quantifizierung mittels FWHM-Methode.

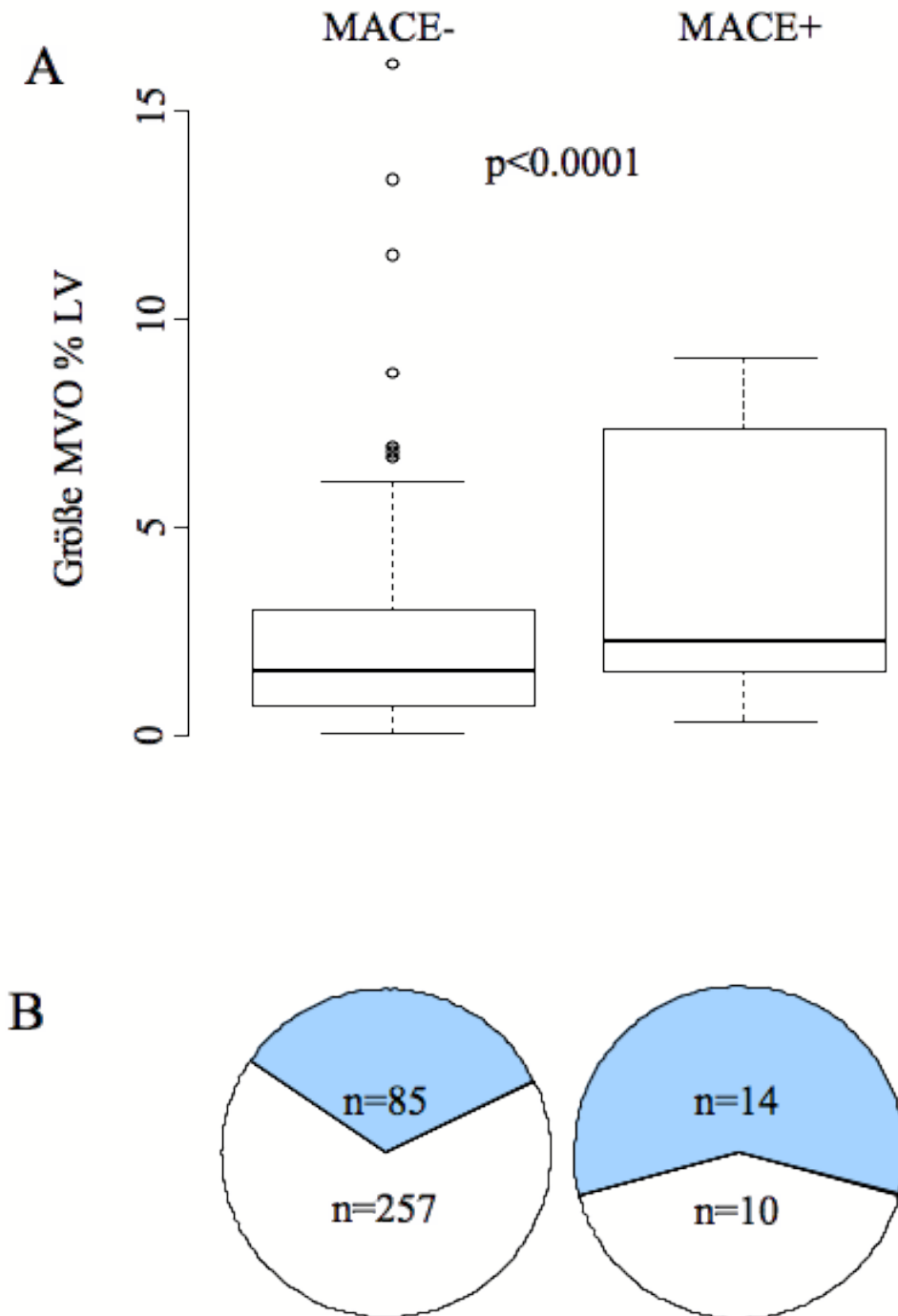


Abbildung 5: Risikofaktor MVO. (A) Darstellung der Häufigkeit und der Größe der MVO als Boxplot bei Patienten ohne bzw. mit kardialen Ereignissen im Follow-Up Zeitraum (MACE+ bzw. MACE-) (B) Anteil der Patienten mit (hellblau) bzw. ohne MVO in den entsprechenden Gruppen.

3.5. Prognose

In der univariaten Analyse signifikante, klinische und periprozedurale Risikofaktoren waren das Alter ($p= 0.03$), die Ejektionsfraktion vor der Angioplastie ($p= 0.006$) und der maximale Troponin Wert ($p= 0.008$), ebenso wie klinische Risikoscores. Sowohl der GRACE Risikoscore ($HR= 2.67$, $p= 0.001$) als auch der TIMI Risikoscore ($HR= 2.42$, $p= 0.002$) zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Studienendpunkt (vgl. Tabelle 4).

Alle Bildgebungsparameter waren signifikant mit dem ereignisfreien Überleben korreliert. Abbildung 6 zeigt Kaplan-Meier Kurven, die das Risiko für kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer MVO im MRT und der Infarktgröße im SPECT darstellen. Nach der Korrektur für das klinische Risiko, das durch den GRACE Score ermittelt wurde, war der beste Parameter für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs die Größe der MVO ($p < 0.0001$), gefolgt von der Größe des Infarktkerns ($p= 0.004$), der Infarktgröße im SPECT ($p= 0.012$) und der gesamten Infarktgröße im MRT ($p= 0.03$, ausführliche Ergebnisse finden sich in Tabelle 5). Dabei nahm der korrigierte Vorhersagewert der Infarktgröße im MRT mit zunehmendem Cutoff-Wert kontinuierlich zu (SD 3, $p=0.03$; SD 4, $p=0.015$; SD 5, $p=0.007$; SD 6, $p=0.0043$). Andere Auswertungsmethoden von kardialen MR Bildern, wie die “full width at

half maximum"-Methode ($p= 0.008$), eine von Schmidt et al. (73) verwendete vereinfachte Form der FWHM-Methode ($p= 0.017$) oder manuelles Einzeichnen des Infarkts ($p= 0.06$), hatten keinen besseren Vorhersagewert.

