

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Schunkert



Effekte von Tirofiban auf die Mikrozirkulation, Hämodynamik und  
den klinischen Verlauf beim akuten Myokardinfarkt

## **Inauguraldissertation**

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von

**Lydia Schuster**

aus Wilhelmshaven

Lübeck 2005

1. Berichterstatter : Privatdozent Dr. med. E. Giannitsis  
Medizinische Klinik III des  
Universitätsklinikums Heidelberg
  2. Berichterstatter Privatdozent Dr. med. T. Kurz  
Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums  
Schleswig-Holstein - Campus Lübeck
- Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Konzept der Mikrozirkulation in Diagnostik und Therapie des Akuten Myokardinfarktes .....	1
1.2 Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Inhibitoren .....	2
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>5</b>
2.1 Studienpopulation .....	5
2.1.1 Einschlusskriterien .....	5
2.1.2 Ausschlusskriterien: .....	5
2.2 Studienablauf .....	6
2.3 Frühe MRT-Diagnostik.....	7
2.4 Späte MRT-Diagnostik .....	7
2.5 Klinische Verlaufsparemeter .....	7
2.6 Labordiagnostik .....	8
2.7 ST-Strecken-Resolution .....	8
2.8 Quantitative Koronaranalyse (QCA) .....	9
2.9 Ejektionsfraktion.....	10
2.10 Wandbewegungsstörungen .....	11
2.11 TIMI Frame Count.....	12
2.12 TIMI Flow Grade .....	12
2.13 Follow-up.....	13
2.14 Statistik .....	13
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>15</b>
3.1 Basisdaten in der Tirofiban- und Kontrollgruppe .....	15
3.2 Cross-Over Patienten .....	17
3.3 Vergleich angiographischer Parameter in Therapie- und Kontrollgruppe.....	18
3.4 ST-Resolution .....	21
3.5 Auswaschkinetiken der kardialen Marker .....	22
3.6 Ergebnisse der kardialen MRT .....	23
3.7 Klinische Endpunkte und Blutungskomplikationen .....	24
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>27</b>

---

4.1	Beurteilung epikardialer Flussparameter .....	27
4.2	Die ST-Streckenresolution als Methode zur Risikostratifizierung .....	30
4.3	Kinetiken der kardialen Marker .....	31
4.4	Kardiale MRT .....	33
4.5	Glykoprotein IIb/IIIa- Antagonisten im Hinblick auf ihre Wirksamkeit zur Reduktion schwerer kardialer Ereignisse beim akuten ST-Elevationsinfarkt .....	33
4.6	Blutungskomplikationen .....	36
4.7	Limitationen .....	36
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CK	Creatinkinase
cTFC	corrected TIMI Frame Count
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
Hb	Hämoglobin
MAC-1	Macrophage-receptor-1
MLD	Mittlerer Lumendiameter
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Non-ST-Elevationsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
RAO	Right Anterior Oblique
STEMI	ST-Elevationsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
WBS	Wandbewegungsstörungen

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Konzept der Mikrozirkulation in Diagnostik und Therapie des Akuten Myokardinfarktes

Die Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses im Infarktgefäß hat bei der Therapie des Myokardinfarktes absolute Priorität. Mit der Fibrinolyse und der perkutanen Koronarintervention haben sich in den letzten beiden Dekaden zwei unterschiedliche Verfahren zur Wiedereröffnung (14, 54) etabliert. Die primäre PCI zeichnet sich dabei durch postinterventionell höhere Offenheitsraten und signifikant weniger Blutungskomplikationen aus (16, 22, 67, 69). Zudem belegen Metaanalysen der großen randomisierten Vergleichsstudien, dass durch die primäre PCI die Mortalität sowie die Reischämierate signifikant gesenkt werden kann (22). Seit einigen Jahren wird die PCI um eine routinemäßige Stentimplantation erweitert, da randomisierte Studien zeigen konnten, dass durch die Einlage koronarer Stents das Risiko von Reischämien und Reinterventionen am Zielgefäß gesenkt werden kann (23, 47).

Neuere klinische Studien zeigen jedoch, dass Patienten trotz normalem Koronarfluss in den Koronararterien (TIMI Flow Grad 3) eine schwere Beeinträchtigung der mikrovaskulären Perfusion aufweisen können, was mit einer schlechteren Erholung der linksventrikulären Funktion und einer ungünstigen Langzeitprognose assoziiert ist (29).

Ito et al. (28, 29) konnten anhand kontrastechokardiographischer Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit epikardialer Flussverzögerung (TIMI 2) signifikant mehr Areale mit einer gestörten Gewebepfusion aufwiesen als jene mit TIMI 3. Gleichzeitig konstatierten sie auch bei einem Teil der Patienten, welche nach der Reperfusion einer okkludierten Koronararterie normalen epikardialen Fluss aufwiesen, Myokardareale, die sich trotz erfolgreicher Rekanalisierung des Infarktgefäßes nur durch eine sehr geringe Gewebepfusion auszeichneten (29). Ähnliche Regionen in Myokardinfarktarenalen wurden bereits 1974 von Kloner et al. (33) nach Tierversuchen beschrieben, der den physiologischen Prozess der gestörten Mikroperfusion unter dem Begriff des „No-Reflex“ Phänomen bekannt machte. Als morphologisches Korrelat zum pathophysiologischen Phänomen der gestörten Mikrozirkulation wurde in elektronenmikroskopischen Untersuchungen (33) ein schwer beschädigtes Kapillarbett mit zerstörten Endothelzellen, Obstruktion durch Leukozyten,

nekrotischem Material, Fibrinthrombi, Erythrozytensludge und extravaskulären Fibrinablagerungen identifiziert.

Patienten mit „No-Reflow“ Phänomen zeichnen sich auch bei wiedereröffnetem Gefäß im Vergleich zu jenen ohne „No-Reflow“-Phänomen durch eine geringere Erholung der LV-Funktion aus (28).

Angesichts dieser neuen Erkenntnisse über das pathophysiologische Geschehen beim Myokardinfarkt sollte das Ziel einer modernen Infarktbehandlung nicht nur die Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses sondern auch die Verbesserung der Gewebepfusion sein.

Zur Diagnostik von Patienten mit unzureichender Gewebepfusion sind in der Literatur verschiedene Meßmethoden beschrieben worden. Zur Visualisierung einer myokardialen Dysfunktion können die Echokonstrastuntersuchung (28, 29), die Myokardszintigraphie, der angiographisch ermittelbare Myocardial Blush Grade (19) sowie seit einiger Zeit auch die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) dienen. Indirekte Verfahren zur Beurteilung der Mikrovaskulatur sind zudem der korrigierte TIMI Frame Count (2, 17, 18, 26), die Resolution der ST-Strecke (4, 10, 15, 36, 38) sowie die Konzentrationsänderungen kardialer Marker im Blut, die durch die Nekrose der Myozten freigesetzt werden (37, 60, 64).

## 1.2 Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Inhibitoren

Als Folge der neuen Erkenntnisse über die Bedeutung der gestörten Mikroperfusion im Infarktgeschehen kommt einer neuen Klasse an Medikamenten, den Glykoprotein IIb/ IIIa Antagonisten, vermehrt Bedeutung zu. Drei Präparate aus dieser Wirkstoffgruppe sind derzeit für den klinischen Einsatz zugelassen.

**Abciximab** (ReoPro<sup>®</sup>), dem sich bisher die meisten Studien bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt gewidmet haben (7, 11, 12, 13, 24, 39, 40, 41, 43, 44 ,61) ist ein monoklonaler Antikörper (47615 Dalton), der mit dem Glykoprotein IIb/ IIIa Rezeptor irreversibel die Bindungsstelle von Fibrinogen und von - Willebrandt - Faktor an humanen Thrombozyten blockiert und somit die Plättchenaggregation hemmt. Zusätzlich interagiert Abciximab mit dem Vitronektin-Rezeptor der Thrombozyten und mit Neutrophilen- sowie Makrophagen-assoziierten MAC-1 Leukozytenintegrienen (CD 11b/ CD 18). Dadurch wird ebenfalls die Adhärenz von Granulozyten an Blutplättchen beeinträchtigt (46). **Tirofiban** (Aggrastat<sup>®</sup>) ist hingegen ein synthetisches, nicht peptidisches kleines Molekül, welches hochselektiv an den GP IIb/ IIIa Rezeptor bindet (31, 35, 49, 53, 57, 66).

**Eptifibatide** ist ein cyclisches Heptapeptid, welches ebenfalls selektiv die Bindungsstelle des Fibrinogens an den Thrombozyten besetzt (9, 50, 65,).

Die GP IIB/IIIa - Inhibitoren werden als adjuvante Therapie bei elektiven Eingriffen und bei akuten Gefäßkomplikationen („bail-out“) wie beispielsweise akuter Koronarthrombose, komplexer oder flussbehindernder Koronardissektion, passagerem Gefäßverschluß eingesetzt. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom besteht eine eindeutige Behandlungsindikation für Risikopatienten mit instabiler Angina pectoris oder für Patienten mit einem Non-ST-Elevationsinfarkt (NSTEMI). Hier führt der präinterventionelle Einsatz der kleinmolekularen GP IIB/IIIa Inhibitoren (Tirofiban, Integrilin) zu einer signifikanten Reduktion schwerer kardialer Ereignisse wie Tod und Myokardinfarkt (7, 49, 50).

Gleichzeitig haben diese Substanzen einen “dethrombosierenden“ Effekt und senken die Rate angiographisch nachweisbarer Koronarthrombosen (4) und erhöhen die Frequenz eines offenen Infarktgefäßes mit normalem Koronarfluss (TIMI 3) vor der PCI (9, 35). Darüberhinaus wird eine Verbesserung der mikrovaskulären Reperfusion beobachtet (20).

Weniger gut belegt ist der Einsatz bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ). In Analogie zum NSTEMI müßte die Gabe von GP IIB/IIIa Hemmern auch hier sowohl ein besseres klinisches wie auch angiographisches Ergebnis erwarten lassen.

Während Abciximab in vielen Studien zu einer Verbesserung der angiographischen Ergebnisse vor und nach Koronarintervention führt (43, 44), sind die klinischen Ergebnisse weniger eindrucksvoll und teilweise kontrovers (6, 43, 61). In der ADMIRAL-Studie (43) konnte unter Abciximabgabe das Auftreten des zusammengesetzten klinischen Endpunktes, bestehend aus Reinfarkt, Tod und Reintervention am Zielgefäß, nach 6 Monaten vor allem durch eine Reduktion der Revaskularisierungsmaßnahmen signifikant gesenkt werden. Die Mortalität war unter Abciximabtherapie nach 6 Monaten um 55% geringer als in der Kontrollgruppe, wenngleich dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte (43). Dagegen findet sich in der CADILLAC-Studie (61) kein Hinweis für eine Senkung der kardialen Ereignisrate nach 6 Monaten. Vielmehr sprechen die Resultate der CADILLAC-Studie (61) dafür, dass das Risiko von Reischämien und die Mortalitätsrate vor allem durch die Implantation eines koronaren Stents signifikant gesenkt werden kann. Insgesamt läßt sich in keiner Studie ein eindeutiger Effekt auf die harten Endpunkte Tod oder Myokardinfarktrezidiv beobachten.



Es gibt Hinweise, dass der Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren dann zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Reperfusion und Senkung kardialer Ereignisse führen kann (5, 39, 40, 44), wenn der Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor sehr früh, möglichst im Notarztwagen oder in der Notaufnahme, in jedem Fall aber vor der Herzkatheteruntersuchung gegeben wird. Da die meisten Daten bisher zu Abciximab publiziert worden sind, ist dies für Tirofiban und Integrilin weniger gut belegt.

Zudem wird bis heute die mikrovaskuläre Reperfusion nur indirekt durch mehrere schlecht validierte Verfahren beurteilt. Zu diesen Methoden zählen die Echokontrastuntersuchung (28, 29), die Myokardszintigraphie, der angiographisch ermittelbare „Myocardial Blush Grade“ (19) sowie seit einiger Zeit auch die kardiale MRT.

Ziel dieser Pilotstudie war es daher, zu untersuchen, ob Tirofiban die mikrovaskuläre Perfusion verbessert. Außerdem sollten mehrere Methoden zur Beurteilung der mikrovaskulären Perfusion hinsichtlich ihrer Aussagekraft miteinander verglichen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Untersucht wurden 53 Patienten, die zwischen August 2001 und April 2002 mit einem akuten ST-Elevationsinfarkt in die Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Lübeck aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden dabei nur Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

- Einwilligung des Patienten
- Alter der Patienten > 18 Jahre
- ST-Streckenhebung > 0,1 mV in zwei korrespondierenden EKG-Ableitungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock
- Schmerzbeginn < 24 Stunden vor Klinikaufnahme
- retrospektiv: CK bzw. CK-MB Aktivität mindestens das Zweifache des obersten Grenzwertes des Referenzbereiches bzw. Troponin T (TnT)  $\geq 0,03$  mit typischem Anstieg und erneutem Abfall der Werte

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien:

- Fehlende Einwilligung
- Schmerzbeginn > 24 Stunden vor der Klinikaufnahme
- Unverträglichkeit gegen Tirofiban oder andere GP-IIb/IIIa Rezeptorantagonisten
- Blutungsdiathese
- Chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen
- Trauma
- Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate
- Anämie (Hb < 10g/l)

- Thrombozytenzahl < 100/nl
- Schwangerschaft
- Verschluss eines aortokoronaren Bypassgefäßes
- Kontraindikation gegen MRT (Schrittmacher, Metallimplantate, Klappenprothesen)
- Klaustrophobie

## 2.2 Studienablauf

Unmittelbar nach der Ankunft des Patienten wurde eine quantitative Bestimmung des kardialen Troponin T mittels Immunoassay (Elecsys Troponin T, Roche) vorgenommen und ein 12-Kanal Standard-EKG (50mm/s) abgeleitet. Im Falle des Studieneinschlusses wurden die Patienten durch Randomisierung entweder einer Behandlungsgruppe mit Tirofiban oder einer Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie zugeführt. Bereits in der Notaufnahme erhielten die Patienten der Behandlungsgruppe gemäß dem Protokoll der RESTORE-Studie zunächst Tirofiban als Bolus (10 µg/kg), anschließend wurde eine parenterale Gabe mit der Erhaltungsdosis (0,15 µg/kg/min) über 18 Stunden eingeleitet. Die konventionelle Begleittherapie sah Acetylsalicylsäure (500 mg Aspisol), sowie Heparin als Bolus (70 U/kg) und als kontinuierliche Infusion (adaptiert an die aPTT) vor. Nach Aufnahme wurden alle Patienten umgehend einer Koronarangiographie (Technik nach Judkins) unterzogen, der sich nach Identifizierung des infarktverursachenden Gefäßes eine Ballondilatation mit obligater Implantation eines koronaren Stents (Penta Multilink, Fa. Guidant) anschloss. Nach der Stentimplantation wurden 300 mg Clopidogrel oral verabreicht.

