

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der
Technischen Universität München

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

Die Veränderung der linksventrikulären Auswurffraktion und ihre Beziehung zur
Infarktgröße nach akutem Myokardinfarkt

Claudia Regina Roth

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. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 01.07.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.09.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung	5
1. Epidemiologie	5
2. Pathophysiologie	5
2.1 Die Koagulationsnekrose	5
2.2 Das hibernierende Myokard	7
2.3 Das betäubte Myokard	8
3. Therapie durch Intervention	9
4. Die szintigraphische Untersuchung des Infarktareals	11
5. Die angiographische Bestimmung der LVEF	13
II Hintergrund	16
III Zielsetzung der Arbeit	17
IV Methodik	18
1. Studienpopulation	18
1.1 Einschlusskriterien	18
1.2 Ausschlusskriterien	19
2. Studiendesign	21
3. Therapie	22
4. Definitionen	23
5. Die szintigraphische Studie	25
6. Die angiographische Bewertung	26
7. Patientennachsorge und klinisches Monitoring	27
7.1 Monitoring während des stationären Aufenthaltes	27
7.2 Monitoring nach dem stationären Aufenthalt	27
8. Statistische Auswertung	28

V Ergebnisse	29
1. Klinische und angiographische Daten	29
2. Szintigraphische Daten	34
3. Die Korrelation zwischen Perfusionsdefekt und LV-Funktion	36
4. Ergebnisse der multivariaten Analyse	36
5. Das 3-Jahres-Überleben	37
VI Diskussion	39
1. Hauptergebnisse	39
2. Die Entwicklung der Infarktgröße und der LVEF	39
3. Schlussfolgerung und klinische Auswirkungen	45
4. Limitationen der Studie	46
VII Zusammenfassung	47
VIII Literaturverzeichnis	48
IX Danksagung	60
Abbildungsverzeichnis	
Abbildung 1: Beispiel einer PTCA	9
Abbildung 2: Beispiel einer Myokardperfusionsszintigraphie	13
Abbildung 3: Beispiel einer Angiokardiographie	15
Abbildung 4: Studienpopulation	20
Abbildung 5: Ablauf der Studie	21
Abbildung 6: Unterschiede zwischen der initialen und der nach 6 Monaten ermittelten LVEF	30
Abbildung 7: Die Entwicklung des Perfusionsdefektes	34
Abbildung 8: Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	38
Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1: Klinische Charakteristika	31
Tabelle 2: Angiographische Daten	33
Tabelle 3: Szintigraphische Daten entsprechend der Veränderung in der LVEF	35
Tabelle 4: Unabhängige Prädiktoren der Veränderung der LVEF nach 6 Monaten	37

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	= Angiotensin-Converting-Enzym
CABG	= Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Operative Koronarrevaskularisation)
HWZ	= Halbwertszeit
KHK	= Koronare Herzkrankheit
KM	= Kontrastmittel
LAD	= Ramus interventricularis anterior
LCA	= linke Koronararterie
LCx	= Ramus circumflexus
LV	= linksventrikulär / linker Ventrikel
LVEF	= linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	= Myokardinfarkt
PA	= posterior-anterior
PCI	= perkutane Koronarintervention
post	= postinterventionell
prä	= präinterventionell
PTCA	= perkutane transluminare Koronarangioplastie
RCA	= rechte Koronararterie
SD	= Standardabweichung
Sestamibi	= Tec-99m-methoxyisobutylisonitrile
SPECT	= Single-Photon-Emissions-Computertomographie
STEMI	= akuter Herzinfarkt mit initialer ST-Streckenhebung
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction

I Einleitung

1. Epidemiologie

Den jüngsten Daten der American Heart Association zufolge, leiden geschätzte 79,4 Millionen Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika an einer kardiovaskulären Erkrankung. Darunter sind ca. 15,8 Millionen Patienten von der koronaren Herzerkrankung betroffen, wobei etwa 7,9 Millionen dieser Patienten einen Myokardinfarkt erleiden. Seit 1900 zeichnet sich die kardiovaskuläre Erkrankung als die häufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten ab [American Heart Association 2007, e72]. Diese massive Prävalenz der KHK verdeutlicht die Bedeutung neuer Therapieverfahren in der Kardiologie.

2. Pathophysiologie

2.1 Die Koagulationsnekrose

Der klinische Begriff der „koronaren Herzkrankheit“ beschreibt eine Sauerstoffunterversorgung des Myokards, basierend auf einer stenosierenden Erkrankung (Atherosklerose) der Herzkranzgefäße. Der Begriff des „Herzinfarkts“ hingegen ist eine klinische Diagnose, dessen anatomisch-pathologisches Korrelat sich in einer Koagulationsnekrose eines Myokardareals in Form eines anämischen Infarktes infolge einer absoluten Koronarinsuffizienz mit anhaltender Ischämie eines Versorgungsgebiets äußert. Sowie der Blutfluss in einem Koronargefäß unter 25% der Norm sinkt, treten irreversible Schäden an den Herzmuskelzellen auf, die den Funktionsstoffwechsel des Myokards zum Stillstand bringen können. Sie entstehen im Wesentlichen dadurch, dass sich in der Ischämiephase der Energiestoffwechsel von aerober Glykolyse auf anaerobe Glykolyse umstellt, wobei es schließlich durch unkontrolliert in die Myokardzellen

einströmende Kalziumionen zur Relaxierung der Myofibrillen kommt (=hypoxische Herzdilatation), so dass die Herzarbeit in diesem Bereich still steht. Das makroskopisch erkennbare Infarktgebiet entspricht jedoch nie einer scharf abzugrenzenden Nekrosezone, sondern wird immer von einer perinekrotischen Zone umgeben, die epikardwärts liegt und reversibel geschädigte Myokardzellen beinhaltet. Kommt es zu einer Wiederdurchblutung eines zuvor verschlossenen Gefäßes, werden das nekrotische und perinekrotische Infarktareal wieder mit oxygeniertem Blut versorgt. Paradoxe Weise ist dieser Prozess jedoch mit einer erneuten Myokardschädigung verbunden, da die Ischämie nämlich nicht nur zur Schädigung der Myozyten, sondern auch der Gefäßendothelien geführt hat. Das hat zur Folge, dass sowohl Stickstoffmonoxid als auch Prostazyklin nur noch in vermindertem Maße gebildet werden und die Endothelien nun vermehrt Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 für Granulozyten exprimieren, was in der Reperfusionphase eine Granulozyten-Endothel-Interaktion mit Bildung von toxischen Metaboliten, sowie eine Behinderung der Mikrozirkulation nach sich zieht. Folglich erreicht die Infarktgröße erst in der Reperfusionphase ihr endgültiges Ausmaß [Riede, Werner, Schäfer 2004, 468-473]. Die Infarktgröße ist ein entscheidender Faktor für das Auftreten von Komplikationen wie Pumpversagen, Ventrikulaneurysmen, Rhythmusstörungen oder einer Myokardruptur und damit natürlich auch für die gesamte kardiale Mortalität [Edwards 1996, 16-50]. Entwickelt sich im Rahmen eines Myokardinfarkts eine Narbe, so kommt es im Verlauf zu einem Kompensationsmechanismus, der als linksventrikuläres „Remodeling“ bezeichnet wird und eine Veränderung des linken Ventrikels in Form und Größe beschreibt, welcher die globale LV-Leistung bei eingeschränkter regionaler Funktion erhalten soll. Die Hypertrophie der nichtinfarzierten

Segmente führt jedoch nur vorübergehend zu einer Funktionsverbesserung, da der fortschreitende Prozess des „Remodeling“ sowohl mit einer Verschlechterung der myokardialen Funktion, als auch mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Die Herausforderung für die Vitalitätsdiagnostik besteht nun in einer Charakterisierung bewegungsgestörter Segmente innerhalb des Myokards, wobei ischämisch-nekrotisches, „hibernierendes“ und „gelähmtes“ Myokard zu differenzieren sind [Humbold, Breuckmann 2007, 193-194].

2.2 Das hibernierende Myokard

Pathophysiologisch gesondert zu betrachten ist also zunächst das ischämische, jedoch vitale, „hibernierende“ Myokard (Myokard im „Winterschlaf“), welches sich typischerweise bei hochgradigen, chronischen Koronarstenosen, oder einem Koronarverschluss mit guter Kollateralzirkulation entwickelt [Humbold, Breuckmann 2007, 193-194]. In subendokardialen Infarkttrandzonen lässt sich beispielsweise beobachten, dass die Myofibrillen dort weitgehend abgebaut werden, was schließlich eine Reduktion der kontraktile Funktion zur Folge hat [Meyer, Bokisch, Darius, Heusch, Hort, Mohr-Kahaly, Rupprecht, Voigtländer 2000, 307-315]. Es handelt sich also um eine Reduktion der regionalen LV-Funktion durch länger andauernde Minderperfusion, die durch Reperfusion allerdings reversibel ist. Der Energieumsatz passt sich schließlich der reduzierten Durchblutung an und erhält so die Myokardvitalität, während die Funktion heruntergeregelt wird; man spricht daher sowohl von einem „Perfusions-Metabolismus-Mismatch“ (erhöhte glykolytische Aktivität aufgrund der Mangeldurchblutung), als auch von einem „Perfusions-Kontraktions-Match“. Die Kontraktionsstörung erholt sich nach der Reperfusion langsam, jedoch vollständig.

Es ist diagnostisch von Bedeutung, dass sich in den betroffenen Segmenten eine inotrope Reserve rekrutieren lässt, was bedeutet, dass sich die Funktionsstörung unter adrenerger Stimulation, beispielsweise durch geringe Dosen von Dobutamin, vorübergehend erholt und so die systolische Wanddicke wieder zunimmt, wobei im Narbengewebe keine Funktionsverbesserung erzielt werden kann. Eine länger anhaltende Stimulation kann jedoch zu einer weiteren Reduktion der Koronardurchblutung, bis hin zum Infarkt führen [Humbold, Breuckmann 2007, 193-201]. Eine Rekrutierung der inotropen Reserve im ischämischen Myokard erfolgt also auf Kosten der metabolischen Erholung [Meyer, Bokisch, Darius, Heusch, Hort, Mohr-Kahaly, Rupprecht, Voigtländer 2000, 314].

2.3 Das betäubte Myokard

Ebenso gesondert zu betrachten ist auch das sogenannte „betäubte“ Myokard („stunned myocardium“), wobei nach einer kürzeren Minderdurchblutungszeit in dem nur reversibel geschädigten Myokard für eine Weile eine verminderte Kontraktion bestehen bleibt. Es kann sich jedoch auch nach einer globalen Ischämie oder einem kardioplegischen Herzstillstand entwickeln. Die morphologischen Veränderungen sind gering und wurden nur als leichtes Auseinanderrücken der kontraktilen Filamente oder als Verlust der Doppelbrechung kollagener Fasern beschrieben. Diese langanhaltende postischämische Dysfunktion kann nicht durch eine unzureichende Energiebereitstellung erklärt werden, da das Myokard auf inotrope Stimulation mit einer Steigerung der kontraktilen Funktion reagieren kann. Es liegen Hinweise für eine kausale Beteiligung freier Radikale vor, da die Reduktion ihrer Bildung oder deren Elimination zur Erholung des

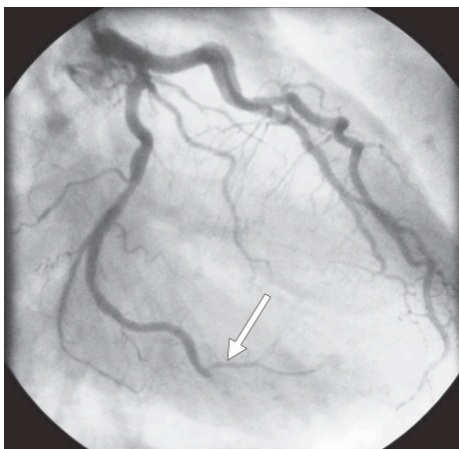
betäubten Myokards führen [Meyer, Bokisch, Darius, Heusch, Hort, Mohr-Kahaly, Rupprecht, Voigtländer 2000, 307-315].

Da die Aufnahme und Retention radioaktiver Tracer nicht durch diese gelähmten Myokardareale beeinflusst zu sein scheinen, wird bei diesen Patienten ein „Perfusions-Kontraktions-Mismatch“ beschrieben, da sie eine geringere LVEF aufweisen, als ihre Infarktgröße vermuten ließe [Christian, Gitter, Miller, Gibbons 1997, 1633-40].

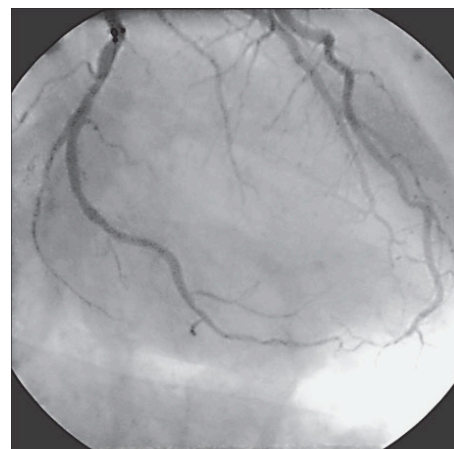
3. Therapie durch Intervention

Im Zeitraum von 1979 bis 2004 stieg die Anzahl der Herzkatheterinterventionen um 334%. Geschätzte 1,3 Millionen Patienten wurden im Jahre 2004 in den Vereinigten Staaten durch eine Herzkatheterintervention versorgt, wobei ca. 664.000 PCI-Verfahren durchgeführt wurden. Die Rate an koronaren Stentimplantationen stieg zwischen 1996 und 2000 um 147%, was die Bedeutung dieses Therapieverfahrens unterstreicht [American Heart Association 2007, e159]. In Deutschland wurden knapp 203.000 Stentimplantationen im Jahr 2004 durchgeführt, was einem Anteil von 81% aller durchgeführten PTCA entsprach [Humbold, Breuckmann 2007, 204].

Abbildung 1: Beispiel einer PTCA [Schmitt 2007,99]



Embolischer Verschluss des Ramus marginalis der A. circumflexa



Nach erfolgreicher Rekanalisation und Ballondilatation

Das primäre Ziel einer Reperfusionstherapie besteht darin, den anterograden Blutfluss in der betroffenen Koronararterie schnell, komplett und auf Dauer wiederherzustellen [Braunwald 1989, 441-44]. Die perkutane Koronarintervention ist mit einer signifikanten Verbesserung der Patientenversorgung vergesellschaftet, wobei medikamentenbeschichtete (drug-eluting) Stents einen Durchbruch in der Entwicklung der interventionellen Kardiologie darstellen. Die Sicherheit dieses Therapieverfahrens muss weiterhin an erster Stelle bedacht und verbessert werden [King 2007, 25-31], da man hiermit zwar den Problemen der alleinigen Ballondilatation, wie etwa der Dissektionsrate von ca. 5% entgegentritt [Black, Namay, Niederman, Lembo, Roubin, Douglas, King 1998, 103], eine Gefahr durch subakute Stentverschlüsse oder hämorrhagische Komplikationen, bedingt durch die strenge Antikoagulation, jedoch bestehen bleibt [Serruys, Strauss, Beatt, Bertrand, Puel, Rickards, Meier, Goy, Vogt, Kappenberger 1991, 13-17; Schömig, Neumann, Kastrati, Schühlen, Blasini, Hadamitzky, Walter, Zitzmann-Roth, Richardt, Alt, Schmitt, Ulm 1996, 1084-89; Gawaz, Neumann, Ott, Schiessler, Schömig 1996, 229-37; Ott, Neumann, Kenngott, Gawaz, Schömig 1998, 938-42]. Letztendlich zeigte sich jedoch eine eindeutige Überlegenheit der primären PTCA gegenüber der Thrombolyse-Therapie [Keeley, Boura, Grines 2003, 13-20].

Um neue bzw. zusätzliche Therapieverfahren der koronaren Herzerkrankung (beispielsweise die Stammzelltherapie) beurteilen zu können, beschäftigt sich die vorliegende Studie nun mit der Entwicklung der LV-Funktion und der Infarktgröße, sowie deren Zusammenhang bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche mit

primärem Stenting der Koronararterien behandelt wurden. Um die Entwicklung dieser Parameter beurteilen zu können, ist es zunächst von Bedeutung die jeweilige Technik der beiden Messverfahren (Angiokardiographie, bzw. Myokardszintigraphie) zu verstehen.

4. Die szintigraphische Untersuchung des Infarktareals

Die Myokardperfusionsszintigraphie ist ein funktionelles bildgebendes Verfahren, mit dem durch die Anwendung von Radiotracern die Mikrozirkulation des Herzmuskels und somit mikrozirkulatorische Durchblutungsstörungen, sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung erfasst werden können [Ficaro 2006, 888]. Es ist belegt, dass die Myokardszintigraphie prognostische Aussagekraft besitzt, die durch andere Ansätze, beispielsweise durch die Messung der Serummarker, oder die Magnetresonanzbildgebung nicht erreicht werden kann [Gibbons, Valeti, Araoz, Jaffe, 2004, 1533-1542], da sie mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 87%, entsprechend einer diagnostischen Genauigkeit von 91% (Referenz: >50% Diameterstenose in der Angiographie), zum frühestmöglichen Zeitpunkt den quantitativen Nachweis einer Perfusionsstörung auf zellulärem Niveau ermöglicht und somit die Relevanz einer Stenose belegt [Bockisch, Sattler, Rosenbaum-Krumme 2007, 69-70].

Beim SPECT (single-photon emission computed tomography)-Verfahren rotieren eine oder mehrere Gamma-Kameras um den Körper und nehmen (vergleichbar mit der Computertomographie) Messwerte aus unterschiedlichen Projektionen auf, aus welchen dann transversale, sagittale und koronare Schnittbilder rekonstruiert werden. Dies hat den Vorteil, dass Überlagerungen der Radioaktivität eines planaren Szintigramms vermieden werden. Die Gamma-Kamera

misst die Gamma-Strahlung, welche aus dem Körper austritt. Diese Strahlung löst nun in einem Szintillationskristall Lichtblitze aus. Diese werden mit der Hilfe eines Photomultipliers um den Faktor 10^5 verstärkt. Es ist nun möglich, das so erhaltene elektrische Signal in hoher zeitlicher Auflösung (ms) aufzuzeichnen. Diese gute zeitliche Diskriminierung des Signals ermöglicht dynamische Untersuchungen wie die Mehrphasen- oder Sequenzszintigraphie. Zur örtlichen Auflösung des Signals ist vor dem Szintillationsdetektor ein wabenartiges System von Bleilamellen (Kollimatoren) angebracht, die nach dem Prinzip des so genannten Streustrahlenrasters funktionieren, wobei nur die senkrecht auf den Detektor zulaufenden Photonen die Detektoroberfläche erreichen und zur Signalgebung beitragen und schräg zulaufende Photonen absorbiert werden. Dadurch lässt sich der genaue Ausgangspunkt jedes Gamma-Quants bestimmen.

Kollimatoren ermöglichen es, die Aktivitätsverteilung in einem Organ zu bestimmten Zeitpunkten darzustellen. Somit ermöglicht die Szintigraphie die Differenzierung zwischen funktionell aktivem und inaktivem Gewebe [Reiser, Kuhn, Debus 2006, 143-144].

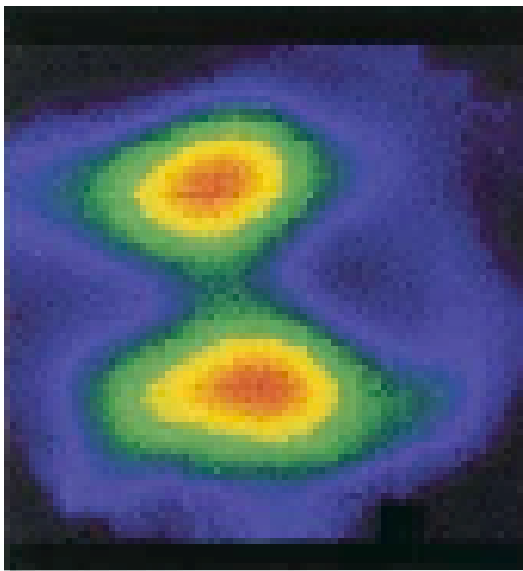
Der am häufigsten eingesetzte Gamma-Strahler ist Tec-99m. Er eignet sich besonders gut für die Bildgebung, da er mit seiner HWZ von 6h zu einer nur moderaten Strahlenexposition führt. Er wird flussproportional in die Myozyten aufgenommen und reichert sich innerhalb ihrer Mitochondrien an [Bockisch, Sattler, Rosenbaum-Krumme 2007, 69-70]. Die Anreicherung erfolgt über aktive Prozesse und setzt daher ein vitales Myokardgewebe voraus [Meyer, Bokisch, Darius, Heusch, Hort, Mohr-Kahaly, Rupprecht, Voigtländer 2000, 341].

Die Tec-99m-Sestamibi-SPECT-Untersuchung wird deshalb auch für die Prädiktorenanalysen der Infarktgröße nach primärer Koronarangioplastie nach akutem Myokardinfarkt verwendet [Stone, Dixon,

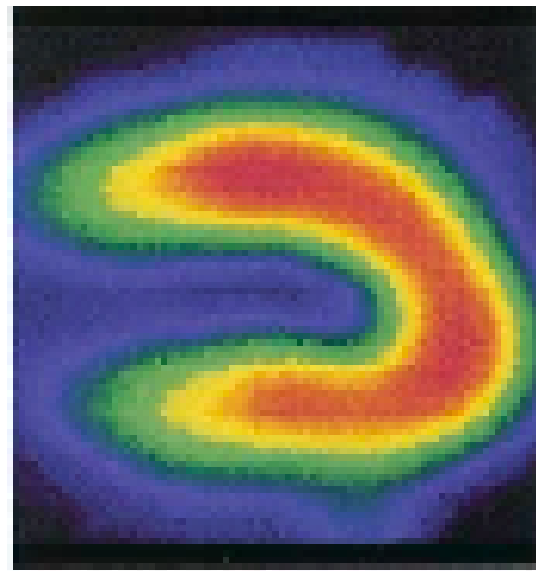
Grimes, Cox, Webb, Brodie, Griffin, Martin, Fahy, Mehran, Miller, Gibbons, O'Neill 2007, 1370-1375].

Abbildung 2: Beispiel einer Myokardperfusionsszintigraphie

[Kastrati, Mehilli, Nekolla, Bollwein, Martinoff, Pache, Schühlen, Seyfahrt, Gawaz, Neumann, Dirschinger, Schwaiger, Schömig for the STOPAMI-3 Study Investigators, 2004, 738].



Vor der Intervention



10 Tage nach einer Intervention

5. Die angiographische Bestimmung der LV-Funktion

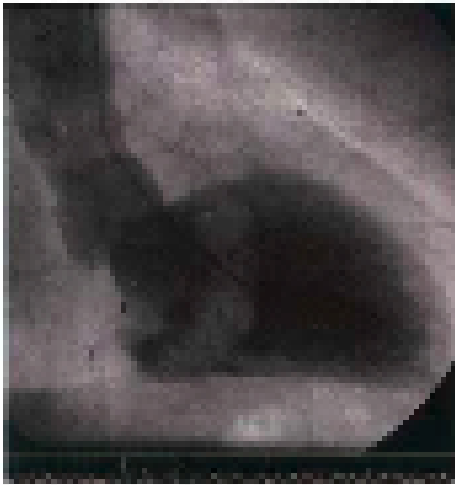
Der Abfall der LV-Funktion ist ein starker Prädiktor für die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt [Ottervanger, Misier, Dambrink, de Boer, Hoorntje, Gosselink, Suryapranata, Reiffers, van't Hof, Zwolle, Myocardial Infarction Study Group 2007, 793-97]. Die Bestimmung dieses Parameters durch die Angiokardiographie ist deshalb von großer Bedeutung.

Es handelt sich um eine Röntgenkontrastdarstellung der Größe und Funktion der Herzbinnenräume, sowie der großen Gefäßstämme, welche auch den Nachweis und die Bestimmung ggf. vorhandener Shuntvolumina und die Darstellung der Koronararterien ermöglicht. Unterschieden werden der venös durchgeführte Rechtsherzkatheter und der arteriell durchgeführte Linksherzkatheter. Nach Injektion eines Kontrastmittels wird dessen Verteilung und Flussmuster auf einem Cinematographiefilm aufgezeichnet. Die Ventrikulographie gibt zum einen Auskunft über Größe und Form der Herzkammern, zum anderen vermittelt sie Informationen über das Kontraktionsverhalten des linken (Laevokardiographie) oder rechten Herzens (Dextrokardiographie). Die Koronarangiographie erlaubt eine selektive Darstellung der Koronararterien [Reiser, Kuhn, Debut 2006, 236]. Um näher auf die in unserem Interesse liegende Laevokardiographie einzugehen, beschreibt diese die Darstellung der linken Herzhöhle durch eine direkte Kontrastmittelinjektion mit Hilfe eines Pigtailkatheters [Baer 2000, 205].

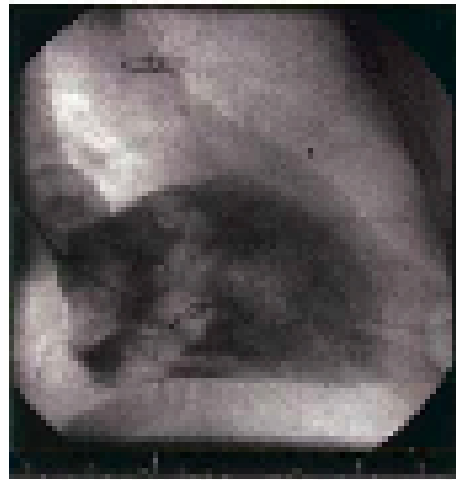
Hierdurch können Größe, Form und Kontraktionsamplitude des linken Ventrikels beurteilt und ggf. vorhandene Kontraktionsstörungen (Hypokinesien, Akinesien, Dyskinesien) oder aneurysmatische Bezirke erkannt und lokalisiert werden. Mittels Rechnerunterstützung können daraufhin die enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Volumina bestimmt und die Auswurffraktion (Ejektionsfraktion = Volumenänderung des Ventrikels zwischen Systole und Diastole) berechnet werden [Giannitsis, Krautzig, Kurowski, Renz-Polster, Schwabe, Stierle 2004, 61-62].