Eine stufenweise, multivariate Cox Regressionsanalyse wurde durchgeführt, wobei nur statistisch signifikante, klinische, periprozedurale und Bildgebungsparameter aus der univariaten Analyse eingeschlossen wurden. Neben dem GRACE Score ($HR= 2.77$, $p= 0.0014$), war nur noch die Größe der mikrovaskulären Obstruktion im MR ($HR=1.17$, $p< 0.0001$) ein signifikanter Prädiktor des Studienendpunkts (vgl. Tabelle 6).

In einem Stufenmodell, in dem sowohl die Infarktgröße im SPECT als auch die Größe der MVO im MR schrittweise mitberücksichtigt wurde, hatte die Größe der MVO einen zusätzlichen, inkrementalen Vorhersagewert verglichen mit GRACE + SPECT ($p= 0.0040$) während SPECT den Vorhersagewert von GRACE + MVO nicht signifikant verbessern konnte ($p= 0.55$, vgl. Abbildung 7).

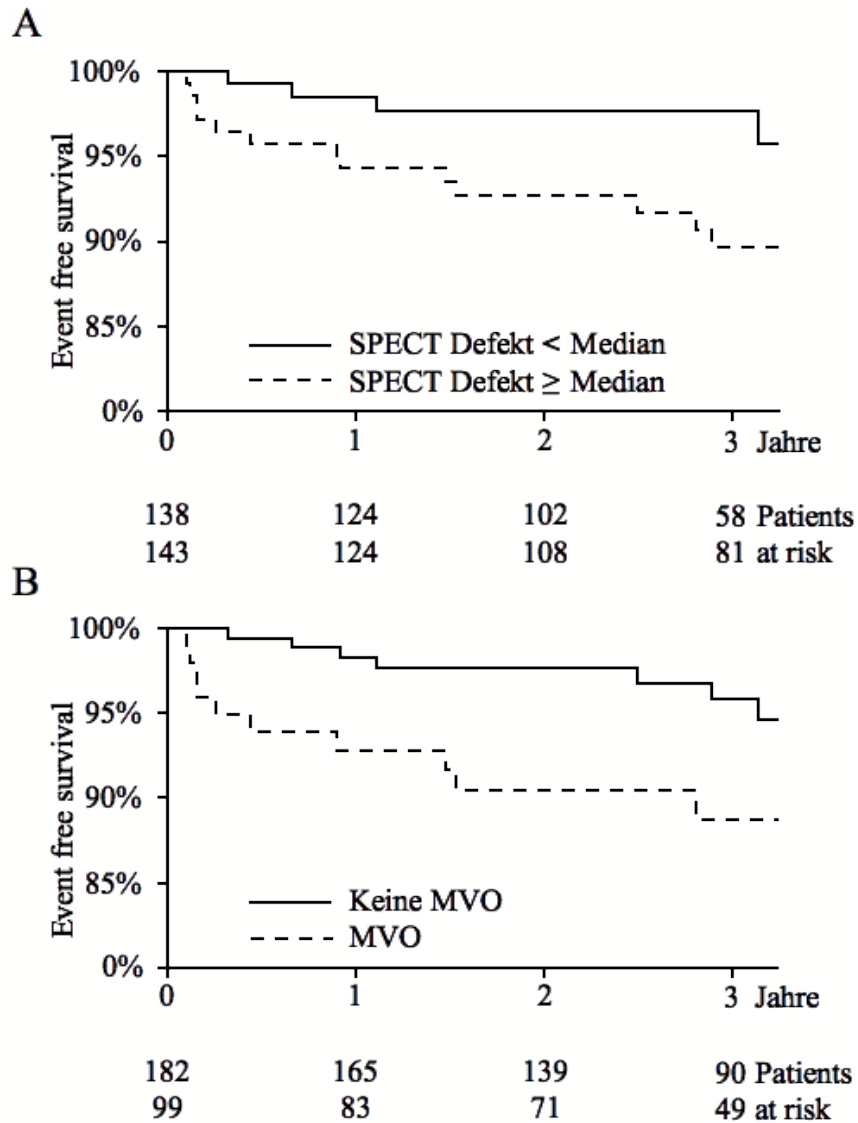


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für das Risiko kardialer Ereignisse. (A) In Abhängigkeit der Größe des Perfusionsdefekts im SPECT und **(B)** von dem Vorhandensein einer MVO **(B)**.

	STEMI n= 281			
	MACE - n= 257	MACE + n= 24	Hazard Ratio	p
Alter (Jahre)	60 ± 12	65 ± 14	2.00 [1.07, 3.75]	0.031
Männliches Geschlecht	207 (81 %)	18 (75 %)	0.78 [0.31, 2.00]	0.60
EF vor PCI (%)	47.6 ± 8.9	41.7 ± 9.8	0.52 [0.33, 0.83]	0.006
Body mass index (kg/m ²)	27.1 ± 3.8	27.1 ± 4.3	1.02 [0.62, 1.65]	0.95
Arterielle Hypertonie	154 (60 %)	18 (75 %)	1.65 [0.66, 4.17]	0.29
Diabetes	33 (13 %)	5 (21 %)	1.78 [0.66, 4.77]	0.25
Raucher	123 (48 %)	10 (42 %)	0.75 [0.33, 1.69]	0.48
Hypercholesterinämie	100 (39 %)	10 (42 %)	1.21 [0.54, 2.72]	0.65
CK max. (U/l)	2195 ± 2143	2401 ± 2181	1.03 [0.72, 1.47]	0.89
CKMB max. (U/l)	250 ± 234	347 ± 326	1.29 [0.94, 1.76]	0.12
Troponin T max. (ng/ml)	4.8 ± 5.4	8.0 ± 7.0	1.45 [1.10, 1.91]	0.008
CK (U/l) prä	2195 ± 2143	2401 ± 2181	1.03 [0.72, 1.47]	0.89
CKMB (U/l) prä	250 ± 234	347 ± 326	1.29 [0.94, 1.76]	0.12
Troponin T (ng/ml) prä	0.55 ± 1.4	0.41 ± 0.54	0.90 [0.73, 1.12]	0.35
Killip Klasse vor PCI	1.2 ± 0.49	1.4 ± 0.77	1.47 [0.76, 2.81]	0.25
Time to balloon (h)	7.0 ± 5.0	7.7 ± 4.5	1.02 [0.65, 1.60]	0.93
GRACE Score	154 ± 36.0	180 ± 47.7	2.67 [1.48, 4.81]	0.001

