

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München des  
Freistaates Bayern

Deutsches Herzzentrum München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Einfluss des Zeitintervalls von Schmerzbeginn bis Therapiebeginn  
auf die Effektivität der Reperfusionstherapie  
bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

**Stefanie Alexandra Kolb**

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. A. Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. J. Dirschinger

Die Dissertation wurde am 12.01.2004 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2004 angenommen

Meiner Familie  
(insbesondere meiner Mutter und meinen Großeltern)  
in Liebe und Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	6
1.1 Der Myokardinfarkt	6
1.2 Reperfusionstherapien	8
1.2.1 Abciximab	8
1.2.2 Konservative Verfahren mit Aktivatoren der Fibrinolyse (Thrombolyse)	9
1.2.3 Perkutane transluminale coronare Angioplastie	9
1.2.4 Stent und Abciximab	10
1.3 Bildgebende Verfahren zur Größenbestimmung der späteren Infarktnarbe	11
1.3.1 PET	11
1.3.2 Stressechokardiographie	12
1.3.3 Magnetresonanztomographie	13
1.3.4 Myokardszintigraphie unter Verwendung von Tc-99m-Sestamibi	13
<b>2 Studienziele</b>	15
<b>3 Methodik</b>	16
3.1 Patienten	16
3.2 Studienprotokoll	17
3.3 Stentimplantation	18
3.4 Angiographische Evaluation	21
3.5 Technetium-99m Sestamibi Szintigraphie	21
3.5.1 Technetium-99m Sestamibi	23
3.5.2 Szintillationskamera und SPECT	25
3.5.2.1 Allgemein	25
3.5.2.2 Studienbezogen	28

3.5.3	Verwendete Software	29
3.6	Studiendefinition und Follow-up Protokoll	32
3.7	Statistische Analyse	33
<b>4</b>	<b>Resultate</b>	<b>34</b>
4.1	Basisdaten	34
4.2	Zeitraum bis zur Behandlung und Effektivität der Reperfusion	38
4.3	Mortalität	40
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>40</b>
5.1	Myokardiale Ischämiedauer	40
5.2	Kardiale Komplikationen nach Thrombolyse	41
5.3	Myocardial Salvage (Stent versus Thrombolyse)	41
5.4	Probleme der Fibrinolyse	43
5.5	Abciximab	43
5.6	Ischämische Verletzung durch Fibrinolyse	44
5.7	Reperfusionstherapien: Differente Ergebnisse	44
<b>6</b>	<b>Limitationen</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>47</b>
8.1	Literaturverzeichnis	47
8.2	Abbildungsverzeichnis	63
8.3	Tabellenverzeichnis	65
8.4	Danksagung	66
8.5	Lebenslauf	67

## Liste der verwendeten Abkürzungen

MIBI	Methoxy – Isobutyl – Isonitril
SPECT	Single . Photonen - Emissions – Computer – Tomographie
FDG	F-2-Fluoro-2-Deoxyglukose
PET	Positronenemissionstomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Tc99m	Technetium 99m
EKG	Elektrokardiogramm
Tl 201	Thallium 201
LEHR	Low Energy High Resolution
SEV	Sekundärelektronenvervielfacher
Gd-DTPA	Gadolinium-diethylenetriamin Pentaacetic Acid
MACE	Major adverse cardiac event

# 1. Einleitung

## *1.1. Der Myokardinfarkt*

1. Der Myokardinfarkt ist heutzutage eine der häufigsten Diagnosen, mit denen Patienten in Industrieländern in ein Krankenhaus eingewiesen werden. So treten z.B. in den USA ungefähr 1,5 Millionen (4) und in Deutschland 350000 (54) akute Infarkte pro Jahr auf. Etwa 30 Prozent davon überleben ihn nicht, wobei über die Hälfte der Patienten dabei schon auf dem Weg zur Klinik stirbt (4). Trotz der Senkung der Infarktsterblichkeit um 18% in der Klinik in den letzten Jahren, die hauptsächlich auf die Einführung und die Verbesserung von Intensivstationen zurückzuführen ist, versterben noch etwa 12 % an nicht beherrschbaren malignen Rhythmusstörungen und an der Ausbildung einer progredienten Herzinsuffizienz (54). Im weiteren Krankheitsverlauf ist vor allem das auf den Infarkt folgende Jahr mit einer Sterblichkeitsrate von 20 % kritisch. Besonders davon betroffen sind ältere Personen über 65 Jahre, von denen 35 % im ersten Jahr versterben (4).

Die Ursache eines Herzinfarkts liegt in über 90 % der Fälle in dem thrombotischen Verschuß einer durch Arteriosklerose verengten Koronararterie, welcher zu einem plötzlichen Absinken des koronaren Blutflusses führt (4). Höhergradige arterielle Koronarstenosen, die sich über einen längeren Zeitraum entwickeln, führen dabei aufgrund einer guten Kollateralausbildung meist nicht zu einem akuten Infarkt (4). Dieser entsteht in den meisten Fällen dagegen, wenn ein atherosklerotischer Plaque einreißt, zerplatzt oder eitert und die lokalen oder systemischen Bedingungen die Thrombogenese fördern, so dass sich ein Wandthrombus am Ort des Einrisses bildet und zu einem Verschuß des Gefäßes führt (4). Seltener Ursachen sind eine ödematöse Schwellung des arteriosklerotisch veränderten Gefäßwandabschnittes, eine Einblutung zwischen Media und Intima oder eine rasche Progression der arteriosklerotischen Plaque zum Kompletverschluss (54).

Der Koronargefäßverschluss führt zu einer Mangelversorgung der betroffenen Teile des Herzens mit Sauerstoff, die sich schon je nach Temperatur des Myokards nach 20 bis 30 Minuten in der Ausbildung von Nekrosen äußert (54). Diese bilden sich zuerst in den subendokardialen Schichten aus, da hier der Sauerstoffbedarf am größten ist und die

Koronarreserve am frühesten erschöpft ist (54) Vom Subendokard ausgehend breitet die Nekrose sich in transmuraler Richtung zum Subepikard aus, welches aufgrund konnatal angelegter epikardialer Kollateralverbindungen eine bessere Ischämietoleranz hat (54). Der Vorgang der Ischämie - und Nekroseausbreitung läßt sich mit einer Welle vergleichen und wird deswegen auch als Wavefrontphänomen bezeichnet (75).

Für die Größe der späteren Myokardnarbe sind, wie Tierexperimente beweisen, besonders vier Faktoren entscheidend: die Größe des initialen Perfusionsdefektes, der Schweregrad der Blutflußminderung innerhalb des Defektes, die Ischämiedauer sowie der metabolische Bedarf der Myokardzellen (76). Die Infarktgröße wird dabei von der Lokalisation des Koronararterienverschlusses sowie von der individuellen Kollateralausbildung bestimmt. Liegt der Gefäßverschluß weiter proximal so ist wesentlich mehr Myokard betroffen als bei einem distalen Verschluß (54). Dabei spielt auch die Ischämiedauer eine entscheidende Rolle. Eine rechtzeitige spontane oder therapeutische Wiedereröffnung mit nachfolgender Reperfusion des ischämischen Myokardgewebes kann zu einer deutlichen Infarktgrößenreduktion führen und die Überlebenschancen des Patienten verbessern (54).

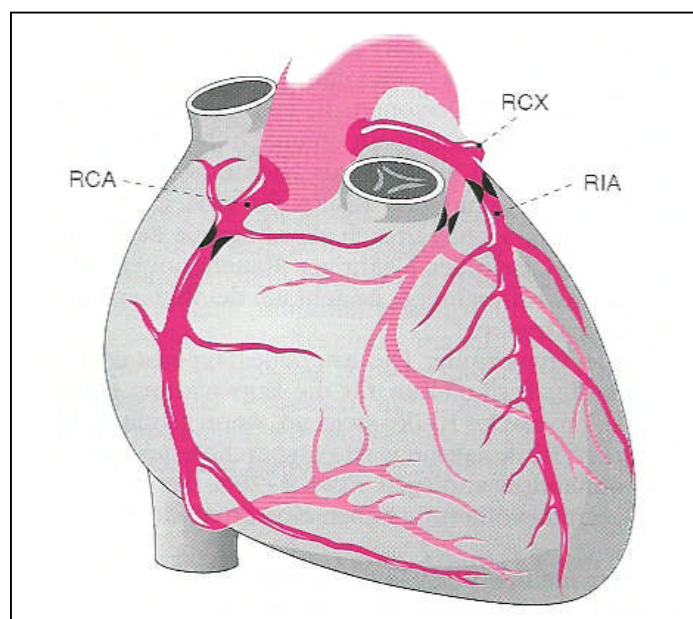


Abb 1: Schematische Darstellung der Koronaranatomie. Der Ramus interventricularis anterior (RIVA), der Ramus circumflexus (RCX) und die rechte Kranzarterie (RCA) sind in ihrem proximalen Abschnitt zu 90 % stenosiert. Somit liegt eine koronare 3 – Gefäß Erkrankung vor.

## **1.2 Reperfusionstherapien**

Der Erfolg einer Reperfusionstherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt hängt von der Fähigkeit ab, eine komplette und rechtzeitige Wiederherstellung des antegraden Blutflusses in der vom Infarkt betroffenen Arterie zu erreichen (9). Dazu gibt es verschiedene pharmakologische und mechanische Reperfusionsmöglichkeiten, die sich in ihrer Effektivität unterscheiden können. Diese Strategien können, in unterschiedlichem Ausmaß, in ihrer Fähigkeit die Perfusion im myokardialen Gewebe ganz wiederherzustellen, begrenzt sein. Gründe hierfür wären ein Versagen bei der Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses oder eine auf die Reperfusion folgende mikrovaskuläre Dysfunktion. Sowohl durch Fibrinolyse als auch durch PTCA oder Einbringen eines Stents können Plättchenaktivierung und Entzündungsmechanismen herbeigeführt werden, welche zu einer mikrovaskulären Dysfunktion führen können (27, 28, 63, 73).

### **1.2.1 Abciximab**

Die Entwicklung und die klinische Verwendung von Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren, starke gegen die Plättchenaktivierung gerichtete Wirkstoffe, boten neue Aussichten für die Verbesserung des Outcomes. Eines dieser Mittel, Abciximab, verbesserte z.B. den Blutfluß im Infarktgebiet und den klinischen Outcome, wenn es in Kombination mit perkutanen Interventionen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt verwendet wurde (59, 66). Der positive Effekt von Abciximab auf den mikrovaskulären Fluß kann sowohl durch den von dem Haupteffekt als Inhibitor des Glycoproteins IIa/ IIIb abhängigen als auch den davon unabhängigen Mechanismen erklärt werden (20). Diese neuen Ergebnisse haben das Interesse für das mikrovaskuläre Gebiet stromabwärts der Okklusionsstelle in der vom Infarkt betroffenen Arterie (78) verstärkt.



### **1.2.2 Konservative Verfahren mit Aktivatoren der Fibrinolyse (Thrombolyse)**

Die intravenöse thrombolytische Therapie ist der Standard für die Versorgung von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt. Sie ist vielen Kliniken verfügbar, reduziert die Mortalität und wurde im letzten Jahrzehnt für mehr als eine Millionen Patienten verwendet (35, 36, 37, 45). Es stehen verschiedene thrombolytische Substanzen zur Verfügung, die sich jeweils in Antigenität, Molekulargewicht, Wirkmechanismus und Plasmahalbwertszeit unterscheiden: Streptokinase, APSAC (Anistreplase), Urokinase, tPA (tissue-type plasminogen activator, Alteplase und Duteplase), sowie gentechnologisch veränderte tPA - Präparate mit längerer Halbwertszeit (Reteplase und Lanoteplase) (40). Die Kombination von Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren und Thrombolyse verbesserten auch die Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Verwendung der Thrombolyse. Zwei klinische Studien zeigten, dass wenn Abciximab zur Fibrinolyse mit Alteplase (3) oder Reteplase (90) hinzugefügt wurden, es die Chance verbesserte, eine komplette Wiederherstellung des Blutflusses zu erreichen. Des weiteren zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie zu diesem Thema, dass die Kombination von Fibrinolyse mit einem Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor zu einer mäßigen, nicht signifikanten Reduktion in der Mortalität und zur einer signifikanten Reduktion in der Anzahl an Reinfarkten führte im Vergleich zur alleinigen Fibrinolyse.

### **1.2.3 Perkutane transluminale coronare Angioplastie**

Die oben genannten Verfahren wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Studien (31, 33, 38, 69, 99, 100) mit einem anderen Therapieverfahren bei AMI, der Perkutanen Transluminalen Coronaren Angioplastie, PTCA, verglichen. Zijlstra et al zeigte 1999 (100), dass die PTCA im Vergleich zur Streptokinase die Fünfjahresüberlebensrate verbessert und andere Arbeitsgruppen stellten im Vergleich zur Standard t-PA eine Reduktion der Mortalität und Reinfarkte im Krankenhaus (33) und nach zwei Jahren (69) fest. Obwohl die verbesserte linksventrikuläre Funktion, die geringere Reinfarktrate, sowie die Reduktion gastrointestinaler und zerebraler Blutungen (54) für diese Therapie sprechen, ist die Reoklusionsrate mit 10 % bis 15 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten (11, 61) relativ hoch. Die GUSTO - Iib –Studie (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) berichtete, dass sich im

Vergleich von PTCA mit akzelerierter t-PA eine Verringerung von Todesfällen, Reinfarkten oder Schlaganfällen nach 30 Tagen aber nicht nach sechs Monaten ergab (38). Dieses Resultat wurde auf die relativ hohe Reoklusionsrate bei PTCA zurückgeführt (38). Als limitierender Faktor, der den Langzeitnutzen der Ballonangioplastie erheblich einschränkt, ergibt sich somit die Restenose des behandelnden Abschnitts, der in diversen Studien teilweise sogar mit 30% - 50 % angegeben wurde (34, 42, 43, 68). Dabei können Faktoren, wie der elastische Rückprall der dilatierten Arterie, die Plättchen vermittelte Thrombusformation, die Proliferation glatter Muskelzellen oder die Remodellierung des Gefäßes an der Verursachung beteiligt sein (95).

#### **1.2.4 Stent und Abciximab**

Durch die Implantation einer koronaren Gefäßstütze (Stent) läßt sich in den meisten Fällen das Gefäßlumen wiederherstellen und auf Dauer offen halten (54). Schon 1994 stellten Fischmann et al. eine Reduktion an Restenosen durch die Verwendung eines Stents im Vergleich zur PTCA fest (23). Seitdem nimmt die Verwendung eines Stents bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen immer größeren Platz ein (49, 65, 82). Der Nutzen des Stents wird jedoch durch verschiedene Probleme, wie vaskuläre Komplikationen, die aufgrund der intensiven Antikoagulation in den ersten Wochen auftreten, sowie durch den thrombotischen Verschluß des Stents, gemindert (79, 91). 1996 beobachtete Neumann et al. (64), dass die Menge der Expression an induziertem Fibrinogenrezeptor auf der Plättchenoberfläche im Gegensatz zur Kontrolle der Antikoagulation ein bedeutender Prediktor für eine Thrombose des mit einem Stent behandelten Gefäßes ist. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass eine effektive Inhibition der Blättchenfunktion die Okklusionsrate der Stents weiter senken könnte (81) und verschiedene Studien wurden zu dieser Fragestellung durchgeführt (10, 66). So verbesserte die Verwendung von Abciximab, welches den Plättchen IIb/IIIa Rezeptor blockiert, den Outcome bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (10, 66) und die Kombination von Stent und Abciximab verbessert sowohl den epikardialen Blutfluß (57) als auch die Mikrozirkulation (66). Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, daß eine kombinierte Therapie von Stent und Abciximab auch zu einem Anstieg der Menge des Myocardial Salvage beiträgt. Dazu führte Kastrati et al. im Frühjahr 2002 eine Studie mit 162 Patienten mit akutem

Myokardinfarkt durch, welche auf einen verbesserten Nutzen der Therapie mit Stent und Abciximab im Vergleich zur Therapie mit Alteplase und Abciximab (50) hinwies. Die Studie zeigte, dass die Verwendung eines Stents sowohl mit einem größeren Myocardial Salvage und einem größeren Salvage Index als auch mit einer reduzierten 6 - Monats-Mortalität verbunden war (50).