Zum Zeitpunkt der Wiedereröffnung des Gefäßes wurde der Interventionserfolg durch Beurteilung des Reststenosegrades sowie des Blutflusses im Infarktgefäß nach der Klassifikation der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group dokumentiert. Dazu wurde der Führungsdraht entfernt, 200 µg Nitroglycerin und anschließend ein Kontrastmittelbolus intrakoronar injiziert, sowie eine Übersichtsvergrößerung gewählt, auf der sich das infarktverursachende Gefäß komplett abbildete. Mit einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 30/sec wurde das Koronarangiogramm gefilmt. Die Quantifizierung des TIMI Frame Count erfolgte offline an einem Standard-PC mit entsprechender Bildverarbeitungssoftware.

Insgesamt acht Patienten mit ursprünglich konventioneller Therapie wurden nachträglich während der Ballonangioplastie aufgrund eines unbefriedigenden

Rekanalisierungsergebnisses (z.B. Verlangsamung des epikardialen Koronarflusses <TIMI 3, größerer intrakoronarer Thrombuslast oder Koronardissektion) einer Tirofiban-Behandlung (cross-over) zugeführt .

### **2.3 Frühe MRT-Diagnostik**

Innerhalb von 24 Stunden nach der Rekanalisierung unterzogen sich 30 Patienten einer MRT-Diagnostik (1,5 Tesla, Siemens Symphony). Bildmaterial konnte von 28 Patienten ausgewertet werden. Als Kontraindikationen gegen eine kardiale MRT-Untersuchung galten Herzschrittmacher, Metallimplantate (Ausnahme koronare Stents), durch Clips versorgte zerebrale Aneurysmablutungen sowie Klaustrophobie. Erfasst wurden die linksventrikuläre EF, die linksventrikulären Volumina, die „First-Pass Perfusion“, das „Late Enhancement“ und globale bzw. regionale Wandbewegungsstörungen. Diese Parameter wurden im Rahmen einer anderen Dissertation semiquantitativ und qualitativ analysiert.

### **2.4 Späte MRT-Diagnostik**

Kurz vor der Entlassung, frühestens 7 Tage nach dem Infarkt ereignis erfolgte eine erneute MRT-Untersuchung zur Verlaufskontrolle, die nach dem gleichen Protokoll wie die Erstuntersuchung ablief. Insgesamt 27 Patienten stimmten einer erneuten MRT-Untersuchung zu, Bildmaterial konnte von 14 Patienten aus der Konroll- sowie von 10 Personen aus der Therapiekontrolle ausgewertet werden.

### **2.5 Klinische Verlaufparameter**

Bei allen Patienten wurden neben Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Randomisierungsgruppe auch kardiale Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonus, Adipositas, Nikotinkonsum sowie die Familienanamnese erfasst. Zudem wurde berücksichtigt, ob es sich um ein Erstereignis handelte und ob bereits eine kardiale Medikation aus ASS, Clopidogrel oder einem  $\beta$ -Blocker angesetzt worden war. Dokumentiert wurden die bei der Aufnahme ermittelten hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und systolischer Blutdruck. Beachtung fand darüber hinaus die Liegezeit auf der Intensivstation sowie die Länge des gesamten Klinikaufenthaltes. Der Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und der Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes sowie der anamnestisch erfragte Schmerzbeginn wurden registriert. Im Verlauf des Klinikaufenthaltes auftretende Komplikationen, wie ein kardialer Schock, tachykarde bzw. bradykarde

Herzrhythmusstörungen, Katecholaminpflichtigkeit über eine längere Zeit (> 1 Stunde), Blutungskomplikationen oder die Notwendigkeit einer Gabe von Atropin, wurden zusätzlich erfasst.

## 2.6 Labordiagnostik

Direkt bei der Ankunft wurden der Serum-Creatininwert, das CRP, das Fibrinogen, der Hb-Wert, die Creatinkinase (CK) und die CKMB bestimmt, sowie eine qualitative und quantitative Troponin T-Messung (quantitative Grenze für die Nachweisbarkeit < 0,01 µg/l) durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Reperfusion bzw. eine Stunde nach erfolgreicher Rekanalisierung wurden Blutproben entnommen, um Werte für die Kinetik der durch den Myozytenuntergang freigesetzten kardialen Marker Troponin T, Myoglobin, sowie die CK-MB Masse zu gewinnen. Bestimmt wurden die Serumkonzentrationen an einem quantitativen Immunoanalyzer (ELECSYS, 2010, Roche) für cTnT und CK-MB Masse. Als Diskriminator für Troponin T galt dabei 0,03 ng/ml. Alle Ergebnisse über 0,03 ng/ml wurden als diagnostisch für einen Infarkt betrachtet. Beim Myoglobin betrug der Grenzwert des Referenzbereiches 80-90 ng/ml. Ergebnisse, die diesen Betrag überschritten, wurden als pathologisch gewertet. Bei der CK-MB Masse wurde eine Aktivität von 5 µg/l oder mehr als pathologisch angesehen. Aus den zum Zeitpunkt der Reperfusion und 60 Minuten nach erfolgter Wiedereröffnung gewonnenen Konzentrationen von Troponin T, Myoglobin und der CK-MB Masse wurden die Ratio sowie der Slope ermittelt.

$$\text{Slope} = \frac{\text{Konzentration 60 min nach Reperfusion} - \text{Konzentration bei Reperfusion}}{60 \text{ min}}$$

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Konzentration 60 min nach Reperfusion}}{\text{Konzentration bei Reperfusion}}$$

Ebenfalls berücksichtigt wurden die bei den wiederholten Bestimmungen der folgenden Tage erzielten Spitzenwerte der CK, CK-MB, CRP sowie des Fibrinogens.

## 2.7 ST-Strecken-Resolution

Bei allen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie eine Stunde nach erfolgter Rekanalisierung standardmäßig ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm geschrieben. In der nachfolgenden Analyse wurde die zwischen diesen beiden Zeitpunkten erzielte ST-Strecken-Resolution, welche den Rückgang der ST-Hebung im postinterventionellen EKG (60 Minuten

nach der Reperfusion) im Vergleich zum Aufnahme-EKG beschreibt, gemessen. Die ST-Resolution ergibt sich rechnerisch als Differenz der Abweichung von der isoelektrischen Linie, zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme und der verbliebenen ST-Hebung, 60 Minuten nach der Wiedereröffnung.

Gemessen wird die ST-Hebung jeweils 20 und 60 Millisekunden nach dem J-Point (Übergang des QRS-Komplexes in die Isoelektrische). Die Messung erfolgte dabei stets in der Ableitung mit der höchsten ST-Elevation im Aufnahme-EKG (beim Hinterwandinfarkt II, III, aVF; beim Vorderwandinfarkt V1-V4).

## **2.8 Quantitative Koronaranalyse (QCA)**

Ziel dieser Methode war die Bestimmung der postinterventionellen Stenosefläche sowie des minimalen Lumendiameters in Relation zu einem Referenzdiameter aus einem nicht stenosierten Gefäßabschnitt. Die präinterventionelle Stenosefläche wurden ebenfalls bestimmt, sofern das Gefäß nicht völlig verschlossen war (TIMI flow >0). Mit Ausnahme von zwei Patienten, bei denen von einer Koronarintervention abgesehen worden war, wurde bei allen Patienten eine quantitative Koronaranalyse durchgeführt. Als Analysematerial wurden die auf Cinefilm gespeicherten und archivierten Angiogramme verwendet. Es wurde die Software Quantcor.LVA.Biplan CMS der Firma Siemens eingesetzt.

Um den verschlossenen Gefäßabschnitt zu identifizieren, wurden zuerst Filme mit einer bestimmten Projektion vollständig abgespielt. Für die Koronaranalyse wurde dann ein präinterventionelles Bild gewählt, auf dem der Katheter als einzige Struktur bekannter Größe dargestellt und der Gefäßabbruch sehr gut durch Kontrastmittel abgebildet worden war, sowie die wenigsten Bewegungsartefakte zu verzeichnen waren. Die ausgewählte und markierte Aufnahme wurde nun automatisch in das Quantcor-Auswerte-Programm geladen. Als nächstes wurde unter Berücksichtigung des Koronarangiographie-Befundes ein Bild ausgesucht, auf welchem sich das infarktverursachende Gefäß nach abgeschlossener Intervention darstellte. Idealerweise sollte sich das Koronargefäß in gleicher Projektion und gleicher Größe darstellen wie in der initialen Aufnahme. Auch in dieser Aufnahme konnte auf den Katheter nicht verzichtet werden.

Nachdem die postinterventionelle Aufnahme in das Auswerteprogramm geladen worden war, wurde als nächstes die Kalibrierung beider Bilder anhand des Katheters vorgenommen. Zur Kalibrierung wurde eine Linie in die Mitte des Katheters eingezeichnet und die Kathetergröße

(French) in ein Menüfeld eingegeben. Als Zielbereich für die Kathetergröße wurden dabei ausschließlich Werte zwischen  $0,16 < 0,19$  mm/Pixel toleriert.

Anhand einer manuell in die Mitte des Gefäßlumens gelegten Linie, welche die Richtung des Gefäßverlaufes bis zu der Obstruktion beschrieb, konnte die Software automatisch die Gefäßkontur erkennen und einzeichnen. Der Referenzdurchmesser, welcher definitionsgemäß im nächsten, proximal der Stenose gelegenen, nicht verengten Gefäßabschnitt liegen sollte, wurde soweit möglich, in die unmittelbare Nachbarschaft eines Gefäßabganges eingezeichnet, um die Wiederauffindbarkeit im postinterventionellen Bild zu vereinfachen. Nach dem Festlegen des Referenzdiameteres waren nun die automatisch von der Software errechneten Ergebnisse für den minimalen Lumendiameter (MLD), den Referenzdurchmesser und die daraus errechneten Werte für den Grad der Stenose, bezogen auf den Durchmesser sowie auf die Fläche des Infarktgefäßes, abrufbar. Bei Patienten ohne Restfluß im Koronargefäß (TIMI Flow 0) betrug der Anteil der Stenose 100% am Durchmesser bzw. an der Fläche des Gefäßlumens, der mittlere Lumendiameter wurde mit 0 gleichgesetzt. Nach der gleichen Methode wurden die erwähnten Parameter dann aus der postinterventionellen Aufnahme ermittelt.

## 2.9 Ejektionsfraktion

Im Anschluss an die QCA wurde das Bildmaterial aus der Kontrastmittel-Ventrikulographie des linken Ventrikels aus dem Computerarchiv aufgerufen, um eine Berechnung der Ejektionsfraktion, der enddiastolischen und endsystolischen Volumina, sowie des Schlagvolumens mit Hilfe der zweidimensionalen Flächen-Längen Methode vorzunehmen. Zur Auswertung wurde ebenfalls die Software Quantcor.LVA.Biplan CMS (V.4 von Siemens) verwendet. Bei einem Patienten war die Bestimmung der linksventrikulären Parameter nicht möglich, da keine Lävokardiographie - Bilder vorlagen.

Für die Messung der Ejektionsfraktion wurden Ventrikulogramme benötigt, die den linken Ventrikel in seiner maximalen enddiastolischen sowie seiner kleinsten endsystolischen Ausdehnung zeigten. Eine Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Füllungsvolumina war nur möglich, wenn das Filmmaterial die Aufnahme eine Eichkugel mit bekanntem Volumen (65,45 ml) bereitstellte. Da die Eichkugel nur bei einem Teil der Patienten während der Koronarangiographie gefilmt worden war, konnten die endsystolischen bzw. enddiastolischen Volumina nicht bei allen Patienten ermittelt werden. Die Berechnung der Ejektionsfraktion war hingegen bei allen Patienten möglich, da dafür keine Eichung nötig war.

Für die Analyse wurde ein Bild mit maximaler diastolischer und kleinster systolischer Ausdehnung in der RAO (Right-anterior-oblique) 30° Projektion aus der gleichen Herzaktion benötigt. Die äußeren Konturen des endsystolischen oder enddiastolischen Ventrikels wurden manuell oder software-gestützt eingezeichnet.

Um die Außenkonturen computer-assistiert einzuzeichnen, wurden der links- sowie rechtsseitige Begrenzungspunkt der Mitralklappe und der Apexpunkt zur Orientierung eingetragen. Aus den drei Punkten konnte die Software Quantcor automatisch die Ventrikulgrenzen herleiten und demarkieren.

Die Berechnung der Ejektionsfraktion erfolgte auf der Basis der Flächen-Längen-Methode (55). Diese Näherungsmethode beruht darauf, dass dem Körper, dessen Volumen ermittelt werden soll, eine Kreissymmetrie von 180° zugrunde gelegt wird. Das daraus errechnete Näherungsvolumen wird anschließend mit einer Regressionsformel (34, 52) korrigiert. Die Berechnung wurde von der Software automatisch durchgeführt. Für die Ejektionsfraktion gilt folgender Quotient:

$$\text{Ejektionsfraktion (\%)} = \frac{\text{Enddiastolisches Volumen} - \text{Endsystolisches Volumen}}{\text{Enddiastolisches Volumen}}$$

Da das Einführen des Katheters in den linken Ventrikel Extrasystolen auslöste, welche die Füllungsphase und somit auch das Füllungsvolumen modifizierten, wurde erst die zweite postextrasystolische Herzaktion nach Kontrastmittelfüllung zur Analyse verwendet. Manchmal konnte man aber zu diesem Zeitpunkt aufgrund von Kontrastmittelauswaschung die Kontur des Ventrikels bereits nicht mehr abgrenzen, so dass ein Rückgriff auf die erste postextrasystolische Herzaktion erforderlich wurde.