Tabelle 4: Prädiktiver Wert für klinische und periprozedurale Risikofaktoren (univariate Analyse) bei STEMI. Alle Ergebnisse sind als Absolutwert (relative Häufigkeit in Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, jeweils für die Patienten ohne und mit kardialen Ereignissen (MACE), die Hazard Ratio wurde mit 95% Konfidenzintervall und zwischen 75. und 25. Perzentile berechnet.

	MACE - n= 257	MACE + n= 24	unkorrigiert			korrigiert		
			Hazard ratio	chi ²	p	Hazard ratio	chi ²	p
SPECT Infarktgröße	14.0 ± 15.8	26.9 ± 25.8	2.02 [1.33, 3.06]	10.9	< 0.0001	1.71 [1.13, 2.60]	6.4	0.012
MRT Infarktgröße	16.7 ± 11.8	22 ± 17.4	1.76 [1.07, 2.89]	5.0	0.025	1.75 [1.06, 2.90]	4.7	0.03
MRT Größe des Infarktkerns	8.5 ± 8.4	13.4 ± 13.5	1.84 [1.21, 2.80]	8.2	0.0042	1.85 [1.21, 2.81]	8.2	0.0043
MRT Größe der MVO	0.83 ± 2.0	3.2 ± 6.3	1.17 [1.10, 1.25]	21.9	< 0.0001	1.16 [1.09, 1.23]	21.3	< 0.0001

Tabelle 5: Univariate Analyse für die Vorhersage von MACE unkorrigiert und korrigiert durch den GRACE Score bei STEMI. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; die Analyse wurde unkorrigiert und korrigiert für das klinische Risiko anhand des GRACE Scores berechnet.

	MACE - n= 257	MACE + n= 24	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
			Hazard ratio	p	Hazard ratio	p
Alter (Jahre)	59.5 ± 11.8	64.8 ± 14.3	2.00 [1.07, 3.75]	0.031		
EF vor PCI (%)	47.6 ± 8.9	41.7 ± 9.8	0.52 [0.33, 0.83]	0.006		
GRACE Score	154 ± 36.0	180 ± 47.7	2.67 [1.48, 4.81]	0.0011	2.77 [1.48, 5.19]	0.0014
SPECT Infarktgröße	14.0 ± 15.8	26.9 ± 25.8	2.02 [1.33, 3.06]	< 0.001		
MRT Größe des Infarktkerns	8.5 ± 8.4	13.4 ± 13.5	1.84 [1.21, 2.80]	0.0042		
MRT Größe der MVO	0.83 ± 2.0	3.2 ± 6.3	1.17 [1.10, 1.25]	< 0.0001	1.17 [1.10, 1.25]	< 0.0001

Tabelle 6: Multivariable, schrittweise Cox Regressionsanalyse für das Auftreten von MACE bei STEMI. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