### ***1.3 Bildgebende Verfahren zur Größenbestimmung der späteren Infarktnarbe***

Für die Prognose des Patienten ist es von entscheidender Bedeutung ohne Therapieverzögerung Informationen über die Größe der späteren Infarktnarbe zu erhalten. Für die beiden wichtigsten Determinanten, die Größe des Perfusionsdefektes und der Schweregrad der Perfusionsminderung, bietet sich die Myokardszintigraphie mit der Verwendung von myokardialen Perfusionsmarkern an (84). Diese ist, wie im folgenden gezeigt, anderen nicht - invasiven bildgebenden Verfahren, wie z.B. der PET, der Stressechokardiographie oder der MRT, deutlich überlegen.

In den vergangenen Jahren wurden viele verschiedene nicht - invasive Verfahren zur Bestimmung von Perfusion und Vitalität von Herzgewebe entwickelt. Hier sind im speziellen bildgebende Untersuchungen zu nennen, die über den Zellmetabolismus, die Integrität der Zellmembran, die Funktion der Mitochondrien und die Reservekontraktilität unter  $\beta$ -adrenerger Stimulation eine Aussage über die Vitalität des Herzens zulassen.

#### **1.3.1 Positronenemissionstomographie**

Die Positronenemissionstomographie, im weiteren PET genannt, nutzt mit dem Marker F-2-fluoro-2-deoxyglukose (FDG) die Glukoseutilisation der Myozyten. Das physiologische Prinzip der FDG- Anwendung beruht darauf, dass Deoxyglukose (DG) wie auch Glukose in die Zelle gelangt, wo beide als erstes durch die Glukokinase phosphoryliert werden (60). Während die Glukose nun über die Glykolyse abgebaut wird, ist dieser weitere Stoffwechselweg für die Deoxyglukose blockiert, so dass die phosphorylierte DG über längere Zeit intrazellulär bleibt (60). Damit ist die Höhe der

Aufnahme von DG, welche über die Markierung mit Fluor messbar ist, ein Maß für den Glukosestoffwechsel der Zellen. Dieser ist nun gerade bei der Frage nach einer Minderversorgung des Herzens von Bedeutung. Während das Herz bei normalem Sauerstoffangebot den Verbrauch freier Fettsäuren bevorzugt, sinkt deren Verbrauch beim Auftreten einer Ischämie und im Gegenzug steigt der Anteil metabolisierter exogener Glucose (71). Diese Beobachtung spricht für die Verwendung von dem radioaktiven Marker FDG bei der PET-Untersuchung zur Bestimmung von vitalem Myokard. Da für die Herstellung des Markers jedoch ein Zyklotron notwendig ist und die kurze Halbwertszeit von 120 Minuten einen sehr kurzen Transportweg erfordert, bleibt diese Untersuchungsmethode einigen wenigen PET-Zentren vorbehalten, welche über die nötigen Voraussetzungen verfügen.

### **1.3.2 Stressechokardiographie**

Als weitere Untersuchungsmethode ist die Stressechokardiographie mit Dobutamin zu erwähnen. Es wurde herausgefunden, dass ischämisches aber vitales Myokard im Gegensatz zu irreversibel geschädigtem Gewebe auf eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation mit verstärkter Kontraktion reagiert. Es liegen verschiedene Studienprotokolle mit niedrigen Dosen vor, in denen vorwiegend 2.5 bis 10  $\mu\text{g/kg/min}$  Dobutamin in 3- bis 5- Minuten Abständen verabreicht wurden (56). Protokolle mit höheren Dosen bis zu 40  $\mu\text{g/kg/min}$  sind momentan noch in klinischer Untersuchung. Als Studienergebnis zeigte sich ein biphasischer Verlauf mit einer Kontraktilitätsverstärkung bei niedrigen Dosen und einer Kontraktilitätsminderung bei höheren Dosen, woraus sich prognostisch Aussagen über die Erholungsfähigkeit des Myokards nach Revaskularisation ergeben (1). Die Nachteile dieser Methode liegen jedoch darin, dass die Echogenität eines jeden Patienten unterschiedlich ist und dass das Ergebnis weitgehend von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

### **1.3.3 Magnetresonanztomographie**

Für die Magnetresonanztomographie gab es bisher nur wenige Studien (5,86), die sich unter Verwendung von Dobutamin mit dem Messen der Lebensfähigkeit des Myokards beschäftigten, so dass diese Methode noch nicht oft im klinischen Alltag zu finden war. Dabei hat sich die MRT als sehr genau bewiesen, was die Anatomie des Herzens und die ventrikuläre Funktion betrifft. Durch ihr hohes räumliches und zeitliches Auflösungsvermögen, seine Unabhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und dem anatomischen Bild des Patienten erlaubt es genauere Aussagen über die systolische und enddiastolische Wanddicke als die Echokardiographie und ist darüber hinaus auch noch besser reproduzierbar als diese (6). Desweiteren zeigte Klein et al. (52) 2002 unter der Verwendung des Kontrastmittels Gd-DTPA, dass eine Kontrastmittelmehranreicherung als Marker für eine myokardiale Narbe gut mit den Ergebnissen von PET- Untersuchungen übereinstimmt. Wegen der höheren räumlichen Auflösung schien Narbengewebe durch die KM - Mehranreicherung sogar besser identifiziert werden zu können als im PET (52). Die Technik einer Gd-DTPA Mehranreicherung im MRT wird zukünftig eine vielversprechende Methode sein, um nicht lebensfähiges Gewebe bei Patienten mit fortgeschrittener Koronararterienkrankheit zu entdecken. Aufgrund der Untersuchungsdauer und der Geräteanordnung ist eine geeignete Überwachung gefährdeter Patienten im akuten Myokardinfarkt jedoch nicht möglich.

### **1.3.4 Myokardszintigraphie unter Verwendung von Tc-99m-Sestamibi**

Die Arbeitsgruppe von Wackers et al führte bereits 1972 die ersten planaren Perfusionsszintigraphien bei akutem Myokardinfarkt unter Verwendung von Tl-201 durch (94). Früher wurde auch mit Kalium-Isotopen oder Kaliumanaloga, die sich ähnlich wie Kalium verhalten, experimentiert. Aufgrund der ungünstigen physikalischen Eigenschaften, wie ihrer zu langen oder zu kurzen Halbwertszeit oder ihrer hohen Gammaenergie und ihrer begrenzten Verfügbarkeit, hatte sich damals Tl-201-Chlorid für die Myokardszintigraphie durchgesetzt (80). Dieses Radiopharmazeutikum wird heutzutage jedoch weitgehend durch die Verwendung von Methoxy-isobutyl-isonitril (MIBI) ersetzt. Die Vorteile von Tc-99m-Sestamibi liegen dabei in einer niedrigeren

Strahlenexposition trotz höherer applizierbarer Aktivität und somit in einer besseren Impulsausbeute und Datenqualität, sowie in einer größeren Verfügbarkeit und langfristig niedrigeren Kosten (80). Des weiteren erlaubt die geringe Redistribution von Tc-99m-Sestamibi ein Zeitfenster von sechs bis acht Stunden bis zur eigentlichen Datenerfassung durch die SPECT. Dadurch werden die anfänglich ischämischen Myokardschäden so genau wie möglich quantifiziert und die therapeutischen Maßnahmen durch die nuklearmedizinische Diagnostik nicht verzögert. Die initialen Schweregrade der Perfusionsminderung können sogar noch nach einer Reperfusionstherapie szintigraphisch ermittelt werden (88), da Tc-99m nach der initialen Extraktion mit einer minimal verzögerten Redistribution relativ fixiert in den Myokardzellen bleibt. Als weiterer Tracer würde sich hier auch Tc-99m-Tetrofosmin anbieten. Diese Substanz scheint dem Tc-99m-Sestamibi in seinen Eigenschaften sehr ähnlich zu sein, jedoch in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts eine etwas geringere Sensitivität zu besitzen (39).

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patienten</b>	<b>Tracer</b>	<b>Sens</b>	<b>Spez</b>	<b>PPW</b>	<b>NPV</b>
VARETTO et al. (92)	1993	64	Sestamibi	100%	67%	43%	100%
HILTON et al. (41)	1994	102	Sestamibi	100%	79%	41%	100%
KONTOS et al. (55)	1997	532	Sestamibi	93%	71%	16%	99%
HELLER et al. (39)	1998	357	Tetrofosmin	90%	60%	12%	99%

Tabelle 1 (86): Aussagekraft der Perfusionszintigraphie bei Verdacht auf akuten Myokardinfarkt bei Patienten mit Thoraxschmerz ohne sichere EKG-Veränderung.

Abkürzungen: Sens: Sensitivität für akuten Myokardinfarkt, Spez: Spezifität für akuten Myokardinfarkt, PPW: positiv prädiktiver Wert für das Vorliegen eines Myokardinfarkt, NPV: negativ prädiktiver Wert für den Infarktausschluß, Sestamibi: TC-99m-Sestamibi, Tetrofosmin: TC-99m-Tetrofosmin

## 2. Studienziele

Eine Reperfusionstherapie, welche innerhalb von 6 bis 12 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt begonnen wird, führt zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität (22, 96). Mehrere Studien haben auf den klinisch bedeutsamen Unterschied in der Zeitabhängigkeit bezüglich der Effektivität verschiedener Reperfusionstherapien hingewiesen (12, 14, 89, 98, 101). Umfangreiche Studien haben gezeigt, dass die therapeutische Effektivität der Thrombolyse eng mit dem Zeitraum bis zur Behandlung korreliert (22, 67). In der Studie „Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for occluded Coronary Arteries“ (GUSTO-1), stieg die 30 – Tages Mortalität von 5,5 % bei Behandlungsbeginn <2 Stunden auf 9 % wenn die Behandlung erst nach 4 Stunden begonnen wurde (67). Die Untersucher der Studie „Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI, Phase 1) berichteten von einer Abnahme des TIMI Grad 3 Flusses von 45 % bei Applikation der Streptokinase innerhalb von 2 bis 4 Stunden auf 17 % wenn die Streptokinase > 6 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome gegeben wurde (14). Die Zeitabhängigkeit der Effektivität einer perkutanen koronaren Intervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist immer noch nicht hinreichend untersucht. Kürzlich wurde berichtet, dass bei Patienten, welche mit einer primären Angioplastie behandelt wurden, die Anzahl an kardialen Komplikationen (101) und das relative Risiko zu Sterben (13) weitgehend unabhängig ist von der Zunahme der Behandlungszeit oder des Zeitraums bis zur Vorstellung des Patienten.

Myocardial Salvage ist der wichtigste Mechanismus durch den Patienten mit akutem Myokardinfarkt von verschiedenen Reperfusionstherapien profitieren (9) und dieser kann verlässlich anhand der Technetium (Tc) – 99m Sestamibi Szintigraphie bestimmt werden (32). Myocardial Salvage kann einen sensitiven Index für die Bestimmung der Zeitabhängigkeit einer Reperfusionstherapie darstellen. Der Zweck dieser Studie war somit die Beziehung zwischen dem Zeitintervall bis zur Behandlung und dem Myocardial Salvage bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt darzustellen.

### **3. Methodik**

#### ***3.1 Patienten***

Zwischen Dezember 1997 und Februar 2001 wurden im Rahmen der Studie „Stent versus Thrombolyse bei verschlossenen Koronargefäßen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt“ (STOPAMI, Zweig 1 und 2) 302 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche innerhalb von 12 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome erschienen, für einen Stent oder eine Thrombolyse randomisiert (50, 83). Die Kriterien für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes waren Brustschmerzen für mindestens 20 Minuten und ST Streckenhebungen von mindestens 0,1 mV in zwei oder mehr Extremitätenableitungen bzw. mindestens 0,2 mV in zwei oder mehr abhängigen präkardialen Ableitungen im Oberflächenelektrocardiogramm. Patienten mit einem Schlaganfall während der letzten drei Monate, einer aktiven Blutung oder Blutungskrankheit, einem Trauma oder eines größeren chirurgischen Eingriffs in vorausgegangenen Monaten, dem Verdacht auf eine Aortendissektion, einer oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten, schwerer unkontrollierter Hypertension (>180 mmHg), welche nicht auf eine Therapie anspricht und die Patienten mit nicht komprimierbaren vaskulären Punktionsstellen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten gaben nach ausführlicher Information ihr schriftliches Einverständnis bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission anerkannt.

Gepaarte szintigraphische Untersuchungen (anfängliche und follow – up Myokardszintigraphie) konnten bei 264 Patienten der Studienpopulation (STOPAMI, Zweige 1 und 2) durchgeführt werden. Patienten mit gepaarten szintigraphischen Daten stellen die Patientenpopulation dieser Studie dar.



### 3.2 Studienprotokoll

Die Patienten wurden anhand eines Randomisierungsschemas, welches vor Studienbeginn erstellt worden war und in versiegelten Briefumschlägen aufbewahrt wurde, einem der möglichen Behandlungsstrategien – intravenöse Fibrinolyse (als Volldosistherapie oder bei erhöhter Blutungsgefahr als halbe Dosis plus Abciximab) oder koronarem Stent plus Abciximab - zugewiesen. Es wurden zwei Randomisierungsblöcke von gleicher Größe gesondert für die teilnehmenden Kliniken (Deutsches Herzzentrum München und 1. Medizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, München) verwendet. Die für die Behandlung zuständigen Ärzte waren über das Randomisierungsschema nicht informiert. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Injektion Technetium – 99m – Sestamibi (27 mCi entsprechend 1000 MBq), 500 mg Aspirin, und 60 U/kg Heparin (bis zu einem Maximum von 5000 U). Insgesamt wurden 152 Patienten dem Behandlungsregime von Stent plus Abciximab und 150 Patienten der Thrombolysetherapie mit Alteplase zugewiesen. Letztere wurde bei 69 Patienten als Volldosistherapie und bei 81 Patienten als Therapie mit halber Dosierung plus Abciximab verwendet.

Patienten in der Gruppe der intravenösen Fibrinolyse erhielten eine Bolusgabe von 15 mg Alteplase (Actilyse, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Deutschland). Darauf folgte eine 90 minütige Infusion, in welcher über 30 Minuten 0,75 mg/ kg Körpergewicht (Maximaldosis 50mg) und über die restlichen 60 Minuten 0,5 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis 35 mg) liefen. Des weiteren erhielten diese Patienten intravenös Heparin über einen Zeitraum von 48 Stunden mit einer Initialdosis von 1000 U/h. Die Dosis wurde dem Zielwert der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (zwischen 60 und 85 Sekunden) angepasst.