## 2.10 Wandbewegungsstörungen

Die Quantifizierung des Ausmaßes der Wandbewegungsstörung erfolgte in der RAO 30 ° (Right-anterior-oblique) Projektion nach der Mittellinien- (Centerline) Methode von Sheehan et al. (58) mittels jeweils einer Aufnahme mit maximaler diastolischer und kleinster systolischer Ausdehnung. In jedem der 100 keilförmigen Abschnitte, in welche die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels von der Klappenebene bis zur Apex unterteilt wurde, ermittelte die Software automatisch die Abweichung der Wandbewegung von einem Durchschnittswert eines Kollektives von herzgesunden Patienten. Deviationen wurden nur jenseits der zweiten Standardabweichung als Hypokinesie oder Hyperkinesie gewertet. Als sensitivster Parameter für die Wandbewegungsstörung wurde der Schweregrad (severity)



berechnet. Er bedeutet mathematisch die Summe der Abweichungen dividiert durch die Zahl der von dem betroffenen Intervall eingeschlossenen Segmente. Bei der Berechnung der „Severity“ wurde die Lokalisation des Gefäßverschlusses mitberücksichtigt.

$$severity = \max \left( \frac{\left| \sum_{i \in \text{sliding\_window}} abnormalit y(i) \right|}{N} \right)$$

## 2.11 TIMI Frame Count

Der TIMI Frame Count (18) ist eine Methode zur Quantifizierung der Perfusion im Infarktgefäß; er entspricht bei einer definierten Filmvorlaufgeschwindigkeit (30/sec) der Anzahl der Einzelbilder vom Beginn der Kontrastmittelanflutung in der betroffenen Koronararterie bis zum Erreichen einer definierten anatomischen Landmarke. Als Zielpunkte wurden dabei die distale Bifurkation der LAD, der erste Ast des Ramus posterolateralis der RCA und im LCX-Stromgebiet die distale Bifurkation des Segmentes mit der längsten Strecke des betroffenen Gefäßastes verwendet.

Für die Beurteilung der Koronarperfusion nach erfolgter PTCA und Stentimplantation wurde unter Nitrogabe der Kontrastmittelfluss im infarktverursachenden Gefäß ohne Katheter gefilmt. Aufgrund der standardisierten Bildgeschwindigkeit (30/sec) bestand eine lineare Abhängigkeit zwischen der Zahl der Aufnahmen, die ausgehend vom Eintreten des Kontrastmittels in die Arterie bis zur Ankunft am Zielpunkt angefertigt werden mussten, und der Flussgeschwindigkeit im Gefäß.

Bei Verschlüssen der LAD wurde der TIMI Frame Count durch den Faktor 1,7 dividiert, daraus resultierte der korrigierte TIMI Frame Count (cTFC), welcher eine Anpassung an die unterschiedlichen Längenverhältnisse von LAD sowie RCA und LCX darstellt.

## 2.12 TIMI Flow Grade

Zur qualitativen Beurteilung der Perfusion wurden jeweils ein prä- und postinterventionelles Cineangiogramm, auf welchem sich das Infarktgefäß deutlich darstellte, in das Viewer-Programm geladen. Klassifiziert wurde der Blutfluss nach den von der Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group definierten TMI Flow Graden (8). *TIMI Flow 0* bedeutet

dabei, dass der Kontrastmittelfluss hinter dem Okklusionspunkt völlig zum Erliegen gekommen ist, *TIMI Flow 1* bezeichnet einen minimalen Kontrastmitteleintritt in den Bereich hinter der Obstruktion, bei gleichzeitigem Fehlen einer vollständigen Anfärbung des Gefäßes.

Ein vollständiger, wenn auch im Vergleich zu der Perfusion in den Nachbargefäßen deutlich verlangsamter Kontrastmittelfluss, entspricht *TIMI Flow Grade 2*. Unbeeinträchtigte, im Vergleich zu der Perfusion in den nicht involvierten Gefäßen nicht verlangsamte Kontrastmittelanflutung, distal der Okklusion, wird als *TIMI Flow Grade 3* bezeichnet.

## 2.13 Follow-up

Alle Patienten, die für die Studie randomisiert worden waren, wurden 6 Monate später über ihre Hausärzte oder telefonisch kontaktiert. Dabei wurde die Inzidenz wichtiger kardialer Ereignisse wie Reinfarkt, kardialer Tod sowie die Notwendigkeit für eine erneute Intervention am Infarktgefäß durch PCI oder Bypasschirurgie dokumentiert. Ebenfalls wurden nicht-kardiale Todesfälle erfaßt. Falls nach der Entlassung aus der Klinik weitere Blutungsereignisse aufgetreten waren, wurden sie mitberücksichtigt. Alle zwischen dem Infarktereignis und dem Nachverfolgungstermin aufgetretenen Hämorrhagien wurden nach der Blutungsklassifikation der Thrombolysis in Myocardial Infarction Group (TIMI) in „minor“ and „major“ eingeteilt, wobei die Definition „major“ schweren kranialen, retroperitonealen und intraokularen Blutungen vorbehalten blieb (51).

## 2.14 Statistik

Die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde mit der Statistik Software (SPSS 11.0, SPSS. Inc., Illinois, USA) durchgeführt.

Für diskrete und stetige Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Bei normalverteilten Daten fand der T-Test Anwendung. Falls keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Analyse mit dem Mann-Whitney U-Test. Zur Feststellung der Varianzgleichheit wurde der Levene-Test durchgeführt. Für dichotome Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Um signifikante Unterschiede zwischen Gruppen hinsichtlich einer dichotomen Variable zu entdecken, kam der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher bei kleinen Fallzahlen zum Einsatz.

Mit Hilfe der KAPLAN-MEIER Methode wurden kumulative Ereigniskurven erzeugt, welche die Inzidenzen der klinischen Endpunkte Tod, kardialer Tod, Reinfarkt und Reintervention ins Verhältnis zu den ereignisfreien Tagen aller Personen setzten. Unterschiede zwischen

Therapie- und Kontrollgruppe wurden mit dem Log Rank Test auf Signifikanz untersucht. Bei allen statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf einen zweiseitigen p-Wert  $<0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basisdaten in der Tirofiban- und Kontrollgruppe

Insgesamt wurden 57 Patienten in die Studie eingeschlossen. Vier Patienten wurden nachträglich nicht berücksichtigt, weil die Konzentration der kardialen Marker im Blut retrospektiv einen akuten Myokardinfarkt nicht bestätigen konnte. Es wurden 29 Patienten (54,7%) durch Randomisierung der Kontroll- und 24 (45,3%) der Therapiegruppe zugeführt. Im Hinblick auf die kardialen Risikoprofile bestanden zwischen den beiden Patientengruppen leichte, wenn auch nicht signifikante Unterschiede. Während die mit Tirofiban behandelten Patienten tendenziell häufiger an Diabetes mellitus litten, zeichnete sich in der Kontrollgruppe eine starke Tendenz für eine positive Familienanamnese ab.

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
<b>Geschlecht männlich</b>	75% (n=18)	86,2% (n=25)	0,48
<b>Diabetes mellitus</b>	20,8% (n=5)	10,3% (n=3)	0,44
<b>Arterieller Hypertonus</b>	75% (n=18)	69% (n=20)	0,76
<b>Nikotinkonsum</b>	41,7% (n=10)	41,4% (n=12)	1
<b>Adipositas</b>	79,2% (n=19)	58,6% (n=17)	0,15
<b>Familienanamnese positiv</b>	12,5% (n=3)	37,9% (n=11)	0,06
<b>Hypercholesterinämie</b>	58,3% (n=14)	55,17% (n=16)	1
<b>Infarktgefäß=RCA</b>	66,7% (n=16)	55,17% (n=16)	0,42
<b>Infarktgefäß=LAD</b>	33,3% (n=8)	44,8% (n=13)	0,42
<b>Troponin bei Ankunft qualitativ</b>	37,5% (n=9)	51,7% (n=15)	0,41

*Tabelle 1: Vergleich anamnestischer Daten in der Therapiegruppe (Randomisierung auf Tirofiban) und der Kontrollgruppe (einschließlich der Cross-Over Patienten)*

Bei den Patienten, die auf Tirofiban randomisiert wurden, war die Latenzzeit zwischen dem Beginn des Schmerzes und der Rekanalisierung 68 Minuten länger als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. In der Therapiegruppe ließ sich zum

Zeitpunkt der Aufnahme bei weniger Patienten ein erhöhtes Troponin T qualitativ nachweisen (37,5% versus 51,7%), wengleich der mittels des quantitativen Immunoassays gemessene durchschnittliche Troponin T-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme identisch war.

	<b>Therapiegruppe (n=24)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=29)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	65,6 (+/-10)	63,9 (+/-11,4)	0,58
<b>Blutdruck (RR) systolisch in mmHg</b>	133,1 (+/- 21,8)	140 (+/-27,8)	0,33
<b>Ges. cholesterin (mmol/l)</b>	5,8 (+/-1,1)	5,5 (+/-1,2)	0,34
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3(+/-3,2)	26,2(+/-3,5)	0,23
<b>1.Latenz in Minuten</b>	385,5(+/-567,1)	319,1(+/-271)	0,58
<b>2.Latenz in Minuten</b>	465,8 (+/-567,6)	398,1 (+/-283,5)	0,58
<b>Troponin bei Klinik- Aufnahme (ng/ml)</b>	0,5 (+/-1,6)	0,6 (+/-1)	0,87
<b>CK-MB bei Klinik- Aufnahme (U/l)</b>	55,1 (+/-169,4)	68,6 (+/-121,7)	0,74

*Tabelle 2: Tirofiban- und Kontrollgruppe (einschließlich Cross-Over Patienten) im Vergleich (1. Latenz = Schmerzbeginn bis Klinikaufnahme; 2. Latenz = Schmerzbeginn bis Rekanalisierung)*

Im Verlauf des Klinikaufenthaltes entwickelten die Patienten, welche auf Tirofiban randomisiert worden waren, kleinere Infarkte mit tendenziell niedrigeren Spitzenwerten für die CK bzw. die CK-MB. Aus beiden Gruppen wurde jeweils ein Patient katecholaminpflichtig, ohne dass ein kardiogener Schock eintrat. Die Krankenhausverweildauer war in beiden Patientenkollektiven identisch, wengleich die Tirofiban-Patienten tendenziell mehr Zeit auf der Intensivstation verbrachten (55,3 versus 37,1 Stunden; p=0,34).

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
CK Peak (µg/l)	770,3	978,5	0,19
CK-MB Peak (µg/l)	96,5	135,5	0,11
Fibrinogen Peak (g/l)	5,1	5,4	0,51
Dauer der intensivmed. Behandlung (Stunden)	55,3	37,1	0,73
Dauer des Klinikaufenthaltes (Tage)	11,7	12,3	0,34

Tabelle 3: Verlaufsparemeter in Therapie- und Kontrollgruppe

### 3.2 Cross-Over Patienten

Während der PTCA und Stentimplantation wurden acht Patienten aus der Kontrollgruppe (sieben Männer, eine Frau) aufgrund unbefriedigender Rekanalisierungsergebnisse (z.B. bei zu hoher Thrombuslast oder bei <TIMI-flow 3) einer Tirofiban-Behandlung zugeführt.

	Tirofibanpatienten (inkl. Cross-Over) (n=32)	Patienten mit Standard-Therapie (n=21)	p-Wert
Geschlecht männlich	78,1% (n=25)	85,7% (n=18)	0,72
Diabetes mellitus	18,8% (n=6)	9,5% (n=2)	0,46
Arterieller Hypertonus	71,9% (n=23)	71,4% (n=15)	1
Nikotin	43,8% (n=14)	38,1% (n=8)	0,78
Familienanamnese positiv	15,6% (n=5)	42,9% (n=9)	0,05
Hypercholesterinämie	59,4% (n=19)	52,4% (n=11)	0,78
1. Latenz in Minuten	389+/-511,7	288,6+/-251,5	0,41
2. Latenz in Minuten	468,4+/-512,1	368,3+/-270,6	0,42
CK-Peak (µg/l)	824,5+/-596,4	975,1+/-517,5	0,35
CK-MB Peak(µg/l)	114,8+/-98,7	122,4+/-72,3	0,77
Troponin bei Klinik-aufnahme (ng/ml)	0,65+/-1,53	0,44+/-0,87	0,58
Dauer der intensivmed. Behandlung (Stunden)	51,4+/-87	35,9+/-18	0,43
Dauer des Klinik-aufenthaltes (Tage)	11,7+/-7	12,4+/-5	0,69

Tabelle 4: Vergleich zwischen Patienten, die Tirofiban erhalten haben (einschließlich Cross-Over Patienten) und jenen, die kein Tirofiban bekommen haben

### 3.3 Vergleich angiographischer Parameter in Therapie- und Kontrollgruppe

Vor der Intervention betrug der Referenzdurchmesser in der Therapiegruppe im Mittel 2,83 mm und in der Kontrollgruppe 2,98 mm ( $p=0,385$ ). Der Mittelwert des minimalen Lumendiameter lag in der Tirofibangruppe bei 0,23 mm und im Vergleichskollektiv bei 0,26 mm ( $p=0,788$ ). Der aus dem minimalen Lumendiameter und dem Referenzwert berechnete und auf die Querschnittsfläche des Gefäßlumens bezogene Stenosegrad war im Mittel in beiden Patientengruppen vor der PCI nahezu identisch (91% vs 91,2%,  $p=0,96$ ).

Nach der Rekanalisierung blieb in beiden Gruppen nur eine minimale Reststenose zurück (10,7% versus 13,6%,  $p=0,181$ ), ein signifikanter Unterschied zwischen Tirofiban- und Kontrollpatienten konnte dabei nicht beobachtet werden. Der durchschnittliche postinterventionelle Minimale Lumendiameter betrug in der Tirofiban- bzw. Kontrollgruppe 2,53mm bzw. 2,57mm ( $p=0,81$ ). Die Tirofibantherapie führte präinterventionell nicht zu einer signifikanten Verbesserung des epikardialen Blutflusses (mittlerer TIMI Flow: 0,54 vs 0,45;  $p=0,67$ ). Die Patienten aus der Therapiegruppe zeichneten sich vor der Rekanalisierung auch nicht signifikant seltener durch die Persistenz eines komplett verschlossenen Infarktgefäßes aus (Tirofiban vs Kontrolle; 62,5% vs 72,4%;  $p=0,32$ ).