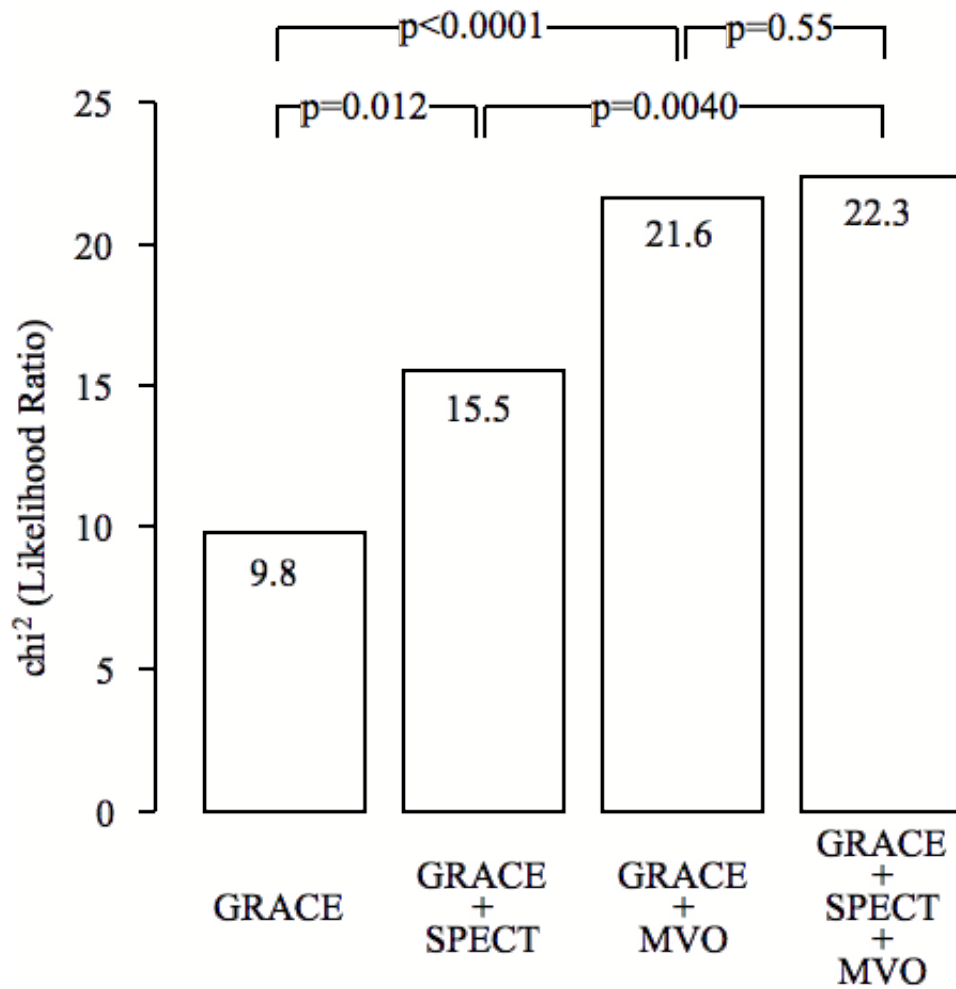


Abbildung 7: Prognostischer Wert unterschiedlicher Risikomodelle. Darstellung des inkrementellen prognostischen Werts der Größe des Perfusionsdefekts im SPECT und der Größe der MVO zusätzlich zum GRACE Score ermittelt durch die likelihood ratio χ^2 .

4. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: (1) Die Charakterisierung des akuten ST-Hebungsinfarkt durch die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie birgt signifikante, inkrementelle, prognostische Information über die klinische Risikoevaluation hinaus. (2) Die Größe der mikrovaskulären Obstruktion hat unter den MRT Parametern den besten prognostischen Wert. (3) Der prognostische Wert der kontrastverstärkten MRT scheint gleichwertig gegenüber der Infarktgröße, die mittels Myokardperfusions-SPECT ermittelt wird.

Die kontrastverstärkte MRT ist eine erprobte Methode zur Erkennung und Quantifizierung myokardialer Narben (45) und in vielen Studien des akuten Myokardinfarkts konnte eine gute Korrelation der Narbengröße im kontrastverstärkte MRT mit der SPECT nachgewiesen werden. Sowohl Lima et. al. als auch Pereira et. al. verglichen die kontrastverstärkte MRT mit der Thallium-SPECT und zeigten eine gute Korrelation der Infarktgröße in beiden Methoden (49, 63). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Late Enhancement Diagnostik im der MR sensitiver für Hinterwandinfarkte ist als das Thallium-SPECT (51). Ibrahim und Kollegen untersuchten den zeitlichen Verlauf des Kontrastverhaltens in der Late Enhancement Bildgebung und stellten fest, dass die Kontraststärke 21 min nach

DISKUSSION

Kontrastmittelinfusion bei Anpassung der TI relativ konstant bleibt und mit dem SPECT Perfusionsdefekt gut korreliert (38). Außerdem zeigten Wagner et al. (83) sowie auch Ibrahim et al. (37), dass durch kontrastverstärkte MRT auch kleine, subendokardiale Infarkte, die von der SPECT übersehen werden, erkannt werden.

Obwohl mehrere Studien gezeigt haben, dass die Infarktcharakterisierung im akuten Myokardinfarkt durch kontrastverstärkte MRT hinsichtlich kombinierter Endpunkte, inklusive stabiler AP oder Revaskularisation, einen prädiktiven Wert besitzt (16, 17, 36, 88), sind Daten über die Vorhersage ernsthafter, kardialer Ereignisse erst im Kommen. Eitel und Kollegen (24) analysierten in einem Kollektiv von 208 Patienten nach Revaskularisation bei akutem STEMI, die Fähigkeit des kontrastverstärkte MRT, ernste, kardiale Ereignisse, definiert als gemeinsamer Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und akuter Herzinsuffizienz die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, über einen Follow-Up Zeitraum von 6 Monaten vorherzusagen. Sie fanden einen signifikanten, prädiktiven Wert sowohl für die Infarktgröße ($p < 0.001$) als auch die mikrovaskuläre Obstruktion ($p = 0.004$). Zusätzlich konnten de Waha und Kollegen (20) an 408 Patienten (einschließlich der vorher genannten Studienpopulation) über einen Follow-Up Zeitraum von 19 Monaten den inkrementellen Vorhersagewert der MVO über klinische Risikofaktoren und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($p = 0.002$) hinaus beweisen.

DISKUSSION

In dieser Studie konnten jene Ergebnisse in einer Studienpopulation von 281 Patienten bestätigt werden. Sowohl die Infarktgröße als auch die MVO waren nach Korrektur für das klinische Risiko, welches durch den GRACE Score ermittelt wurde, signifikante Prädiktoren für das Outcome. Von den untersuchten MRT Parametern schnitt die MVO am Besten ab. In einer multivariaten Analyse der klinischen und periinterventionellen Parameter, war die MVO die einzige verbliebene, signifikante Variable neben dem GRACE Score.

Der Vergleich mit der SPECT, als der derzeit am Besten evaluierten Methode zur Untersuchung der Infarktgröße, zeigte, dass die MVO einen inkrementellen prädiktiven Wert zusätzlich zur SPECT besitzt, während die SPECT den prädiktiven Wert der MVO nicht verbessern konnte. Diese Beobachtungen unterstreichen die Tatsache, dass die kontrastverstärkte MRT ein robustes Verfahren zur Risikoevaluation nach akuter Reperfusion des ST-Hebungsinfarktes darstellt. Aus diesem Grund könnte die kontrastverstärkte MRT bei jener Indikation die Sestamibi-SPECT ersetzen, was eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition dieser Patienten ermöglichen würde.