Abciximab (ReoPro, Lilly, Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) wurde als Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,125 µg/kg/min (bis zu einem Maximum von 10 µg/min) für 12 Stunden gegeben.

Die Patienten der Stentgruppe erhielten, wie vom Studienprotokoll auf Grund der bekannten Vorteile (85) gefordert, den Multi –Link Stent (Guidant, Santa Clara, CA, USA) implantiert. Während der Intervention bekamen diese Patienten eine zusätzliche

Dosis von 2500 Einheiten Heparin intraarteriell. Beide teilnehmenden Kliniken sind große Zentren für perkutane transluminale koronare Angioplastien, besonders auch in der Durchführung bei akutem Myokardinfarkt. Koronare Angiographien wurden vor und nach der Stentimplantation durchgeführt. Digitale Angiogramme wurden off-line im angiographischen Labor mit einem automatisierten edge-detection system (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, the Netherlands) analysiert.

Ferner erhielten alle Patienten 75 mg/d Clopidogrel für 4 Wochen (ohne Aufsättigungsdosis) und 100 mg Aspirin zwei mal täglich.

### **3.3 *Stentimplantation***

Der Zugang erfolgte in Seldinger - Technik: Die Einstichstelle in die A. femoralis liegt unterhalb des Leistenbandes und wird mit mehreren Depots Lokalanästhetikums betäubt. Mit der durch den Obturator verschlossenen Seldinger - Nadel wird in einem Winkel von 30° bis 45° die Arterie punktiert (51). Der Obturator wird entfernt und die Nadel zurückgezogen, bis Blut pulsierend austritt. Der Führungsdraht wird 20 bis 30 cm eingeführt, wobei keinerlei Widerstand bestehen darf. Über das Ende des Drahtes wird der Katheter eingeführt und nichtionische, wasserlösliche Kontrastmittel injiziert (51). Die Intervention besteht aus der Implantation einer koronaren Gefäßstütze, dem Stent, welcher als Metallgitter auf dem Ballonkatheter aufgebracht ist. Durch den hohen Ballondruck von 16 – 18 bar wird der Stent, der dem Gefäßlumen angepaßt ist, in die Gefäßwand eingedrückt. Das durch die Ballondilatation gesetzte Gefäßwandtrauma wird so durch die primäre Stentimplantation (vgl. Abb. 2, 3) mechanisch kontrolliert (54).

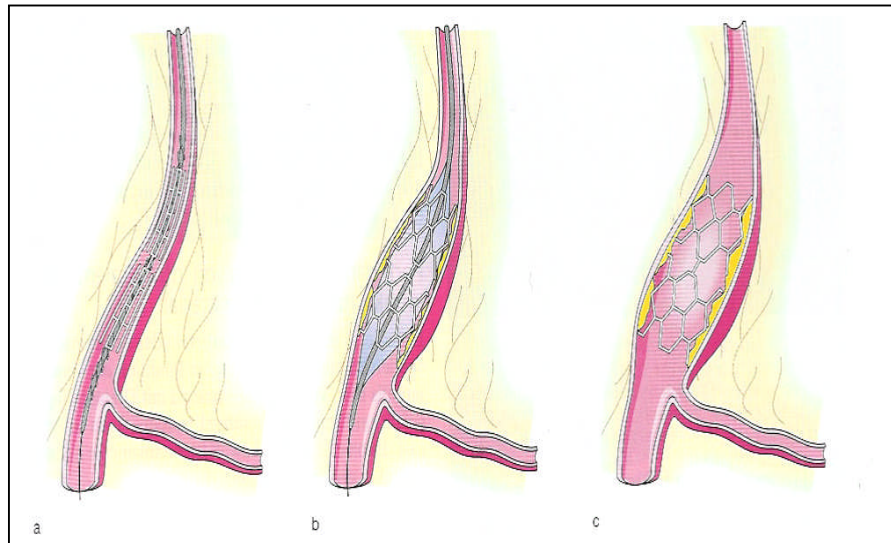
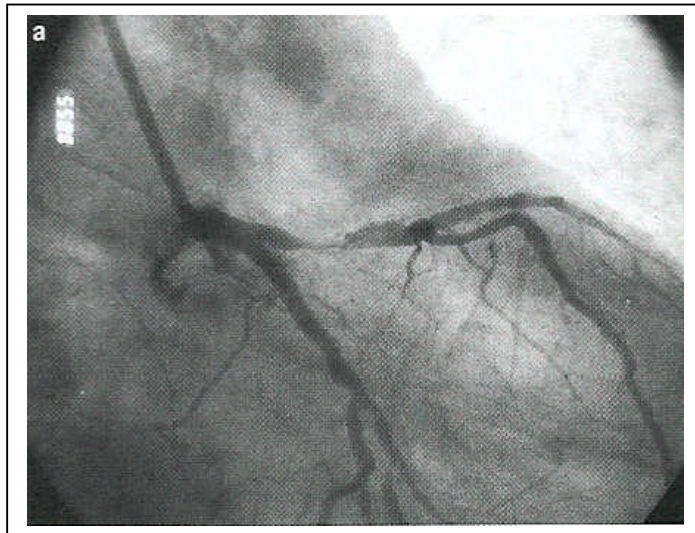


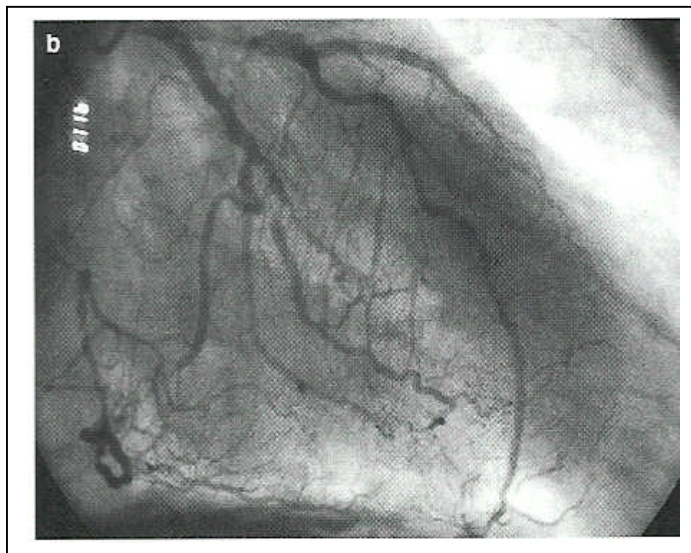
Abb.2: Schematische Darstellung einer koronaren Stentimplantation:

- a) Der auf einen Ballonkatheter aufgebrachte Stent wird an die vorgedehnte Engstelle im Herzkranzgefäßsystem gebracht
- b) Der Ballon wird mit hohem Druck entfaltet und der Stent so fest in die Gefäßwand eingedrückt. Durch die hohen Druckwerte wird eine optimale und vollständige Entfaltung des Stents gewährleistet, so daß die Gefahr einer Stentthrombose minimiert wird
- c) Nach Ablassen des Ballons und Entfernen des Ballonkatheters bleibt der voll entfaltete Stent stabil in der Gefäßwand verankert und hält das Gefäßlumen dauerhaft offen.

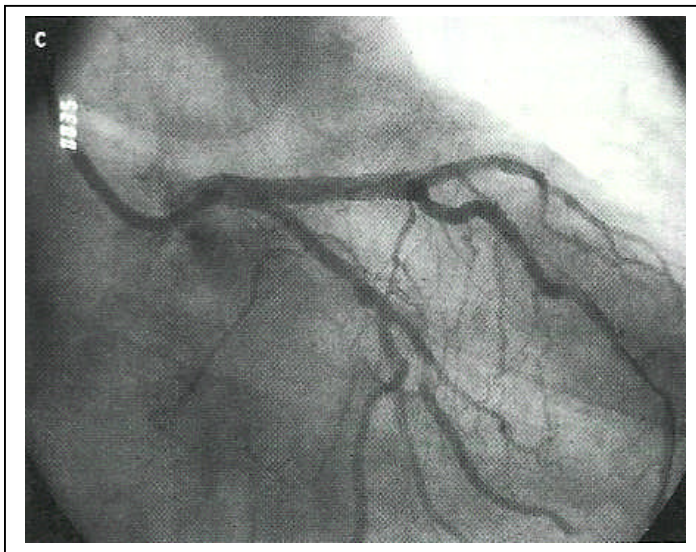
Abb.3: Repräsentatives angiographisches Beispiel einer koronaren Stentimplantation. Bei dem Patienten besteht eine koronare DreifäÙerkrankung mit Zustand nach ischämischen Pumpversagen. Wegen der Risikomorphologie der führenden, sehr proximalen RIVA – Stenose wird primär eine elektive Stentimplantation durchgeführt



3a) Proximal gelegene, filiforme, langstreckige Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) mit Thrombusanteilen.



3b) Gleiche Szene wie a) mit Darstellung der Gefäßperipherie. Der marginale Ast der arteria circumflexa ist subtotal stenosiert. Die rechte Kranzarterie füllt sich retrograd über Vorhofkollateralen.



3c) Ergebnis nach  
Implantation eines  
18 mm langen und  
3,5 mm o AVE Micro  
Stent im proximalen  
RIVA. Das Gefäß ist  
weitlumig offen.  
Kräftiger peripherer  
Kontrastmittelabstrom.

### **3.4 Angiographische Evaluation**

Bei den der Stentgruppe zugewiesenen Patienten, wurde der initiale und der postinterventionelle Fluß in der vom Infarkt betroffenen Arterie nach der „Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI) Klassifikation eingestuft. Die Intervention wurde als erfolgreich angesehen, wenn ein TIMI Fluß Grad 3 erreicht wurde. Die digitalen Angiogramme wurden off line mit einem automatischen „edge-detection system“ in einem angiographischen Labor bestimmt (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, the Netherlands).

### **3.5 Technetium-99m Sestambi Szintigraphie**

Die Patienten erhielten eine intravenöse Injektion von 27 mCi(1000 MBq) Technetium Tc-99 m Sestamibi vor dem Beginn der zugewiesenen Therapie. Die Single-Photon Emissions Computertomographie wurde innerhalb von 6 – 8 Stunden nach der Injektion der radioaktiven Substanz durchgeführt. Eine Kontrollszintigraphie (Follow-up) wurde innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach der Reperfusionstherapie durchgeführt. Auf die Kalkulationsmethode für die Bestimmung der Defektgröße wird später noch näher

eingegangen. Die folgenden vier Parameter wurden kalkuliert: der initiale Perfusionsdefekt und die endgültige Infarktgröße (bzw. die Perfusionsdefekte in der initialen und der follow-up Szintigraphie), welche beide als Prozentsatz des linken Ventrikels angegeben wurden, sowie der absolute Salvage (initialer Perfusionsdefekt minus endgültigem Perfusionsdefekt) und der Salvage Index, welcher das Verhältnis des initialen Defektes zur Größe des davon geretteten Anteils angibt (Initialer Perfusionsdefekt minus der endgültigen Infarktgröße geteilt durch den initialen Perfusionsdefekt).

Gepaarte szintigraphische Untersuchungen waren notwendig, um den Salvage Index, den primären Endpunkt der Studie, zu bestimmen. Bei 19 Patienten in der Stent Gruppe (12.5 %) und bei 19 Patienten in der Thrombolyse Gruppe (12,7%) konnten keine gepaarten szintigraphischen Untersuchungen durchgeführt werden. Dreizehn dieser 38 Patienten (8 Patienten aus der Thrombolyse Gruppe, 5 Patienten aus der Stent Gruppe) starben bevor die geplanten szintigraphischen Untersuchungen durchgeführt werden konnten (0-5 Tage nach der Randomisierung). Die verbleibenden 25 Patienten überlebten die 18 Monate Follow – Up Periode. Somit wurden 264 Patienten (87.4% oder 133 Patienten in der Stent Gruppe und 131 Patienten in der Thrombolyse Gruppe) mit kompletten gepaarten szintigraphischen Untersuchungen in diese Studie eingeschlossen. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Zeitraum bis zur Behandlung (ausgedrückt als Median, 25.; 75. Perzentile) zwischen den Patienten mit gepaarten szintigraphischen Daten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, und den Patienten ohne gepaarte szintigraphische Daten, welche aus der Studie ausgeschlossen wurden (210 Minuten, 140; 316 versus 185 Minuten, 127; 311, p=0.59).

### 3.5.1 Technetium-99m-Sestamibi

Bei einem akuten Myokardinfarkt ist die Tc-99m-Sestamibi-SPECT-Szintigraphie anderen bildgebenden Verfahren - die Vor- und Nachteile von PET, Stressechokardiographie und MRT wurden oben erläutert - hinsichtlich der Messgenauigkeit, der Reproduzierbarkeit, der Untersucherabhängigkeit sowie der zeitlichen Flexibilität überlegen (84). Die Größe des Perfusionsdefektes, die mit dieser Methode ermittelt wird, ist im Vergleich mit tierexperimentellen Untersuchungen und Autopsiebefunden weitgehend übereinstimmend (88, vgl. Abb. 4).

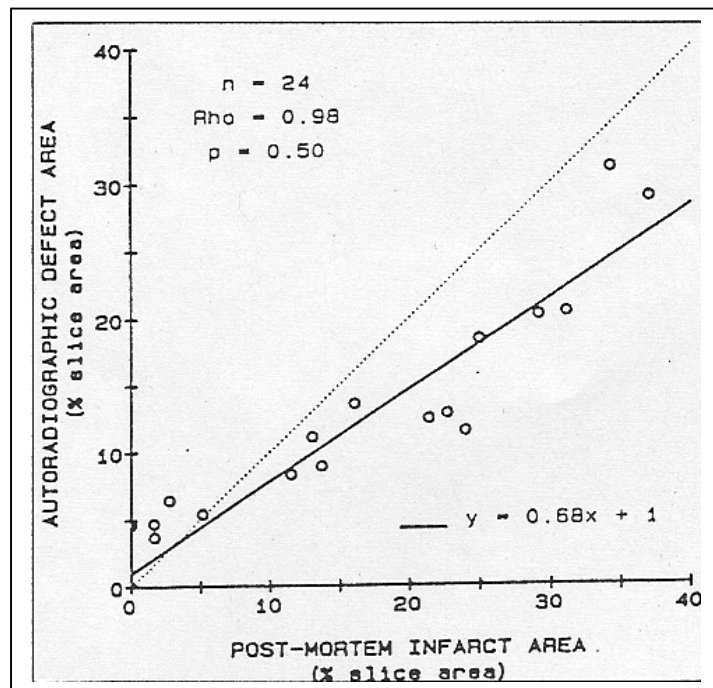


Abb. 4: Die Graphik zeigt eine enge Korrelation zwischen der durch Tc-99m-Sestamibi-Autoradiographie bestimmten Perfusionsdefektgröße und dem anatomischen Befund im Tierversuch.

Sinusas et al. (88) zeigte tierexperimentell in derselben Arbeit auch einen linearen Zusammenhang zwischen dem Tc-99m-Sestamibi-Uptake und dem Mikrosphärenfluß. Hierbei kam es nur zu einer geringen Überschätzung des Blutflusses durch die Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie bei deutlich erniedrigtem Blutfluss (88, vgl. Abb. 5).