Die Patienten, welche auf die Standardtherapie randomisiert worden waren, wiesen postinterventionell fast viermal öfter eine beeinträchtigte epikardiale Perfusion (< TIMI Flow Grad 3) auf (17,1% vs 4,2%,  $p=0,2$ ).

Ein signifikant besseres Resultat erlangten die mit Tirofiban behandelten Patienten beim cTFC, dem um die Längenunterschiede korrigierten TIMI Frame Count (21,4 versus 33,6;  $p=0,008$ ).

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p Wert
Referenzdiameter (mm)	N=24/ 2,83 (+/-0,67)	N=29 /2,98 (+/-0,52)	0,36
MLD-prä (mm)	N=24/ 0,23 (+/-0,32)	N=29/ 0,26 (+/-0,39)	0,79
Stenose-prä (%/Fläche)	N=24/ 91,04 (+/-12,28)	N=29/ 91,24 (+/-13,27)	0,96
TIMI Flow prä	N=24/ 0,54+/-0,78	N=29/ 0,45+/-0,78	0,67
MLD-post (mm)	N=24/ 2,53 (+/-0,55)	N=29/ 2,57 (+/-0,48)	0,81
Stenose-post (%/Fläche)	N=24/ 10,71 (+/-6,99)	N=29/ 13,59 (+/-8,22)	0,18
TIMI Flow post	N=24/ 2,96+/-0,2	N=29/ 2,72+/-0,7	0,1
TIMI prä 0	N=15/24, 62,5%	N=21/29, 72,4%	0,32
Timi Frame Count	N=23/25,74+/-13,6	N=29/ 45,17+/-34,78	0,009
korrigierter Timi Frame Count (cTFC)	N=22/ 21,36 (+/-10,24)	N=29/ 33,59 (+/-20,73)	0,008

Tabelle 5: Angiographische Parameter in der Therapie- und Kontrollgruppe, (prä = Präinterventionell; post = postinterventionell; MLD = Mittlerer Lumendiameter)

**Timi Flow präinterventionell  
Tiofiban versus Kontrollgruppe**

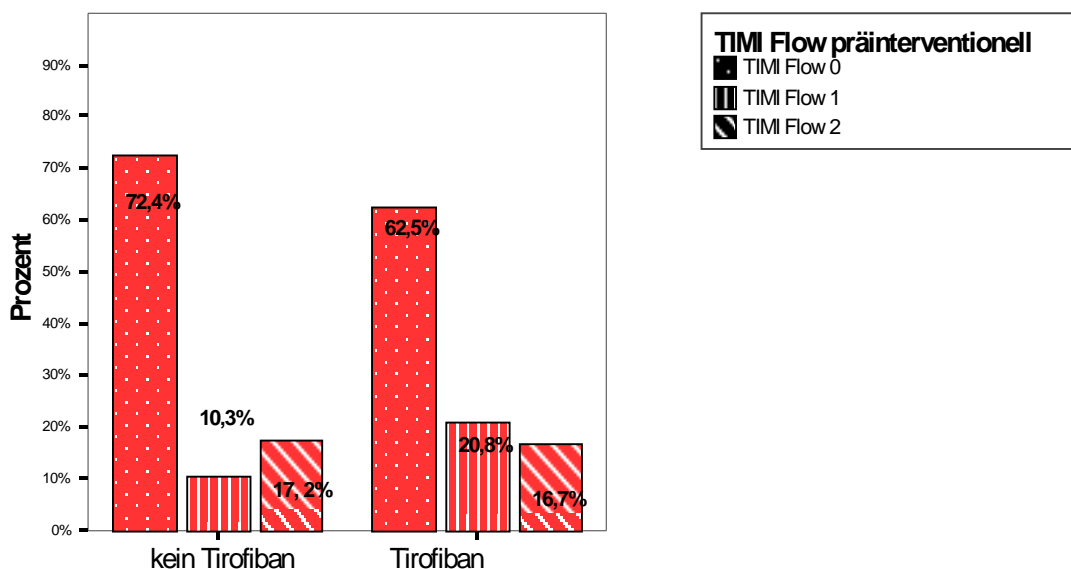


Abbildung 1: Der epikardiale Blutfluss (TIMI Flow Klassifikation) in Therapie- und Kontrollgruppe vor Wiedereröffnung des Infarktgefäßes



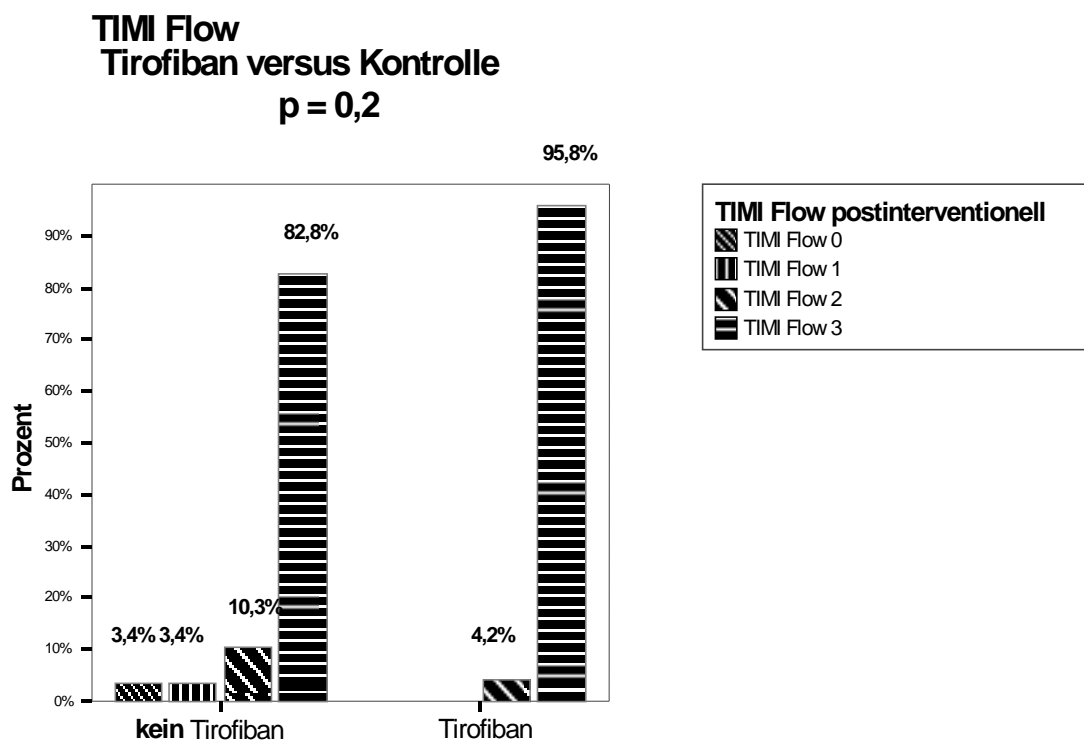


Abbildung 2: Der epikardiale Blutfluss (TIMI Flow Klassifikation) nach der Intervention)

In der präinterventionell durchgeführten Lävokardiographie wies die Tirofiban-Gruppe leicht bessere Ergebnisse auf. So war die Ejektionsfraktion in der Therapiegruppe im Mittel etwas höher; vor allem war aber eine deutliche Tendenz zu geringer ausgeprägten regionalen Wandbewegungsstörungen erkennbar.

In der Therapiegruppe wiesen tendenziell weniger Segmente hypo- bzw. akinetische Wandbewegungsstörungen auf (20,7 versus 29,4,  $p=0,1$ ; 5,3 vs 9,7,  $p=0,1$ ). Der Schweregrad der Akinesie war in der Kontrollgruppe signifikant schlechter (0,75 versus 0,48,  $p=0,047$ ). Der Schweregrad (Severity) der Hypokinesie erreichte in der Vergleichsgruppe tendenziell einen höheren Wert (2,26 versus 2,72,  $p=0,119$ ). Die Zahl der hypo- und (a-)kinetischen Segmente korrelierte mit dem cTFC ( $r=0,352$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,337$ ,  $p=0,014$ ).

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
<b>Ejektionsfraktion in %</b>	N=23/ 63,7 (+/-13,7)	N=29/ 58,4 (+/-14,1)	0,18
<b>Hypokinesie (Severity)</b>	N=23/ 2,3 (+/-0,95)	N=28/ 2,7 (+/-1,1)	0,12
<b>Zahl hypok. Segmente</b>	N=23/ 20,7 (+/-16,8)	N=28/ 29,0 (+/-18,3)	0,1
<b>Akinesie (Severity)</b>	N=23/ 0,5 (+/-0,5)	N=28/ 0,8 (+/-0,4)	0,047
<b>Zahl akinet. Segmente</b>	N=23/ 5,3 (+/-7)	N=28/ 9,7 (+/-11,8)	0,1

Tabelle 6: linksventrikuläre Größen in Therapie- und Kontrollgruppe

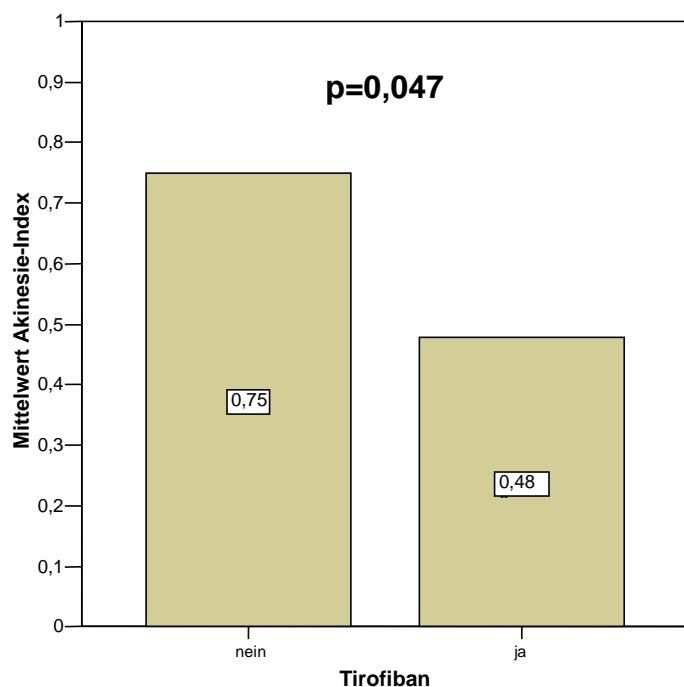


Abbildung 3: Der Schweregrad der Akinesie im Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe,  $p=0,047$

### 3.4 ST-Resolution

Insgesamt wurde bei 52 Patienten (23 aus der Tirofiban-, 29 aus der Kontrollgruppe) der Rückgang der ST-Streckenhebung eine Stunde nach der Reperfusion gemessen. Bei einem Patienten aus der Therapiegruppe war das dazu erforderliche Elektrokardiogramm nicht auffindbar. Eine vollständige ST-Segment -Resolution ( $\geq 70\%$ ) wurde bei 34% beobachtet ( $n=18$ ), 62,5% der Patienten ( $n=33$ ) erzielten zumindest eine partielle Resolution der ST-Elevation ( $\geq 50\%$ ). Der Rückgang der ST-Elevation war in beiden Gruppen nahezu identisch (53,7% vs 55,5%,  $p=0,93$ ; 39,1 vs 31%,  $p=0,83$ ).

	Therapiegruppe (n=23)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
$\geq 50\%$ ST-Resolution	65,20%	62,10%	1
$\geq 70\%$ ST-Resolution	39,10%	31%	0,57
% ST-Resolution 60ms	53,70%	55,50%	0,83
Zeit zwischen EKG 1 und EKG 2 in Minuten	152,5	147,6	0,98

Tabelle 7: Rückgang der ST-Hebung in Therapie- und Kontrollgruppe

### 3.5 Auswaschkinetiken der kardialen Marker

Die ursprüngliche Hypothese, dass Tirofiban durch seinen flussverbessernden Effekt auf die Mikrozirkulation die Auswaschkinetiken der durch den Myozytenuntergang freigesetzten kardialen Marker Troponin T, Myoglobin und der CK-MB beschleunigt, wurde nicht bestätigt. Entgegen der bisherigen Annahme zeichneten sich die Patienten, die auf Tirofiban randomisiert worden waren, durch tendenziell niedrigere Anstiegssteilheiten (slope) und 60-Minuten Ratio -Werte der myokardialen Marker aus; der Slope des Troponin T war sogar signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (0,042 $\pm$ 0,046 ng/ml $\cdot$ min versus 0,1 $\pm$ 0,13 ng/ml $\cdot$ min; p=0,03).