Für die Quantifizierung der Infarktgröße in der kontrastverstärkte MRT existiert noch kein Standardverfahren. Bei der Verwendung der etablierten Methode, die infarziertes Myokard als Anzahl der Standardabweichungen über der mittleren Signalintensität in gesundem Myokard definiert, zeigte

sich in dieser Studie eine gute Übereinstimmung der Infarktgröße in MR und SPECT für niedrigere Cutoff-Werte zwischen 3 und 4 SD. Andererseits fand sich eine Zunahme des Vorhersagewerts mit zunehmenden Cutoff Werten und der beste prädiktive Wert lag bei 6 SD, einem Grenzwert der üblicherweise zur Definition des Infarktkerns herangezogen wird (45, 89). Eine Erklärung für den zunehmenden prädiktiven Wert unter Verwendung eines höheren Cutoffs bietet die Annahme, dass mittel-intenses, im Niedrigkontrastbereich liegendes Enhancement ein vorübergehendes interstitielles Ödem widerspiegeln könnte (39, 71). Auch wenn im Tierexperiment die Quantifizierung der Infarktnarbe in der kontrastverstärkte MRT hervorragend mit histologischen Anfärbemustern, sowohl früh als auch spät nach dem Infarkt, übereinstimmt (44), scheint die Infarktnarbenquantifizierung im klinisch akuten Infarkt komplizierter zu sein. Engblom und Kollegen (25) zeigten, dass während der ersten Woche nach Myokardinfarkt zunächst hyperintenses Myokard in nicht hyperintenses Myokard übergeht, bei konstantem Gesamtgewicht des Myokards und schlossen daraus, dass Late Enhancement nicht ausschließlich durch eine irreversible Nekrose verursacht wird. Das mittel-intense, im Niedrigkontrastbereich liegende Enhancement könnte, wie von Inoue und Kollegen vermutet, das interstitielle Ödem widerspiegeln (39, 71) oder eine Region heterogenen Myokards, bestehend aus sowohl vitalen als auch nekrotischen Myozyten darstellen, die sich mit der Zeit wieder

DISKUSSION

erholen können (3). Untersuchungen im akuten Infarkt haben gezeigt, dass die kontrastverstärkte MRT zu einer Überschätzung der tatsächlichen Infarktgröße neigt (41, 69, 72). Die Kontrastmittelanreicherung nimmt in den ersten beiden Tagen nach dem Infarkt ab, weil vermutlich in der Akutphase des Infarkts neben irreversibel geschädigtem Myokard auch reversibel (62) geschädigtes Myokard Kontrastmittel anreichert (71, 75, 89). Die bessere Korrelation der im MR gemessenen Infarktgröße mit der SPECT für niedrigere Cutoffwerte könnte bedeuten, dass auch die Tc99m-sestamibi SPECT zu einer Überschätzung der Infarktgröße im akuten Infarkt neigt und der gemessene Perfusionsdefekt sowohl durch irreversibel als auch durch reversibel geschädigtes, sogenanntes ‚stunned myocardium‘ zustande kommt (13, 58). In Korrelation mit früheren Studien zur Infarktdiagnostik, die zeigen konnten, dass ^{99m}Tc -SPECT im Vergleich mit anderen Methoden, wie der Late Gadolinium Enhancement MRT, ^{201}Tl -SPECT oder ^{18}F -FDG SPECT, zu einer Überschätzung der Infarktgröße neigt, können die vorliegenden Studiendaten diese Ergebnisse bestätigen (18, 19, 52).

Die Mikrovaskuläre Obstruktion jedoch ist ein Hinweis auf ein schwerwiegendes, irreversibles “post-Reperfusion Trauma”, das nicht nur die Myozyten sondern auch das Endothel der mikrovaskulären Endstrombahn betrifft und auf diesem Wege den Blutfluss zum infarzierten aber teils zunächst auch nur reversibel geschädigten Gewebe unterbindet (7,

DISKUSSION

47, 66, 69). In einer kürzlich veröffentlichten MRT-Studie bei Patienten nach akutem NSTEMI, die über einen Zeitraum von einem Jahr nachverfolgt wurden, konnten Cochet et al., das mit einer MVO assoziierte, signifikant höhere Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse belegen (16). Der besonders gute Vorhersagewert dieses Parameters reiht sich in frühere Studien ein, die einen Zusammenhang mit linksventrikulärem Remodeling beschrieben haben (5, 24, 36, 60, 77, 85, 88) und lässt vermuten, dass die MVO irreversible Myokardschäden am besten kennzeichnet.

Limitation dieser Studie ist die relativ geringe Zahl an Ereignissen, welche verhinderte, dass eine vollständige Korrektur für das pre-Test Risiko durchgeführt wurde. Zudem erstreckte sich die Rekrutierung von Studienpatienten aufgrund des komplexen Studienprotokolls über einen relativ langen Zeitraum.

5. Zusammenfassung

Die Charakterisierung des akuten ST-Hebungsinfarkts durch die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie liefert signifikante, inkrementelle, prognostische Information über die klinische Risikoevaluation hinaus. Die Größe der mikrovaskulären Obstruktion, hat unter den MRT Parametern den besten prognostischen Wert und ist ein inkrementeller Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen. Daher könnte die MVO zur weiteren Risikoevaluation bei Patienten nach akutem ST-Hebungsinfarkt herangezogen werden. Die Ergebnisse dieser Studie könnten im klinischen Alltag relevant werden, wenn es darum geht Patienten herauszufiltern, die von einer strikten medikamentösen Therapie, zur Vorbeugung eines linksventrikulären Remodellings und zur Unterstützung der Reparaturvorgänge im infarzierten Myokard, profitieren würden. Der prädiktive Wert der MVO in der kontrastverstärkten MRT ist mit der in der Tc99m-sestamibi SPECT bestimmten Infarktgröße vergleichbar und könnte diese Modalität in der Risikoevaluation bei Patienten nach Reperfusion im akutem Myokardinfarkt ersetzen.