Abbildung 3: Beispiel einer Angiokardiographie

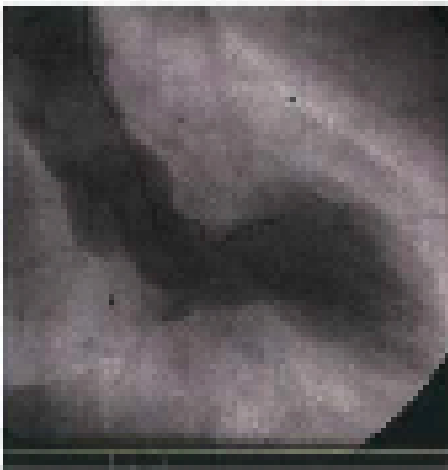
[Kastrati, Mehilli, Nekolla, Bollwein, Martinoff, Pache, Schühlen, Seyfahrt, Gawaz, Neumann, Dirschinger, Schwaiger, Schömig for the STOPAMI-3 Study Investigators, 2004, 738].



Enddiastolisches Bild
präinterventionell



Enddiastolisches Bild 10 Tage
postinterventionell



Endsystolisches Bild
präinterventionell



Endsystolisches Bild 10 Tage
postinterventionell

II Hintergrund

In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Studien die Durchführbarkeit und Wirksamkeit der auf Stammzellinfusion basierenden Therapie zur funktionellen Restitution des Myokards nach akutem Myokardinfarkt bewertet. Obwohl allgemeines Einverständnis darüber besteht, dass die Mortalität die aussagekräftigste Messziffer klinischer Ergebnisse darstellt, erfordert die Demonstration der Wirksamkeit solch einer neuen Therapie, welche die Mortalität als ihren Endpunkt betrachtet, eine große Anzahl an Patienten und führt somit zu Bedenken hinsichtlich der Exposition solch einer großen Patientenzahl gegenüber einer Therapie, deren Wirksamkeit immer noch unbewiesen und deren Sicherheit noch ungewiss ist [Gibbons, Valeti, Araoz, Jaffe 2004, 1533-42].

Tatsächlich verwendete die Mehrzahl der klinischen Studien über die Stammzelltherapie zur funktionellen Restitution des Myokards die Veränderung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als ihren primären Endpunkt, wobei ein Anstieg der LVEF als Indikator für die Wirksamkeit solch einer Therapie betrachtet wurde. Die begleitende Therapie mit Beta-blockierenden Medikamenten und Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, wie auch die natürliche Tendenz der linksventrikulären Funktion sich innerhalb der ersten Monate nach akutem MI bei einem hohen Anteil der Patienten zu regenerieren, führen zu Bedenken hinsichtlich der Reliabilität der LVEF als Indikator für die Wirksamkeit solch einer Therapie. Aus diesem Grund wurden andere Parameter, unter ihnen die Infarktgröße, als angemessenere Endpunkte in Erwägung gezogen [Hill, Bartunek 2006, 1926-28] und verwendet [Zohnhöfer, Ott, Mehilli, Schömig, Michalk, Ibrahim, Meisetschlager, von Wedel, Bollwein, Seyfahrt, Dirschinger, Schmitt, Schwaiger, Kastrati, Schömig 2006, 1003-10] um die

Wirksamkeit des Zelltransfers oder der Zellmobilisierung bei Patienten nach akutem MI zu beurteilen [Hill, Bartunek 2006, 1926-28]. Bis jetzt liegen nur wenige Informationen über die Entwicklung der Infarktgröße nach akuten MI vor [Galli, Marcassa, Bolli, Giannuzzi, Temporelli, Imparato, Silva Orrego, Giubbini, Giordano, Tavazzi 1994, 1386-97; Castro, Corbalan, Baeza, Nazzal, Greig, Miranda, Gonzalez, Marchant, Olea, Larrain, 2001, 1181-84].

III Zielsetzung der Arbeit:

Das Ziel dieser Studie war es also, die Entwicklung der linksventrikulären Funktion und der Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche mit primärem Stenting der Koronararterien versorgt wurden, zu erforschen, da bis jetzt nur wenige Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen der LV-Funktion und der Entwicklung der Infarktgröße nach akutem MI bestehen.

Die vorliegende Studie hatte somit eine doppelte Zielsetzung:

- 1) das Ausmaß und die Richtung der Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der LV-Funktion durch die Beurteilung der angiographisch ermittelten LV-Funktion vor und 6 Monate nach der Reperfusionstherapie bei Patienten mit akutem MI zu erörtern; und
- 2) die Entwicklung der Infarktgröße, bestimmt durch eine dreifache Sestamibi Szintigraphie-Untersuchung (präinterventionell, 7-14 Tage postinterventionell und 6 Monate postinterventionell), sowie ihre Beziehung zur LV-Funktion bei einer großen Anzahl von Patienten nach akutem MI zu ermitteln.

IV Methodik:

1. Studienpopulation

Diese Studie schloss 626 Patienten mit erstem akuten MI ein, die 2 angiographische und 3 szintigraphische Untersuchungen innerhalb der ersten 6 Monate nach dem akuten Ereignis durchliefen. Die drei szintigraphischen Untersuchungen (präinterventionell bzw. vor mechanischer Reperfusion [Stenting oder Koronarangioplastie], 7 bis 14 Tage postinterventionell [Median: 10 Tage], und 6 Monate nach der Reperfusion) lieferten Informationen über den Perfusionsdefekt, wobei zusätzlich auch die initiale, sowie die nach 6 Monaten angiographisch ermittelte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) gemessen wurde.

1.1 Einschlusskriterien

Ein akuter Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

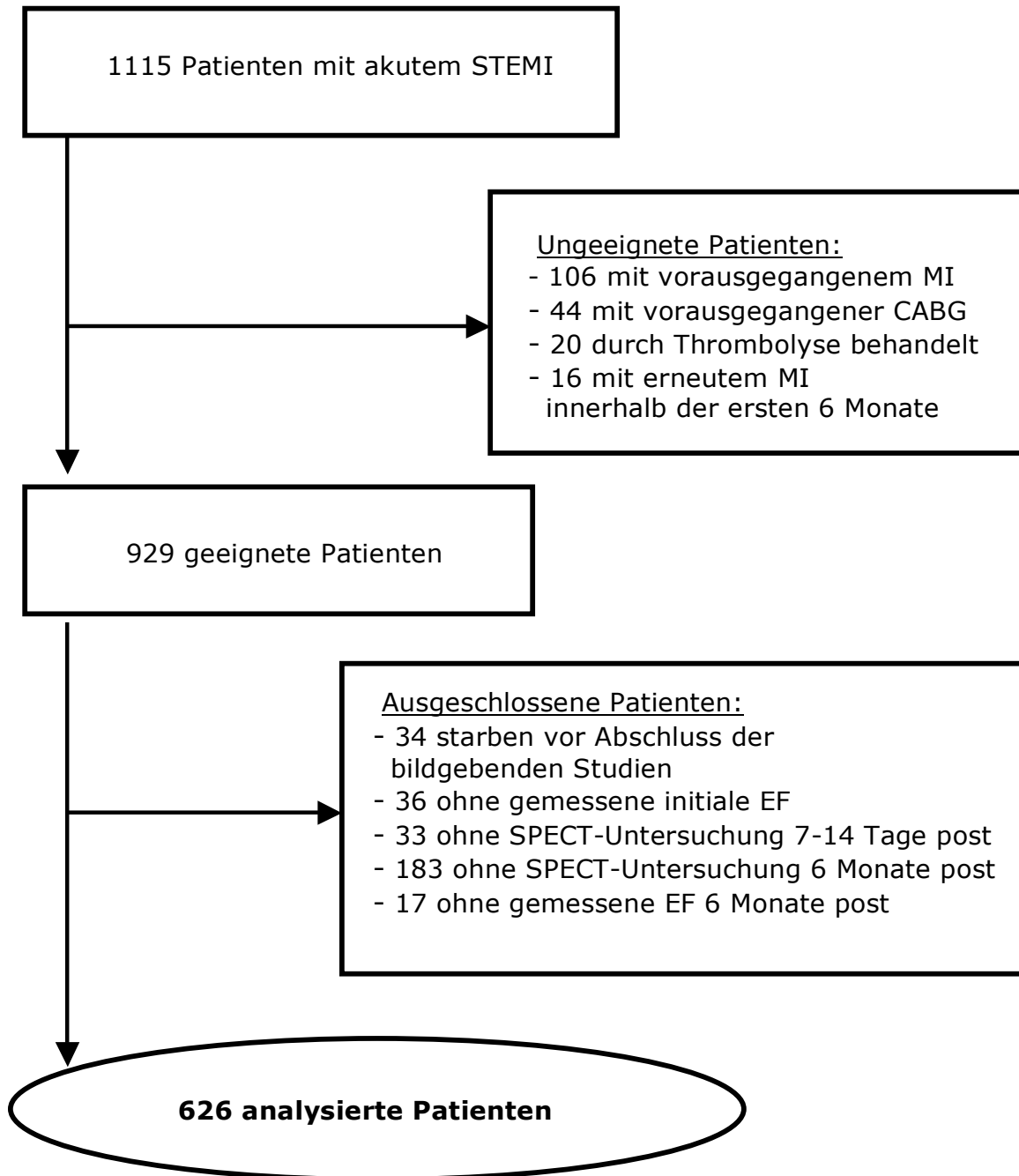
- mindestens 20 min anhaltende Episode klinischen Thoraxschmerzes in Verbindung mit
- EKG-Veränderungen: ST-Hebung von $\geq 0,1$ mV in mindestens 2 Extremitätenableitungen oder von $\geq 0,2$ mV in mindestens 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock.

1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, welche folgende Merkmale aufwiesen:

- Schlaganfall in jüngster Anamnese (innerhalb der letzten 3 Monate)
- kardiogener Schock (systolischer Blutdruck <80 mmHg, welcher weder auf Volumengabe noch auf erforderlich gewordene Katecholamine anspricht)
- elektrokardiographisch ermittelte Rhythmusinstabilität
- schwere angeborene Herzfehler und/oder ein Lungenödem
- aktive Blutungen oder Blutungsdiathesen
- kürzlich erlittenes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb des letzten Monats
- Verdacht auf Aortendissektion
- nicht-komprimierbare vaskuläre Einstichstellen
- andauernde orale Antikoagulationstherapie mit Kumarinderivaten
- schwerer, unkontrollierbarer arterieller Hochdruck (definiert als systolischer therapieresistenter Bluthochdruck von über 180 mmHg)
- Schwangerschaft
- Patienten mit vorangegangenen MI oder vorangegangener koronarer Bypass-Operation
- Patienten, die durch Thrombolyse therapiert wurden
- Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate nach initialem MI eine Revaskularisationstherapie oder ein biventrikuläres Schrittmachersystem benötigten oder auch einen erneuten MI erlitten (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Studienpopulation



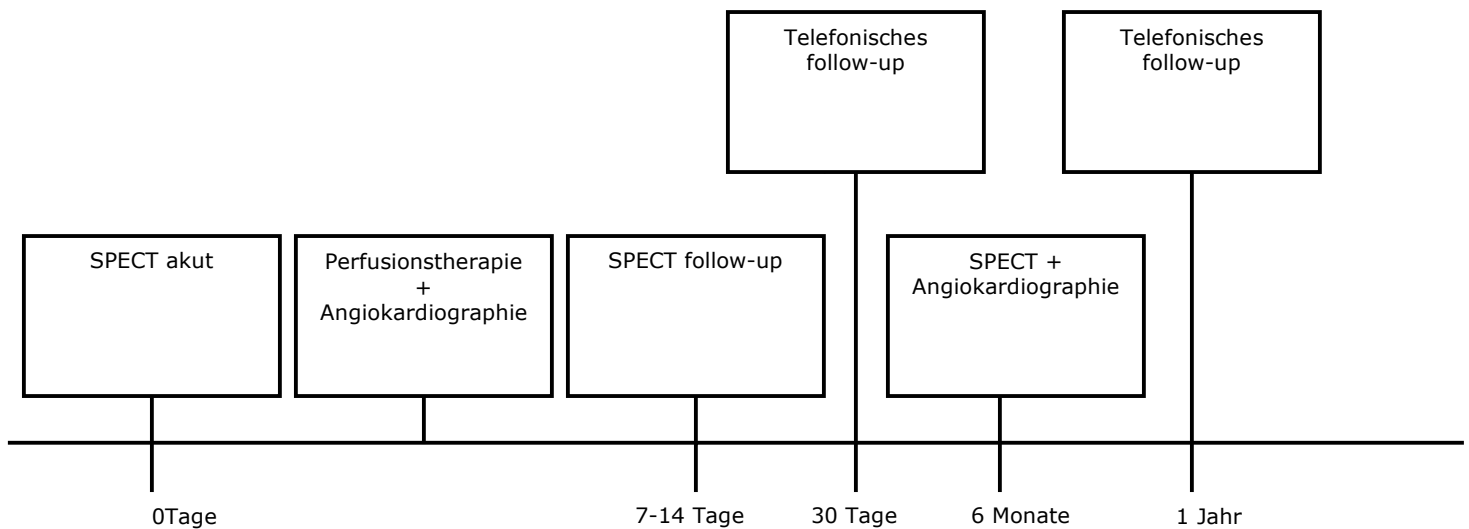
CABG= coronary artery bypass graft surgery; EF= Ejektionsfraktion; MI= Myokardinfarkt; SPECT= single-photon emission computerized tomography; STEMI= akuter Myokardinfarkt mit initialer ST-Streckenhebung

Um den Anforderungen der Studie gerecht zu werden, war eine Folgeangiographie nach 6 Monaten erforderlich, so dass nur Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt überlebten in die Studie miteingeschlossen werden konnten. Jeder Patient hat nach der Aufklärung die Einverständniserklärung für die Studie unterschrieben. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

2. Studiendesign

Zum Ablauf der Studie siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Ablauf der Studie



3. Therapie:

Die Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt nahmen an unterschiedlichen Reperfusionen teil [Schömig, Kastrati, Dirschinger, Mehilli, Schricke, Pache, Martinoff, Neumann, Schwaiger 2000, 385-91; Kastrati, Mehilli, Dirschinger, Schricke, Neverve, Pache, Martinoff, Neumann, Nekolla, Blasini, Seyfahrt, Schwaiger, Schömig 2002, 920-25; Kastrati, Mehilli, Nekolla, Bollwein, Martinoff, Pache, Schühlen, Seyfahrt, Gawaz, Neumann, Dirschinger, Schwaiger, Schömig 2004, 734-41; Kastrati, Mehilli, Schlotterbeck, Dotzer, Dirschinger, Schmitt, Nekolla, Seyfahrt, Martinoff, Markwardt, Clermont, Gerbig, Leiss, Schwaiger 2004, 947-54; Schömig, Mehilli, Antonucci, Ndrepepa, Markwardt, Di Pede, Nekolla, Schlotterbeck, Schühlen, Pache, Seyfahrt, Martinoff, Benzer, Schmitt, Dirschinger, Schwaiger, Kastrati 2005, 2865-72].