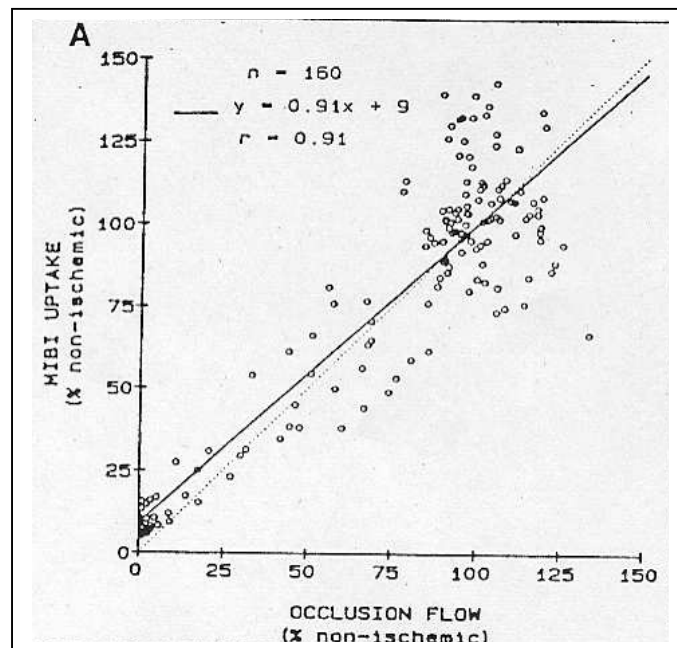


Abb. 5: Der Vergleich zwischen Tc-99m-Sestamibi-Uptake und Mikrosphärenfluß zeigt eine enge Korrelation zwischen Tc-99m-Sestamibi-Uptake und dem Goldstandard der Flußmessung bei Gefäßokklusion im Tiermodell. Beide Parameter sind auf den jeweiligen Wert vor Gefäßokklusion nominiert.

Verschiedene andere Studien haben den Vorteil der Tc-99m-Sestamibi Szintigraphie als bildgebendes Verfahren beschrieben (15, 16, 17, 29, 30, 50). Dabei spielte auch die Bestimmung des Myocardial Salvage eine entscheidende Rolle. Der Myocardial Salvage, der sich aus der Größendifferenz zwischen dem initialen Perfusionsdefekt und der verbleibenden Myokardnarbe ergibt, entspricht dem Anteil des linksventrikulären Myokards, welcher vom Zelluntergang bewahrt wurde. Eine erfolgreiche Reperfusion korreliert somit eng mit einer Zunahme des Myocardial Salvage und eignet sich sowohl in



klinischer als auch in wissenschaftlicher Hinsicht besonders zur Erfolgsbeurteilung einer Reperfusionstherapie (29, 31). Aus diesem Grund wurde das Kriterium des Myocardial Salvage auch in dieser Studie verwendet und anhand der Tc-99m-SPECT-Szintigraphie bestimmt.

### 3.5.2 Szintillationskamera und SPECT

#### 3.5.2.1 Allgemein

Für die Bildgebung der Untersuchungen mit Tc-99m-Sestamibi wurde die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) verwendet, ein Verfahren mit dem die Radionuklidverteilung im Körper in mehreren Schichten abgebildet wird. Eine SPECT-Kamera besteht aus einem Elektronenrechner mit seiner Peripherie und ein, zwei oder mehr Szintillationskameras, die um das Untersuchungsobjekt rotieren (vgl. Abb.6).

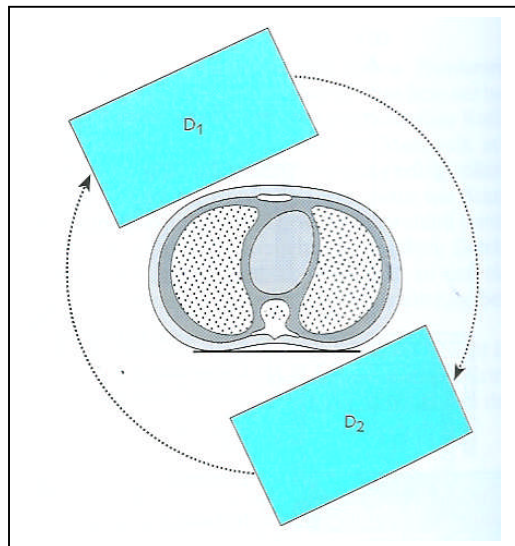


Abb.6: Schematische Darstellung einer SPECT-Kamera mit einem Detektor (D1) oder zwei Detektoren (D1 und D2), die kreisförmig (180° oder 360° Grad) um den Patienten rotieren.

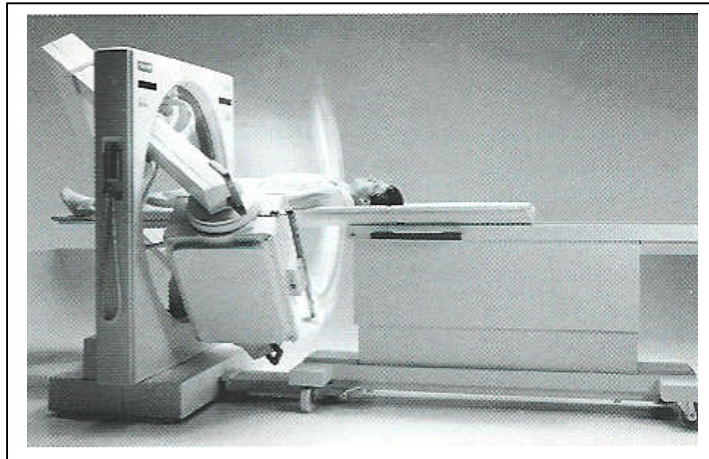


Abb.7: SPECT –  
Kamera (DIACAM  
der Fa Siemens)

Mit diesen läßt sich die zeitliche Änderung und räumliche Verteilung der Quellen von Gammastrahlung in einem Gebiet gleichzeitig registrieren. Das System der Szintillationskamera, auch Gammakamera genannt, beruht dabei durch Verschaltung zahlreicher Szintillationsdetektoren auf dem Angerprinzip. Der einzelne Detektorkopf besteht aus Kollimator, NaI-Kristall, Lichtleiter, Sekundärelektronenvervielfacher (SEV), sowie Lokalisationsmatrix mit Energieanalyse (vgl. Abb.5).

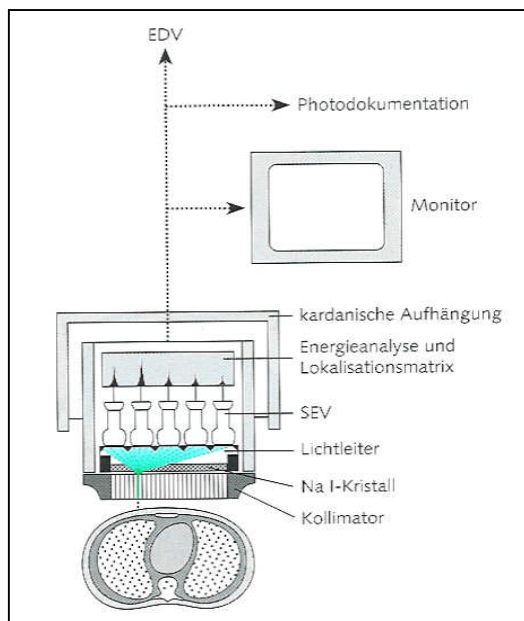


Abb.8 Schematischer  
Aufbau einer  
Gammakamera

Je nach Fragestellung und Energie des verwendeten Radionuklids werden unterschiedliche Kollimatoren angeboten wie zum Beispiel LEAP (low energy all purpose) oder LEHR (low energy high resolution). Passiert ein Photon die Abschirmung des Kollimators erreicht es den NaI – Detektor und erzeugt ein Lichtsignal, das von vielen SEV wahrgenommen werden kann. Durch eine elektronische Schaltung werden Signale erzeugt, mit welchen durch Energiemessung das strahlende Nuklid identifiziert werden kann und sich die Position des einfallenden  $\gamma$  - Quants auf dem großflächigen Detektor bestimmen lässt. Aus den nach weiterer elektronischer Datenverarbeitung gewonnenen planaren Szintigrammen entstehen die SPECT – Bilder durch Auswertung der Signale ausgewählter Streifen einer Schicht (Backprojection). Als Ergebnis einer SPECT-Untersuchung ergibt sich letztendlich ein Satz überlagerungsfreier Schnittbilder, die sich mit den Ergebnissen weiterer Schnittbildverfahren (CT, MRT, PET) vergleichen lassen.(80)

### 3.5.2.2 Studienbezogen

In dieser Studie wurde ein dreiköpfiges Gammakamerasystem mit einem LEHR - Kollimator verwendet. Mit der Rotation jedes Detektors im Uhrzeigersinn um  $120^\circ$  (bei einem Akquisitionsmodus von  $360^\circ$ ) wurden 20 Bilder in einer  $64 \times 64$  Matrix hergestellt. Die Akquisitionszeit pro Bild betrug 40 Sekunden. Mit Hilfe der Daten der Kameraköpfe 2 und 3 wurden die Bilder über einen Bogen von  $180^\circ$  ( $45^\circ$  schräg rechts anterior zu  $45^\circ$  schräg links posterior) rekonstruiert. Es wurde ein Butterworth Filter Klasse 5 und eine 0.5 Nynquist Grenzfrequenz benutzt. Transversale Schnitte wurden mit der Software des Kamerasystems (ICON Version 6.0.2.) berechnet.

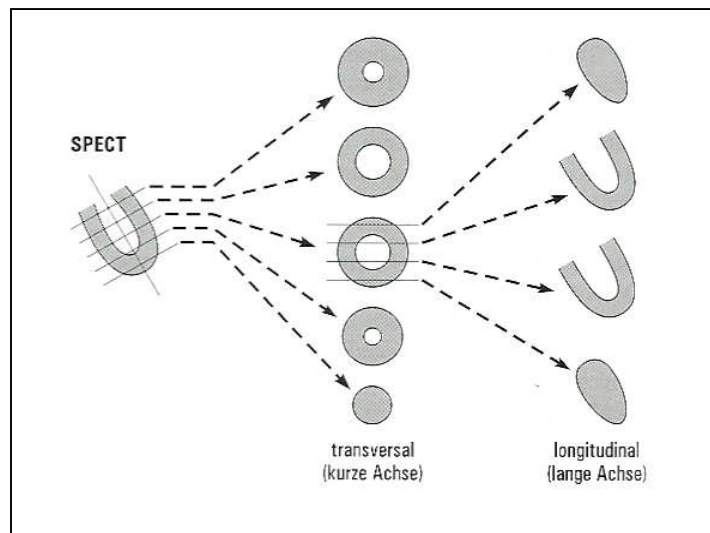


Abb.9:  
SPECT des Myokards (Darstellung des linken Ventrikels); Transversalschnitte entsprechend der kurzen Herzachse (Kurzachsenschnitte), Longitudinalschnitte entsprechend der langen Herzachsen (Längsachsenschnitte)

### 3.5.3 Verwendete Software

Um die Aktivitätsverteilung im gesamten linken Ventrikel zu bestimmen, wurde eine von S. G. Nekolla (62) neu entwickelte Software benutzt, welche speziell für kardiale tomographische Datensätze entworfen wurde (Munich Heart). Die Algorithmen des „Volumetric sampling tool“, sowie manuelle Schätzungen definieren die Längsachse und die basale Fläche des linken Ventrikels, womit das volumetrische Maximum der myokardialen Aktivitätsanreicherung kalkuliert werden kann (vgl. Abb. 10, 11)

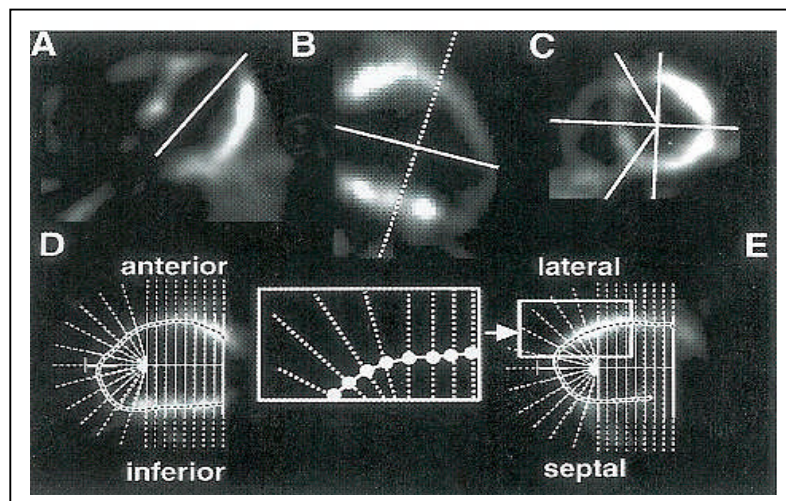


Abb.10, A-E.

Beschreibung des manuellen Prozesses der Erschaffung einer Polar Map. Nach dem Entwurf eines transaxialen Schnittes aus einer geschätzten Längsachse (A), wird von der Datenmasse entlang dieser Schätzung ein Querschnitt hergeleitet. In diesem Schnitt wird dann die Längsachse definiert (B). Darauffolgend wird in einem Kurzachsenschnitt die untere Verbindung zwischen dem linken und dem rechten Ventrikel markiert (C). Danach wird automatisch die Dichte der radialen Schnitte bestimmt. Nach einer anfänglichen volumetrischen Bestimmung des Herzens, wird die Anzahl an hemisphärischen Strahlen in folgender Weise bestimmt: die Länge der Segmente, die durch die Schnittpunkte zwischen den dünnen Strahlenlinien und der dicken Linie entlang des Myokard (weiße Punkte) definiert sind, sollte so gleich sein wie möglich (wie in der Vergrößerung von E gezeigt). Diese Ergebnisse erkennt man als zwei senkrechte radiale Schnitte (D;E).

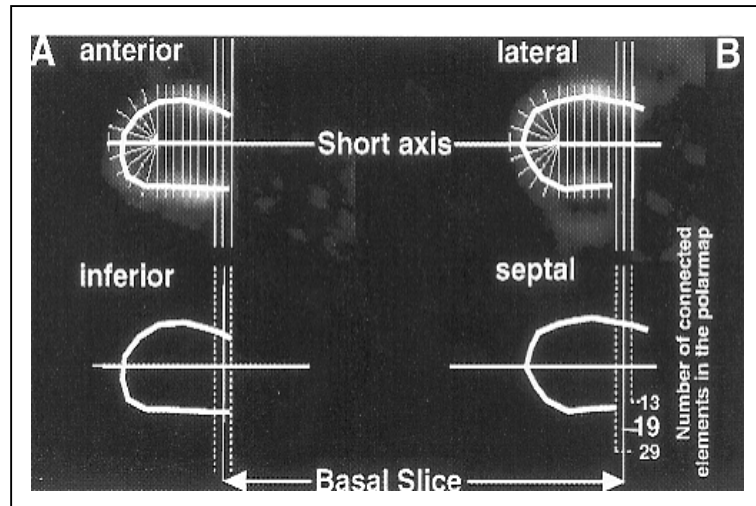


Abb 11, A,B.

Definition des basalen Schnittes. Durch eine verlängerte Achse in basaler Richtung wird eine Polar Map erzeugt. Daraufhin wird die Anzahl an verbundenen Elementen unter einem Threshold kalkuliert (in diesem Beispiel:  $n = 13, 19, 29$ ). Der Schnitt mit mindestens 18 verbundenen Elementen (hier:  $n = 19$ ) wird als der basalste Schnitt definiert, welcher einen Kompromiss zwischen abgelegtem Herzgewebe von der Polar Map und Musterdaten außerhalb des Herzens ergibt. Wie in Abb. 11 sind zwei senkrechte, radiale Schnitte (A, B) von verschiedenen Studien gezeigt.