Literaturverzeichnis

1. Amado L.C., Gerber B.L., Gupta S.N., Rettmann D.W., Szarf G., Schock R., Nasir K., Kraitchman D.L. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2383-9.
2. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M., Hochman J.S., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lamas G.A., Mullany C.J., Ornato J.P., Pearle D.L., Sloan M.A., Smith S.C.Jr., Alpert J.S., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Gibbons R.J., Gregoratos G., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Jacobs A.K. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):e82-292.
3. Appelbaum E., Abraham J.M., Pride Y.B., Harrigan C.J., Peters D.C., Biller L.H., Manning W.J., Gibson C.M. Association of Thrombolysis in Myocardial Infarction Myocardial Perfusion Grade with cardiovascular magnetic resonance measures of infarct architecture after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2009 Jul;158(1):84-91.
4. Armstrong P.W., Fu Y., Chang W.C., Topol E.J., Granger C.B., Betriu A., Van de Werf F., Lee K.L., Califf R.M. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1860-8.
5. Baks T., van Geuns R.J., Biagini E., Wielopolski P., Mollet N.R., Cademartiri F., van der Giessen W.J., Krestin G.P., Serruys P.W., Duncker D.J., de Feyter P.J. Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):40-4.
6. Beanlands R.S., Dawood F., Wen W.H., McLaughlin P.R., Butany J., D'Amati G., Liu P.P. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation.* 1990 Nov;82(5):1802-14.
7. Bekkers S.C., Yazdani S.K., Virmani R., Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Apr 20;55(16):1649-60.

8. Beller G.A., Heede R.C. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011 Aug;4(4):416-24.
9. Bello D., Fieno D.S., Kim R.J., Pereles F.S., Passman R., Song G., Kadish A.H., Goldberger J.J. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5;45(7):1104-8.
10. Bondarenko O., Beek A.M., Hofman M.B., Kuhl H.P., Twisk J.W., van Dockum W.G., Visser C.A., van Rossum A.C. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(2):481-5.
11. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation.* 1989 Feb;79(2):441-4.
12. Burns R.J., Gibbons R.J., Yi Q., Roberts R.S., Miller T.D., Schaer G.L., Anderson J.L., Yusuf S. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 2;39(1):30-6.
13. Caner B., Beller G.A. Are technetium-99m-labeled myocardial perfusion agents adequate for detection of myocardial viability? *Clin Cardiol.* 1998 Apr;21(4):235-42.
14. Chase M., Robey J.L., Zogby K.E., Sease K.L., Shofer F.S., Hollander J.E. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med.* 2006 Sep;48(3):252-9.
15. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979 Dec;28(12):1039-57.
16. Cochet A., Lalande A., Lorgis L., Zeller M., Beer J.C., Walker P.M., Touzery C., Wolf J.E., Cottin Y., Brunotte F. Prognostic value of microvascular damage determined by cardiac magnetic resonance in non ST-segment elevation myocardial infarction: comparison between first-pass and late gadolinium-enhanced images. *Invest Radiol.* 2010 Nov;45(11):725-32.
17. Cochet A.A., Lorgis L., Lalande A., Zeller M., Beer J.C., Walker P.M., Touzery C., Wolf J.E., Brunotte F., Cottin Y. Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac

magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. *Eur Radiol.* 2009 Sep;19(9):2117-26.

18. Crean A., Khan S.N., Davies L.C., Coulden R., Dutka D.P. Assessment of Myocardial Scar; Comparison Between F-FDG PET, CMR and Tc-Sestamibi. *Clin Med Cardiol.* 2009;3:69-76.

19. Cuocolo A., Pace L., Ricciardelli B., Chiariello M., Trimarco B., Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med.* 1992 Apr;33(4):505-11.

20. de Waha S., Desch S., Eitel I., Fuernau G., Zachrau J., Leuschner A., Gutberlet M., Schuler G., Thiele H. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J.* 2010 Nov;31(21):2660-8.

21. Dixon J.A., Spinale F.G. Pathophysiology of myocardial injury and remodeling: implications for molecular imaging. *J Nucl Med.* 2010 May 1;51 Suppl 1:102S-6S.

22. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., Goodman S.G., Granger C.B., Steg P.G., Gore J.M., Budaj A., Avezum A., Flather M.D., Fox K.A. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004 Jun 9;291(22):2727-33.

23. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986 Feb 22;1(8478):397-402.

24. Eitel I., Desch S., Fuernau G., Hildebrand L., Gutberlet M., Schuler G., Thiele H. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 1;55(22):2470-9.

25. Engblom H., Hedstrom E., Heiberg E., Wagner G.S., Pahlm O., Arheden H. Rapid initial reduction of hyperenhanced myocardium after reperfused first myocardial infarction suggests recovery of the peri-infarction zone: one-year follow-up by MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009 Jan;2(1):47-55.

26. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M., Steg P.G., Anderson F.A. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart.* 2010 Jul;96(14):1095-101.

27. Gersh B.J., Anderson J.L. Thrombolysis and myocardial salvage. Results of clinical trials and the animal paradigm--paradoxical or predictable? *Circulation*. 1993 Jul;88(1):296-306.
28. Gibbons R.J., Miller T.D., Christian T.F. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Jan 4-11;101(1):101-8.
29. Gibbons R.J., Valeti U.S., Araoz P.A., Jaffe A.S. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1533-42.
30. Gibbons R.J., Verani M.S., Behrenbeck T., Pellikka P.A., O'Connor M.K., Mahmarian J.J., Chesebro J.H., Wackers F.J. Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989 Nov;80(5):1277-86.
31. Granger C.B. Strategies of patient care in acute coronary syndromes: rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry. *Am J Cardiol*. 2000 Dec 28;86(12B):4M-9M.
32. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P., Van De Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345-53.
33. Harrell F. Design: Design Package.; [cited 17 Jan 2008]; Available from: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/s/Design>.
34. Hendel R.C., Corbett J.R., Cullom S.J., DePuey E.G., Garcia E.V., Bateman T.M. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2002 Jan-Feb;9(1):135-43.
35. Herold G. Herzinfarkt. In: "Innere Medizin", Herold, G. (Hrsg.), Köln, 2008, p. 228-38.
36. Hombach V., Grebe O., Merkle N., Waldenmaier S., Hoher M., Kochs M., Wohrle J., Kestler H.A. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005 Mar;26(6):549-57.
37. Ibrahim T., Bulow H.P., Hackl T., Hornke M., Nekolla S.G., Breuer M., Schomig A., Schwaiger M. Diagnostic value of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for

- detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 16;49(2):208-16.
38. Ibrahim T., Nekolla S.G., Hornke M., Bulow H.P., Dirschinger J., Schomig A., Schwaiger M. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 15;45(4):544-52.
39. Inoue S., Murakami Y., Ochiai K., Kitamura J., Ishibashi Y., Kawamitsu H., Sugimura K., Shimada T. The contributory role of interstitial water in Gd-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Feb;9(2):215-9.
40. Jain D. Technetium-99m labeled myocardial perfusion imaging agents. *Semin Nucl Med.* 1999 Jul;29(3):221-36.
41. Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Arai M., Kondo T., Croisille P., Lima J.A., Mohan V., Becker L.C., Zerhouni E.A. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation.* 1995 Oct 1;92(7):1902-10.
42. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Schricke U., Neverve J., Pache J., Martinoff S., Neumann F. J., Nekolla S., Blasini R., Seyfarth M., Schwaiger M., Schomig A. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Mar 16;359(9310):920-5.
43. Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A., Judd R.M. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996 Dec 15;94(12):3318-26.
44. Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B., Harris K., Chen E.L., Simonetti O., Bundy J., Finn J.P., Klocke F.J., Judd R.M. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19):1992-2002.
45. Kim R.J., Wu E., Rafael A., Chen E.L., Parker M.A., Simonetti O., Klocke F.J., Bonow R.O., Judd R.M. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
46. Klein C., Nekolla S.G., Bengel F.M., Momose M., Sammer A., Haas F., Schnackenburg B., Delius W., Mudra H., Wolfram D., Schwaiger M. Assessment

- of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):162-7.
47. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974 Dec;54(6):1496-508.
48. Kontos M.C., Kurdziel K., McQueen R., Arrowood J.A., Jesse R.L., Ornato J.P., Paulsen W.H., Tatum J.L., Nixon J.V. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am Heart J*. 2002 Apr;143(4):659-67.
49. Lima J.A., Judd R.M., Bazille A., Schulman S.P., Atalar E., Zerhouni E.A. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1117-25.
50. Löwel H., Meisinger C. [Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany]. *Med Klin (Munich)*. 2006 Oct 15;101(10):804-11.
51. Lund G.K., Stork A., Saeed M., Bansmann M.P., Gerken J.H., Muller V., Mester J., Higgins C.B., Adam G., Meinertz T. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):49-57.
52. Marzullo P., Sambuceti G., Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1992 Nov;33(11):1925-30.
53. Masci P.G., Ganame J., Strata E., Desmet W., Aquaro G.D., Dymarkowski S., Valenti V., Janssens S., Lombardi M., Van de Werf F., L'Abbate A., Bogaert J. Myocardial salvage by CMR correlates with LV remodeling and early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):45-51.
54. Medrano R., Lowry R.W., Young J.B., Weilbaecher D.G., Michael L.H., Afridi I., He Z.X., Mahmarian J.J., Verani M.S. Assessment of myocardial viability with 99mTc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. A scintigraphic/pathological study. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):1010-7.
55. Miller T.D., Christian T.F., Hopfenspirger M.R., Hodge D.O., Gersh B.J., Gibbons R.J. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):334-41.

56. Miller T.D., Hodge D.O., Sutton J.M., Grines C.L., O'Keefe J.H., DeWood M.A., Okada R.D., Fletcher W.O., Jr., Gibbons R.J. Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 15;81(12):1491-3.
57. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S.A., de Lemos J.A., Giugliano R.P., McCabe C.H., Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000 Oct 24;102(17):2031-7.
58. Mylonas I., Beanlands R.S. Radionuclide Imaging of Viable Myocardium: Is it Underutilized? *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2011 Jun;4(3):251-61.
59. Nekolla S.G., Miethaner C., Nguyen N., Ziegler S.I., Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and extent assessment in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998 Sep;25(9):1313-21.
60. Nijveldt R., Beek A.M., Hirsch A., Stoel M.G., Hofman M.B., Umans V.A., Algra P.R., Twisk J.W., van Rossum A.C. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 15;52(3):181-9.
61. O'Connor M.K., Gibbons R.J., Juni J.E., O'Keefe J., Jr., Ali A. Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a cardiac phantom. *J Nucl Med.* 1995 Jun;36(6):1130-6.
62. Paganelli F., Barnay P., Imbert-Joscht I., Gelisse R., Saadjian A., Mundler O., Levy S. Influence of residual myocardial ischaemia on induced ventricular arrhythmias following a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2001 Oct;22(20):1931-7.
63. Pereira R.S., Wisenberg G., Prato F.S., Yvorchuk K. Clinical assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA. *MAGMA.* 2000 Dec;11(3):104-13.
64. Peshock R.M., Malloy C.R., Buja L.M., Nunnally R.L., Parkey R.W., Willerson J.T. Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction: gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion. *Circulation.* 1986 Dec;74(6):1434-40.
65. R-Development-Core-Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing.; [cited 17 Jan 2008]; Available from: <http://www.R-project.org>.

66. Reffelmann T., Kloner R.A. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002 Feb;87(2):162-8.
67. Rehr R.B., Peshock R.M., Malloy C.R., Keller A.M., Parkey R.W., Buja L.M., Nunnally R.L., Willerson J.T. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol*. 1986 Apr 1;57(10):864-8.
68. Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977 Nov;56(5):786-94.
69. Rochitte C.E., Lima J.A., Bluemke D.A., Reeder S.B., McVeigh E.R., Furuta T., Becker L.C., Melin J.A. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):1006-14.
70. Rouleau J.L., Talajic M., Sussex B., Potvin L., Warnica W., Davies R.F., Gardner M., Stewart D., Plante S., Dupuis R., Lauzon C., Ferguson J., Mikes E., Balnozan V., Savard P. Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1119-27.
71. Saeed M., Lund G., Wendland M.F., Bremerich J., Weinmann H., Higgins C.B. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation*. 2001 Feb 13;103(6):871-6.
72. Schaefer S., Malloy C.R., Katz J., Parkey R.W., Buja L.M., Willerson J.T., Peshock R.M. Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: identification of the myocardial bed at risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Oct;12(4):1064-72.
73. Schmidt A., Azevedo C.F., Cheng A., Gupta S.N., Bluemke D.A., Foo T.K., Gerstenblith G., Weiss R.G., Marban E., Tomaselli G.F., Lima J.A., Wu K.C. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):2006-14.
74. Schomig A., Kastrati A., Dirschinger J., Mehilli J., Schricke U., Pache J., Martinoff S., Neumann F.J., Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Aug 10;343(6):385-91.