Bei 523 Patienten (83,5%) wurde ein koronares Stenting-Verfahren angewandt, die übrigen 103 Patienten (16,5%) wurden mit einer reinen Ballon-Angioplastie versorgt. Die Stentimplantation und periprozedurale Pflege erfolgte nach lokalem Standard, das bedeutet nach Vordehnung mittels Ballonangioplastie, wobei unbeschichtete „bare metal stents“ verwendet wurden. Die Punktionstelle wurde anschließend manuell bis zur lokalen Hämostase komprimiert und mit einem Druckverband versorgt. Die thrombozytenaggregationshemmende Therapie bestand aus 75 mg/Tag Ticlopidin oder Clopidogrel über mindestens 4 Wochen und zweimal täglicher Einnahme von 100 mg Aspirin auf Dauer. Weitere Medikamente wie Beta-Blocker, Nitrate, ACE-Hemmer oder Diuretika wurden nach klinischer Indikation verabreicht.

4. Definitionen

Zur Charakterisierung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

Raucher: Nach den WHO-Kriterien gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hat; als Ex-Raucher, diejenigen, die mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört haben zu rauchen, und als Raucher, diejenigen, die innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten geraucht haben.

Hypercholesterinämie: Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem Plasmacholesterinwert von >240 mg/dl festgestellt.

Diabetes mellitus: Als Diabetiker wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen ein Diabetes mellitus bereits vordiagnostiziert war, die unter einer Insulintherapie oder einer Therapie mit oralen Antidiabetika standen, oder Patienten, deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des Krankenhausaufenthaltes über 140 mg/dl lagen.

KILLIP-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Infarkt: Bei

Klinikaufnahme wurden alle Patienten körperlich untersucht und je nach klinischem Befund der Herzinsuffizienz dem entsprechenden Stadium der Killip-Klassifikation zugeordnet.

Stadium I : keine pulmonale Stauung

Stadium II : Rasselgeräusche <50% der Lunge, 3.Herzton, erhöhter Zentraler Venendruck

Stadium III: Lungenödem, Rasselgeräusche >50% der Lunge

Stadium IV : kardiogener Schock

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss-Klassifikation:

Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während der Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und nach der TIMI-Fluss-Klassifikation eingeordnet:

Grad 0: keine Perfusion

kein antegrader KM-Fluss distal der Stenose

Grad 1: Penetration des KM ohne Perfusion

das KM penetriert die Stenose, wird aber dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus.

Grad 2: Partielle Perfusion

das KM passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt bzw. ausgewaschen, als proximal der Stenose und in anderen Koronararterien

Grad 3: Komplette Perfusion

der antegrade Fluss und die Clearance des KM sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

5. Die szintigraphische Studie:

Vor dem Stenting erhielten die Patienten eine intravenöse Injektion von 27 mCi (1.000 MBq) für die Tec-99m-Sestamibi-SPECT-Untersuchung („single-photon emission computerized tomography“). Die SPECT-Untersuchung wurde innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach Injektion des radioaktiven Mittels durchgeführt. Es wurde eine nachgehende Myokardszintigraphie 7 bis 14 Tage und 6 Monate nach dem akuten Ereignis veranschlagt. Ein System, bestehend aus Mehrkopfgammakameras ausgestattet mit low-energy-, high-resolution-Kollimatoren wurde für die myokardiale Darstellung verwendet. Die Bilder wurden damit in einer 64:64 Matrix mit einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild hergestellt. Mit einer speziell entwickelten Software (Icon Version 6.0.2, Siemens Medical Systems, Inc., Hoffman Estates, Illinois) wurden dann transaxiale Schnitte rekonstruiert. Mit Hilfe besonderer Messverfahren konnten wir die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität des zuvor injizierten Tec-99m-Sestamibi, und damit indirekt die Perfusion über den ganzen linken Ventrikel wie auf einer Landkarte darstellen [Nekolla, Miethaner, Nguyen, Ziegler, Schwaiger 1998, 2695-2701]. Jede dieser „polar maps“ wurde auf ihren eigenen Maximalwert geeicht. Die Ausdehnung des Perfusionsdefektes wurde so unter Benutzung eines Grenzwertes von 50% bestimmt, der aus früheren Studien abgeleitet wurde [Gibbons, Verani, Behrenbeck, Pellika, O'Connor, Mahmarian, Chesebro, Wackers 1989, 1277-1286; O'Connor, Gibbons, Juni, O'Keefe, Ali 1995, 1130-1136]. Jeder Patient erhielt nach dem Protokoll drei Aufnahmen, womit die Entwicklung des Perfusionsdefekts (jeweils angegeben in Prozent des linken Ventrikels) beobachtet werden konnte: der initiale Perfusionsdefekt vor der Intervention und der Perfusionsdefekt sowohl

7 bis 14 Tage, als auch 6 Monate nach dem initialen MI. Eine frühe Reduktion des Perfusionsdefekts wurde aus der Differenz zwischen dem szintigraphisch ermittelten initialen Perfusionsdefekt und dem Perfusionsdefekt nach 7 bis 14 Tagen errechnet, wobei die späte Reduktion als Differenz zwischen dem Perfusionsdefekt in der Szintigraphie nach 7 bis 14 Tagen und dem Perfusionsdefekt in der nach 6 Monaten durchgeführten Szintigraphie ermittelt wurde. Alle Auswertungen wurden von Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Klinik in Unkenntnis der Therapie, die der Patient erhalten hatte, angefertigt.

6. Die angiographische Bewertung:

Die Koronarangiographie wurde entsprechend den Standardkriterien durchgeführt. Eine kontrollierende Koronarangiographie wurde 6 Monate nach dem initialen Stenting-Verfahren veranschlagt. Offline-Analysen digitaler Angiogramme wurden im Kernlabor durchgeführt, indem automatisierte Randabfragungssysteme („edge detection systems“) verwendet wurden (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Neuen, the Netherlands), welche die Punkte der stärksten Lichtintensitätsänderung im digitalen Bild markieren, wobei das Personal im Blindversuch keine Kenntnis der szintigraphischen Daten besaß. Für die angiographische Initial- und Folgeuntersuchung wurden identische Projektionen verwendet. Der initiale und der postprozedurale Blutfluss in der für den Infarkt verantwortlichen Arterie wurden mit Hilfe des TIMI-Systems (Thrombolyse im MI) klassifiziert, wobei der angiographische Index des Perfusionsgrades mit der Menge des geretteten Gewebes korreliert [The TIMI-Study Group 1985, 932-36]. Die Kollateralversorgung wurde nach Rentrop et

al. quantifiziert, die ein Modell kontrollierter Okklusion und Reperfusion mit Hilfe eines Angioplastieballons verwenden, welches die Kurzzeitveränderungen der Kollateralgefäße und ihren Füllungszustand bei Patienten mit Arteriosklerose darstellt [Rentrop, Cohen, Blake, Phillips 1985, 587-92]. Die globale LVEF wurde durch Verwendung der „area-length“ Methode bestimmt, indem das linksventrikuläre Volumen aus einzelnen PA-Projektionen, statt aus kombinierten PA- und Seitenaufnahmen errechnet wird und somit eine Bestimmung des absoluten endsystolischen Volumens oder des Infarktolumens ermöglicht wird [Sandler, Dodge 1968, 325-34].

7. Patientennachsorge und klinisches Monitoring

7.1 Monitoring während des stationären Aufenthaltes

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Kreatinkinase, ihr myokardspezifisches Isoenzym MB, das Hämoglobin und die Thrombozytenzahl vor und 8, 16 und 24 Stunden nach der Akutbehandlung und anschließend täglich bestimmt.

Jeden Tag wurde außerdem ein Elektrokardiogramm gemacht. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde am Tag nach der Koronarangiographie zum Ausschluss vaskulärer Komplikationen routinemäßig mittels Duplexsonographie untersucht.

7.2 Monitoring nach dem stationären Aufenthalt

Nach der Entlassung sah das Protokoll einen Aufenthalt in einer Rehabilitationsklinik oder die Weiterbetreuung durch den Hausarzt vor. Außerdem bestand telefonischer Kontakt mit den Patienten oder deren Hausärzten sowohl nach einem Monat als auch nach einem Jahr.

Nach sechs Monaten wurden die Patienten erneut in die Klinik einbestellt und untersucht. Eine Restenose in der Folgeangiographie wurde als eine Durchmesserstenose von $\geq 50\%$ an der Zielläsion definiert.

Die Patienten wurden dazu angehalten, sich wann immer sie Symptome oder Zeichen einer myokardialen Ischämie aufweisen, einer erneuten Koronarangiographie zu unterziehen. Darüber hinaus wurde ihnen geraten, sich in unserer Klinik oder bei ihrem zuständigen Hausarzt im Falle eines Auftretens von Brustschmerzen oder anderer kardialer Symptome vorzustellen. Während der gesamten Follow-up-Periode wurden alle Informationen über die Patienten, die wir von ihnen erhielten oder beim Hausarzt/behandelnden Arzt in einer anderen Klinik anforderten, in die Datenbank eingegeben.

8. Statistische Auswertung:

Die Daten werden als Median [25., 75. Perzentile], als Mittelwert \pm Standardabweichung, als absolute Zahl oder als Anteil in Prozent präsentiert. Die Normalverteilung wurde mit einem Kolmogorov-Smirnov Test, welcher mit einer Stichprobe durchgeführt wurde, bestimmt. Stetige Daten wurden mit dem Kruskal-Wallis-Rangplatzsummen-Test oder dem t-Test verglichen. Differenzen zwischen den Gruppen wurden mit dem CHI-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test für kategorische Zahlen festgestellt.

Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier Methode angefertigt. Mit Hilfe des Log-Rank Tests wurden Unterschiede bezüglich der Überlebensparameter für den Vergleich multipler Gruppen auf Signifikanz geprüft, was eine Berechnung des relativen Risikos (95% Konfidenz-Intervall) in Bezug auf einen Anstieg oder einen Abfall der LVEF erlaubte. Um unabhängige Prädiktoren für eine Veränderung der

LVEF zu identifizieren (Differenz zwischen der LVEF nach 6 Monaten und der Ausgangs-LVEF) wurde auf das Verfahren der multiplen Regressionsanalyse zurückgegriffen. Mit dem Fisher Z Transformationstest wurde ein Vergleich zwischen den Korrelationskoeffizienten angestellt. Alle Analysen wurden durch die Verwendung des S-Plus Statistik-Pakets durchgeführt (Insightful Corp., Seattle, Washington). Ein p-Wert $<0,05$ wurde als Indikator für statistische Signifikanz betrachtet.