Aus einer dreidimensionalen Traceranreicherung ergibt sich so eine zweidimensionale Darstellung, die sog. Polar Map oder das Bull's Eye. Diese beschreibt quantitativ und reproduzierbar die Größe und Stärke des Perfusionsdefektes, wobei die Mitte die Spitze des linken Ventrikels und der Rand die Basis darstellt (s. Abb. 12).

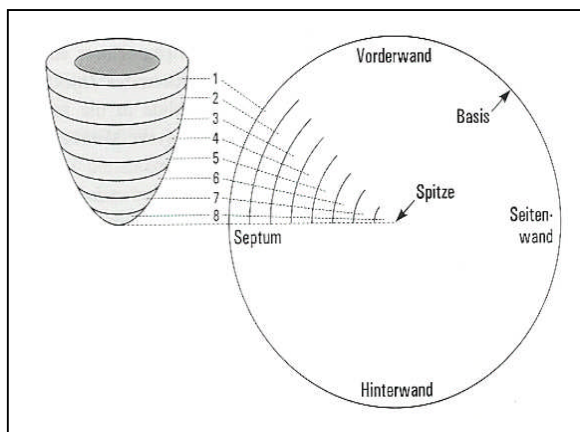


Abb.12:  
Prinzip der Bull's Eye-Darstellung des Myokards bei SPECT. Die unterschiedlichen Tomoszintigramme werden (größenverzerrt) in 1 Ebene projiziert.

Phantomstudien mit Defekten bekannter Größe bestätigten die quantitative Analysefähigkeit der Software. Die Reproduzierbarkeit der mit Hilfe der Software erhaltenen Ergebnisse stieg im Vergleich zur rein manuellen Auswertung statistisch signifikant an (Mittelwerte - Untersucher 1: von 54 % auf 88 %; Untersucher 2: von 61 % auf 82 %). Des Weiteren war die Übereinstimmung der Polar Maps in Bezug auf die intra – und interindividuelle Untersucherabhängigkeit mit mehr als 80 % bei der Software gestützten Auswertung höher als die ausschließlich manuell erhaltenen Ergebnisse (62).

Jede Polar Map wurde an ihrem individuellen Maximum normalisiert. Der „Cut off“ wurde auf 50 % des Countmaximums festgelegt und die Defektgröße somit mit einem 50 % Threshold quantifiziert. Gibbons und O'Connor et al (70) fanden 1995 in einer Multicenterstudie unter Einsatz eines Phantoms mit bekannten Defektgrößen und Auswertung von fünf repräsentativen obliquen Schnitten die beste Übereinstimmung zwischen tatsächlichem und gemessenem Perfusionsdefekt bei einem Threshold von 60 %. Andere Phantomstudien an drei SPECT-Systemen unterschiedlicher Hersteller und Auswertung einer volumetrisch berechneten „Polar Map“ zeigten jedoch eine gute Übereinstimmung zwischen tatsächlichen und gemessenen Defektgrößen bei einem „Cut off“ von 50 % des Count-Maximums (84). Die Perfusionsdefekte wurden in Prozent des linken Ventrikels angegeben, wobei diese in der Initialstudie als Area at risk und in der Follow-up-Studie als verbleibende Perfusionsdefektgröße bezeichnet wurde. Durch Subtraktion der verbleibenden Perfusionsdefektgröße von der Area at risk ergibt sich der Myocardial Salvage, was dem in dem Studienzeitraum letztendlich geretteten Myokard entspricht. Der Myocardial Salvage wurde in Prozent des linken Ventrikels angegeben (absoluter Myocardial Salvage), sowie in Prozent der Area at risk (normalisierter Myocardial Salvage). Der Salvage Index ergab sich aus dem Anteil des linken Ventrikels, welcher gerettet wurde, geteilt durch den Anteil, welcher durch den initialen Perfusionsdefekt bestimmt wurde.

Alle Untersuchungen wurden in szintigraphischen Laboratorien von Untersuchern durchgeführt, welche nicht über die für den Patienten bestimmte Therapie informiert waren. Die durchschnittlichen intra und interindividuellen Abweichungen der Messungen bezüglich der verschiedenen Untersucher ergab in diesem Labor  $2\pm 3$  Prozent, bzw.  $2\pm 3$  Prozent des linken Ventrikels.



### **3.6 Studiendefinition und Follow-up Protokoll**

Der primäre Endpunkt der Studie war der Salvage Index, der sekundäre Endpunkt war die Mortalität.

Die Patienten wurden je nach Zeitraum bis zur Behandlung in drei Gruppen aufgeteilt (Tertilen): untere Tertile (<165 Minuten), mittlere Tertile (165-280 Minuten) und obere Tertile (>280 Minuten). Bei den Patienten, welche mit einem Stent behandelt wurden, zählte die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur ersten Ballonentfaltung als Zeitraum bis zur Behandlung. Bei den Patienten aus der Thrombolyse Gruppe wurde als Zeitraum bis zur Behandlung die Zeit vom Beginn der Symptome bis zum Beginn der Lysetherapie kalkuliert.

Die Diagnose eines Infarktes basierte auf den Befunden typischer Brustschmerz, neuen ST - Strecken – Veränderungen und einem Anstieg der Kreatininkinasewerte auf mindestens 50 Prozent über dem Standardlevel, welche in mindestens zwei Proben bei Werten von mindestens 240 U/l bestimmt wurden. Andere ungünstige Ereignisse waren die Revaskularisation des Zielgefäßes wegen auftretenden Ischämie oder größeren Blutungskomplikationen. Die Revaskularisation der vom Infarkt betroffenen Arterie durch PTCA oder koronaren arteriellen Bypass Graft wurden durchgeführt wenn der Patient in Ruhe oder in Bewegung Symptome oder Zeichen einer Ischämie aufwies. Eine größere Blutungskomplikation wurde als hämodynamisch relevante oder als transfusionspflichtige Blutung definiert.

Die Kreatininkinasewerte und ihre MB Isoenzyme, die Hämoglobinwerte und die Plättchenanzahl wurden vor der Behandlung und 8, 16 und 24 Stunden danach, sowie darauf hin täglich bis zur Entlassung bestimmt.

Das Follow-up Protokoll nach Entlassung bestand aus einem telefonischen Interview nach einem Monat, einem Krankenhausbesuch nach sechs Monaten und telefonischen Interviews im Abstand von 6 Monaten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. Des weiteren wurden die Patienten dazu angehalten im Fall von Brustschmerzen oder anderen kardialen Symptomen unsere Ambulanz oder ihre Hausärzte aufzusuchen.



### 3.7 *Statistische Analyse*

Die Anzahl an Patienten, welche in diese Studie, bzw. in die beiden Originalstudien (83, 50) miteingeschlossen wurden, basierte auf der Probengröße, die nötig ist, um einen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt der Studie zu identifizieren. In einer Pilotstudie mit primärem Stenting bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, wurde ein durchschnittlicher Salvage Index von  $0.55 \pm 0.28$  gefunden. Bei der Annahme, dass der Salvage Index in der Fibrinolyse Gruppe bei 0.40 liegt, wurde geschätzt, dass mindestens 60 Patienten in jeder Gruppe für diese Studie erforderlich seien um eine 80 prozentige Chance zu haben einen absoluten Unterschied im Salvage Index von 0.15 bei einem 2 seitigen alpha Wert von 0.05 zu entdecken. Da die Möglichkeit bestand, dass bei einigen Patienten die szintigraphischen Studien inkomplett werden, ging man von einer größeren Patientenzahl aus, als eigentlich berechnet.

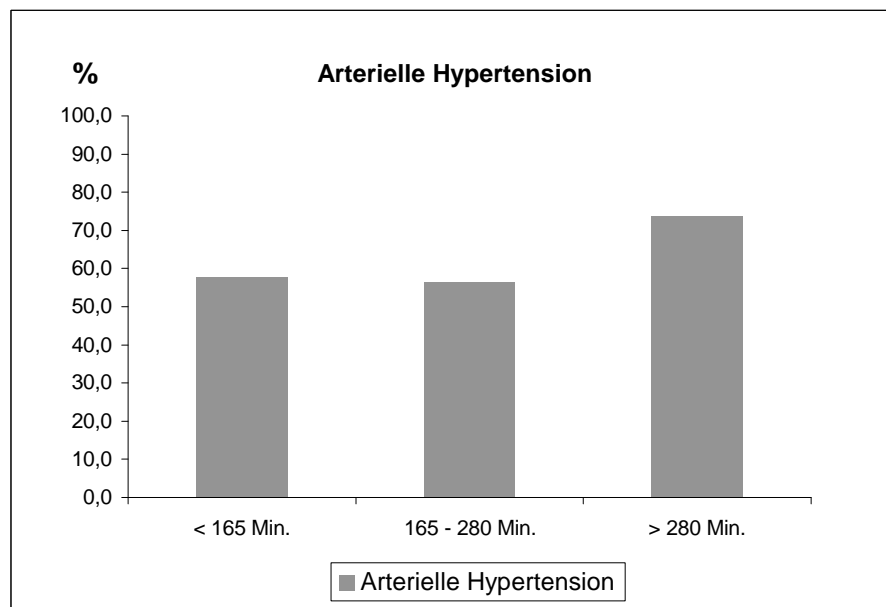
Die gefundenen Daten werden als Median (mit der 25. und 75. Perzentile) oder als Zahlen und Verhältnisse ( Prozentsätze) präsentiert. Kategorische Daten wurden mit dem Chi Quadrat Test verglichen. Kontinuierliche Daten wurden, wenn geeignet, mit dem Kruskal-Wallis Reihensummungstest oder dem Wilcoxon Reihensummungstest verglichen. Die Unabhängigkeit der wichtigsten Verhältnisse dieser Studie zwischen dem Zeitraum bis zur Behandlung und dem Salvage Index wurde nach der Anpassung des Einflusses anderer Faktoren in einer multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht. Einbezogen in dieses Model wurden die Tertilen des Behandlungsintervalls, Alter, Geschlecht, Diabetes, arterielle Hypertension, Rauchen, Höhe des Cholesterinwertes, vorangegangene Herzinfarkte, vorangegangene koronare Bypass Graft Chirurgie, Vorderwandinfarkt, Killip Klassifikation und der initiale Perfusionsdefekt. Statistische Signifikanz war bei einem P Wert von  $< 0.05$  gegeben.

## 4 Resultate

### 4.1. Basisdaten

Die Patienten wurden je nach dem bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervall in drei Gruppen (Tertilen) eingeteilt. Die Basiskennzeichen der Patienten werden in Tabelle 2 gezeigt. Es gab wenige Unterschiede zwischen den Patienten in der unteren (<165 Minuten), mittleren (165-280 Minuten) und oberen (>280 Minuten) Tertile des bis zur Behandlung vergehenden Zeitraum. So waren in der oberen Tertile mehr Patienten mit arterieller Hypertension (73.6 %) verglichen mit dem Anteil an Patienten in der unteren (57.8 %) oder der mittleren Tertile (56.3%).

Abbildung 13

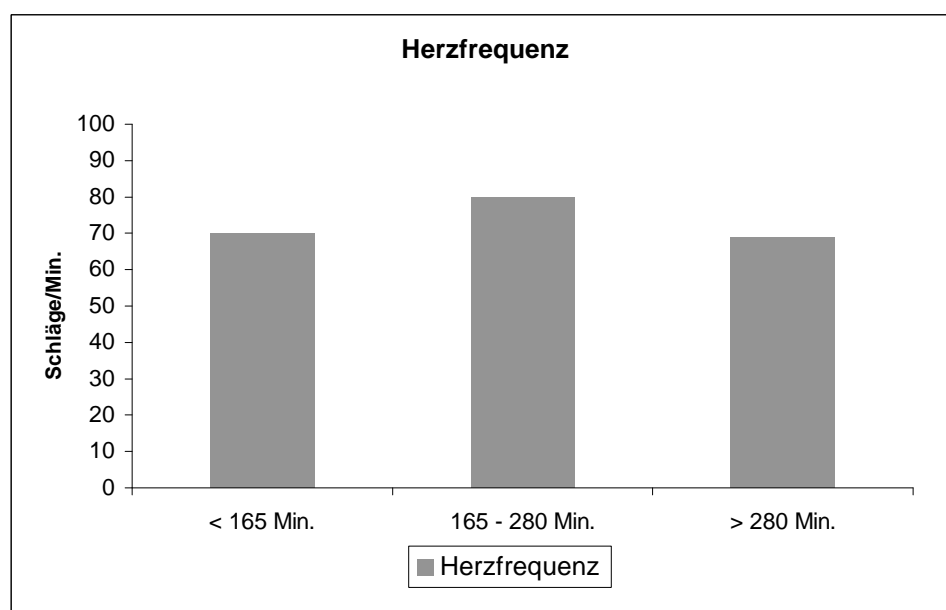


**Tabelle 2**

Variablen	Zeitraum bis zur Behandlung (min)			P Wert
	< 165	165-280	>280	
Anzahl an Patienten	90	87	87	-
Alter (Jahre)	60 (52;69)	59 (50;69)	63 (53;72)	0.31
Weiblich	21 (23.3)	19 (21.8)	26 (29.9)	0.43
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Diabetes mellitus	20 (22.2)	12 (13.8)	20 (23.0)	0.27
Arterielle Hypertension	52 (57.8)	49 (56.3)	64 (73.6)	0.03
Raucher	62 (69.0)	58 (67.0)	53 (61.0)	0.52
Cholesterin (mg/dl)	194 (169;237)	195 (169;223)	203 (165;235)	0.86

Des weiteren war die Herzfrequenz der Patienten in der mittleren Tertile (80) höher als bei den Patienten der unteren (70) oder oberen (69) Tertile.

**Abbildung 14**

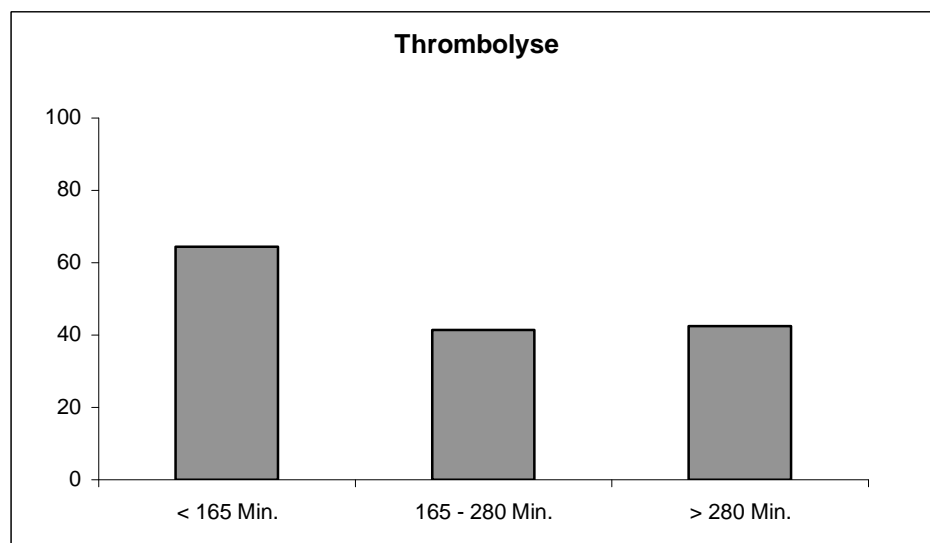


**Tabelle 3**

oVrderwandinfarkt	37 (41.1)	39 (44.8)	45 (51.7)	0.36
Systolischer RR (mmHg)	140 (117;155)	140 (125;160)	138 (120;150)	0.57
Diastolischer RR (mmHg)	80 (70;90)	80 (75;90)	80 (70;85)	0.54
Herzfrequenz (Schläge/min)	70 (60;81)	80 (66;86)	69 (60;80)	0.003
Killip Klassifikation				0.97
1	66 (73.3)	62 (71.3)	65 (74.7)	
2	20 (22.3)	21 (24.1)	20 (23.0)	
3	3 (3.3)	3 (3.4)	2 (2.3)	
4	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0)	
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	15 (16.7)	8 (9.2)	10 (11.5)	0.30
Frühere koronare Angioplastie	8 (8.9)	4 (4.6)	7 (8.0)	0.51
Frühere Bypass Chirurgie	4 (4.4)	4 (4.6)	4 (4.6)	0.99

Ferner erhielten in der unteren Tertile (64.4 %) mehr Patienten eine Thrombolyse verglichen mit der mittleren (41.4 %) oder der oberen Tertile (42.5 %).