75. Stork A., Lund G.K., Muellerleile K., Bansmann P.M., Nolte-Ernsting C., Kemper J., Begemann P.G., Adam G. Characterization of the peri-infarction zone using T2-weighted MRI and delayed-enhancement MRI in patients with acute myocardial infarction. *Eur Radiol.* 2006 Oct;16(10):2350-7.
76. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993 Jun 16;269(23):3015-23.
77. Taylor A.J., Al-Saadi N., Abdel-Aty H., Schulz-Menger J., Messroghli D.R., Friedrich M.G. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2004 May 4;109(17):2080-5.
78. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985 Apr 4;312(14):932-6.
79. Thiele H., Kappil M.J., Conradi S., Niebauer J., Hambrecht R., Schuler G. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1641-5.
80. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
81. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Apple F.S., Galvani M., Katus H.A., Newby L.K., Ravkilde J., Chaitman B., Clemmensen P.M., Dellborg M., Hod H., Porela P., Underwood R., Bax J.J., Beller G.A., Bonow R., Van der Wall E.E., Bassand J.P., Wijns W., Ferguson T.B., Steg P.G., Uretsky B.F., Williams D.O., Armstrong P.W., Antman E.M., Fox K.A., Hamm C.W., Ohman E.M., Simoons M.L., Poole-Wilson P.A., Gurfinkel E.P., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Mendis S., Zhu J.R., Wallentin L.C., Fernandez-Aviles F., Fox K.M., Parkhomenko A.N., Priori S.G., Tendera M., Voipio-Pulkki L.M., Vahanian A., Camm A.J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellemans I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Widimsky P., Zamorano J.L., Morais J., Brener S., Harrington R., Morrow D., Lim M., Martinez-Rios M.A., Steinhubl S., Levine G.N., Gibler W.B., Goff D., Tubaro M., Dudek D., Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
82. Todesursachen in Deutschland. Artikelnummer: 2120400097004, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt Deutschland, 2010. p. 1-50.
83. Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A., Elliott M.D., Regenfus M., Parker M., Klocke F.J., Bonow R.O., Kim R.J., Judd R.M. Contrast-enhanced MRI and

routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):374-9.

84. Weinmann H.J., Laniado M., Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1984;16(2):167-72.

85. Weir R.A., Murphy C.A., Petrie C.J., Martin T.N., Balmain S., Clements S., Steedman T., Wagner G.S., Dargie H.J., McMurray J.J. Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jul 1;3(4):360-7.

86. Whelton P.K. Epidemiology of hypertension. *Lancet*. 1994 Jul 9;344(8915):101-6.

87. Wong M., Staszewsky L., Latini R., Barlera S., Glazer R., Aknay N., Hester A., Anand I., Cohn J.N. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2022-7.

88. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P., Blumenthal R.S., Lima J.A. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998 Mar 3;97(8):765-72.

89. Yan A.T., Shayne A.J., Brown K.A., Gupta S.N., Chan C.W., Luu T.M., Di Carli M.F., Reynolds H.G., Stevenson W.G., Kwong R.Y. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):32-9.

90. Zohnhofer D., Ott I., Mehilli J., Schomig K., Michalk F., Ibrahim T., Meisetschlager G., von Wedel J., Bollwein H., Seyfarth M., Dirschinger J., Schmitt C., Schwaiger M., Kastrati A., Schomig A. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1003-10.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TIMI Risiko Score für STEMI.....	12
Abbildung 2: GRACE Risk Calculator.....	12
Abbildung 3: MRT und SPECT im akuten Myokardinfarkt.....	26
Abbildung 4: Risikofaktor MVO.....	35
Abbildung 5: Korrelationsanalyse zwischen SPECT und MRT.....	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven.....	39
Abbildung 7: Prognostischer Wert unterschiedlicher Risikomodelle.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika und konventionelle Risiko Scores.....	30
Tabelle 2: Infarkt Charakteristika.....	31
Tabelle 3: Ergebnisse der SPECT und MRT Untersuchung.....	34
Tabelle 4: Prädiktiver Wert für klinische und periprozedurale Risikofaktoren (univariate Analyse) bei STEMI.....	40
Tabelle 5: Univariate Analyse für die Vorhersage von MACE unkorrigiert und korrigiert durch den GRACE Score bei STEMI.....	41
Tabelle 6: Multivariable, schrittweise Cox Regressionsanalyse für das Auftreten von MACE bei STEMI.....	41

Danksagung

Besonderer Dank für die unschätzbare hilfreiche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit gilt meinem Doktorvater Dr. med. Martin Hadamitzky, der mir im gesamten Zeitraum der Arbeit jederzeit als wertvoller Ratgeber zur Seite stand. Darüber hinaus hat er mir das Handwerkszeug für erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten mit auf den Weg gegeben und war mir dadurch, neben einem erfahrenen Kollegen, ein motivierender Mentor.

Danken möchte ich vor allem auch meinen Eltern, die mich in besonderer Weise während des langen Ausbildungsweges unterstützt haben.

Und nicht zuletzt danke ich meinem lieben Philip, der mich motiviert hat, diese Arbeit überhaupt zu beginnen und der an meinen Ehrgeiz appelliert hat, wenn die Arbeit ach so zäh voran ging.