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
<b>Trop. konz. bei Klinikaufnahme (ng/ml)</b>	0,5 $\pm$ 1,6	0,6 $\pm$ 1	0,87
<b>Trop. konz. bei Rekanalisierung (ng/ml)</b>	0,7 $\pm$ 1,9	0,9 $\pm$ 1,7	0,42
<b>Trop. konz. 60 min nach Rekan. (ng/ml)</b>	3,2 $\pm$ 3,6	7 $\pm$ 9	0,15
<b>Troponin-Ratio</b>	84,3 (+/-185,1)	118, (+/-293,7)	0,63
<b>Troponin-Slope (ng/ml<math>\cdot</math>min)</b>	0,04 (+/-0,05)	0,10 (+/-0,1)	0,03
<b>Myoglob. konz. bei Aufnahme (ng/ml)</b>	140,2 (+/-133,1)	614,1 (+/-865,7)	0,008
<b>Myoglob. konz. bei Rekan. (ng/ml)</b>	430,4 $\pm$ 464,2	636,6 $\pm$ 776,7	0,87
<b>Myoglob. konz. 60 min nach Rekan. (ng/ml)</b>	1488,3 $\pm$ 1832,4	1820,04 $\pm$ 1178,5	0,79
<b>Myoglobin-Ratio</b>	4,2 (+/-4,8)	5,7 (+/-6,1)	0,32
<b>Myoglobin-Slope (ng/ml<math>\cdot</math>min)</b>	17,6 (+/-26,8)	19,5 (+/-18,6)	0,77
<b>CK-MB bei Aufnahme (<math>\mu</math>g/l)</b>	55,1 (+/-169,4)	68,6 $\pm$ 121,7	0,74
<b>CK-MB bei Rekan. (<math>\mu</math>g/l)</b>	50 $\pm$ 122	74,6 $\pm$ 108,1	0,57
<b>CK-MB 60 min nach Rekan. (<math>\mu</math>g/l)</b>	159,1 $\pm$ 167,8	260,2 $\pm$ 252,5	0,3
<b>CK-MB-Ratio</b>	17,1 (+/-28,4)	17,2 (+/-29,6)	0,99
<b>CK-MB-Slope (<math>\mu</math>g/l<math>\cdot</math>min)</b>	1,8 (+/-2,2)	2,9 (+/-2,9)	0,14

Tabelle 8: Enzymverläufe in Therapie- und Kontrollgruppe

### 3.6 Ergebnisse der kardialen MRT

In Übereinstimmung mit den angiographischen Befunden zeichneten sich die Patienten aus der Therapiegruppe in den MRT Untersuchungen der Akutphase durch eine signifikant geringere Zahl von Wandbewegungsstörungen (6,4 vs 8,5;  $p=0,025$ ) aus, in der Kontrolle nach 7-10 Tagen war dieser Unterschied allerdings nicht mehr signifikant. Die Ejektionsfraktion war bei den mit Tirofiban behandelten Patienten höher (46,9% vs 39,6%;  $p=0,1$ ), sie korrelierte eng mit der angiographisch ermittelten Auswurfleistung ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ). Die Infarktgröße, repräsentiert durch das „Late Enhancement“ erwies sich in der Therapiegruppe ebenfalls als kleiner.

MRT akut nach 24h	Therapiegruppe (n=12)	Kontrollgruppe (n=16)	p-Wert
<b>Ejektionsfraktion in %</b>	46,9+/-4	39,6+/-3	0,1
<b>Zahl der Segmente:</b>			
- Hypokinesie	3,9+/-0,6	4,1+/-0,4	0,83
- Akinesie	1,9+/-0,6	2,9+/-0,5	0,2
- Dyskinesie (Aneurysma)	1+/-0,3	1,6+/-0,5	0,1
<b>Segmente mit Wandbewegungsstörungen</b>	6,4+/-0,4	8,5+/-0,8	0,025
<b>Kontroll-MRT/ 1 Woche</b>	Therapiegruppe (n=10)	Kontrollgruppe (n=14)	p-Wert
<b>Zahl der Segmente mit:</b>			
- Hypokinesie	4,3+/-0,4	3,3+/-0,5	0,16
- Akinesie	1,6+/-0,4	2,8+/-0,7	0,15
- Dyskinesie	0,5+/-0,3	1,2+/-0,4	0,2
<b>Segmente mit Wandbewegungsstörungen</b>	6,4+/-0,6	7,2+/-0,8	0,42
<b>Ejektionsfraktion in %</b>	51,2+/-17,7	42,6+/-16	0,23
<b>Enddiast. Volumen (ml)</b>	140,7+/-9,1	150,6+/-11,7	0,54
<b>Endsyst. Volumen (ml)</b>	70,3+/-11,1	90,7+/-12,3	0,25
<b>Schlagvolumen (ml)</b>	70,4+/-8,2	59,9+/-5	0,26
<b>Segmente mit Late Enhancement</b>	6,3+/-0,8	7,5+/-0,8	0,3
<b>Time to Peak, frames</b>	15,7+/-1,4	17,1+/-0,9	0,38
<b>Upslope</b>	0,8+/-0,2	0,5+/-0,1	0,1
<b>Summe der Hypoperfusionsareale in %</b>	15,9+/-1,9	17,4+/-1,5	0,56

Tabelle 9: Ergebnisse der MRT- Untersuchungen in Therapie- und Kontrollgruppe

### 3.7 Klinische Endpunkte und Blutungskomplikationen

Nach einem Zeitraum von sechs Monaten war sowohl bei den auf Tirofiban randomisierten Patienten als auch den Kontrollpatienten jeweils ein Todesfall aufgetreten, wobei es sich nur in der Therapiegruppe um einen kardialen Tod handelte. Reinfarkte wurden nicht verzeichnet. Bei zwei Patienten aus der Therapiegruppe und fünf aus der Kontrollgruppe wurde eine erneute PCI am infarktverursachenden Gefäß erforderlich. Jeweils ein Patient aus den beiden Gruppen wurde kardiochirurgisch mit Bypässen versorgt. Insgesamt trat der zusammengesetzte klinische Endpunkt bei vier Personen (16,7%) aus der Tirofiban - sowie sieben aus der Kontroll- Gruppe (24,1%) ein.

Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht ( $p=0,74$ ). Gehäufte Blutungskomplikation ließen sich weder in der Therapie- noch in der Kontrollgruppe beobachten (6 (25%) vs 5 (17,2%);  $p=0,5$ ).

	Therapiegruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
Tod	1	1	
Kardialer Tod	1	0	
Reinfarkt	0	0	
Reintervention am Zielgefäß:			
- PCI am Zielgefäß	2	5	
- Bypass-Chirurgie am Zielgefäß	1	1	
Zusammengesetzter klin. Endpunkt (absolute Zahl der Fälle)	4	7	0,74
Blutung nach der TIMI Klassifikation (absolute Zahl der Patienten)			
- "minor"	6 (25%)	5 (17,2%)	0,5
- "major"	0	0	
Bluttransfusionen (absolute Zahl der Patienten)	0	0	

*Tabelle 10: Verlaufskontrolle nach sechs Monaten*

*\*(Zusammengesetzter klinischer Endpunkt=kardialer Tod, Reinfarkt, Reintervention am Zielgefäß)*

In der kumulativen Ereigniskurve nach KAPLAN-MEIER war die Inzidenz der klinischen Endpunkte bei den auf Tirofiban randomisierten Patienten im Beobachtungszeitraum deutlich niedriger, statistische Signifikanz (log rank) wurde aber nicht erzielt.

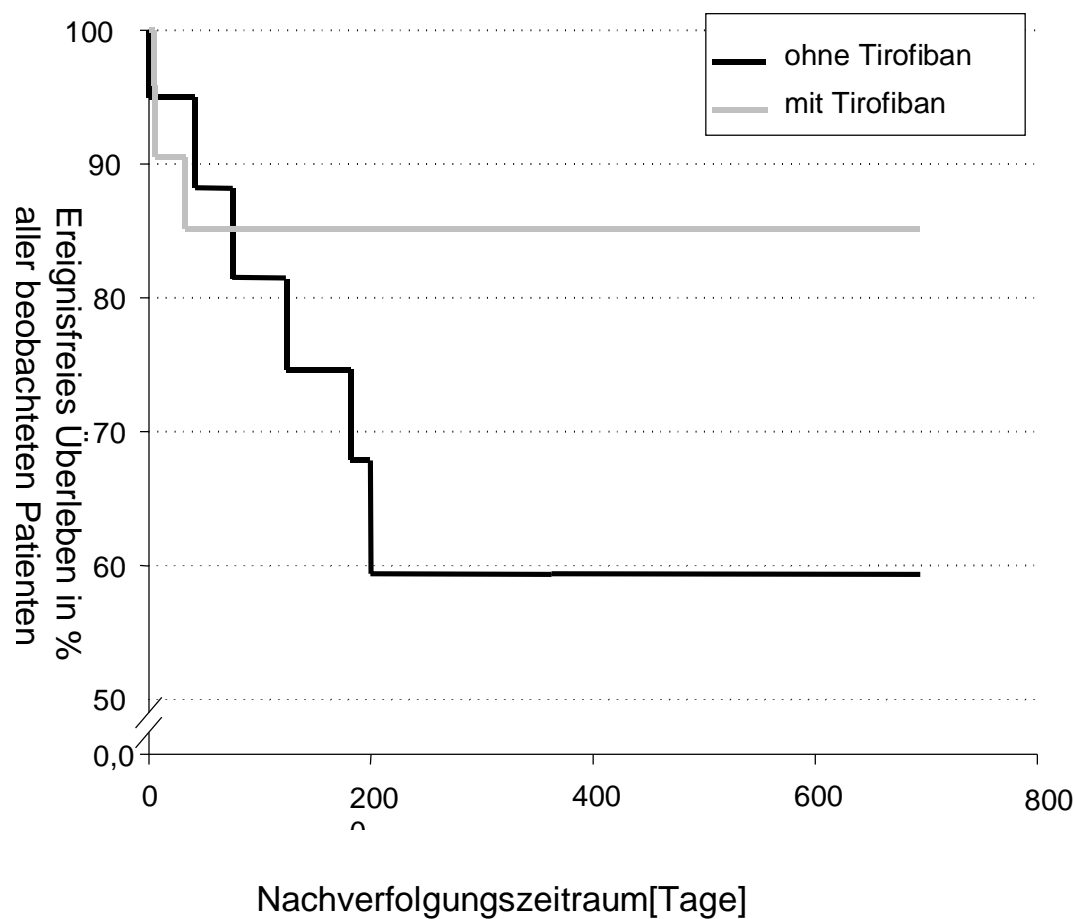


Abbildung : Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens zwischen Therapie- und Kontrollgruppe

## 4 Diskussion

### 4.1 Beurteilung epikardialer Flussparameter

Ein wesentliches Ziel in der medikamentösen oder interventionellen Therapie des Myokardinfarktes ist die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes. Mit der von Chesebro et al. (8) eingeführten TIMI Flow Klassifikation steht ein Verfahren zur Verfügung, mit welchem der Rekanalisierungserfolg einer Thrombolyse oder PCI qualitativ beurteilt werden kann. Eine Metaanalyse (3) fünf großer klinischer Studien konnte zeigen, dass Patienten mit einem postinterventionell normalisierten epikardialen Blutfluss (TIMI Flow 3), im Vergleich zu jenen mit beeinträchtigter antegrader Perfusion (TIMI Flow < 3), eine signifikant geringere Mortalität sowie signifikant bessere hämodynamische Größen aufweisen.

De Luca et al. (42) stellten fest, dass eine präinterventionell bereits wiederhergestellter Blutfluss im betroffenen Gefäß (TIMI Flow 3) mit einer signifikant besseren postinterventionellen Myokardperfusion sowie einer signifikant kleineren enzymatischen Infarktgröße einhergeht.

Dennoch gilt die Wiederherstellung des antegraden Flusses in den Koronararterien nicht mehr als zwangsläufige Garantie für eine günstige Langzeitprognose, da mittlerweile dank kontrastechokardiographischer Untersuchungen bekannt ist, dass die Perfusion des Myokardgewebes trotz normalisiertem epikardialen Blutfluss durch eine ischämiebedingte Schädigung der Arteriolen, Venolen und Kapillaren stark beeinträchtigt sein kann (29).

Stone et al. (62) zeigten mit Hilfe der „Myocardial Blush Grade“ Klassifikation, dass nur ein knappes Drittel aller Patienten mit einem Myokardinfarkt postinterventionell eine normale Mikrozirkulation im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes aufweist.

Der „Myocardial Blush Grade“, eine Methode zur Darstellung der Gewebepерfusion durch Kontrastmittelanreicherung im myokardialen Einzugsgebiet des Infarktgefäßes, wurde erstmals von Hof et al. (27) beschrieben. Analog der TIMI Flow Klassifikation existieren auch hier 4 Grade (0=keine Kontrastmittelanfärbung, 1=minimale Kontrastierung; 2=mäßige Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum Versorgungsgebiet einer nicht-okkludierten Referenzarterie; 3=normale Kontrastmitteldiffusion).



Eine Methode, die sowohl Rückschlüsse auf den epikardialen Blutfluss wie auch auf die mikrovaskuläre Perfusion zulässt, wurde unter dem Begriff „TIMI Frame Count“ erstmals von Gibson et al. (18) beschrieben. Über die Zahl der Bilder, die vom Anfluten des Kontrastmittels im reperfundierten Infarktgefäß bis zum Erreichen einer definierten Landmarke erforderlich sind, lässt sich bei vorgegebener Filmgeschwindigkeit die Koronarperfusion quantifizieren. Gibson et al. (18) beobachteten dabei, dass der um die Länge korrigierte TIMI Frame Count bei der LAD als Infarktgefäß signifikant höher ist als in der RCA bzw. LCX bei entsprechender Infarktlokalisation. Patienten mit einem LAD-Verschluss zeichneten sich nach der Thrombolyse gleichzeitig durch eine signifikant seltenere Normalisierung des epikardialen Blutflusses im Infarktgefäß (<TIMI Flow 3) aus (18). Weiterhin stellte sich im Vergleich mit Koronarien gesunder Personen heraus, dass im Stadium eines akuten Myokardinfarktes der cTFC auch in den nicht betroffenen Herzkranzgefäßen signifikant erhöht ist, sich am folgenden Tag aber bereits wieder normalisiert hat. Die Hypothese, dass ein verlangsamter Blutfluss nicht allein ein lumengeometrisches Problem ist, verstärkt auch die Beobachtung eines „slow-flow“-Phänomens beim akuten Koronarsyndrom, wo es ebenfalls mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung assoziiert ist (19).

In der hier diskutierten Studie konnte in der Therapiegruppe hinsichtlich des cTFC ein signifikant besseres Resultat erzielt werden (21,36 versus 33,58 ,  $p = 0,046$ ). Mit einem durchschnittlichen Wert von 21,36 Einzelbildaufnahmen entsprach der cTFC in der Tirofiban-Gruppe nahezu dem von Gibson et al. (19) definierten Referenzbereich. Übersehen werden darf allerdings nicht, dass der Anteil an Patienten mit Verschluss der RCA in der Therapiegruppe größer war (16/24 Patienten =66,67%) als im Kontrollkollektiv (16/29 = 55,17;  $p=0,416$ ). Dieser Aspekt ist insofern relevant, da Gibson et al. (18) festgestellt haben, dass der durchschnittliche, um die Länge korrigierte TIMI Frame Count signifikant höher ist, wenn die LAD anstatt von RCA oder LCX das infarktverursachende Gefäß ist.