**Abbildung 15**



Dieser Unterschied in der Thrombolyserate kann durch die kürzere Zeit, welche für den Beginn der Therapie gebraucht wird (Zeit von der Ankunft des Patienten bis zum Beginn der Thrombolyse: 35 [25; 45] Minuten) im Vergleich mit der Zeit, welche bis zum Beginn der Perkutanen Transluminale koronaren Angiographie (Zeit von der Ankunft des Patienten bis zur Entfaltung des Ballons: 65 [50; 85] Minuten,  $p < 0.001$ ) in der Postrandomisierungsphase erklärt werden.

**Tabelle 4**

Initialer Perfusionsdefekt (% LV)	27.0 (14.0;46.9)	28.9 (16.0;47.7)	28.0 (18.2;43.9)	0.61
Reperfusion therapie				0.002
Koronararterien-stent	32 (35.6)	51 (58.6)	50 (57.5)	
Thrombolyse	58 (64.4)	36 (41.4)	37 (42.5)	

Für die Medikation bei Entlassung ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 5**

Variablen	Zeitraum bis zur Behandlung (min)			P Wert
	< 165	165-280	>280	
<b>Medikation bei Entlassung</b>				
Betablocker	85 (94.4)	80 (92.0)	85 (97.8)	0.24
ACE Hemmer	87 (96.7)	78 (89.7)	79 (90.8)	0.16
Statine	75 (83.3)	78 (89.7)	78 (89.7)	0.34
Nitrate	7 (7.8)	4 (4.6)	9 (10.3)	0.36
Kalcium Antagonisten	2 (2.2)	4 (4.6)	1 (1.2)	0.35

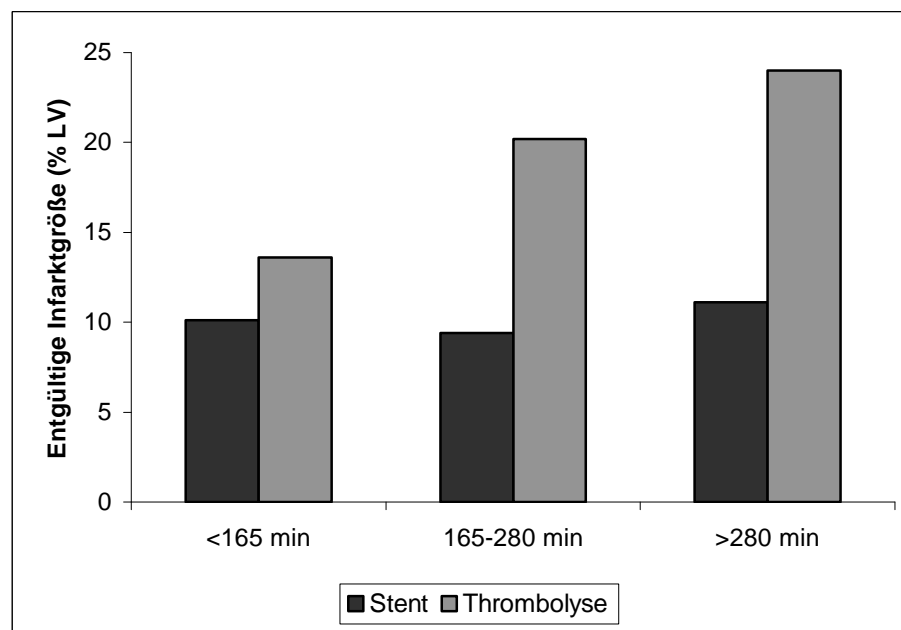
ACE = Angiotensin converting enzyme

#### 4.2. Zeitraum bis zur Behandlung und Effektivität der Reperfusion

Bei den Patienten, welche mit Thrombolyse behandelt wurden, war die endgültige Infarktgröße (Median, 25th; 75th Perzentile) in der unteren Tertile 13.6 % [4.1; 26.8], in der mittleren Tertile 20.2 % [4.1; 26.8] und in der oberen Tertile 24 % [12.0; 36.1],  $p = 0.04$ ; Der Myocardial Salvage Index war 0.45 [0.16; 0.83], 0.29 [0.17; 0.48] und 0.20 [0.04; 0.46], beziehungsweise einen P Wert von  $p = 0.03$ .

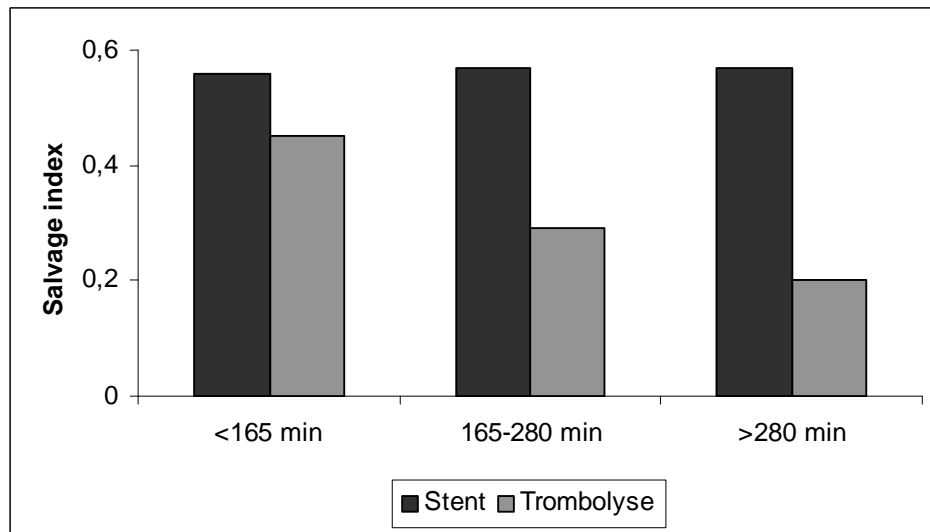
Bei den Patienten, welche mit Stent behandelt wurden, ergab sich eine endgültige Infarktgröße von 10.1 % [5.3; 19.5], 9.4 % [4.4; 22.2] und 11.1 % [5.0; 23.9], beziehungsweise einen P Wert von  $p = 0.54$ . Der Salvage Index war 0.56 [0.49; 0.75], 0.57 [0.36; 0.73] und 0.57 [0.32; 0.75),  $p = 0.59$ . Die Resultate sind graphisch in den beiden Abbildungen 16 und 17 dargestellt.

**Abbildung 16**



Median der endgültigen Infarktgröße in bezogen auf die Tertilen des Zeitraums bis zur Behandlung. Die Unterschiede in den Tertilen waren signifikant in der Thrombolysegruppe ( $p=0.04$ ), aber nicht in der Stentgruppe ( $p=0.54$ ). LV = Left ventricle

**Abbildung 17**



Median des Myocardial Salvage Index bezogen auf die Tertilen des Zeitraums bis zur Behandlung. Unterschiede zwischen den Tertilen waren signifikant in der Thrombolysengruppe ( $p = 0.03$ ), aber nicht in der Stentgruppe ( $p = 0.59$ ).

Nach Anpassung an das Multivarianzmodell blieb das bis zur Behandlung vergehende Zeitintervall nur bei den Patienten, welche mit Thrombolysen behandelt wurden ein unabhängiger Vorhersagewert ( $p = 0.02$ ). Bei den mit einem Stent behandelten Patienten war das bis zur Behandlung vergehende Zeitintervall keine unabhängiger Vorhersagewert des Salvage Indexes ( $p = 0.59$ ).

In einem zweiten Schritt, wurde der Myocardial Salvage Index zwischen den beiden Gruppen (Thrombolysen und Stent) je nach Tertil des bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervalls verglichen (s. Abbildung 17). Der Myocardial Salvage Index war in jeder Tertile bei den Patienten, welche mit Stent behandelt wurden, höher als bei den Patienten, welche mit Thrombolysen behandelt wurden. Diese Unterschiede erreichten in der unteren Tertile zwar keine statistische Signifikanz (0.56 versus 0.45,  $p = 0.09$ ), sie waren in der mittleren (0.58 versus 0.29,  $p = 0.0003$ ) und in der oberen (0.57 versus 0.20,  $p = 0.0005$ ) Tertile des bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervalls jedoch signifikant höher. Im Multivarianzmodell blieb der Zeitraum bis zur Behandlung ein unabhängiger Vorhersagefaktor des Salvage Index bei Patienten, welche mit Thrombolysen behandelt

wurden ( $p = 0.02$ ). Bei Patienten, welche mit Stent behandelt wurden, war der Zeitraum bis zur Behandlung kein signifikanter Vorhersagewert des Salvage Index ( $p = 0.59$ )

### **4.3. Mortalität**

Sechzehn Patienten (6 %) verstarben während der 18 monatigen Follow – Up Phase. Bei den Patienten, welche eine Thrombolyse erhielten, gab es 5 Todesfälle (8.6 %) in der unteren, 2 (5.6 %) in der mittleren und 5 (13.5 %) in der oberen Tertile des bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervalls. Bei den Patienten, welche mit einem Stent behandelt wurden, gab es 1 Todesfall (3.1 %) in der unteren, 1 (2.0 %) in der mittleren und 2 (4.0 %) in der oberen Tertile.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Myokardiale Ischämiedauer**

Das bis zur Behandlung vergehende Zeitintervall ist eine Schätzung der myokardialen Ischämiedauer bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Bemühungen, die Verzögerung zwischen dem Einsetzen der Symptome eines akuten Myokardinfarkts und der Vorstellung in einem Krankenhaus zu verringern, sind ein bedeutendes Thema des öffentlichen Gesundheitssystems. Die Bestimmung der Effektivität verschiedener Reperfusionstherapien abhängig von dem bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervall ist von klinischer Relevanz. Unterschiede in der zeitabhängigen Effektivität verschiedener Reperusionsregime (12, 14, 89, 98, 101) und die Tatsache, dass eine ziemlich große Anzahl an Patienten relativ spät nach dem Einsetzen der Symptome bei akutem Myokardinfarkt erscheint (48, 25), betont die Wichtigkeit einer solchen Stratifizierungsstrategie. Ferner haben experimentelle Studien bei Hunden (53) und klinische Studien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (18) die Existenz eines residualen Blutfluss in dem Infarktgebiet bewiesen. Es wird angenommen, dass eine Flussrate von 0,2 ml/min/g ausreicht um Myokardzellen vor dem Untergang zu bewahren (2). Im Rahmen dieser Ergebnisse haben



mehrere Studien die Existenz von vitalem Myokard in dem Infarktgebiet sogar bei länger dauernder Ischämie bewiesen und angenommen, dass die Menge an vitalem Gewebe mit dem residualen Blutfluss in der Area at risk korreliert

## **5.2. Kardiale Komplikationen nach Thrombolyse**

Mehrere neue Studien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche mit primärer Angioplastie behandelt wurden, berichteten von einer Unabhängigkeit des klinischen Ergebnisses von dem bis zur Behandlung vergehenden Zeitintervall. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit 2635 Patienten, welche in 10 randomisierte Zweige mit primärer Angioplastie versus thrombolytische Therapie aufgenommen wurden, schloss Zijlstra et al. darauf, dass mit einem wachsenden Zeitfenster bis zur Präsentation der Patienten, die Anzahl kardialer Komplikationen (MACE: major adverse cardiac event) nach Thrombolyse ansteigt, nach Angioplastie jedoch relativ stabil bleibt (101). In einer Kohortenstudie mit 27080 aufeinanderfolgenden Patienten mit AMI, welche mit primärer Angioplastie behandelt wurden, fand Cannon et al. keinen Zusammenhang zwischen der Zeit, welche bis zu der Ballonentfaltung verging, und dem relativen Todesrisiko (13). Da die Autoren keinerlei Informationen über die Patienten hatten, welche vor der Ankunft im Krankenhaus gestorben sind, nahmen sie an, dass die Ergebnisse bei Patienten, welche spät (nach 6 bis 12 Stunden) ins Krankenhaus kommen, von einem „Kohortenüberlebenden“ Effekt beeinflusst sein könnten. Berger et al. fand keine Beziehung zwischen der Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur primären Angioplastie und der 30 Tages Mortalität bei AMI (8).

## **5.3. Myocardial Salvage (Stent versus Thrombolyse)**

Die vorliegende Studie bietet Erklärungen für die Unterschiede in der Zeitabhängigkeit der Effektivität an, welche mit thrombolytischen und mechanischen Reperusionsstrategien bei AMI erreicht werden können. In der Gruppe von Patienten welche innerhalb von 12 Stunden mit einem Stent versorgt wurden, war der Myocardial Salvage, welcher anhand von szintigraphischen Parametern wie endgültige Infarktgröße und Salvage Index bestimmt wurde, über die verschiedenen Intervalle für die Zeit bis zur Behandlung stabil. Umgekehrt

nahm der durch Thrombolyse erreichte Myocardial Salvage mit dem Intervall für die Zeit bis zur Behandlung merklich ab. Die Daten zeigten auch, dass das Stenting der Thrombolyse überlegen war in Bezug auf den Myocardial Salvage und den Unterschied im mit der Zeit steigenden Nutzen. Diese Daten könnten eine Erklärung für frühere Ergebnisse sein, in denen sich eine steigende Mortalität bei Thrombolyse als Funktion des Zeitraums bis zur Behandlung zeigte (67). Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht nach mechanischer Reperfusion gefunden (8, 13, 101). Obwohl kurz nach dem Einsetzen der Symptome die Thrombolyse mit einem beträchtlichen Myocardial Salvage assoziiert war, nahm ihre Effektivität mit längeren Zeitintervallen beträchtlich ab. Diese Daten zeigen, dass das Zeitintervall vom Beginn der Symptome einen bedeutenden Faktor bei den Auswahlverfahren spielen wird um eine möglichst geeignete Reperfusionstherapie bei Patienten mit AMI zu finden.

Die zugrundeliegenden Mechanismen für die Unterschiede in der Zeitabhängigkeit des Myocardial Salvage bei Patienten mit AMI, welche mit Thrombolyse oder mit Stent und zusätzlicher Abciximabgabe behandelt wurden, sind noch nicht ganz geklärt. Jedoch können mehrere Faktoren zur Erklärung dieser Unterschiede beitragen. Die Vorteile der primären Angioplastie gegenüber der Thrombolyse in der Wiederherstellung des Blutflusses in der vom Infarkt betroffenen Arterie können wenigstens teilweise die Überlegenheit des Stens über die Thrombolyse in Bezug auf den in unserer Studie gefundenen Myocardial Salvage erklären. Brodie et al. beschrieb in einer Serie von 1352 aufeinanderfolgenden Patienten, welche mit primärer Angioplastie behandelt wurden, in 93 % eine Wiederherstellung eines TIMI Grad 3 Flusses, welche unabhängig von der Ischämiedauer war (12). Bei Patienten mit inferiorem akutem Myokardinfarkt beschrieb Ribichini et al. einen TIMI Grad 0 – 1 Fluss bei nahezu 29 % der Patienten, welche mit einem rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator behandelt wurden, aber einen TIMI Fluss Grad 3 bei Patienten, welche mit Angioplastie behandelt wurden (77). Desweiteren weisen thrombolytische Studien darauf hin, dass eine erfolgreiche Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses durch die vom Infarkt betroffene Arterie bei einer umso kleineren Anzahl von Patienten erreicht wird, je länger der Zeitraum bis zu Behandlung ist. In der GUSTO – 1 Studie war in einem Angiogramm nach 90 Minuten die TIMI Grad 3 Flussrate bei Patienten, welche mit akzeleriertem Gewebsplasminogen behandelt wurden bei 54%

und bei den Patienten, welche mit Streptokinase und intravenösem Heparin behandelt wurden bei 33%. Die Offenheitsraten korrelierten mit der 30 – Tages – Mortalität (87).

#### **5.4. Probleme der Fibrinolyse**

Das Versagen der Fibrinolyse bei steigendem bis zur Behandlung vergehendem Zeitintervall kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass ältere Thromben wegen der fortdauernden Fibrinpolimerisation gegenüber der Thrombolyse resistenter sind (19). Die steigende Verfügbarkeit des von den Plättchen freigesetzten Plasminogenaktivator – Inhibitors Typ 1 (PAI-1) (44) mag auch zu der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Thrombolyse beitragen. Das Versagen oder eine Verzögerung in der Wiederherstellung des Blutflusses durch die vom Infarkt betroffene Arterie resultiert in einer Fortdauer der Ischämie mit einer Progression des myokardialen Schadens durch Nekrose (75), Apoptose (47) und microvasculärer Verletzung (26).

#### **5.5. Abciximab**

Ein weiterer Faktor, der die Resultate dieser Studie mitbeeinflusst haben könnte, ist die Verwendung von dem Glycoprotein Inhibitor IIb/IIIa Abciximab bei allen Patienten, welche einen Stent erhielten und bei mehr als der Hälfte der Patienten, welche mit Thrombolyse behandelt wurden. In einer neuen randomisierten Studie von Patienten mit AMI, ergab sich bei den Patienten, die vor der Intervention Abciximab erhielten ein signifikant höherer TIMI Grad 3 Fluss verglichen mit Patienten welche ein Placebo erhielten (59). Andere klinische Studien bestätigten, dass die Verwendung von Abciximab in einer verbesserten mikrozirkulatorischen Funktion resultiert (66). Unter dem Aspekt dieser Ergebnisse kann der kombinierte Gebrauch von Stent und Abciximab in unserer Studie durch die komplette Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses und die Verbesserung der Mikrozirkulation, die Menge an gerettetem Myokard, sogar bei Patienten mit AMI, welche erst spät nach dem Einsetzen der Symptome in das Krankenhaus kommen, verbessert haben.

## **5.6. *Ischämische Verletzung durch Thrombolyse***

Auf der anderen Seite haben mehrere Studien nahegelegt, dass die Thrombolyse selbst eine ischämische Verletzung hervorrufen kann. Streptokinase (24) und der rekombinante Gewebsplasminogenaktivator (7) aktivieren das Komplementsystem. Das aktivierte Komplementsystem ermöglicht eine prokoagulante Aktivität (97), begünstigt das Phänomen des mangelnden Wiederdurchflusses nach dem Verschluss einer Koronararterie (46) und trägt stark zu der Entzündungsreaktion nach Reperfusion bei (58). Des weiteren wurde kürzlich berichtet, dass die Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Alteplase bei Patienten mit AMI den Oberflächen assoziierten Gewebe Faktor Pathway Inhibitor – 1 (TEPI – 1) auf zirkulierenden Monozyten und Plasma vermindert, was eine Thrombose nach Fibrinolyse bei Patienten mit AMI (74) begünstigt.

## **5.7. *Reperfusionstherapien: Differente Ergebnisse***

Die vorliegende Studie zeigte, dass der Einfluss von dem bis zur Behandlung vergehendem Zeitintervall auf den Myocardial Salvage bei Patienten mit AMI von der Art der Reperfusionstherapie abhängt. Bei Patienten mit AMI, welche mit einem koronarem Stent innerhalb von 12 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome behandelt wurden, blieb der mit Hilfe der Myokardszintigraphie bestimmte Myocardial Salvage stabil und unabhängig von dem bis zur Behandlung vergehendem Zeitintervall. Der durch die Thrombolyse erreichte Myocardial Salvage nahm mit steigendem bis zur Behandlung vergehendem Zeitintervall merklich ab. Der Stent war der Thrombolyse in Bezug auf den Myocaridal Salvage überlegen und die Unterschiede im Nutzen beider Therapien stieg an je mehr Zeit bis zur Behandlung verging.

## **6. Limitationen**

In dieser Studie wurden Patienten aus zwei randomisierten Zweigen eingeschlossen, welche beide darauf ausgerichtet waren, Stent und Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt in Bezug auf den Myocardial Salvage zu vergleichen. Der in dieser Studie durchgeführte Vergleich zwischen diesen beiden Reperfusionstrategien, wo man sich je nach dem Zeitraum bis zur Behandlung für eine Aufteilung in drei Tertilen entschied, kann in Bezug auf die Originalstudien (83, 50) zu einer reduzierten statistischen Aussagekraft führen.

## **7. Zusammenfassung**

Bisher wurde die Beziehung zwischen Myocardial Salvage und dem Zeitraum bis zur Behandlung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche mit koronarem Stent oder Thrombolyse behandelt wurden, noch nicht untersucht.

In dieser Studie wurden im Rahmen von zwei randomisierten Zweigen 264 Patienten mit akutem Myokardinfarkt entweder für einen koronaren Stent (133 Patienten) oder für eine Thrombolyse (131 Patienten) randomisiert. Die Patienten wurden je nach Zeitraum bis zur Behandlung in drei Gruppen aufgeteilt (Tertilen): eine untere Tertile (<165 Minuten), eine mittlere Tertiel (165-280 Minuten) und eine obere Tertile (>280 Minuten). Gepaarte szintigraphische Untersuchungen wurden durchgeführt um den Salvage Index zu bestimmen, welcher der primäre Endpunkt dieser Studie war. In der Thrombolysegruppe war der Salvage Index (median, 25., 75. Perzentile): 0.45 (0.16;0.83.) in der unteren, 0.29 (0.17; 0.48) in der mittleren und 0.20 (0.04; 0.46) in der oberen Tertile ( $p=0.03$ ). In der Stentgruppe war der Salvage Index 0.56 (0.49; 0.75) in der unteren, 0.57 (0.36; 0.73) in der mittleren und 0.57 (0.32; 0.75) in der oberen Tertile ( $p=0.59$ ). Bei den Patienten, welche einen Stent erhielten, war der Salvage Index sowohl in der unteren (0.56 vs 0.45,  $p=0.09$ ) als auch in der mittleren (0.57 vs 0.29,  $p=0.0003$ ) und der oberen Tertile (0.57 vs 0.20,  $p=0.0005$ ) des Zeitraums bis zur Behandlung größer als bei den Patienten mit Thrombolyse.

Der Einfluss des Zeitraums bis zur Behandlung auf den Myocardial Salvage bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt hängt von der Art der Reperfusionstherapie ab. Die Implantation eines Koronararterienstents war, unabhängig vom Zeitfenster des Behandlungsbeginns, der Thrombolyse überlegen und der Unterschied im Vorteil wuchs mit der Zeit, welcher von Beginn der Symptome vergangen war.

## 8. Anhang

### 8.1 *Literaturverzeichnis*

- 1 Afridi I., Kleimann N.S., Raizner AE., Zoghbi W.A. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 91 (1995) 663-670.
- 2 Anselmi M., Bolognese L., Chierchia S., Maggioni A.; Marino P. The role of myocardial viability in deriving benefit from re-establishing infarct – related artery flow after acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 42 (2000) 455-470.
- 3 Antman E.M., Giugliano R.P., Gibson C.M., McCabe C.H., Coussement P., Kleimann N.S., Vahanian A., Adgey A.A., Menown I., Rupprecht H.J., Van der Wieken R., Ducas J., Scherer J., Anderson K., Van de Werf F., Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 99 (1999) 2720-2732.
- 4 Antman E.M., Braunwald E., Acute Myocardial Infarction, „Harrison´s: Principles of Internal Medicine“; Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L.; McGraw-Hill, 1998, New York-St.Louis-San Francisco-Auckland-Bogota et al., 14th Edition, 1352

- 5 Baer F.M., Voth E., Schneider C.A.; Theissen B., Schicha H., Sechtem U.. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with (18-F) Fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 91 (1995) 1006-1015.
- 6 Baer F.M., Voth E., LaRosee K., Schneider C.A., Theissen P.; Deutsch H.J., Schicha H.; Erdmann E., Sechtem U.. Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. *Am J Cardiol* 78 (1996) 415-419.
- 7 Bennett W.R., Yawn D.H., Migliore P.J., Young J.B.; Pratt C.M., Raizner A.E., Roberts R., Bolli R.. Activation of the complement system by recombinant tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 10 (1987) 627-632.
- 8 Berger P.B., Ellis S.G., Holmes D.R., Granger C.B., Criger D.A., Betriu A., Topol E.J., Califf R.M.. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 100 (1999)14-20.
- 9 Braunwald E.. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 79 (1989) 441-444.
- 10 Brener S.J., Barr L.A., Burchenal J.E.B., Katz S., George B.S., Jones A .A., Cohen E.D., Gainey P.C., White H.J., Cheek H.B., Moses J.W., Moliterno D.J., Effron M.B., Topol E.J.. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 98 (1998) 734-741.



- 11 Brodie B.R., Grines C.L., Ivanhoe R., Knopf W., Taylor G., O'Keefe J., Weintraub R.A., Berdan L.G., Tchong J.E., Woodlief L.H.. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction: final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 90 (1994) 156-162.
- 12 Brodie B.R., Stuckey T.D., Wall T.C., Kissling G., Hansen C.J., Muncy D.B., Weintraub R.A., Kelly T.A.. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 32 (1998) 1312-1319.
- 13 Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T., Shoultz D.A., Levy D., French W.J., Gore J.M., Weaver W.D., Rogers W.J., Tiefenbrunn A.J.. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 283 (2000) 2941-2947.
- 14 Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R., Borer J., Cohen L.S., Dalen J., Dodge H.T., Francis C.K., Hillis D., Ludbrook P.. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76 (1987) 142-154.
- 15 Christian T.F., Behrenbeck T., Gersh B.J., Gibbons R.J.. Relation of left ventricular volume and function over one year after acute myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 68 (1991) 21-26.
- 16 Christian T.F., Gitter M.J., Miller T.D., Gibbons R.J.. Prospective identification of myocardial stunning using technetium-99m sestamibi-based measurements of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 30 (1997)1633-1640.

- 17 Christian T.F., O'Conner M.K., Schwartz R.S., Gibbons R.J., Ritman E.L.. Technetium-99m mibi to assess coronary collateral flow during acute myocardial infarction in two closed-chest animal models. *J Nucl Med* 38 (1997) 1840-1846.
- 18 Clements I.P., Christian T.F., Higano S.T., Gibbons R.J., Gersh B.J. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation* 88 (1993) 1527-1533.
- 19 Collen D., Stassen J.M., Verstraete M.. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of the thrombus, and route of administration. *J Clin Invest* 71 (1983) 368-376.
- 20 Collier B.S. Potential non – glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J* 138 (1999) 1-5.
- 21 EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinase Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 342 (1993) 767-72.
- 22 Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343 (1994) 311 – 322.
- 23 Fischmann D.L., Leon M.B., Baim D.S., Schatz R. A., Savage M. P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M., Cleman M., Heuser R., Almond D., Teirstein P. S., Fish R. D., Colombo A., Brinker J., Moses J., Shalnovich A., Hirshfeld J., Bailey S., Ellis S., Rake R., Goldberg S.. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331 (1994) 496-501.

- 24 Frangi D., Gardinali M., Conciato L., Cafaro C., Pozzoni L., and Agostani A.. Abrupt complement activation and transient neutropenia in patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Circulation* 89 (1994) 76-80.
- 25 French J.K., Williams B.F., Hart H.H., Wyatt S., Poole J.E., Ingram C., Ellis C.J., Williams M.G., White H.D.. Prospective evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *BMJ* 312 (1996) 1637-1641.
- 26 Fukuyama T., Sobel B.E., Roberts R.. Microvascular deterioration: implications for reperfusion. *Cardiovasc Res* 18 (1984) 310-320
- 27 Gassler J.P., Topol E.J. Reperfusion revisited: beyond TIMI 3 flow. *Clin Cardiol* 22 (1999) IV 20-29.
- 28 Gawaz M., Neumann F.J., Ott I., Schiessler A., Schömig A.. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 93 (1996) 229-237
- 29 Gibbons R.J., Verani M.S., Behrenbeck T., Pellikka P.A., O'Connor M.K., Mahmarian J.J., Chesobro J.H., Wackers F.J.. Feasibility of tomographic <sup>99m</sup>Tc-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* 80 (1989) 1277-1286.
- 30 Gibbons R.J. Perfusion imaging with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi for the assessment of myocardial area at risk and the efficacy of acute treatment in myocardial infarction. *Circulation* 84 (1991) I37-42.

- 31 Gibbons R.J., Holmes D.R., Reeder G.S., Bailey K.R., Hopfenspirger M.R., Gersh B.J.. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 328 (1993) 685-91.
- 32 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* 101 (2000) 101-108.
- 33 Grines C.I., Browne K.F., Marco J., Rothbaum D., Stone G. W., O'Keefe J., Overlie P., Donohue B., Chelliah N., Timmis G. C., Vlietstra R. E., Strzelecki M., Puchrowicz-Ochocki S., O'Neill W. W. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction ; the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) study group. *N Engl J Med* 328 (1993) 673-679
- 34 Gruentzig A.R., King S.B. III, Schlumpf M., Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med* 316 (1987)1127-1132
- 35 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochi-nasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 2 (1987) 871-874
- 36 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2a: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 336 (1990) 65-71

- 37 GUSTO Investigators (the). An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329 (1993) 673-682
- 38 GUSTO Iib: The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes, Angioplasty Substudy Investigators ; A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336 (1997)1621-8.
- 39 Heller G.V., Stowers S.A., Hendel R.C., Herman S.D., Daher E.; Ahlberg A.W., Baron J.M., Mendes de Leon C.F., Rizzo J.A., Wackers F.J. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 31 (1998) 1011-1017
- 40 Herold G., *Herzinfarkt, Innere Medizin*, Herold G., Köln, 1999, 197
- 41 Hilton T.C., Thompson R.C., Williams H.J., Saylor R., Fulmer H.; Stowers S.A. Technetium -99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1016-1022
- 42 Hirshfeld J.W. Jr, Schwartz J.S., Jugo R., MacDonald R.G., Goldberg S., Savage M.P., Bass T.A.; Vetrovec G., Cowley M., Taussig A.S. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 18 (1991) 647-656
- 43 Holmes D.R. Jr, Vlietstra R.E., Smith H.C., Vetrovec G.W., Kent K.M., Cowley M.J., Faxon D.P., Gruentzig A.R., Kelsey S.F., Detre K.M.. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 53 (1984) 77C-81C

- 44 Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part two): role for failure of thrombolytic therapy. PAI-1 resistance as a potential benefit for new fibrinolytic agents. *J Thromb Thrombolysis* 11 (2001) 195-202.
- 45 ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 2 (1988) 349-360.
- 46 Ito W., Schafer H.J., Bhakdi S., Klask R., Hansen S.; Schaarschmidt S.; Schofer J.; Hugo F., Hamdoch T.; Mathey D. Influence of the terminal complement – complex on reperfusion injury, no – reflow and arrhythmias: a comparison between C6 – competent and C6 – deficient rabbits. *Cardiovasc Res* 32 (1996) 294-305.
- 47 Kajstura J., Cheng W., Reiss K., Clark W.A., Sonnenblick E.H., Krajewski S., Reed J.C., Olivetti G., Anversa P. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 74 (1996) 86-107.
- 48 Karlson B.W., Herlitz J., Edvardsson N., Emanuelsson H., Sjolín M., Hjalmarson A. Eligibility for intravenous thrombolysis in suspected acute myocardial infarction . *Circulation* 82 (1990) 1140-1146.
- 49 Kastrati A., Pache J., Dirschinger J., Neumann F.J., Walter H., Schmitt C., Schomig A. Primary intracoronary stenting in acute myocardial infarction: long-term clinical and angiographic follow-up and risk factor analysis. *Am Heart J* 139 (2000) 208-216

- 50 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* 359 (2002) 920-925
- 51 Kaufmann G., Wunsch C., Schneider B., Röntgendiagnostik; Radiologie: Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin, Kaufmann G., Moser E., Sauer R; Urban und Schwarzenberg; München-Wien-Baltimore, 1996, 177
- 52 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. *Circulation* 105 (2002) 162
- 53 Kloner R.A., Reimer K.A., Jennings R.B. Distribution of coronary collateral flow in acute myocardial ischaemic injury: effect of propranolol. *Cardiovasc Res.* 10 (1976) 81-90.
- 54 Kochsiek K., Schanzenbächer P. ; Akuter Myokardinfarkt; Innere Medizin, Classen M., Diehl V., Kochsiek K.; 4. Auflage; München-Wien-Baltimore; 1998, 1126-1127
- 55 Kontos M.C., Jesse R.I, Schmidt K.L., Ornato J.P., Tatum J.L. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*; 30 (1997) 976-982
- 56 Lualdi J.C., Douglas P.S. Echocardiography for the assessment of myocardial viability. *J Am Soc Echocardiogr* 10 (1997) 772–780

- 57 McGuire D.K., Hudson M.P., East M.A., Dyke C.K.; Cantor W.J., Battle J; Bahit M.C., A.I-Khatib S.M., Alexander J.H. Highlights from the American Heart Association 72nd Scientific Sessions: November 6 to 10, 1999. *Am Heart J* 139 (2000) 359-370
- 58 Monsinjon T., Richard V., Fontaine M., Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion : strategies to inhibit complement. *Fundam Clin Pharmacol* 15 (2001) 293-306
- 59 Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O., Ecollan P., Elhadad S., Villain P., Boulenc J.M., Morice M.C., Maillard L., Pansieri M., Choussat R., Pinton P., Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stent for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344 (2001) 1895-1903
- 60 Moser E., Nuklearmedizin; Radiologie: Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin, Kaufmann G., Moser E., Sauer R., Urban und Schwarzenberg; München-Wien-Baltimore, 1996, 279-280
- 61 Nakagawa Y., Iwasaki Y., Kimura T., Tamura T., Yokoi H., Yokoi H., Hamasaki N., Nosaka H., Nobuyoshi M., Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78 (1996) 980-984
- 62 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* 25 (1998) 1313-21.
- 63 Neumann F.J., Ott I., Gawaz M., Richardt G., Holzapfel H., Jochum M., Schömig A.. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 92 (1995) 748-55.



- 64 Neumann F.J., Gawaz M., Ott I., May A., Mössmer G., Schömig A.. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 15-21
- 65 Neumann F.J., Walter H., Richardt G., Schmitt C., Schömig A.. Coronary Palmaz-Schatz stent implantation in acute myocardial infarction. *Heart* 75 (1996) 121-126
- 66 Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C., Alt E., Dirschinger J., Gawaz M., Kastrati A., Schömig A.. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 98 (1998) 2695-2701.
- 67 Newby L.K., Rutsch W.R., Califf R.M., Simoons M.L., Aylward P.E., Armstrong P.W., Woodlief L.H., Lee K.L., Topol E.J., Van de Werf F.. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 1646-1655.
- 68 Nobuyoshi M., Kimura T., Nosaka H., Mioka S., Ueno K., Yokoi H., Hamasaki N., Horiuchi H., Ohishi H.. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 12 (1988) 616-623
- 69 Nunn C.M. ., O'Neill W.W., Rothbaum D., Stone G.W., O'Keefe J., Overlie P., Donohue B., Grines L., Browne K.F., Vlietstra R.E., Catlin T., Grines C.L.. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999) 640-646
- 70 O'Connor M., Gibbons R.J., Juni J.E., O. Keefe J.J., Ali A. Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a cardiac phantom. *J Nucl Med* 36 (1995)1130-1136.

- 71 Opie L.H., Owen P., Riemersma R.A.. Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischaemic and non – ischaemic myocardium after coronary artery ligation in the dog. *Eur J Clin Invest* 3 (1973) 419–435
- 72 Opie L. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. Ln: Opie L. ed. *The Heart Physiology, from cell to circulation*. Philadelphia, Pa: Lippincott – Raven, 1998; 295
- 73 Ott I., Neumann F.J., Kenngott S., Gawaz M., Schömig A.. Procoagulant inflammatory responses of monocytes after direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 82 (1998) 938-42
- 74 Ott I., Malcouvier V., Schömig A., Neumann F.J.. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor – 1 by thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 105 (2002) 279-281
- 75 Reimers 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* 56 (1977) 786-794.
- 76 Reimer K.A., Jennings R.B., Cobb F.R., Murdock R.H., Greenfield J.C., Becker L.C., Bulkley B.H., Hutchins G.M., Schwartz R.P., Bailey K.R.. Animal models for protecting ischemic myocardium: Results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models. *Circ Res* 56 (1985) 661-665
- 77 Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A., Ferrero V., Vado A., Feola M., Uslenghi E.. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST – segment depression: immediate and long – term results of a randomized study. *J Am Coll Cardio* 32 (1998) 1687-1694

- 78 Roe M.T., Ohman E.M., Maas A.C., Christenson R.H., Mahaffey K.W., Granger C.B., Harrington R.A., Califf R.M., Krucoff M.W.. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 9-18
- 79 Schatz R.A., Baim D.S., Leon M., Ellis S.G., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Cleman M.W., Cabin H.S., Walker C., Stagg J.. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation* 83 (1991) 148-161
- 80 Schicha H., Schober O.. *Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung*, Schattauer, Stuttgart-New York, 2000, 4. Auflage, 130-140
- 81 Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M., Walter H., Zitzmann-Roth E., Richardt G., Alt E., Schmitt C., Ulm K.. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stent. *N Engl J Med* 334 (1996) 1084-1089.
- 82 Schömig A., Neumann F.J., Walter H., Schühlen H., Hadamitzky M., Zitzmann-Roth E.M., Dirschinger J., Hausleiter J., Blasini R., Schmitt C., Alt E., Kastrati A.. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 29 (1997) 28-34
- 83 Schömig 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* 343 (2000) 385-391.

- 84 Schricke U., Kastrati A., Schömig A., Schwaiger M.. Perfusionsszintigraphie bei akuter ischämischer Herzerkrankung; *Der Nuklearmediziner* 22 (1999) 161-168
- 85 Schulz R., Rose J., Martin C., Brodde O.E., Heusch G.. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 88 (1993) 684-695.
- 86 Sechtem U., Voth E., Baer F., Schneider C., Theissen P., Schicha H.. Assessment of residual viability in patients with myocardial infarction using magnetic resonance techniques. *Int J Card Imaging* 1 (1993) 31-40
- 87 Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R. Jr., White H.D., Rutsch W.R., Vahanian A., Simoons M.L., Morris D., Betriu A., Califf R.M., Ross A.M.. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91 (1995) 1923-1928.
- 88 Sinusas A.J., Trautmann K.A., Bergin J.D., Watson D.D., Ruiz M., Smith W.H., Beller G.A.. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation* 82 (1990) 1424-1437.
- 89 Steg P.G., Laperche Tv Golmard J.L., Juliard J.M., Benamer H; ., Himbert D., Aubry P.. Efficacy of streptokinase, but not tissue-type plasminogen activator, in achieving 90-minute patency after thrombolysis for acute myocardial infarction decreases with time to treatment. PERM Study Group. Prospective Evaluation of Reperfusion Markers. *J Am Coll Cardiol* 31 (1998) 776-779.
- 90 Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000) 2788-94.

- 91 Topol E.J.. Caveats about elective coronary stenting. *N Engl J Med* 331 (1994) 539-541.
- 92 Varetto T., Cantalupi D., Altieri A., Orlandi C.. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 1804-1808.
- 93 Verani M.S., Jeroudi M.O., Mahmarian J.J., Boyce T.M., Borges Neto S., Patel B., Bolli R.. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 12 (1988) 1573-1581.
- 94 Wackers F.J., Sokole E.B., Samson G., Schoot J.B., Liem K.I., Wellens H.J.. Value and limitations of thallium-201 scintigraphy in the acute phase of myocardial infarction. *N Engl J Med* 295 (1976) 1-5.
- 95 Waller B.F.. "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters" -- the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol* 13 (1989) 969-987.
- 96 Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., Grines C.L., Zijlstra F., Garcia E., Grinfeld L., Gibbons R.J., Ribeiro E.E., De Wood M.A., Ribichini F.. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*; 278 (1997) 2093–2098
- 97 Wiedmer T., Esmon C.T., Sims P.J.. Complement proteins C5b-9 stimulates procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood* 68 (1986) 875-80

- 98 Zeymer U., Tebbe U., Essen R., Haarmann W., Neuhaus K.L.. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 137 (1999) 34-38.
- 99 Zijlstra F., De Boer, Hoorntje J.C., Reiffers S., Reiber J.H., Suryapranata H.. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328 (1993) 680-684
- 100 Zijlstra F., Hoorntje J.C., De Boer M.J., Reiffers F.J., Miedema K., Ottervanger J.P., van 't Hof A.W.J., Suryapranata H.. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341 (1999) 1413-1419
- 101 Zijlstra F., Patel A., Jones M., Grines C.L., Ellis S., Garcia E., Grinfeld L., Gibbons R.J., Ribeiro E.E., Ribichini F., Granger C., Akhras F., Weaver W.D., Simes R.J.. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23 (2002) 550-557.

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Classen M., Diehl V., Kochsiek K.; „Innere Medizin“; 4. Auflage, 1998, S. 7  
1116: Schematische Darstellung der Kronaranatomie
- Abb. 2 Classen M., Diehl V., Kochsiek K.; „Innere Medizin“; 4. Auflage, 1998, S. 19  
103: Schematische Darstellung einer koronaren Stentimplantaion
- Abb. 3 Classen M., Diehl V., Kochsiek K.; „Innere Medizin“; 4. Auflage, 1998, S. 20  
104: Repräsentatives angiographisches Beispiel einer koronaren  
Stentimplantation
- Abb. 4 Sinusas AJ, Traumann KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH, 23  
Beller GA. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree  
of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl  
isonitrile. Circulation 1990; 82: 1424-37
- Abb. 5 Sinusas AJ, Traumann KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH, 24  
Beller GA. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree  
of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl  
isonitrile. Circulation 1990; 82: 1424-37
- Abb. 6 Kaufmann G., Moser E., Sauer R; Radiologie: Grundlagen der 25  
Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin; Urban und  
Schwarzenberg 1996, S. 258: Schematische Darstellung einer SPECT Kamera
- Abb. 7 Kaufmann G., Moser E., Sauer R.; Radiologie: Grundlagen der 26  
Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin; Urban und  
Schwarzenberg 1996, S. 258: SPECT Kamera

Abb. 8	Kaufmann G., Moser E., Sauer R; Radiologie: Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin; Urban und Schwarzenberg 1996, S. 258: Schematischer Aufbau einer Gammakamera	26
Abb. 9	Schicha H., Schober O.; Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung, Schattauer 2000, 4. Auflage, S. 132: Darstellung des Myokards	28
Abb. 10	Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, 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; 25: 1313-21	29
Abb. 11	Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, 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; 25: 1313-21	30
Abb. 12	SchichaH., Schober O.; Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung, Schattauer 2000, 4. Auflage, S.136: Prinzip der Bull´s Eye Darstellung des Myokards bei SPECT	30
Abb. 13	Hypertonie: Aufteilung in drei Tertilen	34
Abb. 14	Herzfrequenz: Aufteilung in drei Tertilen	35
Abb. 15	Thrombolyse: Aufteilung in drei Tertilen	36
Abb. 16	Final Infarct size: Stent vs Thrombolyse	38
Abb. 17	Salvage Index: Stent vs Thrombolyse	39



### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Aussagekraft der Perfusionsszintigraphie bei Verdacht auf akuten Myokardinfarkt bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne sichere EKG Veränderung	14
Tab. 2	Basiskennzeichen der Patienten nach Tertilen geordnet	35
Tab. 3	Kardiale Kennzeichen der Patienten nach Tertilen geordnet	36
Tab. 4	Anzahl der Behandlungen mit Stent bzw. Thrombolyse nach Tertilen geordnet	37
Tab. 5	Medikation bei Entlassung	37

## **8.4 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. A. Schömig, Direktor der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Kastrati für die Überlassung des Themas und die gute Integration in die Stentgruppe des Deutschen Herzzentrums München.

Herrn Dr. U. Schricke möchte ich für die hervorragende Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für deren Vermittlung danken.

Weiterhin möchte ich allen Mitgliedern der Stentgruppe des Deutschen Herzzentrums München für deren Mithilfe und Unterstützung danken.

## 8.5 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: **Stefanie Kolb**

Wohnort: Fehwiesenstrasse 81, 81673 München

Geburtstag und –ort: 30.09.1977 in München

Familienstand: ledig

### Schulbildung

1983-1987                      Grundschule                      Puchheim/München

1987-1996                      Edith-Stein-Gymnasium        München

                                    Neusprachlicher Zweig

                                    Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Universität

10/1996 - 09/1998        Vorklinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München

10/1998 - 09/2001        Klinisches Studium an der Technischen Universität, München

10/2001 - 09/2002        Praktisches Jahr

07.11.2002                 3. Staatsexamen

### Ärztliche Tätigkeit

01/2003 – 06/2004        Ärztin im Praktikum  
                                    Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen – Chirurgie

ab 01.07.2004             wissenschaftliche Mitarbeiterin/ Ärztin im  
                                    Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin  
                                    Klinikum Innenstadt der LMU, München