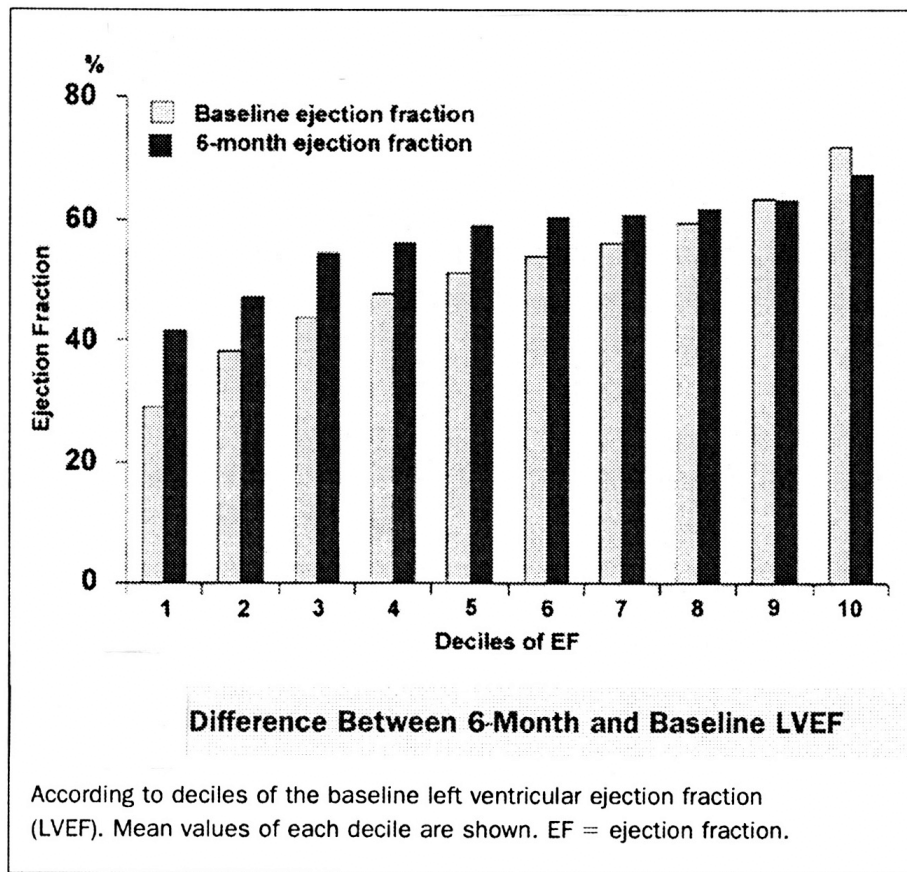
V Ergebnisse:

Von 1115 Patienten mit akuten ST-Strecken-Hebungs-Infarkten wurden also 929 Patienten für die Studie ausgewählt, wobei 303 dieser Patienten (83 Frauen, 27%; Durchschnittsalter $66,4 \pm 14,1$ Jahre) ausgeschlossen wurden (siehe Abbildung 4). Deren initialer Perfusionsdefekt (Median [25., 75. Perzentile] und deren initiale LVEF (Mittelwert \pm SD) lagen jeweils bei 22% [12%, 41%], bzw. bei $48,0 \pm 11,4\%$ des LV. 34 Patienten verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach akutem MI. Die verbleibenden 626 Patienten wurden in dieser Studie analysiert (siehe Abbildung 4).

1. Klinische und angiographische Daten

In der gesamten Patientengruppe betrug die initiale (präinterventionelle) LVEF $51,6 \pm 12,0\%$ und stieg in der Folgeangiographie, welche nach 6 Monaten durchgeführt wurde, auf $57,4 \pm 12,8\%$ an, wobei ein absoluter Anstieg (Δ EF) von $5,7 \pm 11,3\%$ ($p < 0,001$) ermittelt wurde. Der größte Anstieg der LVEF wurde bei Patienten mit stärker reduzierten initialen LVEF-Werten beobachtet (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Unterschiede zwischen der initialen und der nach 6 Monaten ermittelten LVEF



Basierend auf der Veränderung zwischen den LVEF-Werten nach 6 Monaten und den initialen LVEF-Werten (Δ EF) wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, wobei eine Fehlerrate von 3% hinsichtlich der LVEF-Messungen durch die Angiographie angenommen wurde:

- 1) eine Gruppe mit sinkenden Werten der LVEF (Δ EF < -3%; n=130)
- 2) eine intermediäre Gruppe (Δ EF > -3% und < 3%; n=130)
- 3) eine Gruppe mit steigenden Werten der LVEF (Δ EF \geq 3%; n=366)

Die klinischen Baseline-Charakteristika der Patienten werden in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

Charakteristikum	Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion (n=130)	intermediäre Gruppe (=130)	Gruppe mit verbesserter LV-Funktion (n=366)	p - Wert
Alter (Jahre)	60.5 [52.7, 70.0]	59.8 [52.4, 69.1]	60.6 [52.7, 67.9]	0.92
weibliches Geschlecht	34 (26.2)	29 (22.3)	82 (22.4)	0.66
Diabetes	13 (10.0)	30 (23.2)	63 (17.2)	0.02
arterieller Hochdruck	87 (66.9)	80 (61.5)	250 (68.3)	0.37
Body mass index (kg/m ²)	26.3 [24.7, 28.3]	26.1 [24.5, 28.6]	26.3 [24.7, 30.1]	0.68
Rauchen	57 (43.8)	62 (47.7)	151 (41.3)	0.44
Hypercholetrinämie (≥240mg/dl)	72 (55.4)	69 (53.1)	210 (57.4)	0.68
Infarktlokalisierung				
anterior	46 (35.4)	46 (35.4)	183 (50.0)	0.003
inferior	49 (37.7)	59 (45.4)	117 (32.0)	0.23
lateral	35 (26.9)	25 (19.2)	66 (18.0)	0.11
Killip Klasse				0.72
1	105 (80.8)	102 (78.5)	282 (77.0)	
2	20 (15.3)	25 (19.2)	67 (18.3)	
3	1 (0.8)	2 (1.5)	8 (2.2)	
4	4 (3.1)	1 (0.8)	9 (2.5)	
systolischer Blutdruck (mm Hg)	125.0 [115.0, 140.0]	125.5 [110.0, 143.5]	130.0 [120.0, 140.0]	0.12
diastolischer Blutdruck (mm Hg)	70.0 [60.0, 75.0]	70.0 [60.0, 80.0]	75.0 [68.0, 80.0]	0.006
Herzfrequenz (Schläge/min)	75.0 [67.0, 83.0]	72.0 [65.0, 85.0]	77.0 [67.0, 86.0]	0.43
Spitzenwert Kreatinkinase MB (U/l)	217.3 [101.2, 419.2]	233.4 [127.1, 403.1]	169.1 [78.2, 317.4]	0.003
Zeitintervall bis zu Aufnahme (min)	525.0 [165.0, 1,200.0]	420.0 [150.0, 975.0]	510.0 [180.0, 942.3]	0.53
Zeitintervall bis zur Behandlung (min)	658.2 [279.2, 1,338.8]	558.5 [264.8, 1,034.8]	649.0 [292.5, 1,080.0]	0.44
Therapie bei Entlassung				
ACE-Inhibitoren	125 (96.2)	125 (96.2)	352 (96.2)	0.99
Statine	124 (95.4)	126 (96.9)	350 (95.6)	0.78
Beta-Blocker	127 (97.7)	126 (96.9)	361 (98.6)	0.44
Kalzium-Antagonisten	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (0.8)	0.35
Nitrate	2 (1.5)	5 (83.8)	6 (1.6)	0.28

Die Daten sind als Median [25.; 75. Perzentile] oder als absolute Zahlen (%)

ACE = Angiotensin- Converting- Enzym; LV = linker Ventrikel

Mit Ausnahme der Diabetiker und Patienten mit anteriorem Infarkt, der Parameter der diastolischen Blutdruckwerte und der Spitzenwerten der Kreatin-Kinase-MB, welche signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der unterschiedlichen Gruppen aufwiesen, schienen die übrigen Charakteristika wenig zwischen den einzelnen Gruppen zu variieren. Die angiographischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Der einzige Parameter der signifikant zwischen den Gruppen variierte, war die initiale LVEF, welche bei Patienten mit verbesserter LVEF initial signifikant niedriger war, als bei Patienten mit verschlechterter LVEF. Die LVEF, welche in der Angiographie nach 6 Monaten ermittelt wurde betrug $48,9 \pm 13,6\%$ bei Patienten mit verschlechterter LV-Funktion, $54,2 \pm 12,4\%$ bei Patienten der intermediären Gruppe und $61,5 \pm 10,8\%$ bei der Patientengruppe mit verbesserter LV-Funktion ($p < 0,001$). Eine angiographisch ermittelte Restenose fand sich bei 39 Patienten (24,6%) in der Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion, bei 34 Patienten (26,2%) in der intermediären Gruppe, und bei 110 Patienten (30,1%) innerhalb der Gruppe mit verbesserter LV-Funktion ($p = 0,42$). In einem dreijährigen Beobachtungszeitraum, welcher nach der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten begann, betrugen die Kaplan-Meier-Schätzungen bezüglich der Zielläsions-Revaskularisierung bei Patienten mit verschlechterter, intermediärer und verbesserter LVEF jeweils 10,0%, 16,9% und 15,8% bei $p = 0,15$.

Tabelle 2: Angiographische Daten

Charakteristikum	Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion (n=130)	intermediäre Gruppe (n=130)	Gruppe mit verbesserter LV-Funktion (n=366)	p-Wert
Initiale LVEF (%)	58.2±12.2	54.1±12.4	48.2±10.6	<0.001
Anzahl der betroffenen Gefäße				0.71
1	48 (36.9)	52 (40.0)	146 (39.9)	
2	49 (37.7)	40 (30.8)	131 (35.8)	
3	33 (25.4)	38 (29.2)	89 (24.3)	
Mehrgefäßerkrankung	82 (63.1)	78 (60.0)	220 (60.1)	0.82
Läsionslokalisierung				0.02
LCA	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	
LAD	48 (36.9)	48 (36.9)	188 (51.4)	
LCx	37 (28.5)	29 (22.3)	71 (19.4)	
RCA	45 (34.6)	53 (40.8)	106 (28.9)	
TIMI-Flussgrad präinterventionell				0.25
0	85 (65.4)	76 (58.4)	200 (54.6)	
1	15 (11.5)	11 (8.5)	42 (11.5)	
2	19 (14.6)	21 (16.2)	64 (17.5)	
3	11 (8.5)	22 (16.9)	60 (16.4)	
Kollateralenklassifizierung nach Rentrop				
0	98 (75.4)	96 (73.8)	256 (69.9)	
1	12 (9.2)	15 (11.5)	50 (13.7)	
2	8 (6.2)	8 (6.2)	27 (7.4)	
3	12 (9.2)	11 (8.5)	33 (9.0)	
TIMI-Flussgrad postinterventionell				0.17
0	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.6)	
1	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (0.6)	
2	13 (10.0)	7 (5.4)	29 (7.9)	
3	111 (85.4)	119 (91.5)	333 (90.0)	

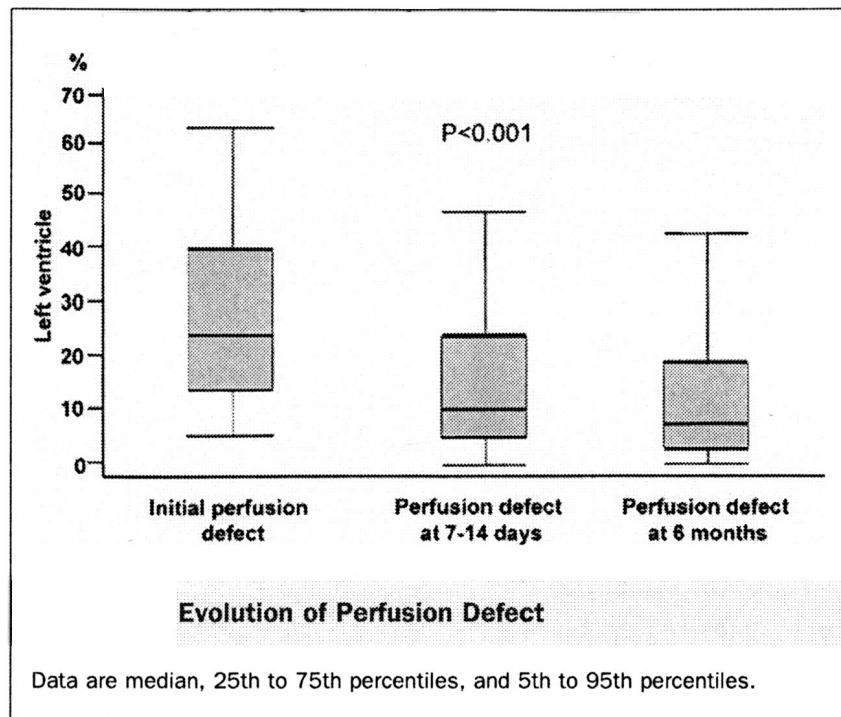
Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, als Median [25.,75. Perzentile], oder als absolute Zahlen (%) angegeben

LV= linksventrikulär; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TIMI= Thrombolyse im Myokardinfarkt

2. Szintigraphische Daten

In der gesamten Patientengruppe betrug der szintigraphisch ermittelte Perfusionsdefekt präinterventionell (Median [25.; 75. Perzentile] 24,6% [14,0%; 41,0%] des LV. Dieser Wert verringerte sich auf 11,0% [5,0%; 24,0%] des LV in der zweiten Messung nach 7 bis 14 Tagen und auf 8,0% [2,0%; 19,0%] des LV in der Untersuchung nach 6 Monaten ($p < 0,001$). Am größten war die Reduktion des Perfusionsdefekts in der Untersuchung, welche nach 7 bis 14 Tagen stattfand (10,0% [5,0; 20,0] des LV), vermutlich aufgrund der rettenden Fähigkeiten der mechanischen Reperfusionstherapie. Eine weitere, spätere Reduzierung des Perfusionsdefekts (1,0% [0,0; 6,0] des LV) wurde in der szintigraphischen Untersuchung, welche nach 6 Monaten durchgeführt wurde, beobachtet (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Die Entwicklung des Perfusionsdefektes



Es stellte sich eine totale Reduzierung des Perfusionsdefekts von 12,7% [6,0; 23,2] des LV innerhalb der ersten 6 Monate nach akutem MI dar. Die szintigraphischen Daten der Gruppen mit verbesserter oder verschlechterter LV-Funktion sind in Tabelle 3 dargestellt. Der initiale Perfusionsdefekt und der Perfusionsdefekt in der Untersuchung nach 7 bis 14 Tagen unterschieden sich innerhalb dieser beiden Gruppen nicht signifikant. Jedoch war der Perfusionsdefekt, welcher in der Szintigraphie 6 Monate nach dem Ereignis bestimmt wurde, unter den Patienten mit verschlechterter LV-Funktion signifikant größer als unter den Patienten mit verbesserter LV-Funktion. Es ließ sich eine größere frühe Verringerung des Perfusionsdefekts innerhalb der Gruppe mit der verbesserten LV-Funktion feststellen, als in der Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion.

Tabelle 3: Szintigraphische Daten entsprechend der Veränderung in der LVEF

Charakteristikum	Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion (n=130)	intermediäre Gruppe (n=130)	Gruppe mit verbesserter LV-Funktion (n=366)	p-Wert
Perfusionsdefekt				
initialer Perfusionsdefekt (% des LV)	20.7 [13.0, 33.5]	21.8 [12.6, 35.4]	25.0 [14.0, 41.9]	0.16
Perfusionsdefekt 7-14 Tage post (% des LV)	12.0 [4.5, 23.2]	10.0 [3.3, 25.8]	9.8 [3.0, 22.0]	0.39
Perfusionsdefekt 6 Monate post (% des LV)	10.5 [3.0, 21.8]	8.0 [2.7, 20.0]	7.0 [2.0, 17.0]	0.012
Verringerung im Perfusionsdefekt				
frühe Verringerung im Perfusionsdefekt (% des LV)	9.0 [4.0, 13.9]	7.0 [3.1, 15.6]	12.0 [6.0, 23.0]	<0.001
späte Verringerung im Perfusionsdefekt (% des LV)	1.0 [0.0, 5.0]	1.0 [-0.7, 6.6]	1.2 [0.0, 6.1]	0.36
totale Verringerung im Perfusionsdefekt (% des LV)*	10.0 [6.0, 16.0]	10.5 [6.0, 18.7]	14.4 [7.0, 29.0]	<0.001

Die Daten sind als Median [25., 75. Perzentile] oder als absolute Zahlen (%) angegeben
 * errechnet aus initialem Perfusionsdefekt minus Perfusionsdefekt in der Szintigraphie nach 6 Monaten
 LV = linksventrikulär; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3. Die Korrelation zwischen Perfusionsdefekt und LV-Funktion:

Der initiale Perfusionsdefekt korrelierte mäßig, jedoch signifikant mit der initialen LVEF ($R=-0,52$; $p<0,001$), wobei der Perfusionsdefekt und die LVEF nach 6 Monaten ($R=-0,62$; $p<0,001$) stärker untereinander korrelierten als die Parameter der initialen Messungen ($p=0,004$). Es bestand eine inverse Korrelation zwischen dem initialen Perfusionsdefekt und dem ΔEF ($R=-0,4$; $p<0,001$).

4. Ergebnisse der multivariaten Analyse:

Das multiple lineare Regressionsmodell wurde verwendet um unabhängige Prädiktoren auf die Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (ΔEF) zu identifizieren. Folgende Variablen wurden in das Modell eingeführt: Alter, Geschlecht, Diabetes, arterieller Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Rauchen, die Infarktlokalisation, das Vorliegen einer multiplen Gefäßerkrankung, die Therapie bei Entlassung (Statine, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Beta-Blocker), die Spitzenwerte der Kreatinkinase-MB, das „time-to-treatment“ Intervall, das betroffene Gefäß, der initiale TIMI-Flussgrad, der postinterventionelle TIMI-Flussgrad, die Klassifizierung der Kollateralversorgung, der initiale Perfusionsdefekt, die frühe Verringerung des Perfusionsdefekts, die späte Verringerung des Perfusionsdefekts, die initiale LVEF und das Auftreten von Restenosen. Das ΔEF wurde als kontinuierliche Variable integriert.

Das Model identifizierte die initiale LVEF ($p<0,001$), den initialen Perfusionsdefekt ($p<0,001$), die frühe Verringerung des Perfusionsdefekts ($p<0,001$), die späte Verringerung des Perfusionsdefekts ($p<0,001$), vorangegangene koronararterielle Bypass-Operationen, den Spitzenwert der Kreatinkinase-MB

($p < 0,001$) und das Rauchen ($p = 0,05$) als unabhängige Prädiktoren für das ΔEF nach 6 Monaten.

Das Signifikanzniveau und die Assoziationsrichtung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: unabhängige Prädiktoren der Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (ΔEF)

Charakteristikum	Beta- Koeffizient	p-Wert
initiale LVEF	-0.5715	<0.001
initialer Perfusionsdefekt	-0.3081	<0.001
frühe Verringerung im Perfusionsdefekt	0.3908	<0.001
späte Verringerung im Perfusionsdefekt	0.3101	<0.001
Spitzenwert der Kreatinkinase-MB	-0.0051	<0.001
Rauchen	-1.7319	0.05

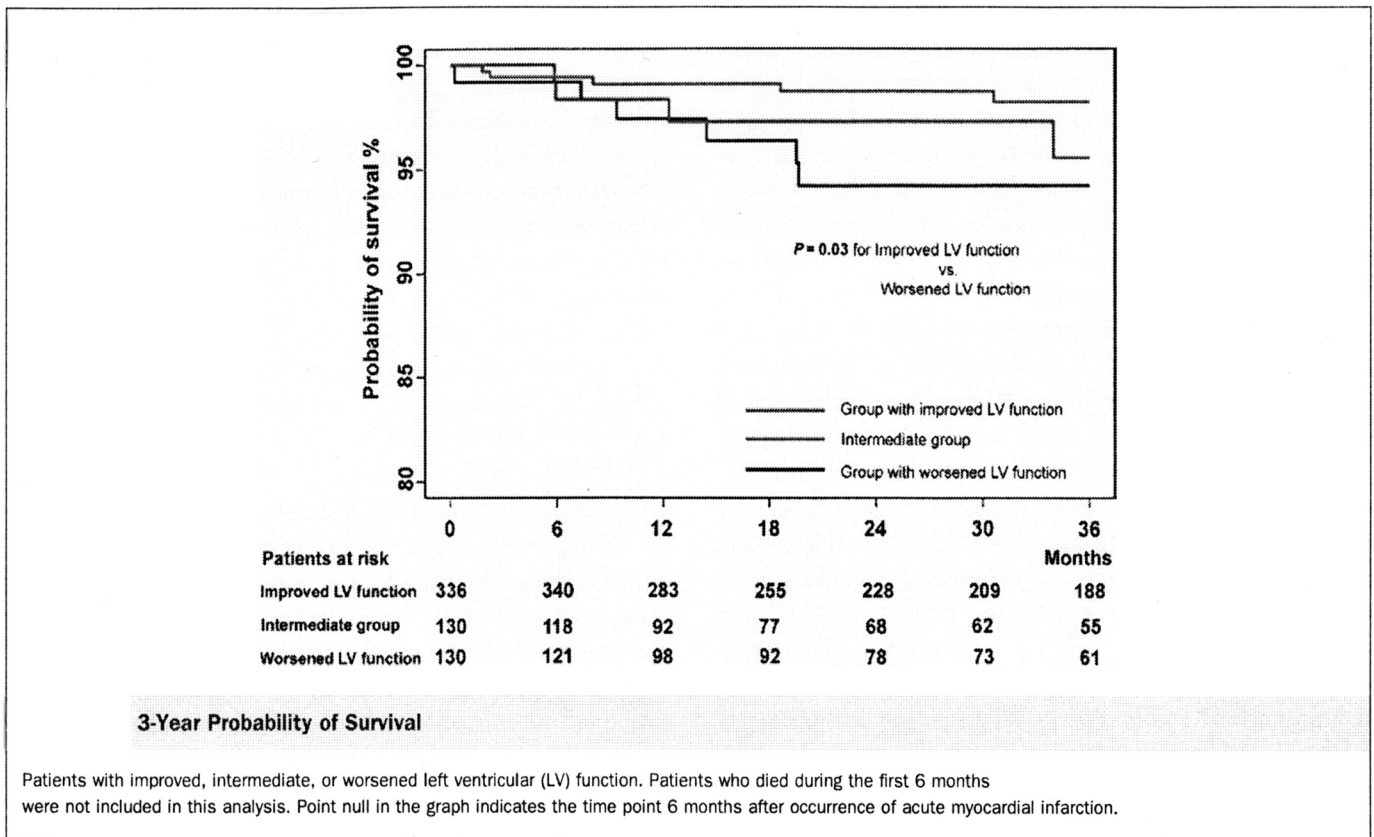
$\Delta EF =$ linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach 6 Monaten - initiale LVEF

5. Das 3-Jahres-Überleben:

In einem Zeitraum von bis zu drei Jahren nach der Kontrolluntersuchung, welche 6 Monate nach dem Ereignis stattfand, starben 15 Patienten: 5 Patienten aus der Gruppe mit verbesserter LV-Funktion, 4 aus der intermediären Gruppe, und 6 Patienten aus der Gruppe mit verschlechterter LV-Funktion (die Kaplan-Meier Schätzung der Mortalität betrug jeweils: 1,2%, 4,4% und 5,6%; mit einem relativen Risiko von 0,29 im 95% Konfidenzintervall 0,09 bis 0,90; $p = 0,03$, um die verbesserte LV-Funktion mit der verschlechterten LV-Funktion zu vergleichen (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Abbildung zeigt Patienten mit verbesserter, intermediärer oder verschlechterter LV-Funktion. Patienten die innerhalb der ersten sechs Monate verstarben, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Der Nullpunkt der Graphik markiert den Zeitpunkt sechs Monate nach Auftreten des akuten Myokardinfarkts.



VI Diskussion

1. Hauptergebnisse:

Anhand einer großen Patientenzahl, die die ersten 6 Monate überlebte und gleichzeitig eine Reperfusionstherapie, sowie eine chronische (medikamentöse) Therapie erhielt, berechneten wir die LV-Funktion und die Entwicklung der Infarktgröße nach akutem MI, durch Verwendung reliabler Messinstrumente.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind folgende:

- 1) Bei der Mehrzahl der Patienten mit akutem MI, die eine mechanische Reperfusionstherapie erhielten, lässt sich eine Verringerung der Infarktgröße und eine Verbesserung der LV-Funktion in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten nach dem akuten Ereignis beobachten.
- 2) Die größte Verbesserung der LV-Funktion zeigte sich bei Patienten, die initial eine schlechtere LVEF aufwiesen.
- 3) Die frühe und die späte Reduzierung des Perfusionsdefekts sind als unabhängige Prädiktoren für die LVEF-Verbesserung nach 6 Monaten zu betrachten.
- 4) Die LV-Funktions-Verbesserung steht in Zusammenhang mit begünstigenden Auswirkungen auf das Langzeitüberleben.

2. Die Entwicklung der Infarktgröße und der LVEF:

Die vorliegende Studie beschreibt eine nach 6 Monaten gemessene Verbesserung der globalen LV-Funktion bei einem Großteil der Patienten mit akutem MI, die zuvor eine mechanische Reperfusionstherapie erhalten hatten.

Diese Erkenntnisse werden durch frühere [Galli, Marcassa, Bolli, Giannuzzi, Temporelli, Imparato, Silva Orrego, Giubbini, Giordano, Tavazzi 1994, 1386-97; Castro, Corbalan, Baeza, Nazzari, Greig,

Miranda, Gonzalez, Marchant, Olea, Larrain 2001, 1181-84] und jüngste [Baks, van Geuns, Biagini, Wielopolski, Mollet, Cademartiri, Boersma, van der Giessen, Krestin, Duncker, Serruys, de Feyter 2005, 1070-77] Studien gestützt, die ebenfalls die Sestamibi-Bildgebung [Galli, Marcassa, Bolli, Giannuzzi, Temporelli, Imparato, Silva Orrego, Giubbini, Giordano, Tavazzi 1994, 1386-97; Castro, Corbalan, Baeza, Nazzal, Greig, Miranda, Gonzalez, Marchant, Olea, Larrain 2001, 1181-84] oder eine Magnetresonanz-Bildgebung [Baks, van Geuns, Biagini, Wielopolski, Mollet, Cademartiri, Boersma, van der Giessen, Krestin, Duncker, Serruys, de Feyter 2005, 1070-77] anwendeten und von einer Erholung der LV-Funktion nach akutem MI berichteten.

Der initiale Perfusionsdefekt, die initiale LVEF und myokardiale Rettungsanzeichen (insbesondere die frühe Verringerung des Perfusionsdefekts) waren die bedeutendsten unabhängigen Prädiktoren für die Veränderung der LV-Funktion, indem sie aufzeigten, dass Patienten mit initial schlechterer LV-Funktion und Patienten mit größerer myokardialer Rettung eine stärkere Verbesserung in ihrer LV-Funktion aufwiesen.

Obwohl der Mechanismus der inversen Beziehung zwischen der initialen LVEF und der Größe der Verbesserung der LV-Funktion nach 6 Monaten nicht gänzlich geklärt ist, scheint die funktionelle Erholung des hibernierenden oder des ischämischen Myokards eine einleuchtende Erklärung zu liefern.

Außerdem könnte eine funktionelle Erholung des gelähmten („stunned“) Myokards nach der Wiederherstellung des Blutflusses durch mechanische Reperfusion ein weiterer Faktor sein, der zur Verbesserung der LV-Funktion beiträgt. Aufgrund der Tatsache, dass die Aufnahme und die Retention des Tec-99m-Sestamibi nicht durch eine Starre beeinflusst zu sein scheinen, mögen reperfundierte, jedoch

starre Myokardareale den Perfusions-Kontraktions-Mismatch, der bei Patienten mit akutem MI beobachtet wurde, erklären [Christian, Behrenbeck, Pellikka, Huber, Chesebro, Gibbons 1990, 1632-38; Sinusas, Watson, Cannon, Beller 1989, 1785-93].

Wie kürzlich von Christian et al. berichtet wurde, zeigten 25% der Patienten mit akutem MI ein „mismatch stunned“ Muster auf, was bedeutet, dass diese Patienten aufgrund myokardialer Starre eine geringere LVEF besaßen, als ihre Infarktgröße bei Entlassung vermuten ließ, wobei diese Patienten einen späten Anstieg der LVEF aufwiesen [Christian, Gitter, Miller, Gibbons 1997, 1633-40].

Das scheinbare Paradoxon, hinsichtlich der univariaten Analyse, wird durch die zusätzliche Anwesenheit des Faktors der Rettung myokardialen Gewebes in der multivariaten Analyse verursacht. Im Hinblick auf die Beziehung zwischen initialem Perfusionsdefekt und der Veränderung der LVEF, sollten die Ergebnisse der multivariaten Analyse als Indikator dafür interpretiert werden, dass sowohl ein kleiner initialer Perfusionsdefekt, als auch eine große Menge an gerettetem Gewebe unabhängig voneinander mit einer Verbesserung der LV-Funktion assoziiert werden können.

Die eigentliche Beziehung, die in der univariaten Analyse zwischen Patienten mit stärkerer Verbesserung der LV-Funktion beobachtet werden kann, mag nur die Konsequenz einer Beziehung zwischen einem großen initialen Perfusionsdefekt und einer erheblichen Menge des geretteten Gewebes sein.

Informationen über die Entwicklung der Infarktgröße nach akutem MI sind sehr begrenzt. Galli et al. berichteten über eine signifikante späte Verringerung des restlichen Perfusionsdefekts in paarigen Sestamibi-Studien, welche nach jeweils 5 Wochen und 7 Monaten bei 47 von 68 Patienten mit akutem MI durchgeführt wurden [Galli, Marcassa, Bolli,

Giannuzzi, Temporelli, Imparato, Silva Orrego, Giubbini, Giordano, Tavazzi 1994, 1386-97]. Dieser zeitlichen Festlegung der gepaarten Sestamibi-Untersuchungen ist es zu verschulden, dass die Studie keine Informationen über eine frühe Verringerung des Perfusionsdefekts oder den Einfluss der Reperfusionstherapie auf die Rettung des myokardialen Gewebes vermittelt.

Eine jüngere Studie, die 24 Patienten mit akutem MI einschloss, berichtete über eine progressive Abnahme des Perfusionsdefekts in einem Zeitraum von bis zu drei Monaten nach primärer Angioplastie [Castro, Corbalan, Baeza, Nazzari, Greig, Miranda, Gonzalez, Marchant, Olea, Larrain 2001, 1181-84]. Die progressive Abnahme des Perfusionsdefekts wurde mit einer signifikanten Verbesserung der LVEF assoziiert (von initial 40% auf 50% nach 3 Monaten). Die vorliegende Studie zeigte, dass sich der Perfusionsdefekt bis zu 6 Monate nach akutem MI verringerte. Die größte Verringerung, welche früher nach dem akutem MI stattfand, wurde in der Sestamibi-Bildgebung, die nach 7 bis 14 Tagen durchgeführt wurde, quantifiziert und spiegelt die rettenden Fähigkeiten der Reperfusionstherapie wider. Eine späte Verringerung des Perfusionsdefekts wurde zwischen 7 bis 14 Tagen und 6 Monaten nach dem akuten MI beobachtet. Theoretisch sind mehrere Faktoren in der Lage, die späte Verringerung des Perfusionsdefekts zu erklären.

Als erster Punkt lässt sich anführen, dass Beweise dafür vorliegen, dass die Sestamibi-Bildgebung die myokardiale Vitalität in Anwesenheit des hibernierenden Myokards unterschätzt [Sawada, Allman, Muzik, Beanlands, Wolfe Jr., Gross, Fig, Schwaiger 1994, 92-98]. Da die Sestamibi-Aufnahme die Funktion des Blutflusses und der myokardialen Lebensfähigkeit widerspiegelt, mag in Anwesenheit einer flusseinschränkenden koronaren Stenose die Unterscheidung zwischen

echtem narbigen Gewebe und ischämischem, jedoch vitalem Myokard schwer fallen. Die Wiederherstellung des Blutflusses in zuvor hibernierenden Arealen mag einen Anstieg der Sestamibi-Aufnahme bewirken und die Fähigkeit der Bildgebung hinsichtlich der Unterscheidung von vitalem und fibrotischem Gewebe verbessern, wobei dies letztendlich zu einer Verminderung des Perfusionsdefekts führt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass das Vorhandensein und die funktionelle Erholung des hibernierenden Myokards ein weiterer erklärender Faktor für die Verbesserung der LV-Funktion sein mag, speziell bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion, was auf das Perfusions-Kontraktions-Mismatch zurückzuführen ist, welches das hibernierende Myokard charakterisiert.

Zweitens wurde berichtet, dass eine vaskulär bedingte Lähmung („stunning“) im Infarktareal über Wochen und Monate nach Wiederherstellung des Blutflusses durch Ballon-Angioplastie persistieren kann [Uren, Crake, Lefroy, de Silva, Davies, Maseri 1993, 612-21]. Eine graduelle Erholung der mikrovaskulären Funktion verbessert die Gewebsperfusion und die Sestamibi-Aufnahme und kann möglicherweise zu einer weiteren Verringerung des Reperfusiondefekts führen. Andauernde Beobachtungen der Erholung der mikrovaskulären Funktion nach akutem MI lassen uns annehmen, dass sich zumindest ein Teil der Erholung in den Wochen nach der zweiten Sestamibi-Darstellung ereignet.

Drittens mag es angeborene Eigenschaften geben, die die Verminderung der Infarktgröße in den Tagen bis Wochen nach akutem Infarkt durch die Resorption des Ödems und die Phagozytose toter Myokardzellen (frühe Verringerung), die Kollagenproduktion und Kontraktion (späte Verringerung) bewirken [Reimer, Lowe, Rasmussen, Jennings 1977, 786-94].

Die vorliegende Studie zeigte, dass frühe und späte Verminderungen des Perfusionsdefekts unabhängig voneinander zur Verbesserung der LV-Funktion beitragen. Dies ist eine wichtige und nach unserem Wissen neue Erkenntnis. Das Ausmaß der frühen Verminderung des Perfusionsdefekts (10% der linksventrikulären Masse) mag die positive Assoziation einer frühen Verminderung des Perfusionsdefekts mit dem Grad der Verbesserung der LV-Funktion erklären. In einer früheren Studie berichteten wir darüber, dass die durch Reperfusionstherapie gerettete Menge des Myokards (äquivalent zur frühen Verminderung des Perfusionsdefekts in der vorliegenden Studie) ein unabhängiger Prädiktor für die 6-Monats-Mortalität nach akutem MI ist [Ndrepepa, Mehilli, Schwaiger, Schühlen, Nekolla, Martinoff, Schmitt, Dirschinger, Schömig, Kastrati 2004, 725-29]. Da die frühe Verminderung des Perfusionsdefekts einen Marker für die Wirksamkeit der Reperfusionstherapie darstellt, liefern wir einen weiteren Beweis dafür, dass die durch Reperfusionstherapie gerettete Menge des Myokards ebenfalls einen wichtigen Prädiktor für die Verbesserung der LV-Funktion darstellt. Obwohl die positive Beziehung zwischen der späten Verminderung des Perfusionsdefekts und der Verbesserung der LV-Funktion nicht leicht zu erklären ist, werden 2 vermeintliche Mechanismen vorgeschlagen:

- 1) Das Ausmaß der Verminderung des Perfusionsdefekts um 1% der linksventrikulären Masse mag funktionell für die Verbesserung der LV-Funktion von Bedeutung sein.
- 2) Eine späte Verminderung des Perfusionsdefekts mag einen Marker für eine positive LV-Umstrukturierung im Allgemeinen darstellen.

3. Schlussfolgerung und klinische Auswirkungen

Die vorliegende Studie hat Auswirkungen hinsichtlich des Gebrauchs der LVEF und der Infarktgröße als Endpunkte von Versuchen der „cell-based cardiac repair“ Therapie nach akutem MI.

Als erster Punkt ist zu erwähnen, dass sich innerhalb der ersten 6 Monate nach akutem MI die LV-Funktion verbessert und sich die Infarktgröße verringert. Das Ausmaß und die Richtung der Veränderung dieser Parameter sollten berücksichtigt werden, wenn die Wirksamkeit der Stammzelltherapie beurteilt oder die Stichprobengröße der Studiengruppen geschätzt werden soll.

Zweitens verdient die Tatsache, dass die größte Verbesserung der LV-Funktion bei Patienten mit stärker reduzierter LV-Funktion auftritt, Aufmerksamkeit, wenn man die Wirksamkeit der Stammzelltherapie beurteilen möchte, da die Verbesserung der LV-Funktion eher aus einem Ungleichgewicht der Eigenschaften der Patienten (angeborene Merkmale der LVEF, die einen Anstieg bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion bewirken) resultieren mag, als aus der Therapie selbst.

Tatsache ist, dass im REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) Versuch, welcher autologe mononukleäre Stammzellen verwendet, eine Verbesserung der LV-Funktion bei Patienten mit einer LVEF von <49%, jedoch nicht bei Patienten mit einer LVEF >49% beobachtet werden konnte [Schächinger, Erbs, Elsässer, Haberbosch, Hambrecht, Hölschermann, Yu, Mathey, Hamm, Süselbeck, Assmus, Tonn, Dimmeler, Zeiher 2006, 1210-21].

Als dritter Punkt lässt sich anführen, dass aufgrund der Tatsache, dass die bedeutendste Rettung myokardialen Gewebes dank der rettenden Fähigkeiten der Reperfusionstherapie in der frühen Phase nach akutem MI zu beobachten ist, die Wirksamkeit der Stammzelltherapie

möglicherweise durch die starken Effekte der Reperfusionstherapie maskiert wird, wenn beide Therapien zeitnah zur Anwendung kommen. Der REPAIR-AMI Versuch zeigte, dass die intrakoronare Zuführung von Knochenmarkszellen bei Patienten mit akutem MI die LV-Funktion nur bei denjenigen Patienten verbesserte, welche die Therapie länger als fünf Tage lang nach akutem MI erhielten [Schächinger, Erbs, Elsässer, Haberbosch, Hambrecht, Hölschermann, Yu, Mathey, Hamm, Süselbeck, Assmus, Tonn, Dimmeler, Zeiher 2006, 1210-21].

4. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie beurteilte die sechsmonatige Entwicklung der LV-Funktion und den Perfusionsdefekt bei Patienten, welche ihren ersten Myokardinfarkt erlitten haben. Somit war die Beurteilung der LV-Funktion oder die Entwicklung des Perfusionsdefekts bei Patienten, die vor diesem Zeitpunkt verstorben sind, nicht möglich. Der Ausschluss aus weiteren Analysen von Patienten, die innerhalb der ersten sechs Monate verstarben, kann möglicherweise die niedrige Gesamtzahl an Todesfällen, die innerhalb der Folgeuntersuchungen auftraten, erklären.

Wir verwendeten die Sestamibi-Szintigraphie um den Perfusionsdefekt nach akutem MI zu quantifizieren.

Eine Alternative hierzu mag die Magnet-Resonanz-Tomographie darstellen, welche zur Quantifizierung der Infarktgröße herangezogen werden kann. Dennoch ist die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanz-Bildgebung ein weniger standardisierter Test für die Quantifizierung der Infarktgröße als die Sestamibi-Szintigraphie [Gibbons, Valeti, Araoz, Jaffe 2004, 1533-42]. Es existieren sogar Belege dafür, dass die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanz-Bildgebung die Infarktgröße sowohl bei Ratten [Saeed, Lund,

Wendland, Bremerich, Weinmann, Higgins 2001, 871-76], als auch bei Menschen überschätzt [Kramer, Rogers, Mankad, Theobald, Pakstis, Hu 2000, 1835-40]. Die ähnlichen Werte des Perfusionsdefekts und der LVEF bei eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten weisen keinen bedeutenden Selektions-Bias bezüglich dieser Parameter auf. Außerdem scheint der Einschluss von Patienten mit einer eher besseren als schlechteren LV-Funktion und die generelle Verbesserung der LVEF in der Kontrolle nach sechs Monaten keine wesentliche Rolle bei der rückläufigen Entwicklung der beobachteten Ergebnisse zu spielen.

VII Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigte durch szintigraphische und angiographische Untersuchungen, dass sich bei Patienten mit akutem MI, welche mit mechanischer Reperfusion behandelt wurden, in den ersten sechs Monaten nach akutem MI die LV-Funktion verbessert und der Perfusionsdefekt verringert wurde. Die Verbesserung der LV-Funktion ist am größten bei Patienten mit initial geringerer LV-Funktion. Frühe und späte Verminderungen des Perfusionsdefekts sind unabhängige Prädiktoren für die Verbesserung der LV-Funktion nach sechs Monaten.

Die Verbesserung der LV-Funktion hat einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben.

VIII Literaturverzeichnis

American Heart Association.

Heart Disease and Stroke Statistics –2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e72, e159

Baer, F.M. Angiographie und Sondierung des Herzens und der herznahen Gefäße

In: "Klinische Kardiologie". Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, NY 2000. 5.Auflage, 197-218

Baks, T., van Geuns, R.J., Biagini, E., Wielopolski, P., Mollet, M.R., Cademartiri, F., Boersma, E., van der Giessen, W.J., Krestin, G.P., Duncker, D.J., Serruys, P.W., de Feyter, P.J. Recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:1070-77.

Black, A.J., Namay, D.L., Niederman, A.L., Lembo, N.J., Roubin, G.S., Douglas, J.S., King, S.B. Tear or dissection after coronary angioplasty: morphologic correlates of an ischemic complication. *Circulation* 1998; 79:103

Bockisch, A., Sattler, K. Rosenbaum-Krumme, S.J.

Nuklearmedizinische Verfahren

In: „Bildgebende Kardiagnostik“

Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K.F, Barkhausen, J. (Hrsg.)

Georg Thieme Verlag Stuttgart, NY 2007, 69-70

Braunwald, E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79:441-444

Castro, P.F., Corbalan, R., Baeza, R., Nazzari, C., Greig, D.P., Mirando, F.P. Gonzalez, R., Marchant, E., Olea, E., Larrain, G. Effect of primary coronary angioplasty on left ventricular function and myocardial perfusion as determined by Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Am J Cardiol* 2001; 87:1181- 84.

Christian, T.F., Behrenbeck, T., Pellikka, P.A., Huber, K.C., Chesebro, J.H., Gibbons, R.J. Mismatch of left ventricular function and infarct size demonstrated by technetium-99m isonitrile imaging after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: identification of myocardial stunning and hyperkinesia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1632-38.

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* 1997;30: 1633-40.

Edwards, W.D.: Pathology of myocardial infarction and reperfusion. In: Gersh, B.J., Rahimtoola, S.H., eds. *Acute Myocardial Infarction*. Chapman & Hall, 1996:16-50

Ficaro, E. Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures *J Nucl Cardiol* 2006;13: 888

Galli, M., Marcassa, C., Bolli, R., Giannuzzi, P., Temporelli, P.L.,
Imparato, A., Silva Orrego, P.L., Giubbini, R., Giordano, A., Tavazzi,
L. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after
the first 5 weeks after anterior infarction. Evidence for the presence
of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation*
1994;90:1386-97.

Gawaz, M., Neumann, F.J., Ott, I., Schiessler, A., Schömig, A.
Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct
angioplasty. *Circulation* 1996; 93:229-37

Giannitsis, E., Krautzig, S., Kurowski, V., Renz-Polster, H.,
Schwabe, K., Stierle, U.
Herz, Diagnostik bei Herzerkrankungen
In: "Basislehrbuch Innere Medizin", Renz-Polster,H., Krautzig,S.,
Braun,J. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München 2004,
3. Auflage, 61-62

Gibbons, R.J., Valeti, U.S., Araoz, P.A., Jaffe, A.S. The
quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1533-42.

Gibbons, F.J., Verani, M.S., Behrenbeck,T., Pellikka, P.A., O'Connor,
M.K., Mahmarian, J.J., Chesebro, J.H., Wackers, F.J.
Feasibility of tomographic Tec-99m-hexakis-2-methoxy-2-isonitrile
imaging for the assessment of myocardial area at risk and the
effect of treatment in acute myocardial infarction.
Circulation 1989; 80: 1277-1286

Hill, J.M., Bartunek, J. The end of granulocyte colony-stimulating factor in acute myocardial infarction? Reaping the benefits beyond cytokine mobilization. *Circulation* 2006; 113:1926-28.

Humbold, P., Breuckmann, F.

Chronische koronare Herzkrankheit

In: „Bildgebende Kardiagnostik“

Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K.F, Barkhausen, J. (Hrsg.)

Georg Thieme Verlag Stuttgart, NY 2007, 193-204

Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Schricke, U., Neverve, J., Pache, J., Martinoff, S., Neumann, F.J., Nekolla, S., Blasoni, R., Seyfahrt, M., Schwaiger, M., Schömig, A. Stent Versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) study. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:920-5.

Kastrati, A., Mehilli, J., Nekolla, S., Bollwein, H., Martinoff, S., Pache, J., Schühlen, H., Seyfahrt, M., Gawaz, M., Neumann, F-J., Dirschinger, J., Schwaiger, M., Schömig, A. STOPAMI-3 Study Investigators. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:734-41.

Kastrati, A., Mehilli, J., Schlotterbeck, K., Dotzer, F., Dirschinger, J., Schmitt, C., Nekolla, S.G., Seyfahrt, M., Martinoff, S., Markwardt, C., Clermont, G., Gerbig, H.W., Leiss, J., Schwaiger, M. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 947-54.

Keeley, E.C., Boura, J.A., Grines, C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. Lancet 2003; 361:13-20

King, S.B. Applying Drug-Eluting Stents in Clinical Practice, Medical Breakthrough in Restenosis Prevention, Am J Cardiol 2007; 100:25-31

Kramer, C.M., Rogers, W.J. Jr., Mankad, S., Theobald, T.M., Pakstis, D.L., Hu, Y.L. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36: 1835-40.

Meyer, J., Bokisch, A., Darius, H., Heusch, G., Hort, W., Mohr-Kahaly, S., Rupprecht, H.J., Voigtländer, T.
Anatomie und Pathologie des Koronargefäßsystems, Physiologie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung, Pathogenese der Atherosklerose
In: "Klinische Kardiologie"
Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, NY 2000
5.Auflage, 307-315

Meyer, J., Bokisch, A., Darius, H., Heusch, G., Hort, W., Mohr-Kahaly, S., Rupprecht, H.J., Voigtländer, T.
Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit
In: "Klinische Kardiologie"
Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, NY 2000
5.Auflage, 341-349

Meyer, J., Bokisch, A., Darius, H., Heusch, G., Hort, W., Mohr-Kahaly, S., Rupprecht, H.J., Voigtländer, T.
Therapie der stabilen und instabilen Angina pectoris
In: "Klinische Kardiologie"
Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, NY 2000
5.Auflage, 370-374

Ndrepepa, G., Mehilli, J., Schwaiger, M., Schühlen, H., Nekolla, S., Martinoff, S., Schmitt, C., Dirschinger, J., Schömig, A., Kastrati, A.
Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. J Nuc Med 2004;45: 725-29.

Nekolla, S.G., Miethaner, C., Nguyen, N., Ziegler, S.I.,
Schwaiger, M.

Reproducibility of polar map generation and assessment of defect
severity and tomography.

Eur J Nucl Med 1998; 98:2695-2701

O' Connor, M.K., Gibbons, F.J., Juni, J.E., O' Keefe, J.Jr., Ali, A.,
Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a
multicenter trial evaluated using a cardiac phantom

J Nucl Med 1995; 36: 1130-1136

Ott, I., Neumann, F.J., Kenngott, S., Gawaz, M., Schömig, A.
Procoagulant inflammatory responses of monocytes after direct
balloon angioplasty an acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1998; 82:938-42

Ottervanger, J.P., Misier, A.R.R., Dambrink, J.H.E., de Boer, M.J.,
Hoorntje, J.C.A., Gosselink, A.T.M., Suryapranata, H., Reiffers, S.,
van't Hof, A.W.J., Zwolle Myocardial Infarction Study Group.

Mortality In Patients With Left Ventricular Ejection Fraction $\leq 30\%$
After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation
Myocardial Infarction.

Am J Cardiol 2007;100:793-797

Reimer, K.A., Lowe, J.E., Rasmussen, M.M., Jennings, R.B. The
wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct
size vs. duration of coronary occlusion in dogs. Circulation 1977;
56:786-94.

Reiser, M., Kuhn, F.P., Debus, J.,
Herz, Angiokardiographie
In: „Radiologie“, Bob, A. und Bob, K. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,
Deutschland ,2006, 2. Auflage, 236

Reiser, M., Kuhn, F.P., Debus, J.,
Nuklearmedizinische Diagnostik, Geräte und Messtechnik
In: „Radiologie“, Bob, A. und Bob, K. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,
Deutschland ,2006, 2. Auflage,143-144

Rentrop, K.P., Cohen, M., Blake, H., Phillips, R.A. Changes in
collateral channel filling immediately after controlled coronary
artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am
Coll Cardiol 1985;5: 587-92.

Riede, U.N., Werner, M., Schäfer, H.E.,
Kardiovaskuläres System, Herzinfarkt
In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“
Riede, U.N., Werner, M., Schäfer, H.E. (Hrsg.), Georg Thieme
Verlag, Deutschland, 2004, 5.Auflage, 471-73

Riede, U.N., Werner, M., Schäfer, H.E.,
Kardiovaskuläres System, Koronare Herzkrankheit
In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“
Riede, U.N., Werner, M., Schäfer, H.E. (Hrsg.), Georg Thieme
Verlag, Deutschland, 2004, 5.Auflage, 468-69

Saeed, M., Lund, G., Wendland, M.F., Bremerich, J., Weinmann, H., Higgins, C.B. Magnetic resonance characterization of the periinfarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extra-cellular nonspecific contrast media. *Circulation* 2001;103:871-76.

Sandler, H., Dodge, H.T. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968;75: 325-34.

Sawada, S.G., Allman, K.C., Muzik, O., Beanlands, R.S., Wolfe Jr., E.R., Gross, M., Fig, L., Schwaiger, M. Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:92-98.

Schächinger, V., Erbs, S., Elsässer, A., Haberbosch, W., Hambrecht, H., Yu, J., Corti, R., Mathey, D.G., Hamm, C.W., Süselbeck, T., Assmuss, B., Tonn, T., Dimmeler, S., Zeiher, A.M. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355: 1210-21.

Schmitt, B. (Abbildung 1). Fallbericht: Ein Patient mit Vorhofflimmern, Linksschenkelblock und akutem Myokardinfarkt *Journal für Kardiologie* 2007,14 (3-4), 99

Schömig, A., Neumann, F.J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K.

A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.

N Engl J Med 1996; 334:1084-1089

Schömig, A., Kastrati, A., Dirschinger, J., Hehilli, J., Schricke, U., Pache, J., Martinoff, S., Neumann, F.J., Schwaiger, M. Stent Versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 343: 385-91.

Schömig, A., Mehilli, J., Antoniucci, D., Ndrepepa, G., Markwardt, C., Di Pepe, F., Nekolla, S.G., Schlotterbeck, K., Schühlen, H., Pache, J., Seyfahrt, M., Martinoff, S., Benzer, W., Schmitt, C., Dirschinger, J., Schwaiger, M., Kastrati, A. Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293:2865-72.

Serruys, P.W., Strauss, B.H., Beatt, K.J., Bertrand, M.E., Puel, J., Rickards, A.F., Meier, B., Goy, J.J., Vogt, P., Kappenberger, L. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. N Engl J Med 1991; 324: 13-17

Sinusas, A.J., Watson, D.D., Cannon, J.M. Jr., Beller, G.A. Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1989;14: 1785-93.

Stone, G.W., Dixon, S.R., Grimes, L.L., Cox, D.A., Webb, J.G., Brodie, R., Griffin, J.J., Martin, J.L., Fahy, M., Mehran, R., Miller, T.D., Gibbons, R.J., O'Neill, W.M.
Predictors of Infarct Size After Primary Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction from Pooled Analysis from Four Contemporary Trials
Am J Cardiol 2007;100:1370-1375

The TIMI-Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312:932-36.

Uren, N.G., Crake, T., Lefroy, D.C., de Silva, R., Davies, G.J., Maseri, A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:612-21.

Zohlnhöfer, D., Ott, I., Mehilli, J., Schömig, K., Michalk, F., Ibrahim, T., Meisezschlager, G., von Wedel, J., Bollwein, H., Seyfahrt, M., Dirschinger, J., Schmitt, C., Schwaiger, M., Kastrati, A., Schömig, A. REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:1003-10.

Teile dieser Studie wurden veröffentlicht in:

Ndrepepa, G., Mehilli, J., Martinoff, S., Schwaiger, M., Schömig, A.,
Kastrati, A.

Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction and its Relationship to
Infarct Size After Acute Myocardial Infarction

J Am Coll Cardiol 2007; 50;149-56

IX Danksagung

Zunächst möchte ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig für die Bereitstellung dieses Themas meiner Arbeit danken.

Meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich ganz besonders für ihre freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und ihrer Korrektur danken, da ich mich mit allen Fragen jederzeit an sie wenden konnte.

Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem Frau Fatima Rodriguez möchte ich für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung dieser Studie, sowie für die lehrreiche Zeit während der klinischen Arbeit sehr herzlich danken.