Auch bei der postinterventionellen Perfusion des Infarktgefäßes (TIMI Flow) sowie dem Stenosegrad wies die Therapiegruppe tendenziell ein besseres Ergebnis auf. Als Begründung für die geringeren Unterschiede zwischen den Patientengruppen hinsichtlich des Stenosegrades könnte angeführt werden, dass Tirofiban vor allem die Mikrozirkulation, die sich im cTFC widerspiegelt, positiv beeinflusst, wohingegen der Stenosegrad lediglich ein lumengeometrischer Parameter ist.

In der vorliegenden Studie bestand nur eine schlechte Korrelation zwischen dem cTFC und der ST-Resolution ( $r=0,04$ ,  $p=0,76$ ). Ähnlich wie bei uns, war auch in der INTEGRITI-Studie (21), in welcher die Kombinationstherapie aus Tenecteplase und Eptifibatide mit einer alleinigen Fibrinolyse mit Tenecteplase verglichen wurde, die Konkordanz zwischen angiographischen, elektrokardiographischen Ergebnissen und dem TIMI Myocardial Perfusion Grade nicht überzeugend. So betrug der Anteil der Patienten, der sowohl normalen epikardialen Fluss (TIMI Flow 3), wie auch einen kompletten Rückgang der ST-Elevation und einen TIMI Myocardial Perfusion Grade von 3 aufwies, nur 23 %. Eine mögliche Erklärung für die Divergenz angiographischer Flussparameter und der ST-Resolution könnte die unterschiedliche Gewichtung pathophysiologischer Prozesse im TIMI Flow, cTFC bzw. beim Rückgang der ST-Strecke sein. So könnte die fehlende Konkordanz von cTFC und ST-Resolution in unserer Studie ein Hinweis dafür sein, dass sich zwar das Gefäß mechanisch wiedereröffnen ließ, allerdings die Schädigung der Myokardzellen soweit fortgeschritten gewesen ist, dass keine elektrische Erholung möglich war und daher die ST-Streckenhebung persistierte oder sich nur verzögert erholte.

In Analogie zum cTFC zeichneten sich auch die Ejektionsfraktion, vor allem aber das Ausmaß der Wandbewegungsstörungen, durch eine deutliche, wenn auch nicht signifikante Tendenz zu einer positiven Beeinflussung der Gewebepfusion durch Tirofiban aus. Unterstützt werden unsere Ergebnisse durch eine Studie von Hamada et al. (26), in der bei 104 Patienten mit TIMI Flow 3 eine signifikante Korrelation zwischen dem cTFC und der funktionellen Verbesserung der Myokardwandmotilität im Abstand eines Monats zum Infarkt ereignis beobachtet wurde. Auch andere Untersuchungen (17) konnten belegen, dass ein sehr niedriger cTFC ( $<14$ ) mit einer excellenten Erholung der LV-Funktion einhergeht.

Amos et al. (2) beschrieben, dass Patienten mit einem hohen cTFC verspätete Peak-Level und niedrigere Auswaschgeschwindigkeiten der CK aufweisen. Gibson et al. (18) dokumentierten, dass bei höherem ( $\geq 40$  frames) cTFC die Mortalitätsrate signifikant erhöht ist.

Im Unterschied zum cTFC, war der qualitativ nach der TIMI Flow Grade Klassifikation bewertete Reperfusionserfolg in der Therapiegruppe nur tendenziell und nicht signifikant besser (TIMI Flow: 2,96 vs 2,72;  $p=0,096$ ).

Als mögliche Ursache könnte spekuliert werden, dass der cTFC, im Vergleich zu dem TIMI Flow Grade, ein weit sensitiverer Parameter für die mikrovaskuläre Reperfusion ist. (18).

Hamada et al. (26) teilten Patienten, die nach einer perkutanen Ballonangioplastie im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts alle TIMI Flow Grad 3 erzielt hatten, nach der Höhe ihres cTFC in zwei Subgruppen ( $cTFC < 23$ ;  $40 > cTFC > 23$ ) ein. In dem Patientenkollektiv mit dem niedrigeren cTFC ( $< 23$ ) traten signifikant weniger Perikardergüsse und kardiale Dekompensationen auf, zudem bildeten sich Motilitätsstörungen signifikant stärker zurück.

Vor einer Überwertung des cTFC als Indikator für die Gewebepfusion warnten Haager et al. (25). Sie berichteten, dass der cTFC im direkten Vergleich mit dem „Myocardial Blush Grade“ im Einzugsbereich des Infarktgefäßes und der persistierenden ST-Elevation deutlich weniger geeignet ist, die Langzeitprognose abzuschätzen.

## **4.2 Die ST-Streckenresolution als Methode zur Risikostratifizierung**

Neben diverser bildgebender Verfahren steht mit der Bestimmung der ST-Streckenresolution nach der Rekanalisierung eine einfache, nicht invasive Methode zur Abschätzung des mikrovaskulären Schadens zur Verfügung. Santoro et al. (56) stellten fest, dass Patienten mit früher ST-Resolution einen Monat nach dem Infarkt ereignis signifikant größere Ejektionsfraktionen aufwiesen und sich die LV-Funktion signifikant besser erholt hatte als bei Patienten ohne frühzeitige ST-Resolution.

Zeymer (68) et al. verglichen bei 447 Patienten die ST-Resolution mit dem angiographisch ermittelten TIMI Flow grade in der ursprünglichen Absicht, mit Hilfe des Rückganges der ST-Elevation Aussagen über die Offenheit des Infarktgefäßes treffen zu können. Dabei stellte sich heraus, dass 92% der Patienten mit vollständiger ST-Resolution mindestens TIMI Flow 2, 69% TIMI Flow 3 aufwiesen, wohingegen eine fehlende ST-Resolution ( $< 30\%$ ) bei 84% der betroffenen Patienten mit einem beeinträchtigten antegraden Blutfluss (TIMI Flow  $< 3$ ) einherging. In einer anderen Studie von de Lemos et al. (38) zeichneten sich immerhin noch 46% der Patienten mit unzureichender ST-Resolution ( $< 50\%$ ) durch TIMI Flow 3 aus. Zeymer und de Lemos (38, 68) führten das Phänomen der ausbleibenden ST-Resolution bei angiographisch normalen epikardialen Fluss (TIMI 3) auf eine gestörte Mikrozirkulation und damit verbundene Perfusionsdefizite auf der Gewebeebene, bei gleichzeitiger Beseitigung der Okklusion im epikardialen Gefäß, zurück.

Interessant erscheint das Konzept der gestörten Mikrozirkulation als pathophysiologischer Hintergrund des elektrokardiographischen Phänomens der persistierenden ST-Elevation, im

Hinblick auf eine Studie von Dissmann et al. (10), die eine starke Korrelation zwischen der ST-Resolution nach 180 Minuten, der Ejektionsfraktion sowie der Mortalität propagierte.

Die zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (0,06 und 0,02 Sekunden nach dem J-Point) gewonnenen Ergebnisse der ST-Resolution in der hier vorgestellten Studie lassen keinen eindeutig positiven Trend für eine verbesserte Mikrozirkulation in der Therapiegruppe erkennen. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vollständiger  $\geq 70\%$  (39% versus 31%) bzw. partieller ST-Resolution  $\geq 50\%$  (65% versus 62%) schnitt die Therapiegruppe geringfügig besser ab. Die vergleichsweise geringe durchschnittliche ST-Resolution könnte auf die relativ große Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung zurückzuführen sein. Es bestehen Hinweise, dass die Wahrscheinlichkeit, eine vollständige ST-Resolution zu erzielen, mit jeder weiteren Stunde Verzögerung der Reperfusion um 6% abnimmt (5).

Außerdem muss bei der Latenzzeit zwischen Schmerzbeginn und Wiedereröffnung des Infarktgefäßes eine gewisse, wenn auch nicht signifikante Inhomogenität zwischen Kontroll- und Therapiegruppe berücksichtigt werden, da die Patienten aus dem mit Tirofiban behandelten Kollektiv 68 Minuten später erfolgreich rekanalisiert wurden.

Fu et al. (15) untersuchten eine Patientengruppe (n=13) auf Zusammenhänge zwischen der Zeitspanne bis zur Rekanalisierung, ST-Streckenresolution und der Mortalität und stellten dabei eine signifikante Korrelation zwischen dem Rückgang der ST-Streckenhebung und der 1-Jahres-Mortalität ( $r=0.963$ ,  $p < 0,001$ ) fest. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass Patienten, bei denen weniger als zwei Stunden nach Einsetzen der Symptomatik eine thrombolytische Therapie eingeleitet worden war, eine signifikant höhere ST-Resolution aufwiesen als andere Personen, die erst nach 2-4 oder 4-6 Stunden einer Behandlung zugeführt worden waren. Bei Fu et al. (15) wurde die ST-Resolution allerdings erst nach 24 und 36 Stunden registriert, bei uns erfolgte die Ableitung des postinterventionellen Elektrokardiogramms hingegen schon nach 60 Minuten.

### 4.3 Kinetiken der kardialen Marker

Die Auswaschungskinetiken, der durch den Myozytenuntergang freigesetzten kardialen Marker Troponin T, Myoglobin und CK-MB, wurden in der vorliegenden Studie als weiteres diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation eingesetzt.

Mit der Intention einen simplen, nicht invasiven Indikator für eine erfolgreiche medikamentöse Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zu gewinnen, verglichen Tanasijevic et al. (63) bei 442 Patienten die 60-Minuten-Ratio, die Anstiegssteilheit über 60 Minuten (Slope) sowie die mittlere Serumkonzentration in den ersten 60 Minuten nach Rekanalisierung von Troponin I, Myoglobin und der CK-MB mit dem angiographisch ermittelten TIMI Flow. Sie stellten fest, dass alle diese drei Parameter für die Auswaschung bei offenem Infarktgefäß (TIMI Flow 3) signifikant erhöht waren, wohingegen die Ausgangswerte der gemessenen kardialen Marker bei persistierender Okklusion signifikant größer waren. Dennoch besaß keiner der Marker eine ausreichende Genauigkeit, um zwischen erfolgreicher bzw. missglückter Thrombolyse unterscheiden zu können.

Obwohl die Myoglobin 60-Minuten ratio hinsichtlich Spezifität und Sensitivität noch am besten abgeschnitten hatte, lag die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Okklusion bei einem Wert unterhalb des Grenzwertes für den Referenzbereich ( $<4.0$ ) nur bei 37%.

De Lemos et al. (37) berichteten, dass der positive prädiktive Wert einer unzureichenden Myoglobin 60 Minuten Ratio ( $< 4$ ) steigt, wenn man die Kriterien ST-Resolution und das Verschwinden des Thoraxschmerzes mit berücksichtigt. So lag die Wahrscheinlichkeit eines unbefriedigenden Fibrinolyse-Ergebnisses ( $< \text{TIMI } 3$ ) bei persistierendem Schmerz, ungenügender ST-Resolution ( $<50\%$ ) und einer Myoglobin 60 Minuten Ratio von ( $< 4$ ) bei 76%, wohingegen sich der epikardiale Blutfluss im Infarktgefäß zu mehr als 75% normalisiert hatte (TIMI Flow 3), wenn keines dieser Kriterien erfüllt war.

Angesichts der Unzuverlässigkeit der „Washout-Parameter“ bei der Identifikation unzureichend wiedereröffneter Infarktgefäße liegt die Vermutung nahe, dass die Enzymkinetiken vielmehr ein Spiegel für den Zustand der Mikrozirkulation als den epikardialen Fluss sind. In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Jurlander et al. (30) erwähnenswert, nach der eine enge Assoziation zwischen der ST-Resolution und den Veränderungen der Myoglobin-Konzentration besteht.

Im Gegensatz zu der bisherigen Studienlage erzielten die auf Tirofiban randomisierten Patienten in unserer Studie tendenziell niedrigere Slopes, Ratios und Peak-Werte. Erstaunlich erscheinen zudem ihre niedrigen Baseline-Konzentrationen, da die Zeit bis zur Reperfusion in der Therapiegruppe 68 Minuten länger gedauert hat, somit also mit einer größeren Myokardnekrose zum Zeitpunkt des Erscheinens in der Klinik zu rechnen gewesen wäre (10).

Eine mögliche Ursache für die geringeren Ratio-, Slope- und Peak-Werte könnte darin liegen, dass der optimale Zeitpunkt der Blutentnahme zur Gewinnung der Baseline- und 60-min-

Werte verpasst worden ist. Dies könnte bedeuten, dass die Aktivitäten der einzelnen Serummarker zum Zeitpunkt der Blutgewinnung ihren Peak bereits passiert hatten und wieder abgefallen waren. Unter der Annahme einer beschleunigten Auswaschung bei der Therapie mit Tirofiban könnte der Maximalwert der kardialen Marker in der Therapiegruppe bereits früher als im Kontrollkollektiv erlangt worden sein, so dass zum Zeitpunkt der Messung bereits wieder niedrigere Konzentrationen vorlagen.

Außerdem könnte die Infarktgröße eine Rolle spielen. In der hier vorliegenden Studie weisen die Tirofiban-Patienten im Mittel hinsichtlich der CK und CK-MB-Werte kleinere Infarkte auf als in der Kontrolle. Möglicherweise könnte sich dies auch in niedrigeren 60-min-Serummarkern widerspiegeln, da diese letztlich durch den Myozytenuntergang freigesetzt werden.

#### **4.4 Kardiale MRT**

In Analogie zu den angiographischen Befunden weisen die Patienten aus der Tirofiban-Gruppe in der kardialen Magnetresonanztomographie eine bessere LV-Funktion, weniger Wandbewegungsstörungen sowie eine kleinere Infarktgröße auf. Allerdings erreichen die Effekte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse weisen somit in die gleiche Richtung wie die Analyse des angiographischen Materials und deuten ebenfalls darauf hin, dass Tirofiban zu einer Verbesserung der Gewebepfusion führt.

#### **4.5 Glykoprotein IIb/IIIa- Antagonisten im Hinblick auf ihre Wirksamkeit zur Reduktion schwerer kardialer Ereignisse beim akuten ST-Elevationsinfarkt**

Die überwiegende Zahl der Studien, die sich mit GP IIb/IIIa Antagonisten als adjuvante Therapie zur primären PCI beim akuten ST-Elevationsinfarkt auseinandergesetzt haben, spricht sich für einen moderaten Benefit von Eptifibatide, Abciximab und Tirofiban aus (44, 43, 61, 6, 9). Ermutigend erscheinen dabei vor allem die angiographischen Ergebnisse; bei Neumann et al. induzierte Abciximab eine signifikante Beschleunigung der Spitzengeschwindigkeit, sowie des cTFC im Infarktgefäß (44), andere Autoren (9, 43) berichteten von einem prä- und postinterventionell signifikant höheren Anteil von Patienten mit normalisiertem epikardialen Blutfluss (TIMI Flow 3).

Die kardiale Ereignisrate wird vor allem durch eine Verringerung von Revaskularisierungsmaßnahmen gesenkt (6, 43, 44, 61); ein statistisch signifikanter protektiver Effekt auf die Lebenserwartung sowie die Frequenz von Reinfarkten lässt sich dagegen nicht erkennen.

Die Relevanz eines möglichst frühen Beginns der GP IIb/IIIa Inhibitor Applikation zeigt die TIGER-PA-Studie auf (35), in welcher Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen noch in der Notaufnahme eine Tirofiban-Therapie eingeleitet worden war, präinterventionell signifikant bessere angiographische Resultate präsentierten als jene, die Tirofiban erst während der PCI erhielten. Postinterventionell waren die Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven mit jeweils frühem bzw. spätem Beginn der Tirofiban-Infusionstherapie allerdings nicht mehr signifikant. Das Follow-up nach 30 Tagen registrierte bei den bereits in der Notaufnahme mit Tirofiban versorgten Patienten weniger Reischämien und Reinterventionen am Zielgefäß, Signifikanz lag aber nicht vor (35).

In unserer Studie sprechen vor allem die angiographischen Resultate, wie der signifikant niedrigere cTFC, für eine verbesserte mikrovaskuläre Perfusion. Unterstützt wird diese Vermutung durch das geringere Ausmaß der Myokardwandschädigung in der Tirofibangruppe. Sowohl in der Lävokardiographie wie auch in der MRT ließen sich bei den mit Tirofiban behandelten Personen tendenziell kleinere Areale mit geringer beeinträchtigter Motilität visualisieren. Statistisch wurde eine starke Korrelation zwischen der Größe der Hypo- bzw. Akinesieareale und dem cTFC nachgewiesen ( $r=0,352$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,337$ ;  $p=0,014$ ). Der von anderen Autoren berichtete größere Anteil an Patienten mit initialem TIMI Flow Grad 3 (9, 35, 43) wurde unter Tirofiban-Therapie nicht erzielt.

Eine signifikante Reduktion der kardialen Ereignisrate fand nicht statt, lediglich ein leichter Trend zu weniger Revaskularisierungsmaßnahmen ließ sich beobachten.

Im Gegensatz zu anderen Studien (6, 9, 43, 44) ist in der vorliegenden Studie kein langfristiger Benefit offensichtlich. Von der kleinen Fallzahl abgesehen, könnte die Ursache dafür in einer unzureichenden Inhibition der Plättchenaggregation zu suchen sein.

In der TARGET-Studie (66) konnte Tirofiban als adjuvante Therapie im Rahmen einer PCI mit primärem Stenting die Frequenz schwerer kardialer Ereignisse im Zeitintervall bis 30 Tage nach der Intervention signifikant weniger senken als Abciximab, der protektive Effekt von Abciximab war vor allem bei der Prävention ausgedehnter Myokardinfarkte größer. Die Autoren der TARGET-Studie führten die Unterlegenheit von Tirofiban auf den breiteren

Wirkmechanismus von Abciximab zurück. Während das kleine Molekül Tirofiban relativ spezifisch den GP IIb/IIIa Rezeptor blockiert, bindet der große monoklonale Antikörper Abciximab auch Vitronektinrezeptoren von Endothel- und glatten Muskelzellen und interagiert über Integrin-Rezeptoren mit Leukozyten.

Neumann et al. (46) fanden durch Immunfluoreszenzcytometrie heraus, daß Abciximab nach PCI und Stenting im Rahmen eines AMI die Thrombozytenlast in Leukozyten-Plättchenaggregaten sowie die Expression des Oberflächenmarkers MAC-1, der bei Bindung aktivierter Thrombozyten an Leukozyten exprimiert wird (45, 48), signifikant senken kann.

Auf eine weitere eventuelle Ursache für das schlechtere Abschneiden von Tirofiban in der TARGET-Studie weist eine Untersuchung von Soffer et al. (59) hin. Unter Einsatz von Lichttransmissionsaggregometrie und 20 µM ADP als Plättchenagonist verglichen die Autoren die Inhibition der Thrombozytenaggregation in zwei Patientenkollektiven mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris (Klassifikation nach Braunwald). Bei nur 33% aller bzw. 15% der Hochrisikopatienten (Braunwald II und III) konnte dabei eine suffiziente Inhibition der Plättchenaggregation von mindestens 80% nachgewiesen werden (59).

Laut früherer Studien (67, 64) erscheint aber eine Hemmung der Plättchenaggregation von > 80% erforderlich, um Thrombusbildung und ischämische Komplikation zu verhindern. Soffer et al. (59) schlossen daher, dass Tirofiban in dem in der TARGET-, RESTORE und in unserer Studie verwendeten Schema unterdosiert ist.

Dafür spräche nach Soffer et al. (59) auch die Tatsache, dass das RESTORE-Protokoll auf einer kleinen pharmakodynamischen Studie basiert, in der mit 5 µM ADP ein zu schwacher Plättchenagonist zum Einsatz kam, gleichzeitig aber die Konzentration des Calciumchelatbildners (Natriumzitat) zu hoch war. (32).

Kabbani et al. (31) bemerkten, dass Tirofiban erst zwei Stunden nach Beginn der Infusionstherapie eine mit Abciximab vergleichbare Wirksamkeit bei der Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht, in der kritischen Phase der iatrogenen Gefäßverletzung durch die PCI ist die Inhibition insuffizient.

Schneider et al. (57) demonstrierten, dass eine Verdoppelung der Bolus-Dosis von Tirofiban erforderlich ist, um eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaktivität von >90% zu induzieren.



## 4.6 Blutungskomplikationen

Ein beträchtlicher Teil der bisher veröffentlichten Studien berichtet von einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko unter Abciximab (6, 11, 43, 61, 66). In unserer Studie zeichnete sich die Therapiegruppe nicht durch mehr Blutungskomplikationen aus.

Keine Anhaltspunkte finden sich in der Literatur für eine Steigerung der Inzidenz von Blutungen durch Tirofiban (35, 66).

Zu vermuten ist jedoch, dass die Gefahr, Blutungsereignisse und eine Thrombozytopenie zu entwickeln, durch eine Erhöhung der Tirofiban-Dosis, wie von Schneider et al. (57) zur Wirkungssteigerung empfohlen, zunehmen würde.

## 4.7 Limitationen

Mit 53 Patienten war die Fallzahl nicht ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede bei den klinischen Endpunkten zu erzielen.

Daher wurde die Besserung der mikrovaskulären Reperfusion als primärer Endpunkt untersucht. Die Verbesserung des zusammengesetzten klinischen Endpunktes oder der einzelnen klinischen Endpunkte wurde dagegen als sekundärer Endpunkt festgelegt.

Bei der ST-Resolution ist anzumerken, dass in den Vorderwandableitungen eine stärkere J-Point Elevation bei Abwesenheit von Ischämie physiologisch ist (38).

Der cTFC erwies sich in mehreren Studien zwar als gut reproduzierbar (19, 1), dennoch existieren einige physiologische Phänomene, die seinen Wert verfälschen. So wurde unter Herzfrequenzanstieg und zu Beginn der Diastole ein signifikanter Abfall des cTFC beobachtet (1), unter Nitroglycerinapplikation stieg der cTFC hingegen an.

## 5 Zusammenfassung

Die Fragestellung dieser randomisierten, prospektiven (n=53) Studie lautete, ob der Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban als Begleittherapie zur notfallmäßigen Stentimplantation beim akuten ST-Elevationsinfarkt durch eine Optimierung der mikrovaskulären Perfusion zu einer funktionellen Erholung des Myokards beiträgt und damit die Langzeitprognose verbessert (primärer Endpunkt), ohne dass daraus erhöhte Blutungsrisiken (sekundärer Endpunkt) resultieren.

Zur Evaluierung der Gewebepfusion wurden mehrere unabhängige Verfahren wie die ST-Resolution, die Koronarangiographie, die Auswaschkinetiken kardialer Marker und die „First-Pass Perfusion“ in der MRT eingesetzt. Aus dem koronarangiographischen Bildmaterial wurden der TIMI Flow Grade, die post- bzw. präinterventionellen Stenosegrade des Infarktgefäßes sowie der cTFC gewonnen. Die Lävokardiographie ermöglichte die Quantifizierung der Ejektionsfraktion sowie des Ausmaßes der Wandbewegungsstörungen. Mit Hilfe der experimentellen kardialen Magnetresonanztomographie wurden die linksventrikuläre Funktion (EF, Kinetikstörungen) sowie die Infarktgröße visualisiert und die kontrastmittelverstärkte „First-Pass Perfusion“ zur Quantifizierung der Mikrozirkulation verwendet.

(1) Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie lassen vermuten, dass Tirofiban durch eine Reduktion der Mikroembolisation die Gewebepfusion verbessert. Der signifikant niedrigere cTFC, welcher in unserer Studie nahezu mit den Referenzwert gesunder Probanden identisch ist, deutet dabei sowohl auf eine Restitution des epikardialen Blutflusses im Infarktgefäß wie auch auf eine Besserung der mikrovaskulären Durchblutung hin. Das bessere funktionelle Resultat in der Tirofiban-Gruppe spiegelt sich zudem in den tendenziell geringer ausgeprägten Wandbewegungsstörungen und kleineren Arealen mit reduzierter Kontraktilität wider. In Übereinstimmung mit den Resultaten der Lävokardiographie wurden auch in der MRT-Untersuchung, bei den mit Tirofiban behandelten Patienten, weniger Motilitätsstörungen beobachtet. Zudem wurden enzymatisch kleinere Infarkte, mit niedrigeren CK-Peak Werten, registriert. Diese Resultate plädieren für einen moderaten Benefit von Tirofiban, zumal die Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung in der Therapiegruppe 68 Minuten länger dauerte.

(2) Der Einsatz von Tirofiban war sicher und führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Blutungsrate.

(3) Im Langzeitverlauf konnte weder die Inzidenz des kombinierten kardialen Endpunktes noch die Mortalität, Reinfarktrate oder die Häufigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen durch Einsatz von Tirofiban signifikant gesenkt werden.

Als Fazit läßt sich feststellen, dass Tirofiban in unserer Studie zwar in der Akutphase des Infarktgeschehens die Mikrozirkulation positiv beeinflusst hat, eine Verbesserung der Langzeitprognose wurde allerdings nicht erzielt.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] **Abaci A**, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A :  
„Effect of potential confounding factors on the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial frame count and its reproducibility”. *Circulation* 100, 2219-2223 (1999)
- [2] **Amos DJ**, French JK, Andrews J, Ashton NG, Williams BF, Whitlock RML, Manda SOM, White HD :  
„Corrected TIMI frame counts correlates with stenosis severity and infarct zone wall motion after thrombolytic therapy“. *Am Heart J* 141, 586-591 (2001)
- [3] **Anderson JL** , Karagounis LA, Califf RM :  
„Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after myocardial infarction“. *Am J Cardiology* 78 , 1-8 (1996)
- [4] **Antman EM** , Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht H-J, Wieken van der R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Werf van de F and Braunwald E for the TIMI 14 Investigators :  
“Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis a result of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)14 Trial.” The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 99, 2720-2732 (1999)
- [5] **Antman EM** , , Cooper HA, Gibson CM, Lemos de JA, McCabe CH, Giuliano RP, Coussement P, Murphy S, Scherer J, Anderson K, Werf van de F and Braunwald E for the TIMI 14 Investigators :  
“Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for st-elevation myocardial infarction insights from TIMI 14 and TnTime-II”. *Eur Heart J*. 23, 928-33 (2002)

- [6] **Brener SJ** , Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB and Topol EJ: RAPPORT Investigators :  
„Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction“. *Circulation* 98, 734-741 (1998)
- [7] **Capture Investigators**, Simoons ML, Rutsch W, Vahanian A, Adgey J, Maseri A, Vasanelli C, Col J, Adelman A, Macaya C, Miller H, Boer de MJ, McCloskey R, Weisman H et al. :  
“Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary interventions in refractory unstable angina”. *Lancet* 349, 1429-35 (1997)
- [8] **Chesebro JH** , Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JD, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL and Braunwald E :  
“Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase”. *Circulation* 76, 142-154 (1987)
- [9] **Cutlip DE** , Cove CJ, Irons D, Vijay K, Le M, Cronmiller H, Caufield L, Pomerantz RM, Ling FS :  
„Emergency room administration of eptifibatid before primary angioplasty for st elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow and procedure outcomes“. *Am J Cardiol* 88, 62-64 (2001)
- [10] **Dissmann R** , Schröder R, Busse U, Appel M, Brüggemann T, Linderer T:  
“Early assessment of outcome by st-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction”. *Am Heart J* 128 , 851-857 (1994)

- [11] **EPIC Investigators**, Shadoff N, Valett N, Bates E et al. :  
“Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty”. *N Engl J Med* 330, 956-61 (1994)
- [12] **EPILOG Investigators** , Topol EJ, Califf RM, Lincoff AM, Tcheng JE, Cabot CF, Weisman HF for the et al. :  
“Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation”. *N Engl J Med* 336, 1689-1696 (1997)
- [13] **EPISTENT Investigators**, Topol EJ, Lincoff AM, Califf RM, Tcheng JE, Cohen EA, Kleiman NS, Adelman AG, Burton JR, Talley JD Ivanhoe RJ et al. :  
“Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade”. *The Lancet* 352, 87-92 (1998)
- [14] **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 randomized trials of more than 1000 patients.”. *Lancet* 343, 311-322 (1994)
- [15] **Fu Y**, Goodman S, Chang W-C, Werf, van de F, Granger CB, Armstrong PW for the Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Trial Investigators :  
“Time to treatment influences the impact of st-segment resolution on the one-year prognosis”. *Circulation* 104, 2653-2659 (2001)

- [16] **Gibbons RJ**, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ :  
“Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction”. *N Engl J Med* 328, 685-691 (1993)
- [17] **Gibson** , Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E :  
„Relationship between the timi frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration”. *Circulation* 99, 1945-50 (1999)
- [18] **Gibson CM**, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E for the TIMI 4 Study Group :  
“Timi frame count” a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 93, 879-887 (1996)
- [19] **Gibson CM**, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, van de Werf F, Braunwald E :  
„Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs“. *Circulation* 101, 125-130 (2000)
- [20] **Gibson CM**, Singh KP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Cannon CP, Braunwald E; TIMI Study Group :  
Association between duration of tirofiban therapy before percutaneous intervention and tissue level perfusion (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol* 94, 492-4 (2004)
- [21] **Giugliano RP** , Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Werf van de F, Baran KW, Hobbach H-P, Woodlief LH, Hannan KL, Greenberg S, Miller J, Kitt MM, Strony J, McCabe CH and Braunwald E for the INTEGRITI Investigators :  
“Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction”. *J Am Coll Cardiol* 41, 1251-1260 (2003)

- [22] **Grines CL**, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill for the PAMI Study Group :  
"A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction". *N Engl J Med* 328, 673-679 (1993)
- [23] **Grines CL**, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna A, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC :  
„Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction“. *N Engl J Med* 341, 1949-1956 (1999)
- [24] **GUSTO Investigators**, Topol EJ, Califf RM, Werf van de F, Willerson JT, White H, Clayman M, Deckelbaum L, Ohman EM, Bates E, Gibler WB et al. :  
"Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition the GUSTO V randomised trial". *Lancet* 357, 1905-14 (2001)
- [25] **Haager PK**, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R :  
„Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion". *J Am Coll Cardiol* 41, 532-538 (2003)
- [26] **Hamada S al**, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y, Iwasaka T :  
„TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction“. *J Am Coll Cardiol* 38, 666-671 (2001)
- [27] **van 't Hof AW**, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. :  
„Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction :myocardial blush grade". *Circulation* 97, 2302-6 (1998)



- [28] **Ito H**, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T :  
“Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis:a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction”.  
Circulation 85, 1699-1705 (1992)
- [29] **Ito H**, Maryuama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T :  
“Clinical implications of the “no-reflow” phenomenon a predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction”.  
Circulation 93, 223-8 (1996)
- [30] **Jurlander B**, Holmvang L, Galatius S, Vaught C, Johanson P, Krucoff MW, Grande P, Clemmensen P, Wagner GS :  
“Mirror-lake” serial relationship of electrocardiographic and biochemical indices for the detection of reperfusion and the prediction of salvage in patients with acute myocardial infarction”. Am Heart J 146, 757-63 (2003)
- [31] **Kabbani SS** , Aggarwal A, Terrien EF, DiBattiste PM, Sobel BE, Schneider DJ :  
“Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions”. Am J Cardiol 89, 647-650 (2002)
- [32] **Kereiakes DJ**, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J, Cohen M, Rodriguez S, Palabrica T, Herrmann HC, Sutton JM, Weaver WD, McKee DB, Fitzpatrick V, Sax FL :  
„Randomized, double-blind, placebo-controlled dose ranging study of tirofiban (mk-383) platelet IIB/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty”. J Am Coll Cardiol 27 , 536-542 (1996)

- [33] **Kloner RA**, Ganote CE, Jennings RB :  
The „no-reflow“ phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog”. J Clin invest 54, 1496-1508 (1974)
- [34] **Lange PE**, Onnasch D, Farr FL, Heintzen PH :  
“Angiographic left ventricular volume determination accuracy as determined from human casts and clinical application“. Eur J Cardiology 8, 449-476 (1978)
- [35] **Lee DP**, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM and Yeung AC for the TIGER-PA Pilot Trial :  
“Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes”. Circulation 107, 1497-1501 (2003)
- [36] **Lemos de**, Antman EM, Giuliano RP, Morrow DA, McCabe CH, Cutler SS, Charlesworth A, Schröder R and Braunwald E for the InTime-II Investigators :  
„Comparison of a 60-versus 90-minute determination of ST-segment resolution after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction“. Am J Cardiol 86, 1235-1237 (2000)
- [37] **Lemos de A** , Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, Tanasijevic M, Giuliano RP, Schuhwerk KC, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM and Braunwald E for the TIMI 14 Investigators :  
„Early non-invasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy“. Am J Cardiol 88, 353-358 (2001)
- [38] **Lemos de JA**, Antman EM, Giuliano RP McCabe CH, Murphy SA, van de Werf, F, Gibson CM and Braunwald E for the TIMI 14 Investigators :  
“ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy “. Am J Cardiol 85, 299-304 (2000)

- [39] **Lemos de JA** , Antman EA, Gibson CM, McCabe CH, Giuliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, van der Wieken R, van de Werf F and Braunwald E for the TIMI 14 Investigators :  
„Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction“observations from the timi 14 trial. *Circulation* 101, 239-243 (2000)
- [40] **Lemos de JA** , Gibson CM, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Schuhwerk KC, Schweiger M, Coussement P, van de Werf F, Braunwald for the TIMI 14 Investigators :  
„Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observations from the TIMI 14 Trial“. *Am Heart J* 141, 592-598 (2001)
- [41] **Lincoff AM, for EPISTENT Investigators**, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Cabot CF, Topol EJ :  
“Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors“. *N Engl J Med* 341, 319-27 (1999)
- [42] **Luca de G** , Ernst N, Zijlstra F, van ´t Hof AW, Hoorntje JC, Dambri JH, Gosslink AT, Boer de MJ, Suryapranata H :  
“Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty“. *J Am Coll Cardiol* 43, 1363-7 (2004)
- [43] **Montalescot G** , Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc J-M, Morice M-C, Maillard L, Pansiéri, Choussat R, Pinton P for the ADMIRAL Investigators :  
“Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction“. *N Engl J Med* 344, 1895-1903 (2001)
- [44] **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, 2695-2701 (1998)
- [45] **Neumann F-J**, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meinel C, May A, Schomig A :  
“Induction of cytokine expression in leukocytes by binding on thrombin-stimulated platelets”. *Circulation* 95, 2387-94 (1997)
- [46] **Neumann F-J**, Zohnhöfer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schömig A :  
„Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin mac-1 in acute myocardial infarction”. *J Am Coll Cardiol* 34, 1420-26 (1999)
- [47] **Nordmann AJ**, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC :  
„Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials”. *Am J Med* 116, 253-62 (2004)
- [48] **Ott I**, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A :  
„Increased neutrophil-platelet interaction in patients with unstable angina“. *Circulation* 94, 1239-46 (1996)
- [49] **PRISM-PLUS Study Investigators**, :  
“Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators”. *N Engl J Med* 338, 1488-97 (1998)

- [50] **PURSUIT Trial Investigators**, Topol E, Califf R, Simoons M et al. :  
“Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes . N Engl J Med 339, 436-43 (1998)
- [51] **Rao AK**, Pratt C, Berke A et al. for the TIMI investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI trial): phase 1: :  
Hemorrhage manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase.. J Am Coll Cardiol 11, 1-11 (1988)
- [52] **Reiber JHC**, Viddeleer AR, Koning G, SchaliJ MJ, Lange PE :  
„Left ventricular regression equations from single plane and digital x-ray ventriculograms revisited“. Int J of Cardiac Imaging 12, 69-78 (1996)
- [53] **RESTORE Investigators**, King SB, Bertrand M, Chang PI, Deckelbaum LI, Goldberg S, Grossman W, Holmes DR, Lipschutz KH, Mann JT, Ross AM, Sax FL, Weaver WD, Willerson JT :  
“Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty”. Circulation 96, 1445-1453 (1997)
- [54] **Ryan TJ**, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Ryan TJ, Smith SC Jr :  
“ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction”. J Am Coll Cardiol 34, 890-911 (1999)
- [55] **Sandler H** , Dodge HT :  
“The use of single plane angiograms for the calculation of left ventricular volume in man”. Am Heart J 75, 325-334 (1968)

- [56] **Santoro GM**, Antonucci, Valenti R, Bolognese L, Buonamici P, Trapani M, Boddi V and Fazzini PF :  
“Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction”. *Am J Cardiol* 80, 685-89 (1997)
- [57] **Schneider DJ** , Herrmann HC, Lakkis N, Aquirre F, Wan Y, Aggarwal A, Kabbani SS, DiBattiste PM :  
“Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban”. *Am J Cardiol* 90, 1421-1423 (2002)
- [58] **Sheehan FH** , Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo H-W :  
“Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function”. *Circulation* 74, 293-305 (1986)
- [59] **Soffer D** , Moussa I, Karatepe M, Harjai KJ, Boura J, Dixon SR, Grines CL, O’Neill WW, Roubin GS and Moses JW :  
“Suboptimal inhibition of platelet aggregation following tirofiban bolus in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris”. *Am J Cardiol* 91, 872-875 (2003)
- [60] **Stewart JT**, French JK, Theroux P, Ramanathan K, Solymoss BC, Johnson R, White HD :  
“Early non-invasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction”. *J Am Coll Cardiol* 31, 1499-1505 (1998)
- [61] **Stone GW** , Grines MD, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD and Lansky AJ for the (CADILLAC) Investigators :  
“Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction”. *N Engl J Med* 346, 957-966 (2002)

- [62] **Stone GW**, , Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon M :  
“Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction”. *J Am Coll Cardiol* 39, 591-7 (2002)
- [63] **Tanasijevic MJ**, Cannon CP, Antman EM, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, Gibson CM, Winkelman JW and Braunwald E for the TIMI 10B Investigators :  
„Myoglobin, creatine-kinase-mb and cardiac troponin-i 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction“. *J Am Coll Cardiol* 34, 739-747 (1999)
- [64] **Tcheng JE**, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ :  
„Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody fab 7e3 in high-risk coronary angioplasty“. *Circulation* 90, 1757-1764 (1994)
- [65] **Tcheng JE**, Lincoff AM, Sigmon KN, Lee KL, Kitt MM, Califf RM, Topol EJ et al. for the IMPACT-II Investigators :  
“Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention IMPACT-II”. *Lancet* 349, 1422-28 (1997)
- [66] **Topol EJ**, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM and Demopoulos L for the TARGET Investigators :  
“Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization”. *N Engl J Med* 344, 1888-1893 (2001)
- [67] **Weaver WD** , Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F :  
“Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review”. *JAMA* 278, 2093-2098 (1997)

- [68] **Zeymer U**, Schröder R, Tebbe U, Molhoek GP, Wegschneider K, Neuhaus K-L :  
“Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of st-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction”. *Eur Heart J* 22, 769-775 (2001)
- [69] **Zijlstra F**, DeBoer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reibers JH et al :  
“A comparison of immediate coronary intervention with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction”. *N Engl J Med* 328, 680-684 (1993)



## 7 Danksagung

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Evangelos Giannitsis aus der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Heidelberg für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und Beratung bei der Durchführung der Experimente sowie der Fertigstellung der Arbeit und für die Unterstützung bei der Literaturrecherche. Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. med. Christian Kulke und Herrn Dr. med. Jörg Gellißen für die technische Durchführung der MRT-Untersuchungen. Für die gute kollegiale Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Constanze Merten. Bei Herrn Dr. med. Henning Steen und Frau Dr. med. Stefanie Lehrke bedanke ich mich herzlich für die Einführung in die Methodik und die fachlichen Ratschläge bei der praktischen Durchführung der Studie. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Uwe Wiegand bedanken. Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Ärzten und Pflegekräften der kardiologischen Intensivstation für die Unterstützung bei der Gewinnung der elektrokardiographischen und laborchemischen Daten.

Besonderen Dank möchte ich auch meinen Eltern für ihre tatkräftige Unterstützung meines Studiums widmen. Vor allem aber richtet sich meine Danksagung an meinen Lebenspartner Simon Glaser, der mir eine große Hilfe bei der Erstellung des Dokuments gewesen ist.

## 8 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Name: Lydia Schuster  
Geburtsdatum: 30. Mai 1978  
Geburtsort: Wilhelmshaven

### SCHULISCHE AUSBILDUNG

Juni 1997 Abitur an der Cäcilien- und Marienschule in Wilhelmshaven

### UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

- § 10/1997 Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Hochschule Hannover
- § 08/1999 Ärztliche Vorprüfung
- § 08/2000 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
- § 04/2001 Hochschulwechsel an die Medizinische Universität zu Lübeck
- § 04/2001 Beginn des Zweitstudiums der Betriebswirtschaftslehre an der Fernuniversität Hagen
- § 03/2003 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
- § 04/2003 Vordiplom in Betriebswirtschaftslehre an der Fernuniversität Hagen
- § 10/2004 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

### PRAKTISCHES JAHR

- 11.08. - 28.11.2003 Département de Médecine interne à l'Hôpital Régional de Porrentruy (CH)
- 01.12.03 - 17.03.04 Viszeral- und Gefäßchirurgie, Traumatologie im Westküstenklinikum Heide
- 05.04. - 28.05.2004 Radiologie in der Universitätsklinik zu Lübeck
- 31.05 - 23.07.2004 Department of Radiology, Royal Cornwall Hospital Truro (UK)

### BERUFLICHE LAUFBAHN

ab 01.07.05 Assistenzärztin in der Neuroradiologie/ Kreisklinikum Siegen

## 9 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Weiterhin erkläre ich, dass die Durchführung der Studie mit dem Titel „Effekt von Tirofiban in der adjuvanten Behandlung des akuten ST-Elevationsinfarkts auf die epikardiale und mikrovaskuläre Perfusion nach primärer PCI mit Anlage koronarer Stents" am 15.05.01 unter dem Aktenzeichen 01-041 von der Ethikkommission genehmigt worden ist.

Weder zum jetzigen noch zu einem früheren Zeitpunkt habe ich an einer anderen Universitätsklinik einen Antrag auf eine Zulassung zur Promotion gestellt.

Bisher habe ich mich keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift