

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

Effekt der Thrombusaspiration auf den Myokardschaden gemessen
mittels kardialer Magnetresonanztomographie bei Patienten mit
Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-
vorgelegt von
Tina Helms
aus Dresden

Lübeck 2018

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ingo Eitel
2. Berichterstatterin/Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Markus Kleemann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.12.2019
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	10.12.2019

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis

II Tabellenverzeichnis

III Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	-1-
2 Hintergrund	-2-
2.1 Akutes Koronarsyndrom	-2-
2.1.1 Definition	-2-
2.1.2 Pathophysiologischer Mechanismus des akuten Koronarsyndroms	-3-
2.1.3 Risikofaktoren, Symptomatik und prognostische Relevanz	-3-
2.1.4 Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt	-4-
2.1.5 Myokardschaden und das No-Reflow-Phänomen	-6-
2.1.6 Pathophysiologie des No-Reflow-Phänomens	-7-
2.1.7 Strategien zur Behandlung des No-Reflow-Phänomens	-9-
2.1.7.1 Medikamentöse Strategien	-9-
2.1.7.2 Thrombusaspiration	-11-
2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	-13-
2.2.1 Allgemein	-13-
2.2.2 Rolle der cMRT beim akuten Myokardinfarkt	-16-
2.2.3. Infarktgröße in der cMRT	-17-
2.2.4 Mikrovaskuläre Obstruktion	-19-
2.2.5 Myokardiales Ödem/Area at Risk und myokardialer Salvage	-20-
2.3 Angiographische Untersuchungsmethode	-23-
3 Zielstellung der Arbeit	-25-
4 Material und Methode	-26-
4.1 Studienaufbau	-26-

4.2 Patientenkollektiv	-28-
4.3 Endpunkte	-30-
4.3.1 Primärer Endpunkt	-30-
4.3.2 Sekundäre Endpunkte	-30-
4.4 cMRT-Protokoll	-31-
4.5 Auswertung der cMRT-Untersuchung	-32-
4.6 Evaluation angiographischer Endpunkte	-35-
4.7 Statistische Analyse	-35-
5 Ergebnisse	-37-
5.1 Allgemein	-37-
5.2 Ergebnisse der cMRT	-39-
5.3 Angiographische Ergebnisse	-41-
5.4 Prädiktoren für die mikrovaskuläre Obstruktion	-46-
5.5 Enzymatische Infarktgröße	-46-
5.5 Follow-up nach 6 Monaten	-47-
6 Diskussion	-49-
6.1 Methode und Endpunkte	-49-
6.2 Rolle der Thrombusaspiration beim Myokardinfarkt	-52-
6.2.1 Pathophysiologie	-52-
6.2.2 Klinische Relevanz der Studienergebnisse	-53-
6.3. Ausblick	-56-
6.4 Limitationen	-58-
7 Zusammenfassung	-59-
Literaturverzeichnis	-61-
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	-76-
Lebenslauf	-77-
Danksagung	-78-

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Infarktgrößenbestimmung bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt	-17-
A: Anteroseptalinfarkt im LGE ohne Markierung	
B: Konturen für die Infarktgrößenbestimmung; grün: Endokard, gelb: Epikard, rot: Infarktgebiet, blau: Papillarmuskeln	
Abbildung 2: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Bestimmung der MO bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt	-19-
A: Anteroseptalinfarkt im LGE mit MO-Zone (Pfeil) innerhalb der hyperintensiven Infarktnarbe ohne Markierung	
B: Konturen für die MO-Bestimmung; grün Endokard, gelb: Epikard, rot: Infarktgebiet, orange: MO (Pfeil)	
Abbildung 3: T2-gewichtete Sequenz zur Messung des myokardialen Ödems (AAR)	-22-
A: Ödem ohne Markierung (hyperintens)	
B: Konturen für die Ödemgrößenbestimmung; rot: Ödem	
Abbildung 4: Studiendesign TATORT-NSTEMI-Studie	-27-
Abbildung 5: Fallzahlen cMRT/Angiographie und Ausschlussgründe cMRT	-29-
Abbildung 6: cMRT-Scan-Protokoll	-32-
Abbildung 7: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Bestimmung der MO bei einem Patienten mit thrombotischem Verschluss des Ramus circumflexus	-33-
A: Infarkt mit MO im LGE ohne Markierung	
B: Konturen für die Infarkt- und MO-Größenbestimmung; rot: Endokard, grün: Epikard, dunkelblau: gesundes Myokard, violett: Infarktgebiet, hellblau: MO	
C: Infarkt und MO farbig ohne Konturen, orange hell: Infarktgebiet, orange dunkel: MO	
Abbildung 8: Primärer Endpunkt MO; Unterteilung in Subgruppen	-41-
Abbildung 9: TIMI-Thrombus-Grad	-42-
Abbildung 10: TIMI-Fluss vor PCI	-43-

Abbildung 11: TIMI-Fluss nach PCI	-43-
Abbildung 12: Myocardial-Blush-Grade vor PCI	-44-
Abbildung 13: Myocardial-Blush-Grade nach PCI	-44-
Abbildung 14: Enzymatische Infarktgröße nach 24 Stunden	-46-
Abbildung 15: Enzymatische Infarktgröße nach 48 Stunden	-47-
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve	-48-

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mortalität nach Grace-Risk-Score; Krankenhausmortalität und Mortalität nach 6 Monaten	-5-
Tabelle 2: Zeitpunkt der Revaskularisierungstherapie beim NSTEMI	-5-
Tabelle 3: TIMI-Thrombus-Grad	-23-
Tabelle 4: TIMI-Fluss	-24-
Tabelle 5: Myocardial-Blush-Grade	-24-
Tabelle 6: Patientenbezogene und untersuchungsbezogene Basisdaten, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)	-37-
Tabelle 7: cMRT-Ergebnisse, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)	-40-
Tabelle 8: Angiographische Ergebnisse, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)	-45-

III Abkürzungsverzeichnis

AAR:	Area at Risk
ACS:	Akutes Koronarsyndrom
AMI:	Akuter Myokardinfarkt
AP:	Angina pectoris
ATP:	Adenosintriphosphat
CK:	Kreatinkinase
CKMB:	Myokardspezifische Kreatinkinase
cMRT:	Kardiale Magnetresonanztomographie
EKG:	Elektrokardiogramm
EGE:	Early-Gadolinium-Enhancement
HR:	Hazard Ratio
IQA:	Interquartilsabstand
i.v.:	Intravenös
LGE:	Late-Gadolinium-Enhancement
LV:	Linker Ventrikel
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE:	Schwere kardiale Ereignisse
MCBG:	Myokardkontrastierung
MO:	Mikrovaskuläre Obstruktion
MRT:	Magnetresonanztomographie
MS:	Myokardialer Salvage
MSI:	Myokardialer Salvage-Index
NSTEMI:	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NYHA:	New York Heart Association
PCI:	Perkutane koronare Intervention

PCWP:	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
RCX:	Ramus circumflexus
SSFP:	Steady-State-free-Precession
SPECT:	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
STEMI:	ST-Streckenhebungsinfarkt
STIR:	Short-Tau-Inversion-Recovery
TE:	Echozeit
TIMI:	Thrombolysis-in-myocardial-Infarction
TIMI-TG:	Thrombolysis-in-myocardial-Infarction-Thrombusgrad
TR:	Repetitionszeit

1 Einleitung

Der akute Myokardinfarkt (AMI), als lebensbedrohliche Manifestation der koronaren Herzerkrankung, ist ein häufiges Krankheitsbild, welches trotz neuer diagnostischer Methoden und Behandlungsmöglichkeiten immer noch mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden ist (1). Goldstandard der Therapie ist die perkutane koronare Intervention (PCI) mit kompletter Revaskularisation des Infarktgefäßes. Als Erweiterung dieser Therapie wurde im Rahmen von Studien in den vergangenen Jahren insbesondere bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkten (STEMI) eine Thrombusaspiration durchgeführt, um durch Minimierung von peripheren Embolisationen und damit der mikrovaskulären Obstruktion (MO) eine Reduktion des Myokardschadens und der Mortalität herbeizuführen (2).

Die Ergebnisse bei STEMI-Patienten fielen zunächst vielversprechend aus, wobei in neueren, großen, randomisierten Studien kein positiver Effekt der Thrombektomie hinsichtlich einer Mortalitätsverbesserung mehr nachgewiesen wurde (3). Bei Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkten (NSTEMI) gibt es bisher keine Daten bezüglich eines potenziellen Effektes der Thrombusaspiration. Auch bei dieser Form des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist bei 50-70% der Patienten eine relevante Thrombuslast nachzuweisen und bei einem signifikanten Anteil der Patienten nur eine suboptimale Reperfusion zu erreichen (4). Die Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten könnte somit eine Methode darstellen, die das Potenzial hat, den Myokardschaden zu minimieren und die Prognose der Patienten zu verbessern.

In den letzten Jahren etablierte sich die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) als wichtige, nicht invasive Bildgebungsmodalität, um das Ausmaß des Myokardschadens im Rahmen eines Myokardinfarktes genau quantifizieren zu können (5). Mittels cMRT lassen sich verschiedene Parameter mit prognostischer Relevanz mit geringer inter- und intraindividuelle Variabilität beurteilen, wie zum Beispiel Infarktgröße, das Ausmaß der MO und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Somit können zuverlässige Informationen über das Stadium, den Schweregrad und das Ausmaß von reversibler und irreversibler Schädigung des Myokards im Rahmen eines AMI gewonnen werden (6).

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, erstmals in einer randomisierten Studie den Effekt einer zusätzlichen Thrombusaspiration mit PCI und Stentimplantation gegenüber der Standard-PCI mit Stentimplantation zu untersuchen.

2 Hintergrund

2.1 Akutes Koronarsyndrom

2.1.1 Definition

Unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden die lebensbedrohlichen Formen der koronaren Herzerkrankung subsumiert. Es handelt sich hierbei um 3 Entitäten: 1) ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), 2) Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und 3) instabile Angina pectoris (AP). Die Inzidenz der jeweiligen Entität ist vom Land abhängig und besonders in den Staaten mit zentralen Registern gut erfasst. Man geht von einer Inzidenz des AMI von ca. 300/100000 Einwohnern aus. In Europa hat der STEMI eine Inzidenz von 44-142/100000 Einwohnern, ähnliche wie in den USA mit 77/100000 Einwohnern. Der NSTEMI hat eine höhere Inzidenz von 132/100000 Einwohnern. Seit 1992 kann ein Rückgang der Fallzahlen der STEMI verzeichnet werden, wohingegen die Inzidenzen für den NSTEMI steigen. Ein Einflussfaktor könnte die Einführung des hochsensitiven Troponins in der Diagnostik des AMI sein, wodurch eine sensitivere Diagnosestellung eines AMI möglich ist (7).

Alle 3 Entitäten können mit einem bestimmten Symptomkomplex, EKG-Veränderungen oder erhöhten Serumischämieparametern einhergehen. Daher spielt im Rahmen von akut aufgetretenen Brustschmerzen das 12-Kanal-EKG eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung und Risikostratifizierung. Bei einem STEMI finden sich typischerweise ST-Streckenhebungen von $\geq 0,25$ mV bei Männern < 40 Jahren oder $\geq 0,2$ mV bei Männern > 40 Jahren in 2 zusammenhängenden Ableitungen. Bei Frauen gelten $\geq 0,15$ mV in den Ableitungen V2-V3 und/oder $\geq 0,1$ mV in allen anderen Ableitungen als Grenzwerte für einen STEMI (7).

Aus der Diagnose eines STEMI resultiert die Notwendigkeit einer unmittelbar durchzuführenden Herzkatheteruntersuchung, um schnellstmöglich wieder eine Perfusion im Ischämiegebiet des Myokards herstellen zu können. Damit kann die Nekrose von Myokardzellen verhindert beziehungsweise beschränkt werden.

Patienten mit einem NSTEMI bilden eine sehr heterogene Gruppe, weshalb die zeitnahe Risikostratifizierung ausschlaggebend für die Prognose ist, um Patienten zu identifizieren, die, ähnlich wie beim STEMI, von einer frühen Revaskularisierungstherapie profitieren.

Der STEMI und der NSTEMI haben gemein, dass sie sich mit typischen klinischen Symptomen präsentieren (siehe 2.1.3) und mit erhöhten Serumischämieparametern wie Troponin, Kreatinkinase (CK) und myokardspezifischer Kreatinkinase (CKMB) einhergehen. Die instabile AP hingegen zeigt keine Troponin-Erhöhung (8).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit einer Erweiterung der Standardtherapie bei NSTEMI-Patienten, weshalb im Folgenden verstärkt auf diese Form des ACS eingegangen werden soll (siehe 2.1.4).

2.1.2 Pathophysiologischer Mechanismus des akuten Koronarsyndroms

Die Symptomatik eines AMI entsteht durch ein akutes Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch im Myokard. Dazu kommt es aufgrund einer akuten Thrombose in der Koronararterie, ausgelöst durch die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque mit oder ohne darauffolgende Vasokonstriktion, die eine akute Minderperfusion im Versorgungsgebiet der Koronararterie verursacht (1). Diese Plaques entstehen durch Ansammlung von Lipoproteinen in der Gefäßintima, die im Laufe der Zeit oxidiert werden und eine inflammatorische Reaktion auslösen. Dieser Zustand wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. Die Endothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle, über die Leukozyten in die Intima einwandern können. Eingewanderte Monozyten phagozytieren die oxidierten Lipoproteine und werden zu Schaumzellen, die daraufhin ebenfalls proinflammatorische Mediatoren ausschütten und damit die weitere Einwanderung von T-Zellen bedingen und darüber hinaus eine Invasion glatter Muskelzellen auslösen. Der entscheidende Faktor für die anschließende Ruptur ist häufig nicht die Größe der Plaque, sondern deren Zusammensetzung und Stabilität (9).

2.1.3 Risikofaktoren, Symptomatik und prognostische Relevanz

Das ACS und der AMI haben nach wie vor eine große Bedeutung im klinischen Alltag. Als häufiges Krankheitsbild ist insbesondere der AMI trotz neuer diagnostischer Methoden und Behandlungsmöglichkeiten noch immer mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden (1). Im Jahr 2015 verstarben in Deutschland 49.210 Menschen aufgrund eines AMI. Das sind 13,8% aller Todesfälle. Der AMI nimmt damit die 2. Stelle in der Todesursachenstatistik 2015 des statistischen Bundesamtes ein (10).

Die Dominanz kardiovaskulärer Erkrankungen in Todesursachenstatistiken ist zum einen durch den demographischen Wandel zu erklären, da das Alter ein Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung ist, zum anderen aber auch durch teilweise beeinflussbare Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und LDL-Cholesterin-Erhöhung, Adipositas und körperliche Inaktivität. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht und eine positive Familienanamnese (11).

Zu den typischen Symptomen eines AMI gehören der Brustschmerz oder Schmerzen in der oberen Extremität, mandibulärer oder epigastrischer Schmerz sowie Dyspnoe und Erschöpfung, die in der Regel länger als 20 Minuten andauern. Mögliche Begleitsymptome sind eine Synkope, Übelkeit und Erbrechen. Die geringe Spezifität dieser Symptome für eine myokardiale Ischämie kann die Diagnose erschweren. Auch atypische Symptome können insbesondere bei Frauen, älteren Patienten und Diabetikern auftreten (8, 12). Patienten, die sich mit atypischen Symptomen präsentieren, haben eine eher schlechte Prognose, da die häufig verzögerte Diagnosestellung auch mit einer verzögerten kausalen Therapie einhergeht (13).

2.1.4 Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

Der NSTEMI macht ca. ein Drittel aller ACS aus und repräsentiert ein Hochrisikokrankheitsbild (14). Im EKG können ST-Streckensenkungen oder T-Wellen-Inversionen auftreten oder keine Veränderungen zu sehen sein. Die Diagnostik und Therapie dieser Patienten beruht auf dem Erfassen der klinischen ischämietypischen Symptome, dem konsequenten Monitoring, der wiederholten Bestimmung von Troponin, der Einleitung einer antiischämischen und antithrombotischen medikamentösen Behandlung (zum Beispiel einer intravenösen Heparinisierung) und schließlich einer PCI/Stentimplantation (1). Bei einem Troponinlevel > 99. Perzentile einer gesunden Vergleichsperson kann man von einem NSTEMI ausgehen. Das Troponin im Serum steigt typischerweise innerhalb der ersten Stunde nach Ischämiebeginn an und ist über mehrere Tage lang nachweisbar.

Die Prognose von Patienten mit einem NSTEMI ist recht variabel (15). Daher wurden im Laufe der Zeit verschiedene Risikostratifizierungssysteme entwickelt, wie zum Beispiel der GRACE-Risk-Score, anhand dessen man die Krankenhausmortalität, aber auch die 6-Monatsmortalität abschätzen kann (Tabelle1) (1). In diesen Score gehen die Parameter

Alter, systolischer Blutdruck, Puls, Serumkreatinin, Killip-Klassifikation bei initialer Vorstellung, erhöhte kardiale Biomarker, ST-Streckenveränderungen und aufgetretener Herzstillstand ein.

Tabelle 1: Mortalität nach Grace-Risk-Score; Krankenhausmortalität und Mortalität nach 6 Monaten

Risikokategorie	Grace-Risk-Score-Punkte	Krankenhausmortalität (%)	Grace-Risk-Score-Punkte	Mortalität nach 6 Monaten (%)
niedrig	≤ 108	< 1	≤ 88	< 3
mittel	109-140	1-3	89-118	3-8
hoch	> 140	> 3	>118	> 8

Eine Stratifizierung sollte zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen, da so Hochrisikopatienten identifiziert werden können, die von einer schnellstmöglichen invasiven Therapie (Revaskularisierung) profitieren (16). Die aktuelle Leitlinie legt den Zeitpunkt einer Revaskularisierungstherapie bei NSTEMI eindeutig fest (Tabelle 2) (16).

Tabelle 2: Zeitpunkt der Revaskularisierungstherapie beim NSTEMI

< 2 Stunden nach Krankenhausaufnahme	Hochrisikopatienten (hämodynamische Instabilität, kardiogener Schock, persistierende oder wiederkehrende AP-Symptomatik ohne Ansprache auf medikamentöse Behandlung, akute Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Arrhythmie, Herzstillstand, ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen, Perikardtamponade, hochgradige akute Mitralklappeninsuffizienz)
< 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme	GRACE-Risk-Score > 140, Troponinprofil typisch für einen AMI, dynamische ST-Strecken oder T-Wellen-Veränderungen
< 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme	GRACE-Risk-Score 109-140, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, EF < 40%, Zustand nach PCI oder Bypassoperation

Bei allen Patienten, die keine wiederkehrende Symptomatik aufweisen und die keine der in Tabelle 2 genannten Kriterien erfüllen, sollte ein nichtinvasiver Stresstest durchgeführt werden, bevor über eine invasive Therapie entschieden wird (16).

Diese Empfehlungen resultieren aus Ergebnissen, die zeigen konnten, dass eine frühzeitige invasive Therapie gegenüber einer verzögerten, abwartenden Therapie sowohl sicher ist, als auch mit einer niedrigeren Mortalität innerhalb von 30 Tagen und einem Jahr einher geht. Darüber hinaus wird das Risiko für Reinfarkte oder wiederkehrende Ischämien vermindert (17-18).

Bezüglich der Letalität lässt sich im Vergleich zu STEMI-Patienten eine Dynamik erkennen. Die Krankenhaussterblichkeit ist bei STEMI-Patienten höher als bei NSTEMI-Patienten (7% vs. 3-5%). Die Sterblichkeitsraten der beiden Entitäten nähern sich nach 6 Monaten einander an (STEMI 12% vs. NSTEMI 13%). In Langzeitbeobachtungen zeigen schließlich NSTEMI-Patienten eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu STEMI-Patienten, wobei man sich auf einen 4-jährigen Beobachtungszeitraum stützt. Die Ursache hierfür wird in den unterschiedlichen Patientenprofilen gesehen. NSTEMI-Patienten sind häufig älter und haben mehr Komorbiditäten als STEMI-Patienten, insbesondere Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz (1).

Die Häufigkeit des NSTEMI sowie die damit verbundene Morbidität und Mortalität machen deutlich, dass nach wie vor Bedarf an der Weiterentwicklung von therapeutischen Strategien zur Optimierung der Behandlung von NSTEMI-Patienten besteht.

2.1.5 Myokardschaden und das No-Reflow-Phänomen

Im Rahmen eines AMI kommt es zur Schädigung des Myokards mit Nekrose von Myozyten. Daneben kann es auch zu mikrovaskulären Schäden kommen. In den letzten Jahren war das durch Kloner et al. erstmals beschriebene sogenannte „No-Reflow-Phänomen“ als Marker eines Myokardschadens Gegenstand intensiver Forschungen (19). Ursprünglich verstand man unter dem Begriff ein angiographisches Phänomen. Trotz der Rekanalisierung und Stentimplantation einer verschlossenen Koronararterie zeigte diese anschließend keine adäquate Durchblutung bis in die Peripherie (20). Heute kann die Diagnose des No-Reflow-Phänomens auf unterschiedliche Art und Weise gestellt werden, beispielsweise weiterhin angiographisch (21-22), ferner durch die Elektrokardiographie (23), Szintigraphie (24) oder mittels cMRT (25). Je nach Erhebungsmethode differiert die Prävalenz bei STEMI-Patienten nach primärer PCI zwischen 5% und 50% (26). Mewton et al. wiesen in einer Studie von 2009 bei NSTEMI-Patienten eine Prävalenz der MO, welche das No-Reflow in der MRT repräsentiert, von ca. 30% in systematischen cMRT-Untersuchungen nach (27). Die meisten Daten, die man bisher zum No-Reflow-Phänomen gesammelt hat, stammen allerdings von STEMI-Patienten (28-29). Es ist bisher nicht gänzlich geklärt, ob die pathophysiologischen Mechanismen direkt von STEMI- auf NSTEMI-Patienten übertragbar sind (27).

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von No-Reflow bei NSTEMI-Patienten identifizierten Guerra et al. die Infarktgröße und die Läsion im Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie. Es gibt Hinweise darauf, dass auch eine Myokardkontrastierung (MCBG) von 0-1 und das Fehlen von Kollateralen Risikofaktoren für ein No-Reflow sein können (30).

Die klinische Bedeutung des Phänomens liegt in der Assoziation mit einer erhöhten Auftretswahrscheinlichkeit von Frühkomplikationen nach einem AMI wie zum Beispiel der Perikardtamponade, malignen Rhythmusstörungen oder einer kongestiven Herzinsuffizienz sowie in der starken Assoziation mit einer erhöhten Mortalität, einem ausgeprägten linksventrikulären Remodeling und einer wiederholten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (31).

2.1.6 Pathophysiologie des No-Reflow-Phänomens

Der plötzliche Verschluss einer Koronararterie löst innerhalb weniger Sekunden eine anaerobe Stoffwechselsituation aus. Die Glycolyse wird stimuliert und die Glucoseaufnahme in die Zelle gesteigert. Aus der verminderten Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) resultiert eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase, wodurch sich die intrazelluläre Na^+ - und Cl^- -Konzentration erhöht und eine Zellschwellung ausgelöst wird. Pyruvat kann intramitochondrial nur unvollständig oxydiert werden, weshalb vermehrt Laktat anfällt, der Zell-pH fällt, die Kontraktilität abnimmt und mehr ATP benötigt wird, um den Kalziumstoffwechsel aufrecht zu erhalten.

Der pathophysiologische Entstehungsmechanismus des No-Reflow-Phänomens ist ein dynamischer Prozess, der sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt und sowohl zu einem transienten als auch zu einem permanenten No-Reflow-Phänomen führen kann (31).

Ein wesentlicher Bestandteil ist die distale Embolisation. Durch die Ruptur einer Plaque werden lipidreiche Plaquebestandteile in die Blutbahn ausgeschwemmt. Darüber hinaus kommt es zu einem embolisierenden Vorgang mit Thrombozyten, inflammatorischen Zellen und cholesterolreichem Material im Bereich der Plaqueruptur. Der gebildete Thrombus, der diese vulnerable Plaque überdeckt, ist instabil und anfällig für Fragmentation. Teilstücke können in kleine Gefäße embolisieren. Dies kann spontan oder während der PCI geschehen (32). Daraus resultieren Mikroinfarkte, erhöhte infarkttypische

serologische Marker und ein größerer Nekrosebereich, welcher mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist (33). Im ischämischen myokardialen Gebiet kommt es ebenfalls zu einer endothelialen Aktivierung und zur Expression von Adhäsionsmolekülen. Es wird auch hier eine prothrombotische Oberfläche geschaffen, an der Thrombozyten aktiviert werden.

Ein weiterer Bestandteil ist der ischämiebedingte myokardiale Schaden. Eine längere Zeitspanne bis zur Revaskularisierung ist mit einer höheren Prävalenz von No-Reflow und mit einem größeren No-Reflow-Areal vergesellschaftet (34). Aus der Ischämie resultiert ein Schaden des Endothels und der Myozyten. Es wird angenommen, dass Kapillaren durch die Protrusion von Endothel und membrangebundenen Proteinen verlegt werden (35). Außerdem sind die Ödembildung und das Anschwellen von Myozyten 2 Faktoren, die zur mikrovaskulären Kompression beitragen könnten (36). Folglich können Strategien, welche die Ischämiezeit verkürzen, daran beteiligt sein, die Prävalenz von No-Reflow zu reduzieren (37).

Weiterhin geht man zum Zeitpunkt der Revaskularisierung von einer Infiltration des Areals der koronaren Mikrozirkulation durch Neutrophile und Thrombozyten aufgrund der prothrombotischen und proinflammatorischen Oberflächen aus (38). Geschädigtes Endothel, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten setzen Faktoren frei, die eine dauerhafte mikrovaskuläre Vasokonstriktion verursachen und eine aggravierte Inflammationsreaktion hervorrufen (39). Geschädigtes Endothel produziert einerseits nur noch geringere Mengen an Stickstoffmonoxid, was eine Vasokonstriktion begünstigt, andererseits nach Reperfusion überschießend Xanthinoxidase (26). Dieses Enzym geht durch die Hypoxie von der NAD-reduzierenden Form in die Sauerstoff-reduzierende Form über. Gelangt nun durch die Reperfusion wieder Sauerstoff ins Endothel, durchläuft dieser eine schrittweise Reduktion. Es entsteht ein Überschuss an Superoxidanionen, Hydroxylradikalen und Peroxinitriten, die wiederum aufgrund ihrer hohen Reaktivität das Endothel und Interstitium irreversibel schädigen können. Man spricht von einem Reperfusionsschaden (40-41).

Aus all diesen Faktoren resultiert eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, die neutrophilen Granulozyten Zugang zu vulnerablen Myozyten gewährt und zu oxidativem Stress führt (31). Dadurch wird das interstitielle Ödem verstärkt und eine gesteigerte extravaskuläre Kompression herbeigeführt. Die Anzahl der Neutrophilen im Myokard nach primärer PCI ist mit dem Ausmaß des mikrovaskulären Schadens assoziiert (42).

Die wiederhergestellte Durchblutung in der geschädigten Mikrozirkulation kann gleichfalls in einer interstitiellen Hämorrhagie münden, indem Blutzellen durch Leckagen im Endothel austreten (43-44). Thrombozyten und neutrophile Granulozyten werden aktiviert, bilden Mikroaggregate und können so Lumina im mikrovaskulären Stromgebiet verlegen (45-46).

Eine weitere Komponente des Reperfusionsschadens ist die Kalziumüberladung der Myozyten durch den ischämiebedingten Zusammenbruch des Na^+/H^+ -Antiporters, was eine Dauerkontraktion auslöst (47). Die intrazelluläre Kalziumüberladung führt zusätzlich zu einer Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Transitions-Poren, wodurch das Membranpotential zusammenbricht, die Atmungskette entkoppelt wird und es zum Ausstrom von Cytochrom C und anderer proapoptotischer Faktoren aus der Zelle kommt (48).

Als letzte Säule der Pathophysiologie ist die individuelle Prädisposition für einen mikrovaskulären Schaden zu nennen, die genetisch bedingt oder erworben sein kann. Sie kann das Ausmaß des No-Reflow-Phänomens beeinflussen. Während beim Menschen Diabetes mellitus mit einer eingeschränkten mikrovaskulären Reperfusion assoziiert ist, zeigt sich im Tiermodell auch die Hypercholesterinämie als aggravierender Faktor für einen Reperfusionsschaden durch eine Erhöhung des oxidativen Stresses (49-50). Darauf Bezug nehmend konnte nachgewiesen werden, dass eine dauerhafte Statintherapie bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie mit einer geringeren Prävalenz von No-Reflow assoziiert ist (51).

2.1.7 Strategien zur Behandlung des No-Reflow-Phänomens

2.1.7.1 Medikamentöse Strategien

Aufgrund der Korrelation des No-Reflow-Phänomens zu einer eingeschränkten Prognose ist man bestrebt, Strategien zu entwickeln, die das Auftreten von No-Reflow verhindern beziehungsweise dessen Ausmaß beschränken. Als möglicher medikamentöser Ansatz wurde Adenosin sowohl intravenös als auch intrakoronar eingesetzt. Adenosin unterbindet die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten, vermindert die Kalziumüberladung und die Sauerstoffradikalbildung, was in einer Vasodilatation resultiert (31). Die Wirkung des Adenosins scheint hier dosisabhängig zu sein (52-53). Man konnte zeigen, dass durch den intrakoronaren Einsatz dieses Medikaments im

Vergleich mit einem Placebo die Inzidenz von No-Reflow vermindert wird, sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach einer Woche verbessert, es eine geringere Krankenhausmortalität gibt und man darüber hinaus eine Reduktion kombinierter Endpunkte wie wiederauftretende AP, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod aufgrund eines kardialen Ereignisses verzeichnen kann (52). Demgegenüber stehen jedoch die Ergebnisse der randomisierten multizentrischen Amistad-II-Studie. Hier konnte kein signifikanter Unterschied der Inzidenz von Herzinsuffizienz oder Tod innerhalb von 6 Monaten nach einem STEMI durch die Infusion von Adenosin im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Allerdings zeigte ein Substudie eine Verkleinerung der Infarktgröße durch Adenosin (54).

Die intrakoronare Injektion von Abciximab ist eine medikamentöse Behandlungsstrategie mit einem anderen Wirkmechanismus. Dieses Medikament ist ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor und damit ein Thrombozytenaggregationshemmer. In einer Studie von Thiele et al. im Jahr 2008 mit einem kleinen Patientenkollektiv wurde deutlich, dass durch den intrakoronaren Einsatz von Abciximab verglichen mit der i.v. Gabe bei STEMI-Patienten sowohl die Infarktgröße als auch die Größe des No-Reflow reduziert werden kann (55). Im Gegensatz dazu stehen wiederum die Ergebnisse der AIDA-STEMI-Studie. In dieser großen Multicenterstudie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der intrakoronaren Injektion und der intravenösen Applikation von Abciximab bezüglich der Mortalität, einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz und eines Reinfarkts innerhalb von 90 Tagen gefunden werden (56). Weiterführend konnte auch eine Substudie, in der methodisch die cMRT eingesetzt wurde, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Größe des Infarkts und des No-Reflow abbilden (57).

Mittels Nicorandil wurde ein weiterer medikamentöser Ansatz geschaffen und in kleinen Studien getestet. Es wirkt auf 2 Arten: einerseits nitratähnlich über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid, woraus eine Relaxation der glatten Muskulatur resultiert und andererseits über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle. Über diesen Mechanismus wird das Aktionspotenzial verkürzt, der Einstrom von Kalzium in die Zelle vermindert und somit weniger Sauerstoff verbraucht. Im Tiermodell wurde durch die präischämische intravenöse Injektion von Nicorandil die Infarktgröße vermindert (58). Eine weitere Studie konnte die Nicorandilgabe vor einer PCI bei anteriorem AMI mit einem verbesserten funktionellen und klinischen Outcome assoziieren, wohingegen eine Studie von Kitakaze

et al. keinen Vorteil von i.v. Nicorandil gegenüber einem Placebo bezüglich Infarktgröße und Ejektionsfraktion zeigte (59-60).

Insgesamt ist festzuhalten, dass trotz vielversprechender experimenteller und kleinerer monozentrischer Studien bisher kein medikamentöser Ansatz gefunden wurde, der überzeugend in multizentrischen, randomisierten Studien das Ausmaß des No-Reflow und die Prognose verbessern konnte und dessen Effekt in einer großen multizentrischen Studie erneut abgebildet werden konnte.

Aber auch andere therapeutische Strategien sowie interventionelle Verfahren wurden in Betracht gezogen, so zum Beispiel der Einsatz distaler Filter zum Abfangen von Thrombusfragmenten zur Verhinderung distaler Embolisierung. Mit einem ähnlichen therapeutischen Ansatz soll sich diese Arbeit beschäftigen, nämlich mit dem Einsatz der manuellen Thrombektomie.

2.1.7.2 Thrombusaspiration

Die Thrombusaspiration ist eine einfache, schnell durchführbare Erweiterung der Standard-PCI, die mit überschaubarer Kosten- und Zeiterhöhung einhergeht. Die Thrombusaspiration verhindert ein Verschleppen von Thrombusmaterial in die Peripherie und könnte so einer distalen Embolisation vorbeugen. Dadurch soll eine Reduktion der Infarktgröße sowie der Ausdehnung der MO erreicht werden. Darüber hinaus wird thrombogenes Material aus dem Gefäß entfernt und bietet keine Quelle für eine erneute Thrombusbildung. Im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren, wo der Thrombus an den Rand gedrängt wird, versucht man mittels Aspiration annähernd, den ursprünglichen Durchmesser des Gefäßes und damit auch einen normalen Blutfluss wiederherzustellen (4). Danach erfolgt dann die routinemäßige Stentimplantation in das Infarktgefäß.

Beim STEMI wurde die Methode der Thrombusaspiration bereits früher evaluiert als beim NSTEMI, da sich beim STEMI zumeist eine größere Thrombuslast zeigt und mehr komplette Verschlüsse eines Koronargefäßes vorkommen. Im Jahr 2008 wurde in einer monozentrischen Studie der Effekt der Thrombusaspiration mit nachfolgender Standard-PCI der alleinigen PCI bei STEMI-Patienten gegenüber gestellt. Als primärer Endpunkt diente ein MCBG von 0-1 nach PCI, sekundäre Endpunkte waren ein TIMI-Fluss von 3, die komplette Normalisierung der ST-Streckenhebung, schwere kardiale Ereignisse nach 30 Tagen und Tod. Diese Studie wies einen signifikant verbesserten MCBG nach

Thrombusaspiration und Standard-PCI aus sowie eine bessere ST-Strecken-normalisierung (61). Das Follow-up nach einem Jahr konnte zudem eine signifikante Reduktion der Mortalität zeigen (62).

In einer Meta-Analyse von 2008 wurden 9 randomisierte Studien betrachtet, die den Effekt der Thrombusaspiration bei STEMI-Patienten untersucht hatten. Diese Analyse weist eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität aus, die durch die verbesserte myokardiale Perfusion und durch die verminderte distale Embolisation erklärt wurde (63). Es erfolgte daraufhin eine Anpassung der Leitlinien bezüglich des routinemäßigen Einsatzes der Thrombektomie bei STEMI-Patienten (64).

Diesen signifikanten Ergebnissen und Leitlinienempfehlungen stehen nun 2 große randomisierte Studien gegenüber, die den Effekt der Thrombusaspiration bei STEMI-Patienten in Frage stellen. Eine große multizentrische Studie, deren Augenmerk besonders auf der Reduktion der Mortalität nach 30 Tagen durch die Thrombusaspiration bei STEMI-Patienten lag (primärer Endpunkt), schloss sich 2013 an. Als sekundärer Endpunkte wurden die Rehospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen aufgrund eines erneuten AMI, die Stentthrombose, ein erneut nötiger Revaskularisierungseingriff und der kombinierte Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem AMI betrachtet. Sowohl eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität als auch ein signifikanter Vorteil bei allen sekundären Endpunkten konnte nicht nachgewiesen werden (3). Das 1-Jahres-Follow-up zeigte ebenfalls keine Reduktion der Mortalität, der Rehospitalisierungsrate aufgrund eines AMI oder eine Reduktion der Rate von Stentthrombosen (65).

In einer weiteren Evaluation des Effektes der Thrombusaspiration bei STEMI-Patienten wurde der Betrachtungszeitraum erweitert. Wieder wurde die Thrombusaspiration mit nachfolgender PCI der alleinigen Standard-PCI gegenüber gestellt. Als primärer Endpunkt diente diesmal Tod aus kardiovaskulärer Ursache, kardiogener Schock, erneuter AMI oder eine Herzinsuffizienz NYHA IV innerhalb von 180 Tagen. Zusätzlich wurde die Apoplexrate innerhalb von 30 und 180 Tagen untersucht. Man konnte eine bessere Normalisierung der ST-Streckenhebung und eine geringere distale Embolisation in der Thrombektomiegruppe feststellen. Nichtsdestotrotz folgte darauf kein signifikanter positiver Effekt auf die primären klinischen Endpunkte. Zusätzlich wurde eine erhöhte Apoplexrate nach 30 Tagen in der Thrombektomiegruppe nachgewiesen (66). Auch in der Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr konnte die Thrombusaspiration, verglichen mit der alleinigen PCI, die Endpunkte Tod aus kardialer Ursache, Reinfarkt oder kardiogener

Schock nicht reduzieren. Ungewöhnlich erscheint die Diskrepanz zwischen verminderter distaler Embolisation und dem fehlenden Effekt auf die klinischen primären Endpunkte (67).

Alle oben genannten Studien nutzten methodisch die Angiographie zur Evaluation des Effektes der Thrombusaspiration auf die Myokardperfusion und damit auch auf das klinische Outcome. Eine weitere Möglichkeit zur Evaluation der Ausdehnung der No-Reflow-Zone und der Reperfusion ist der Einsatz der cMRT. Diese Methode hat in diesem Rahmen an Bedeutung gewonnen, da sich hier die Infarktgröße und die MO genauer quantifizieren lassen. Zusätzlich kann der MS und der MSI bestimmt werden, welche den Erfolg der Revaskularisierungstherapie darstellen können (siehe 2.2).

Parallel zur Etablierung der Thrombektomie bei STEMI-Patienten erfolgte die Evaluation dieser Methode bei NSTEMI-Patienten. Hier stellte sich zunächst die Frage, ob eine Thrombusaspiration bei geringerer Thrombuslast und weniger Totalverschlüssen überhaupt sinnvoll ist. Im Jahr 2008 wurde die Durchführbarkeit und Sicherheit in einer kleinen Studie bei NSTEMI-Patienten dargestellt. Bei 83% der Patienten konnte thrombotisches Material aspiriert werden (4). Darüber hinaus existieren bisher wenige Daten bezüglich der Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten, was eine Empfehlung zur Nutzung im klinischen Alltag schwierig macht. Die Vermutung liegt nahe, dass durch die Aspiration des thrombozytenreichen, häufig instabilen Thrombus bei einem NSTEMI die Infarktgröße verkleinert werden könnte und, äquivalent zum STEMI, die distale Embolisation vermindert werden kann. Somit könnte die Thrombusaspiration eine bessere Prognose bei Patienten mit einem NSTEMI bewirken.

2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.2.1 Allgemein

Die Funktionsweise der MRT basiert im Allgemeinen auf der positiven Ladung von Protonen im Wasser und im Fettgewebe. Protonen weisen einen charakteristischen Spin auf. Werden sie einem externen Magnetfeld ausgesetzt, richten sie sich parallel und antiparallel aus und beginnen, um die Magnetfeldlinien zu präzedieren. Die Frequenz ist dabei von der Stärke des Magnetfeldes abhängig und kann durch die Lamorgleichung berechnet werden:

$$v = \gamma \times B$$

B ist hierbei die Stärke des externen Magnetfeldes gemessen in Tesla und γ ist das gyromagnetische Verhältnis, welches die genaue Relation zwischen Präzessionsfrequenz und Magnetfeldstärke angibt. Für verschiedene Substanzen ist dieses Verhältnis unterschiedlich, für Protonen beträgt es 42,5MHz/Tesla (68).

Die Kräfte der antiparallelen und parallelen Protonen heben einander auf. Da es aufgrund unterschiedlicher Energieniveaus mehr parallele als antiparallele Protonen gibt, addieren sich die Kräfte der überzähligen parallelen Protonen in Richtung des externen Magnetfeldes. Es entsteht ein eigenes longitudinales Magnetfeld.

Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses wird Energie auf die Protonen übertragen. Als Folge ändert sich das Verhältnis zwischen parallelen und antiparallelen Protonen. Die Longitudinalmagnetisierung wird kleiner. Weiterhin wird die Präzession der Protonen synchronisiert. Die Protonen werden so in Phase gebracht. Daraus resultiert eine transversale Magnetisierung. Diese bewegt sich mit derselben Präzessionsfrequenz wie die Protonen und induziert dadurch einen Strom. Beeinflusst wird die transversale Magnetisierung von der Inhomogenität des Magnetfeldes über dem zu untersuchenden Gebiet. Zudem beeinflussen sich die Magnetfelder der umliegenden Protonen gegenseitig und verursachen Abweichungen in den Präzessionsfrequenzen. Diese Abweichungen sind charakteristisch für bestimmte Gewebe und können daher für die Bilderstellung genutzt werden (68).

Wird der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet, nimmt die Longitudinalmagnetisierung wieder zu. Dies entspricht der longitudinalen Relaxation. Die Zeit, die benötigt wird, um 63% der longitudinalen Magnetisierung wiederherzustellen, wird als T1 bezeichnet. Die transversale Magnetisierung nimmt hingegen wieder ab, was als transversale Relaxation bezeichnet wird. T2 ist die Zeit, nach der die transversale Magnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes zurückgegangen ist. Diese beiden Vorgänge sind voneinander unabhängig. Bestimmten Geweben können spezifische T1- und T2-Werte zugeordnet werden. Bei T1-gewichteten Bildern hängt der Gewebekontrast maßgeblich von der longitudinalen Relaxation ab, bei T2-gewichteten Bildern von der Protonendichte. Man kann verschiedene Impulsfolgen nutzen, um bestimmte Gewebemerkmale mehr oder weniger stark hervorzuheben (69).

Die cMRT ist eine sehr gut etablierte Bildgebungsmethode, die in der klinischen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen immer mehr an Bedeutung gewinnt (70-71). Besonderes Gewicht hat die Methode bei Patienten mit einem ACS, da sie in Bezug auf Diagnosefindung, Risikostratifikation, Therapie und Überwachung der Ansprache auf eine eingeleitete Therapie einen wichtigen Beitrag leisten kann (5). Mittels cMRT lassen sich in einem Untersuchungsscan ohne Strahlenbelastung die LVEF, strukturelle Auffälligkeiten wie zum Beispiel Ödem- und Infarktgröße, der MS und der mikrovaskuläre Status beurteilen. Die Analyse dieser wichtigen Infarktmarker zeigt hierbei eine geringe intra- und interindividuelle Variabilität (1). Es können daher zuverlässige Informationen über das Stadium, den Schweregrad und das Ausmaß von reversibler und irreversibler Schädigung des Myokards bereitgestellt werden (6). Gerade T2-gewichtete Sequenzen können verwendet werden, um die Area at Risk (AAR) bei reperfundiertem und nicht reperfundiertem Myokard zu quantifizieren (72-73). Kombiniert man T2-gewichtete Sequenzen mit der Methodik des Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) zur Infarktgrößenbestimmung, kann der Erfolg der Revaskularisierungstherapie überprüft werden, indem die gerettete AAR als MS bestimmt wird (69).

Das Kontrastmittel Gadolinium wird i.v. verabreicht. Es besitzt paramagnetische Eigenschaften und verkürzt die Relaxationszeit der umliegenden Protonen (74). Dadurch kommt es zu einer Kontrastverstärkung, weshalb ein hyperintenses Signal in den MRT-Bildern entsteht. Aufgrund seiner inerten chemischen Eigenschaft und wegen seiner Größe kann es die intakte Zellmembran nicht überwinden, aber passiv in den Extrazellularraum diffundieren. Der Extrazellularraum im Herzen ist durch die physiologisch hohe Zellzahl klein. Dadurch ist das Verteilungsvolumen für Gadolinium im intakten Myokard begrenzt. Ist die Integrität der Zellmembran aufgrund eines Myokardschadens gestört, kann Gadolinium in den früheren Intrazellularraum eindringen und dort akkumulieren (75). Weiterhin entsteht durch die Zellnekrose ein Ödem, in dem sich wiederum Gadolinium anreichern kann (Akutphase). Derselbe Effekt ist bei einer Fibrosierung zu beobachten (chronische Phase) (76-77).

Typischerweise zeigt das Ein- und Auswaschen von Gadolinium 3 Phasen. In der sehr frühen Phase (60 Sekunden nach i.v. Injektion) dringt Gadolinium in alle myokardialen Segmente mit einer normalen Blutversorgung ein. Diese Areale zeigen sich hyperintens, wohingegen Areale mit einer verminderten Blutversorgung hypointens erscheinen, zum Beispiel aufgrund einer Koronarstenose. Im gesunden Myokard vollzieht sich die First-

pass-Clearance von Gadolinium relativ schnell (1-3 min), was der 2. Phase entspricht. In der dritten Phase (10-15 Minuten), dem LGE, ist kaum Gadolinium im gesunden Myokard zurückgeblieben. Allerdings hat eine Akkumulation in Arealen mit geschädigter Zellmembran der Myozyten oder bei fibrosierten Arealen aufgrund verlangsamter Auswaschkinetik stattgefunden (75, 77).

Rückschlüsse auf die Ursache der Gadoliniumanreicherung lassen sich durch die Verteilung des Kontrastmittels im Myokard ziehen. Ein ischämietypisches LGE liegt im Perfusionsgebiet einer Koronararterie und verläuft von Endokard in Richtung Epikard (entsprechend der Wavefront-Expansion (sogenanntes Wellenfrontphänomen) des Infarktes). Die subendokardiale Region ist in der Regel immer betroffen, wobei mit zunehmender Ischämiedauer auch ein transmurales LGE möglich ist (44).

2.2.2 Rolle der cMRT beim akuten Myokardinfarkt

Besondere Bedeutung hat die cMRT bei der Prognose nach einem AMI. Anhand von cMRT-Daten ist es möglich, zwischen akutem und chronischem Infarkt zu differenzieren (78). In einer Studie zeigten Eitel et al., dass mehrere cMRT-morphologische Parameter mit dem Auftreten von schweren kardialen Ereignissen (MACE) wie Tod, Reinfarkt und neuauftretene Herzinsuffizienz 12 Monate nach dem Ereignis korrelieren. Die Infarktgröße und besonders die MO erhöhen bedeutend die prognostische Aussagekraft im Vergleich zu klinischen Risikoparametern. Hierbei ist die MO, gemessen in der cMRT, der stärkste unabhängige Prädiktor für das Auftreten von MACE (79).

Eine multivariaten Analyse wies nach, dass bei STEMI-Patienten auf eine in der cMRT gemessene 5-prozentige Erhöhung der Infarktgröße eine Erhöhung des relativen Risikos für die Gesamtmortalität sowie die Hospitalisierungsrate wegen einer Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres nach primärer PCI um 19% folgt, unabhängig von anderen Risikofaktoren und der Lokalisation des Infarktes. Dies macht die cMRT-morphologische Infarktgröße ebenfalls zu einem wichtigen prognostischen Marker und einem guten Endpunkt für klinische Studien (80).

Die cMRT könnte, aufgrund dieser prognostischen Vorteile, bei der Selektion von Patienten helfen, die von einer erweiterten medikamentösen Therapie profitieren können. Weiterhin ist durch die strukturelle und morphologische Darstellung des Infarktgebietes in

der cMRT gegebenenfalls eine bessere Vorhersage des Entstehens von Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel einer ventrikulären Tachykardie möglich (79).

In der Zusammenschau ergibt sich daraus in Zukunft eine potenziell bessere Möglichkeit zur Risikostratifizierung, die beispielsweise die Indikation für eine Defibrillatortherapie einschränken oder erweitern könnte. Allerdings stehen belastbare Studien für Therapieentscheidungen, die auf der Basis von MRT-Daten getroffen wurden, bisher noch aus (79).

2.2.3 Infarktgröße in der cMRT

Wie unter 2.2.1 beschrieben reichert sich Gadolinium im Bereich des Infarktes durch den Verlust der Zellintegrität an. In der cMRT resultiert daraus ein hyperintenses Areal, welches den Infarkt beschreibt und genau quantifiziert werden kann (Abbildung 1).

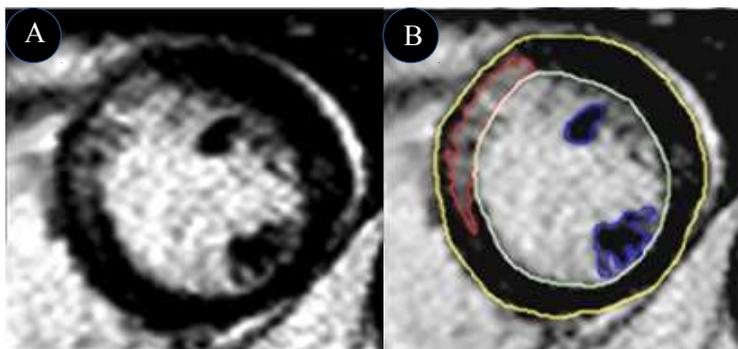


Abb. 1: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Infarktgrößenbestimmung bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt
A: Anteroseptalinfarkt im LGE ohne Markierung
B: Konturen für die Infarktgrößenbestimmung;
grün: Endokard, gelb: Epikard, rot: Infarktgebiet,
blau: Papillarmuskeln

(83)

Zur Evaluation der Infarktgröße wird eine Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz verwendet. Das Charakteristische an dieser Sequenz ist der 180-Grad-Impuls, der genutzt wird, um einen geeigneten Kontrast zwischen normalem Myokard, infarziertem Myokard und dem Blut herzustellen. Durch die Kontrastmitteldifferenz zwischen gesundem Myokard und infarziertem Gewebe und den damit verbundenen unterschiedlichen Relaxationszeiten, kann man die Inversionszeit so wählen, dass sich normales Myokard bei der Datenakquise im Nulldurchgang der Transversalmagnetisierung befindet und damit

dunkel erscheint, weil es kein Signal gibt. Die Infarktareale mit einer höheren Kontrastmittelkonzentration haben diesen Nulldurchgang bereits durchlaufen und stellen sich hyperintens dar (28). Zusätzlich wird das MRT-Magnetfeld in kurzen Abständen mit einem zweiten Magnetfeld überlagert, welches einen Gradienten besitzt und eine künstliche Magnetfeldinhomogenität induziert. Daraus resultiert eine schnelle Dephasierung der Protonen. Wird nach kurzer Zeit der Gradient umgepolt (das heißt Bereiche, die vorher einem stärkeren Magnetfeld unterlagen, befinden sich nun in einem schwächeren Magnetfeld), rephasieren die Protonen wieder, wodurch ein Gradientenecho entsteht. Daraus resultiert eine Verstärkung des Signals. Zusätzlich kann so die Kontrastierung nochmals erhöht werden (68).

Die cMRT gibt die Ausdehnung eines Infarktes sowohl in der Frühphase nach einem AMI als auch die Ausdehnung der myokardialen Narbe akkurat wieder. Patienten, bei denen 6 Monate nach dem Infarkt in der MRT eine fibröse Narbe darstellbar war, hatten größere Infarkte als Patienten, bei denen keine Narbe vorhanden war (25). Verglichen mit der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) ist die cMRT deutlich sensitiver in der Detektion von Infarktnarben, da auch kleinere und subendokardiale Infarkte sicher aufgezeigt werden können (81).

Die in der MRT gemessene Infarktgröße zeigt eine starke Assoziation zu schweren kardialen Ereignissen (Mortalität, Reinfarkt, Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz) (82). Eine Meta-Analyse belegte, dass die innerhalb eines Monats nach Reperfusionstherapie in der MRT gemessene Infarktgröße, ähnlich wie die MO, stark mit der 1-Jahres-Mortalität sowie mit der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres assoziiert ist. Hier zeigt sich ein unter 2.2.2 beschriebener, gestufter Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Mortalität (80).

Weiterhin ist die Infarktgröße mit der Auftrittswahrscheinlichkeit von MO assoziiert (30). Eine Studie von van Assche et al. stellte dar, dass die Infarktgröße, die Transmuralität des Infarktes sowie das Infarktalter unabhängige Prädiktoren für die Prävalenz von MO sind. Die MO hat beim STEMI eine höhere Prävalenz als beim NSTEMI. Wurde der Infarkt jedoch als groß beschrieben (hier > 25% LV) oder war die transmurale Ausdehnung groß, glichen sich die Prävalenzen für die MO beim STEMI und NSTEMI an (83). Darüber hinaus zeigt die transmurale Ausdehnung eines Infarktes in der cMRT einen inversen Zusammenhang mit der Verbesserung der Pumpfunktion 3 Monate nach einem AMI (84).

2.2.4 Mikrovaskuläre Obstruktion

Die MO repräsentiert das No-Reflow-Phänomen in der cMRT. Diese Untersuchungsmethode ist bisher die sensitivste und spezifischste Methode für die Bestimmung der MO (26). Die MO ist in der MRT als hypointenses Areal in dem hyperintensens Infarkt darstellbar, da durch den mikrovaskulären Verschluss kein Gadolinium in die Region vordringen kann (Abbildung 2).

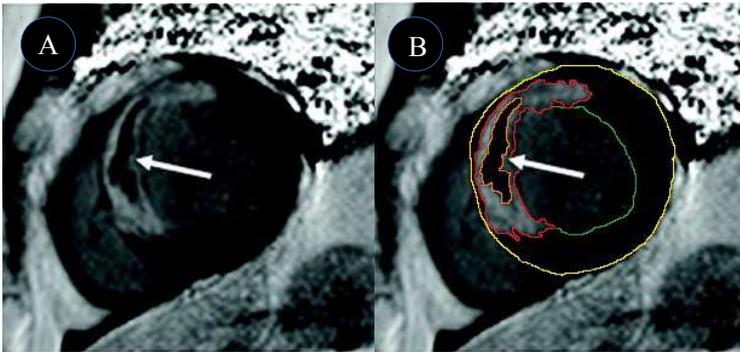


Abb. 2: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Bestimmung der MO bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt
A: Anteroseptalinfarkt im LGE mit MO-Zone (Pfeil) innerhalb der hyperintensens Infarkt Narbe ohne Markierung
B: Konturen für die MO-Bestimmung; grün: Endokard, gelb: Epikard, rot: Infarktgebiet, orange: MO (Pfeil)

(88)

Die MO kann entweder mittels First-Pass-Gadolinium-enhanced-Perfusion, Early-Gadolinium-Enhancement (EGE) oder LGE bestimmt werden. Bei der First-Pass-Gadolinium-enhanced-Perfusion beruht das Prinzip auf einer Intensitätsänderung des Myokards während der 1. Phase eines i.v. verabreichten Kontrastmittels, welches die myokardiale Perfusion widerspiegeln soll. Ein zentraler hypodensere Kern des Infarktes, der länger als 2 Minuten besteht, wird als frühe MO bezeichnet. Das EGE und das LGE werden mittels einer Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz bestimmt. Bei der First-Pass-Gadolinium-enhanced-Perfusion wird die MO direkt nach Kontrastmittelgabe evaluiert, bei der EGE ca. 1-2 Minuten, bei der LGE 15 Minuten danach. Durch die versetzten Zeitpunkte der Bestimmung der MO nach Kontrastmittelgabe entstehen Abweichungen zwischen den gemessenen Volumina aufgrund der unterschiedlichen Diffusionszeiten. Die First-Pass-Perfusion-Methode zeigt sich artefaktanfälliger und

könnte das Ausmaß der frühen MO überschätzen. Die Gradient-Echo-Sequenz hat den Vorteil einer besseren räumlichen Auflösung (86).

De Waha et al. stellten dar, dass das Vorhandensein der späten MO signifikant mit dem Auftreten eines Reinfarktes, einer Herzinsuffizienz oder mit dem Tod assoziiert ist. Zusätzlich zeigt das Ausmaß der späten MO eine gestufte Korrelation mit der Häufigkeit oben genannter Komplikationen. Dies konnte für die frühe MO nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus erhöht die zusätzliche Betrachtung der späten MO zu traditionellen prognostischen Markern wie TIMI-Fluss nach PCI, dem TIMI-Risk-Score, der Infarktgröße, der ST-Streckenerholung und der LVEF die prognostische Aussagekraft verglichen mit der Betrachtung ohne späte MO. Während die frühe MO dafür geeignet sein könnte, kleinere oder weniger betroffene Bereiche der MO darzustellen, zeigt die späte MO Bereiche auf, die deutlich stärker von der mikrovaskulären Zirkulationsstörung betroffen sind (87). Die Größe der späten MO hat die beste prognostische Vorhersagekraft von allen cMRT-Markern und zeigt damit sogar eine Überlegenheit zur Infarktgröße. Mittels der MO wird irreversibel geschädigtes Myokard und damit der klinisch relevante Perfusionsschaden am besten identifiziert (91, 85).

Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der MO und dem Remodeling des linken Ventrikels, der aus einer erhöhten Steifheit des Myokards und einer verminderten Flexibilität besonders im Infarktgebiet, aber auch in den angrenzenden Gebieten resultiert. Diese ungünstige Auswirkung aggraviert die Myokarddysfunktion und Dilatation und könnte den Effekt auf die prognostische Aussagekraft erklären (92-93).

2.2.5 Myokardiales Ödem/Area at Risk und myokardialer Salvage

Das Versorgungsgebiet einer Koronararterie, das beim AMI von der Ischämie betroffen ist, ist vom Absterben bedroht und wird als Risikoareal (AAR) bezeichnet. Diese Myozyten können durch eine Therapie potenziell gerettet werden. Entscheidend für die Reversibilität beziehungsweise Irreversibilität ist hierbei die Dauer der Ischämie sowie die Versorgung des Gebietes über Kollateralen, wobei sich eine kurze Ischämiezeit positiv auf das Ausmaß der Myokardnekrose und der terminalen Infarktgröße auswirkt (94-95). Durch eine optimierte und schnelle Therapie können Myozyten innerhalb der AAR gerettet werden. Die Differenz zwischen AAR und dem tatsächlichen Infarkt wird daher als MS bezeichnet (96).

Beim myokardialen Ödem kommt es sowohl zur Schwellung der Myozyten als auch zur Ansammlung von Flüssigkeit im interstitiellen Raum. Die Ursachen für ein solches Ödem können vielseitig sein. So kann beispielsweise ein AMI (97-98), eine Inflammation (99-100), ein Reperfusionsschaden (101-102), eine pulmonale Hypertonie (103) oder ein Zustand nach Herztransplantation (104) sowie eine anschließende Abstoßungsreaktion (105) ursächlich sein.

Im Normalzustand können Wassermoleküle zwar die Zellmembran passieren, werden aber durch die ATP-abhängige Na^+/K^+ -Pumpe und durch komplexe Moleküle wie intrazelluläre wasserbindende Proteine im intra- und extrazellulären Kompartiment im Gleichgewicht gehalten. Durch eine Hypoxie gerät dieses System aus der Balance. Der eintretende Sauerstoffmangel verursacht durch eine laktatinduzierte Azidose die Dissoziation von Wassermolekülen von intrazellulären Proteinen und damit einen intrazellulären Anstieg der Konzentration von freiem Wasser (106). Die Na^+/K^+ -Pumpen versagen und lösen einen intrazellulären Natriumüberschuss aus, auf den ein erhöhter intrazellulärer osmotischer Druck durch Influx von Wasser folgt. Da die Kapillarmembranen resistenter gegenüber einer Ischämie sind, bleiben sie bei diesem ausschließlich intrazellulären Ödem zunächst intakt. Erst bei einer persistierenden Ischämie von 60-90 Minuten verlieren auch diese Membranen ihre Integrität und werden für komplexe Moleküle, darunter auch Proteine und Blutzellen, permeabel. Besteht nun ein Kapillarschaden, kommt es zum Wasserausstrom aus dem intravaskulären Kompartiment in das interstitielle. Daraus resultiert schließlich ein interstitielles Ödem (107).

Die erhöhte Wasserkonzentration im Myokard hat aber nicht nur Auswirkungen auf molekularbiologischer sondern auch auf funktioneller Ebene. So vermindert sich durch das Ödem die Compliance, der Herzmuskel wird rigider (108-109). Bereits eine Erhöhung der myokardialen Wasserkonzentration um 3,5% kann das Herzzeitvolumen um 40% vermindern (110). Außerdem trägt das Ödem möglicherweise postischämisch zur myokardialen Dysfunktion bei sowie zu einer erhöhten Auftretswahrscheinlichkeit von Arrhythmien (102). Der erhöhte interstitielle Druck vergrößert das Ausmaß einer Nekrose durch Kapillarkompression (111). Bei einem chronischen Ödem kann es zu Umbauvorgängen des Myokards kommen. Besonders zu nennen ist hier die Myokardfibrose (112). Wie genau das Ödem Umbauvorgänge, Gewebszusammensetzung und elektrische Stabilität beeinflusst, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. In der cMRT kann das Ödem mittels T2-gewichteten Sequenzen in vivo dargestellt und quantifiziert

werden. Normalerweise ist die Ausdehnung des Ödems größer als die des Infarktes und zeigt ein transmurales Muster (Abbildung 3) (70).

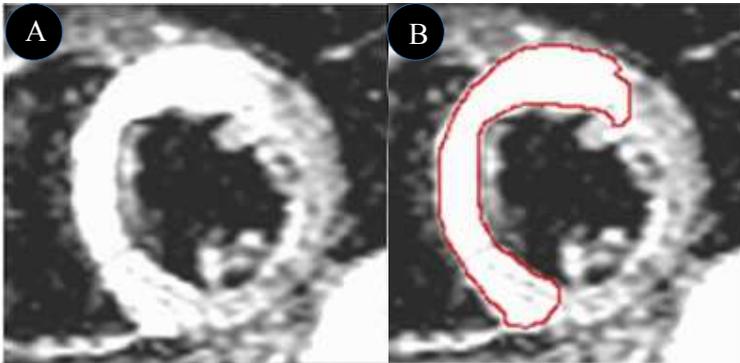


Abb. 3: T2-gewichtete Sequenzen zur Messung des myokardialen Ödems (AAR)
A: Ödem ohne Markierung (hyperintens)
B: Konturen für die Ödemgrößenbestimmung;
rot: Ödem

(83)

Ödematöses Gewebe hat in diesen Sequenzen eine hohe Signalintensität, da die lange T2-Relaxierungszeit genutzt wird, um einen wasserspezifischen Kontrast herzustellen (107). Hierzu nutzt man eine Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz (STIR) (113). Auch bei dieser Sequenz wird ein 180-Grad-Impuls mit einer geeigneten Inversionszeit vorgeschaltet, der die Longitudinalmagnetisierung invertiert und in diesem Fall die Signale von Fett und Blut auslöscht. Die Präzession bleibt davon aber unbeeinflusst. So kann ein starker Kontrast zwischen Ödem und gesundem Myokard entstehen. Darüber hinaus ist diese Sequenz sehr gut geeignet, um freies Wasser zu detektieren (107).

Das Resultat der Revaskularisierungstherapie lässt sich quantifizieren, wenn aus den cMRT-morphologisch bestimmten Ödem- und Infarktgrößen der MS beziehungsweise der MSI bestimmt wird. Die stärksten Prädiktoren für den MSI sind die komplette ST-Streckennormalisierung, die Zeit bis zur Reperfusion, der Vorderwandinfarkt und ein TIMI-Fluss vor PCI von ≥ 2 . Der MS ist zudem abhängig von der Ischämiezeit (70, 83). Wird die Reperfusionstherapie innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt, ist der mediane MS größer als bei einer Reperfusionstherapie 4-6 Stunden nach Symptombeginn. Dies unterstreicht die Bedeutung einer kurzen Ischämiezeit für die Infarktgröße und letztendlich auch für das Outcome. Einige Patienten zeigen trotz langer Ischämiezeit noch einen signifikanten MS, was vom Kollateralisierungsgrad oder von einer stattgefundenen ischämischen Präkonditionierung abhängig sein könnte. Patienten mit

einem MSI kleiner oder gleich dem Medianwert haben signifikant größere Infarkte und eine größere Ausdehnung der MO. Der MSI zeigt einen inversen Zusammenhang zwischen Mortalität und MACE-Rate nach 6 Monaten. Daher können durch die MSI-Bestimmung wichtige Informationen zur Prognose gewonnen werden. Aus der MRT-morphologischen Bestimmung des MSI ergibt sich die Möglichkeit, Therapieerweiterungen oder neue Therapieoptionen auf die Effektivität bezüglich der Reperfusion zu überprüfen (83).

2.3 Angiographische Untersuchungsmethode

Seit Jahrzehnten wird die Koronarangiographie sowohl als diagnostisches als auch als therapeutisches Mittel bei einem AMI eingesetzt. Sie hat sich als Goldstandard bewährt, da die Prognose bei AMI-Patienten durch eine PCI gegebenenfalls mit Stentimplantation im Vergleich zur Lysetherapie verbessert wird. Bei NSTEMI-Patienten ist eine zeitnahe Risikostratifizierung ausschlaggebend, um Hochrisikopatienten schnellstmöglich zu identifizieren und um eine Therapieverzögerung zu vermeiden. Für die Einschätzung des Risikos kann beispielsweise der bereits oben genannte Grace-Risk-Score angewandt werden (siehe 2.1.4.). Hinsichtlich der angiographischen Beurteilung der Thrombuslast und des Koronarflusses haben sich verschiedene Klassifikationen im klinischen Alltag bewährt. Die Thrombolysis-in-myocardial-Infarction-Thrombusgrad-Klassifikation (TIMI-TG) teilt die Größe eines Thrombus im Infarktgefäß in 6 Stufen ein (Tabelle 3) (114).

Tabelle 3: TIMI-Thrombus-Grad

Grad 0	Kein Thrombus
Grad 1	Hinweisende Faktoren auf einen Thrombus, herabgesetzte Kontrastmitteldichte, Läsion mit irregulärer Kontur
Grad 2	Läsion mit umschriebener irregulärer Kontur bei definitivem Kontrastmittelfüllungsdefekt auf einer maximalen Länge eines halben Gefäßdiameters
Grad 3	Wie Grad 2; Länge größer als die Hälfte des Gefäßdiameters, aber kleiner als doppelter Durchmesser
Grad 4	Wie Grad 2; Länge größer als doppelter Gefäßdurchmesser
Grad 5	Totalokklusion

Der TIMI-Fluss ist eine 4-stufige Einteilung zur Evaluation des Koronarflusses vor und nach einer Intervention im Rahmen eines AMI (Tabelle 4) (115).

Tabelle 4: TIMI-Fluss

Grad 0	Vollständiger Verschluss des Koronargefäßes; keine Kontrastmittelpassage über Stenose
Grad 1	Minimale Perfusion; kein komplettes Ausfüllen des Koronargefäßes mit Kontrastmittel
Grad 2	Partielle Perfusion; komplettes Ausfüllen des Koronargefäßes mit Kontrastmittel, aber Füllung oder Auswaschen mit Verzögerung
Grad 3	Normale Füllung und normales Auswaschen des Kontrastmittels im Koronargefäß

Der MCBG, also die Myokardkontrastierung, vergleicht die Kontrastmittelaufnahme des Gewebes der betroffenen Koronararterie mit der des unbetroffenen, gesunden Myokards. Sie wird ebenfalls in 4 Stufen unterteilt (Tabelle 5) (116).

Tabelle 5: Myocardial-Blush-Grade

Grad 0	Keine Kontrastierung
Grad 1	Minimale Kontrastierung
Grad 2	Moderate Kontrastierung (weniger als bei gesunder Koronararterie)
Grad 3	Normale Kontrastierung

Sowohl ein verminderter MCBG als auch der TIMI-Fluss sind mit dem Auftreten von MO assoziiert. Verschiedene Studien messen beiden Parametern eine unterschiedliche Bedeutung bezüglich ihrer Vorhersagekraft bei (117). Die MO in der Angiographie wird definiert als TIMI-Fluss 0-2 oder TIMI-Fluss 3 mit einem MCBG von 0-1 (31). Da man bei 50% aller Patienten mit einem TIMI-Fluss Grad 3 einen MCBG von 0-1 findet, weisen Niccoli et al. dem MCBG eine höhere Vorhersagekraft zu (31).

3 Zielstellung der Arbeit

Die vorliegende zweiarmige, randomisierte Studie untersucht, ob eine zusätzliche Thrombektomie bei NSTEMI-Patienten mit nachweisbarem Thrombus im Infarktgefäß einer Standard-PCI/Stentimplantation ohne Thrombusaspiration hinsichtlich des primären Endpunkts MO überlegen ist. Hierzu wird die Hypothese angenommen, dass die Thrombusaspiration die distale Embolisierung verhindert und damit die Integrität der Mikrozirkulation schützt, was sich durch eine Verminderung der MO-Größe in der cMRT äußert, was wiederum mit einer besseren klinischen Prognose assoziiert ist (113). Ziel der vorliegenden Dissertation war die Auswertung der im Rahmen der klinischen Studie erhobenen MRT-Daten unter spezieller Berücksichtigung der späten MO, der Infarktgröße und des MS. Diese MRT-basierten Ergebnisse sollten anschließend mit den parallel erhobenen angiographischen Daten korreliert und verglichen werden. Im Gesamtbild sollte die Methode der Thrombusaspiration im klinischen Gesamtkontext evaluiert und bewertet werden.

4 Material und Methode

4.1 Studienaufbau

Die TATORT-NSTEMI-Studie (*Thrombus Aspiration in ThrOmbus containing culpRiT lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) ist eine multizentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, Open-Label-Studie, die an 8 Zentren der Maximalversorgung in Deutschland durchgeführt wurde:

- 1) Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie
- 2) Herzzentrum Universität Leipzig, Abteilung Kardiologie
- 3) Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Institut für Herzinfarktforschung
- 4) Universität des Saarlandes, Standort Homburg
- 5) Zentralklinik Bad Berka, Abteilung für Kardiologie
- 6) Universität Tübingen, Abteilung für Kardiologie und kardiovaskuläre Erkrankungen
- 7) Klinikum Frankfurt Oder, Abteilung für Innere Medizin II
- 8) Unfallkrankenhaus Berlin, Abteilung für Innere Medizin (113).

Das Studiendesign wurde durch die Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt (118).

In Abbildung 4 ist das Studiendesign der Studie ersichtlich.

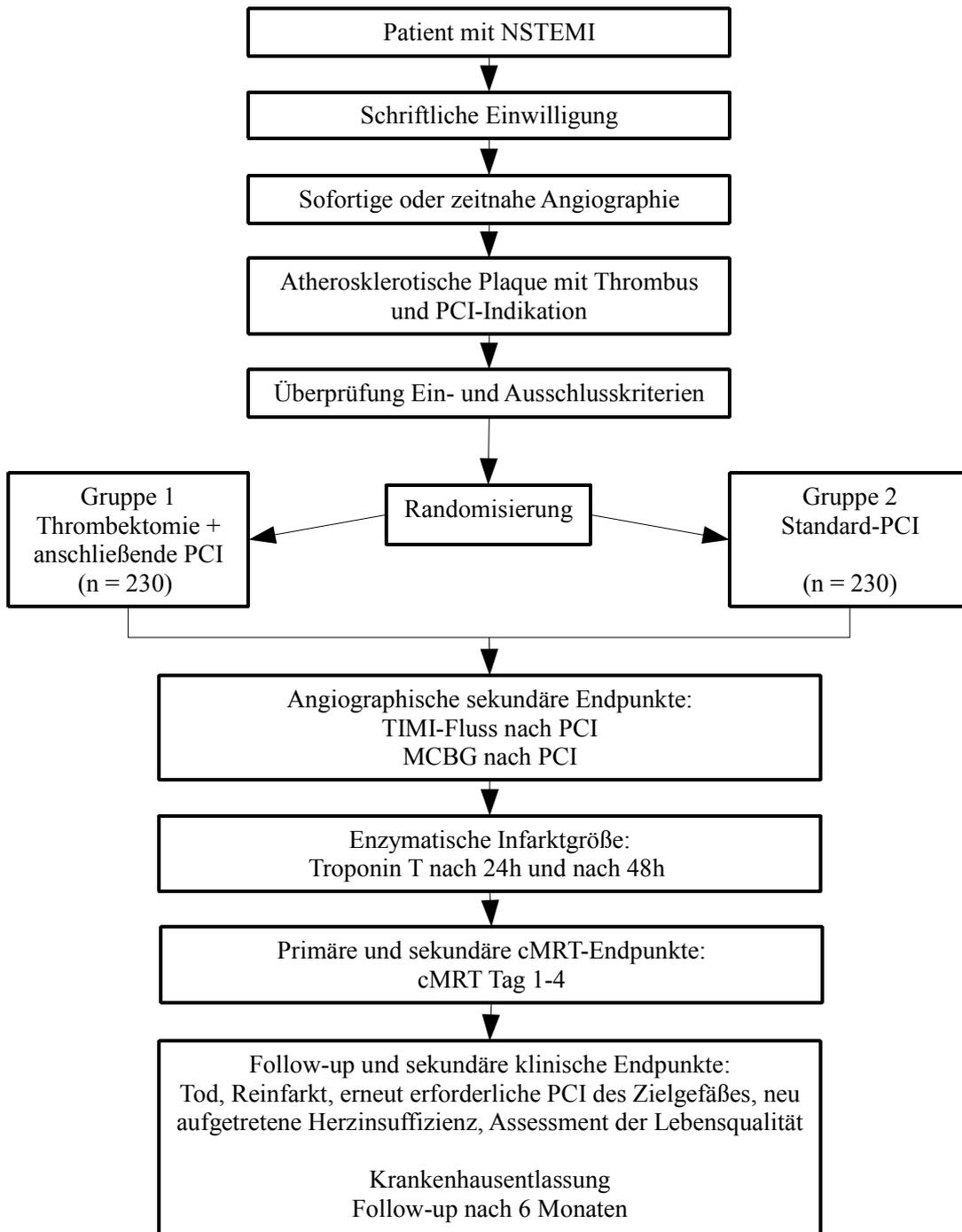


Abb. 4: Studiendesign TATORT-NSTEMI-Studie

(113)

Sowohl die Thrombusaspiration als auch die konventionelle PCI wurden durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen durchgeführt. Zur Thrombusaspiration nutzte man den Katheter Eliminate, Terumo Europ, Leuven, Belgium (113).

Es wurden 460 Patienten 1:1 (n = 230 pro Gruppe) mittels eines internetbasierten Randomisierungsprogramms dem jeweiligen Arm zufällig zugeordnet. Die Thrombusaspiration ist der einzige Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei ein Cross-over nicht stattfand. Alle Patienten erhielten eine duale Plättchenaggregationshemmung mittels 100 mg Aspirin pro Tag in Kombination mit 60 mg Prasugrel als Loading-Dose und weiterhin 10 mg pro Tag für 12 Monate. Ob ein „Bare-Metal-Stent“ oder ein „Drug-Eluting-Stent“ verwendet wurde und ob man zusätzlich einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor verabreichte, blieb dem behandelnden interventionellen Kardiologen überlassen, wobei generell eine Stentimplantation ab einem Gefäßdurchmesser von 2,5 mm empfohlen wurde (113).

4.2 Patientenkollektiv

Es wurden NSTEMI-Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- AP-Symptome innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung, Symptombdauer länger als 20 Minuten.
- Verifizierung eines NSTEMI durch einen Troponinwert über der 99. Perzentile
- Vorhandensein eines Thrombus im betroffenen Gefäß gemäß der TIMI-TG-Klassifikation 2-5
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung vor Randomisierung (113).

Ausschlusskriterien der Studie waren:

- das Fehlen eines Thrombus im Gefäß
- die Unmöglichkeit der Thrombusaspiration durch morphologische Besonderheiten der Koronararterien
- persistierende ST-Streckenhebungen
- ein kardiogener Schock
- Komorbiditäten mit prognostizierter Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten

- die Indikation zu einer Bypass-Operation
- die aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie
- ein Alter von < 18 und > 90 Jahren
- Schwangerschaft
- Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung wie zum Beispiel eine bekannte Allergie gegen Gadolinium oder ein implantierter Herzschrittmacher
- Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Thienopyridinen, Aspirin oder Heparin (113).

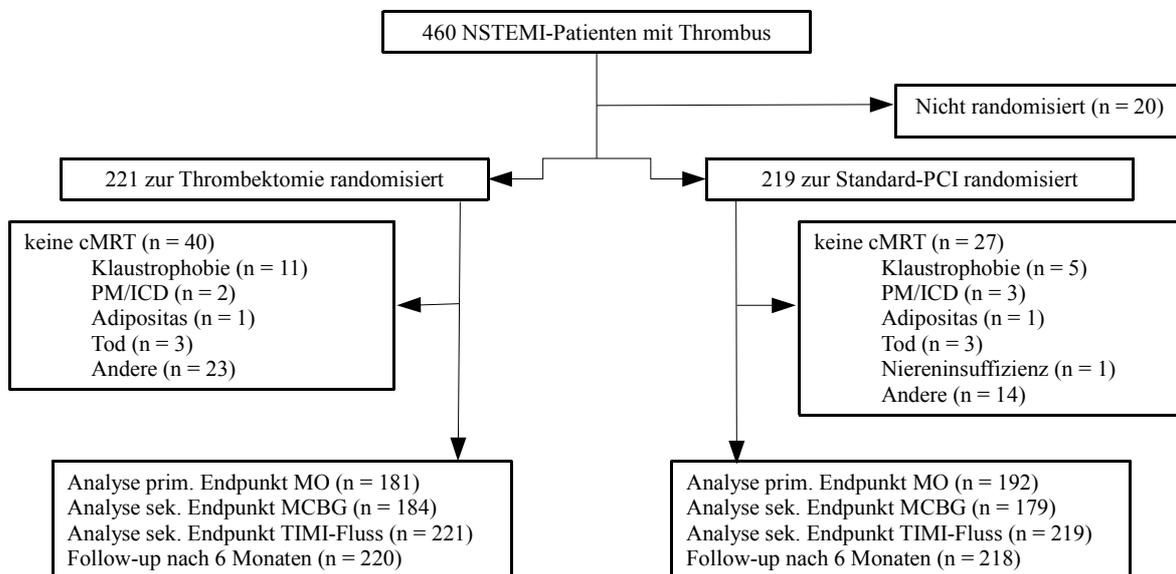


Abb. 5: Fallzahlen cMRT/Angiographie und Ausschlussgründe cMRT

(118)

Die Abbildung 5 zeigt die Verteilung der insgesamt 460 Patienten, welche die oben genannten Kriterien erfüllten, in die beiden Studienarme. 20 Datenslots wurden fehlrandomisiert, sodass 221 Patienten in den Thrombektomiearm und 219 Patienten in den Standard-PCI-Arm randomisiert wurden. Bei 98% der Patienten des Thrombektomiearmes konnte erfolgreich eine Thrombusaspiration durchgeführt werden. Letztendlich konnte bei 181 Patienten in der Thrombektomiegruppe und bei 192 Patienten in der Standard-PCI-Gruppe eine Auswertung des primären Endpunktes (MO) stattfinden. Gründe für eine abgebrochene beziehungsweise nicht durchgeführte cMRT gehen vollständig aus

Abbildung 5 hervor und sind zum Beispiel Klaustrophobie oder ein implantierter ICD. Im Follow-up konnte in beiden Gruppen je 1 Patient nicht nachverfolgt werden.

4.3 Endpunkte

4.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie ist die in der cMRT gemessene Größe der No-Reflow-Zone (MO). Zur Detektion der MO und Quantifizierung des Ausmaßes der No-Reflow-Zone wurde 1-4 Tage nach dem Infarkt eine cMRT durchgeführt und die späte MO in der LGE-Sequenz gemessen (90).

4.3.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden weitere MRT-Parameter erhoben, die ebenfalls eine Rolle für die Prognose des Patienten spielen: frühe MO, Infarktgröße, LVEF und MS sowie der MSI (119).

Weiterhin wurden angiographische Marker wie der TIMI-Fluss nach PCI und der MCBG erfasst. Darüber hinaus wurde Troponin T nach 24 Stunden und nach 48 Stunden zur Bestimmung der enzymatischen Infarktgröße gemessen (113).

Zur Beobachtung von Langzeiteffekten und der Prognose erfolgte ein Follow-up mittels Telefoninterview. In diesem wurden folgende Parameter erhoben: Reinfarkt, neu aufgetretene Herzinsuffizienz, erneute Revaskularisierungseingriffe und Tod jeder Ursache, wobei unterschieden wurde zwischen Tod kardialer Ursache und Tod nicht kardialer Ursache. Es wurde vom Tod kardialer Ursache ausgegangen, wenn keine offensichtliche nicht kardiale Todesursache vorlag. Als Reinfarkt wurden während der Indexhospitalisierung typische klinische Symptome, ST-Streckenhebungen im EKG, Erhöhung der CKMB über die pathologische Grenze bei Patienten mit normaler CKMB oder bei einer erneuten Erhöhung um 20% des Ausgangswertes bei bereits bestehenden pathologischen Werten definiert. Beim Follow-up wurde von einem Reinfarkt bei typischen klinischen Symptomen mit zusätzlicher Troponin T-Erhöhung ausgegangen, die zu einer Hospitalisierung führten (8). Eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz nach Randomisierung während der Indexhospitalisierung war definiert als kardiogener Schock, Lungenödem, Zeichen einer pulmonalen Stauung im Röntgenbild, Rasselgeräusche, die

mehr als ein Lungendrittel betrafen, pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) > 25 mmHg oder Dyspnoe mit einer Sauerstoffsättigung < 90% bei fehlender Lungenerkrankung. Beim Follow-up wurde jede Herzinsuffizienz, die zu einer Rehospitalisierung führte, als neu aufgetretene Herzinsuffizienz gewertet (113). Die Einschätzung der Lebensqualität wurde mit dem EuroQol-5D-Fragebogen ebenfalls im Follow-up erhoben (113).

Im Zuge der Sicherheitsbeurteilung erfasste man das Auftreten eines Apoplex und von Blutungen bis zur Entlassung, wobei Zeichen einer Blutung oder Ischämie in der kranialen Computertomographie oder der MRT in Kombination mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen als Apoplex bezeichnet wurden. Man unterteilte Blutungen in schwere oder lebensbedrohliche, moderate und milde Formen in Anlehnung an das Global-Utilization-of-Streptokinase-and-t-PA-for-Occluded-Coronary-Arteries-Protokoll (GUSTO) (120).

4.4 cMRT-Protokoll

Die cMRT-Untersuchung der Patienten wurde 1-4 Tage nach dem Infarkt mit einem 1,5-Tesla-Gerät der Firma Phillips oder einem 3-Tesla-Gerät der Firma Siemens durchgeführt. Die späte MO und die Infarktgröße bestimmte man mittels LGE-Sequenzen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Als Kontrastmittel wurde Gadobutrol (Gadovist, Schering, Germany) in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht verwendet. Um den besten Kontrast zwischen normalem und nekrotischem Myokard darstellen zu können, bestimmte man in einer T1-gewichteten Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz das individuelle Pre-Puls-Delay. Das MRT-Protokoll sah eine Repetitionszeit (TR) von 2,8 ms, eine Echozeit (TE) von 1,1 ms und einen Flip-Winkel von $\alpha = 15^\circ$ vor. Die Schichtdicke betrug 8 mm ohne Gap. Der gesamte linke Ventrikel wurde mitdiastolisch in Kurzachsenschnitten aufgenommen (113).

Die frühe MO bestimmte man gleicherweise 1-2 Minuten nach Kontrastmittelgabe (113). Das Ödem beziehungsweise die AAR wurden in einer T2-gewichteten STIR-Sequenz mit einer TR von 2 Herzschlägen, einer TE von 80 ms, einem Flip-Winkel von $\alpha = 90^\circ$ und einer Schichtdicke von 8 mm ohne Gap gemessen (113). Zur Bestimmung der LVEF und des Volumens der Ventrikel wurde eine SSFP-Sequenz mit Kurzachsenschnitten von der Basis bis zum Apex verwendet. Zur Akquisition verwendete man eine TR von 3,2 ms, eine

TE von 1,2 ms und einen Flip-Winkel von $\alpha = 60^\circ$ (113). In Abbildung 6 ist das genaue cMRT-Protokoll und wesentliche Scan-Parameter der einheitlich in allen teilnehmenden Zentren durchgeführten cMRT-Untersuchungen ersichtlich.

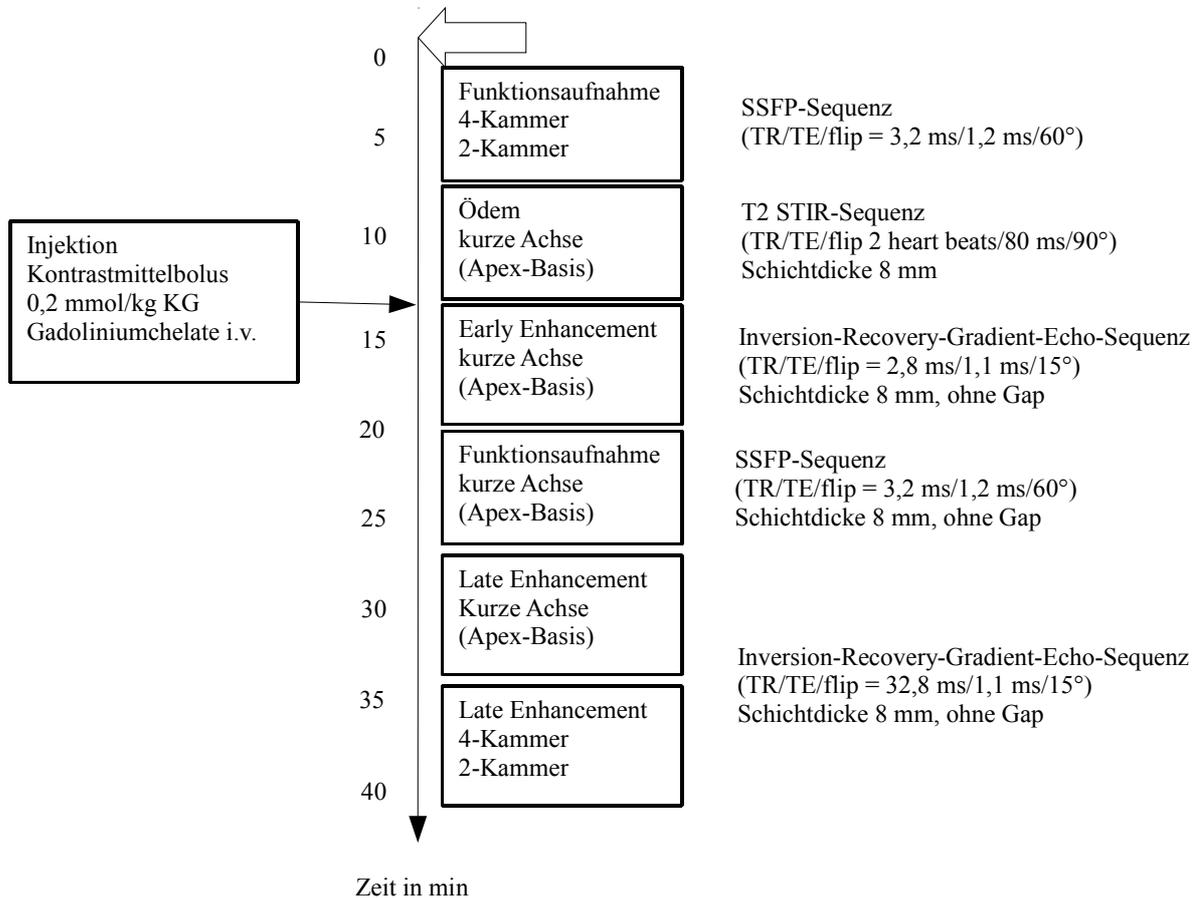


Abb. 6: cMRT-Scan-Protokoll

(113)

4.5 Auswertung der cMRT-Untersuchung

Die erhobenen MRT-Bilder wurden durch die Verfasserin der vorliegenden Arbeit unabhängig und verblindet mit der Software CMR⁴², Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada ausgewertet. Mittels dieser halbautomatischen computerassistierten Erkennung bestimmter Schwellenwerte der Signalintensität konnten Infarkt- und Ödemregion sowie die MO erfasst und deren Größe ermittelt werden (118).

Die LGE-Sequenzen für die Auswertung von Infarktgröße und MO sind T1-gewichtet, daraus resultiert eine Hyperintensität des Infarktes im Vergleich zu normalem Myokard. Die frühe und späte MO zeigte sich als hypointense Bereiche im hyperintensiven

Infarktareal. Die endo- und epikardialen Grenzen wurden unter Ausschluss der Papillarmuskeln manuell in Kurzschnittansichten des kompletten linken Ventrikels eingezeichnet. Zur Bestimmung des Infarktgebietes legte man den Referenzbereich der Signalintensität für gesundes Myokard fest (dunkelblau in Abbildung 7B). Eine Abweichung von dieser Referenzintensität um mindestens 5 Standardabweichungen in mindestens 10 zusammenhängenden Pixeln erkannte das Programm als Nekrose (violett in Abbildung 7B). Die MO wurde manuell eingezeichnet (hellblau in Abbildung 7B). Die Infarktgröße ist eine prozentuale Angabe in Bezug auf das Gesamtmyokard des linken Ventrikels, ebenso die frühe und die späte MO.

$$\text{Infarktgröße} = \frac{\text{Infarktvolumen}}{\text{Volumen Myokard linker Ventrikel}} \times 100$$

$$\text{Späte MO} = \frac{\text{Volumen späte MO}}{\text{Volumen Myokard linker Ventrikel}} \times 100$$

$$\text{Frühe MO} = \frac{\text{Volumen frühe MO}}{\text{Volumen Myokard linker Ventrikel}} \times 100$$



Abb. 7: Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz zur Bestimmung der MO bei einem Patienten mit thrombotischem Verschluss des Ramus circumflexus

- A: Infarkt mit MO im LGE ohne Markierung
- B: Konturen für die Infarkt- und MO-Größenbestimmung;
rot: Endokard, grün: Epikard, dunkelblau: gesundes Myokard, violett: Infarktgebiet, hellblau: MO
- C: Infarkt und MO farbig ohne Konturen;
orange hell: Infarktgebiet, orange dunkel: MO

(118)

Für die Bestimmung des Ödems beziehungsweise der AAR wurden T2-gewichtete Kurzachsenschnitte des kompletten linken Ventrikels verwendet (113). Auch in dieser Sequenz zeichnete man die endokardialen und epikardialen Konturen ein. Mithilfe einer automatischen Quantifizierungsmethode wurde die Ödemgröße bestimmt. Eine Intensitätszunahme um mindestens 2 Standardabweichungen gegenüber dem Referenzmyokard in mindestens 10 zusammenhängenden Pixeln erkannte das Programm als Ödem. Die AAR ergibt sich nun aus dem Quotienten von myokardialem Ödem und gesamter Myokardmasse.

$$\text{Area at Risk} = \frac{\text{Volumen Ödem}}{\text{Volumen Myokard linker Ventrikel}} \times 100$$

Aus der Differenz zwischen Ödem beziehungsweise AAR und der Infarktgröße kann das gerettete Myokard bestimmt werden (70).

$$\text{Myocardialer Salvage} = \text{Ödemgröße} - \text{Infarktgröße}$$

Aus dem MS lässt sich zur besseren Vergleichbarkeit des Behandlungserfolges bei unterschiedlichen Infarktgrößen ein Index (MSI) bilden, der sich aus dem Quotienten aus MS und AAR ergibt.

$$\text{Myocardialer Salvage Index} = \frac{\text{Area at risk} - \text{Infarktgröße}}{\text{Area at risk}} \times 100$$

Ein MSI von 100 gibt einen maximalen Therapieerfolg wieder, während ein Index von 0 keinen Behandlungserfolg anzeigt (96).

Die LVEF und das Volumen des linken Ventrikels wurden in einer SSFP-Funktionssequenz bestimmt. Hierzu zeichnete man funktionale Kurzachsenschnitte von der Basis bis zum Apex, aber auch Longitudinal- und Langachsenschnitte auf (113).

Der Erfassung eines kompletten Herzschlages in der cMRT folgte die Bestimmung der Zeitpunkte 1) der maximalen Dilatation (enddiastolisch) und 2) der maximalen Kontraktion (endsystolisch). Zu diesen Zeitpunkten zeichnete man in allen Kurzachsenschnitten von der Basis bis zum Apex die Grenzen des Myokards ein. Für jede Schicht ergibt sich eine enddiastolische und eine endsystolische Myokardfläche, die durch Summation und anschließende Multiplikation mit der Schichtdicke das enddiastolische und endsystolische Volumen des Ventrikels ergeben, woraus das Schlagvolumen und die LVEF berechnet werden konnten. Aus der Differenz von epikardialer und endokardialer Fläche berechnet sich zum enddiastolischen Zeitpunkt die Myokardmasse.

$$LV \text{ Ejektionsfraktion} = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{linksventrikuläres enddiastolisches Volumen}}$$

4.6 Evaluation angiographischer Endpunkte

Sowohl vor als auch nach der PCI wurde das verschlossene Gefäß durch einen erfahrenen Untersucher in mehreren Projektionen dargestellt. Die Thrombuslast ermittelte man mittels TIMI-TG-Skala. Den Blutfluss über die betroffene Koronararterie beurteilte der Untersucher ebenfalls durch die TIMI-Kriterien und mithilfe des MCBG.

4.7 Statistische Analyse

Zum Zeitpunkt der Planung der TATORT-Studie lagen nur wenige Daten in Bezug auf das Auftreten und das Ausmaß von MO bei NSTEMI-Patienten vor. Daher basierte die Kalkulation der Patientenzahl auf einer Studie mit nur kleiner Probandenzahl ($n = 25$) und auf internen Erfahrungen des Herzzentrums Leipzig bezüglich der MO bei STEMI- und NSTEMI-Patienten (121). Aus diesen Studien erschloss sich eine vermutete absolute Differenz der späten MO zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 1,0% LV und eine Standardabweichung von 3,3% LV (56, 90, 122-123). Bei einem $\alpha = 5\%$ und einer Power von 80% wurde die notwendige Gruppengröße auf 172 Patienten pro Gruppe kalkuliert, um die Nullhypothese (keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen) zu widerlegen (113).

Eine Anpassung der Probandenzahl wurde notwendig, als neue Publikationen eine niedrigere Prävalenz der MO beschrieben (124-125). Daher führte man eine vorläufige Auswertung der cMRT-Sequenzen von 60 Probanden durch. Diese ergab eine Prävalenz der MO von 40% und eine mediane Größe von 1,0% LV. Basierend auf diesen Ergebnissen und in Anbetracht der neuen Studienlage wurde eine absolute Differenz des primären Endpunkts von 0,5% LV zwischen beiden Behandlungsgruppen erwartet und eine durchschnittliche Größe von 1,0% LV. Dieser Unterschied zeigte eine Relevanz bezüglich der Probandenzahl. Legte man erneut ein $\alpha = 5\%$ bei einer Power von 80% zu Grunde, erhöhte sich die Probandenzahl auf 204 Patienten pro Behandlungsarm (113). Weiterhin musste davon ausgegangen werden, dass bei 5% der Probanden eine Thrombusaspiration nicht möglich sein würde und dass 10% der Probanden keine cMRT erhalten könnten oder die Sequenzen aufgrund mangelhafter Qualität nicht auswertbar wären, sodass die einzuschließende Probandenzahl letztendlich auf 230 Patienten pro Behandlungsarm festgelegt wurde (118). Die Kalkulation der notwendigen Probandenzahl führte man mit der Software Sigmastat (Version 3,5; Systat Software Inc., Chicago, IL, USA) durch (118).

Prädefinierte Subgruppen wurden basierend auf vorhandenen Daten zu Basischarakteristika und zu den bestehenden Nebendiagnosen (Diabetes mellitus, Geschlecht, TIMI-TG (2-4 vs. 5), angiographischen Kriterien (TIMI-Fluss vor PCI (0-1 vs. 2-3)) und medikamentösen Kriterien (zusätzliche Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren) gebildet (118).

Mit den Variablen Geschlecht, Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, vorangegangener Infarkt, Lokalisation des Infarktes, Anzahl der betroffenen Gefäße sowie TIMI-Fluss und TIMI-TG vor PCI wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktionsfaktoren für die MO zu finden (118).

Die Analyse der Daten erfolgte auf einer Intention-to-treat-Basis mit dem Softwarepaket SPSS (Version 20.0). Die numerischen Variablen der primären und sekundären Endpunkte wurden mit dem Wilcoxon-rank-sum-Test ausgewertet, kategoriale Variablen mittels Chi²- oder Fischer's-exact-Test. Für klinische Ereignisse wurde die Hazard Ratio (HR), das 95%-Konfidenzintervall und Kaplan-Meier-Kurven mit dem log-rank-Test angegeben und berechnet. Statistische Signifikanz nahm man bei einem zweiseitigen Signifikanzwert $p < 0,05$ an (118).

5 Ergebnisse

5.1 Allgemein

Aufgrund eines Fehlers des Randomisierungsprogramms wurden statt 460 Patienten letztendlich nur 440 Patienten in die Studie eingeschlossen, da das Programm 20 Datenslots als belegt ausgab, obwohl kein Patient randomisiert worden war. Dies fiel erst bei der abschließenden Datenanalyse auf. Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse entschloss man sich, keine weiteren 20 Patienten zu randomisieren und die Probandenaufnahme zu beenden. Daher wurden 221 Patienten in den Studienarm „PCI mit Thrombektomie“ und 219 Patienten in den Arm „Standard-PCI“ randomisiert (118).

Alle Patienten erhielten eine Behandlung gemäß dem zugeordneten Studienarm. Die Basischarakteristika der Patienten beider Behandlungsarme waren gleich mit der Ausnahme, dass es in der Standard-PCI-Gruppe eine höhere Rate vorangegangener PCI gab (Tabelle 6). Die Medikation und die Abläufe vor und während der Behandlung waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar.

Im Thrombektomiearm konnte bei 217 von 221 Patienten (98%) tatsächlich eine Thrombektomie durchgeführt werden, wobei in 73% der Fälle ein makroskopisch sichtbarer Thrombus aspiriert wurde. In dieser Gruppe erhielten 59% der Patienten eine primäre PCI ohne vorherige Dilatation der Engstelle. In der Standard-PCI-Gruppe waren es mit 44% signifikant weniger ($p < 0,01$) (Tabelle 6). Ein Cross-over in die Standard-PCI-Gruppe fand nicht statt.

Tabelle 6: Patientenbezogene und untersuchungsbezogene Basisdaten, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)

Variable	Thrombektomie n =221	Standard-PCI n = 219	Signifikanzwert (p)
Alter (in Jahren)	69 (58-75)	68 (58-74)	0.60
Männliches Geschlecht	158 (72)	163 (74)	0.54
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Rauchen	92 (42)	80 (37)	0.26
Arterielle Hypertension	180 (81)	166 (65)	0.12
Hypercholesterinämie	81 (37)	85 (39)	0.67

Diabetes mellitus	64 (29)	64 (29)	0.98
BMI (kg/m ²)	28 (25-31)	28 (25-31)	0.55
Vorangegangener Infarkt	16 (7)	26 (12)	0.10
Vorangegangene PCI	12 (6)	29 (13)	< 0.01
Vorangegangener koronar arterieller Bypass	7 (3)	10 (5)	0.45
Systolischer Blutdruck (mmHg)	144 (125-160)	140 (121-158)	0.32
Herzfrequenz (Schläge/min)	76 (68-86)	76 (67-85)	0.78
GRACE-Risk-Score	145 (116-168)	137 (115-162)	0.27
Zugang Arteria radialis	30 (14)	29 (13)	0.90
Killip-Klasse bei Aufnahme			0.88
1	196 (88)	194 (89)	
2	22 (10)	22 (10)	
3	3 (1)	3 (1)	
4	1 (1)	0	
Anzahl der betroffenen Gefäße			0.21
1	87 (39)	105 (48)	
2	84 (39)	64 (29)	
3	50 (22)	50 (23)	
Betroffene Arterie			0.56
Ramus interventricularis anterior (LAD)	78 (35)	73 (33)	
Ramus circumflexus	87 (39)	90 (41)	
Arteria coronaria dextra	50 (23)	51 (23)	
Arteria coronaria sinistra	1 (1)	0	
Bypass	5 (2)	5 (2)	
Erfolgreiche Thrombusaspiration	217 (98)	0	< 0.001
Aspiration makroskopisch sichtbaren Thrombusmaterials	162 (73)	-	
Primäre Stentimplantation	131 (59)	96 (44)	< 0.01
Drug-Eluting-Stent	154 (75)	153 (70)	0.56
Bare-Metal-Stent	65 (29)	66 (30)	0.89

Begleitmedikation			
Bivalirudin	5 (2)	5 (2)	0.99
Unfraktioniertes Heparin	199 (90)	198 (90)	0.98
Niedermolekulares Heparin	17 (8)	16 (7)	0.87
β-Blocker	207 (94)	207 (95)	0.66
ACE-Hemmer/AT-1-Antagonist	185 (84)	187 (86)	0.61
Aspirin	219 (99)	217 (99)	0.62
Clopidogrel	57 (26)	57 (26)	0.95
Prasugrel	92 (41)	83 (38)	0.61
Ticagrelor	72 (33)	79 (33)	0.66
Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor	13 (6)	14 (6)	0.83
Statine	212 (96)	211 (97)	0.77
Aldosteron-Antagonist	45 (20)	32 (15)	0.11

5.2 Ergebnisse der cMRT

Zwischen Randomisierung und cMRT-Bildgebung verging durchschnittlich 1 Tag (Thrombektomiegruppe: Median 1 Tag, Interquartilsabstand (IQA) 1-3 Tage; Standard-PCI Gruppe: Median 1 Tag, IQA 1-2 Tage) ($p = 0,49$). MRT-Bilder konnten von 181 der 221 Patienten (82%) in der Thrombektomiegruppe akquiriert werden. Gründe dafür, dass bei 40 Patienten dieser Gruppe keine MRT-Bildgebung stattfand, waren Klaustrophobie ($n = 11$), implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator ($n = 2$), Adipositas ($n = 1$), Tod ($n = 3$) und andere nicht näher definierte Gründe ($n = 23$) (Abbildung 5).

In der Standard-PCI-Gruppe konnten von 192 der 219 Patienten (88%) cMRT-Bilder generiert werden. Klaustrophobie ($n = 5$), implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator ($n = 3$), Adipositas ($n=1$), Niereninsuffizienz ($n = 1$) und andere nicht näher definierte Gründe ($n = 14$) waren in dieser Gruppe Ursachen für die fehlende Bildaufnahme bei insgesamt 27 Patienten (Abbildung 5).

Die Infarktgröße war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,42$). Auch bei der AAR konnte kein signifikanter Größenunterschied in beiden Behandlungsarmen nachgewiesen

werden ($p = 0,11$). Sowohl der MS als auch der MSI waren in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied ($p_{MS} = 0,78$, $p_{MSI} = 0,45$). Weder in der Häufigkeit des Auftretens ($p = 0,79$) noch in der Größe ($p = 0,17$) unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich des primären Endpunktes der Studie, der MO. Weiterhin gab es bei der LVEF keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 7).

Tabelle 7: cMRT-Ergebnisse, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)

	Thrombektomie (n = 181)	Standard-PCI (n = 192)	Signifikanzwert (p)
Area at Risk (Ödem) (% LV)	21.0 (16.6–25.8)	20.3 (14.9-25.0)	0.11
Infarktgröße (% LV)	8.6 (4.0-14.7)	7.4 (4.1-13.1)	0.42
Myokardialer Salvage (% LV)	11.2 (7.0-16.9)	11.9 (7.4-17.2)	0.78
Myokardialer Salvage-Index	63.3 (35.4-87.2)	65.6 (46.9-82.6)	0.45
MO vorhanden	58 (32.0)	58 (30.2)	0.79
MO (%LV)	1.9 (0.8-4.1)	1.4 (0.7-2.6)	0.17
Ejektionsfraktion (%)	50 (44-56)	52 (44-59)	0.10
LV enddiastolisches Volumen (ml)	140 (112-165)	136 (115-168)	0.80
LV endsystolisches Volumen (ml)	66 (52-90)	65 (51-86)	0.42

Aus den Daten lässt sich folgern, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten und das Ausmaß der späten MO (primärer Endpunkt) oder jeden anderen sekundären Endpunkt der cMRT gab, auch wenn die Patienten nach prädefinierten Subgruppen geordnet wurden (Abbildung 8).

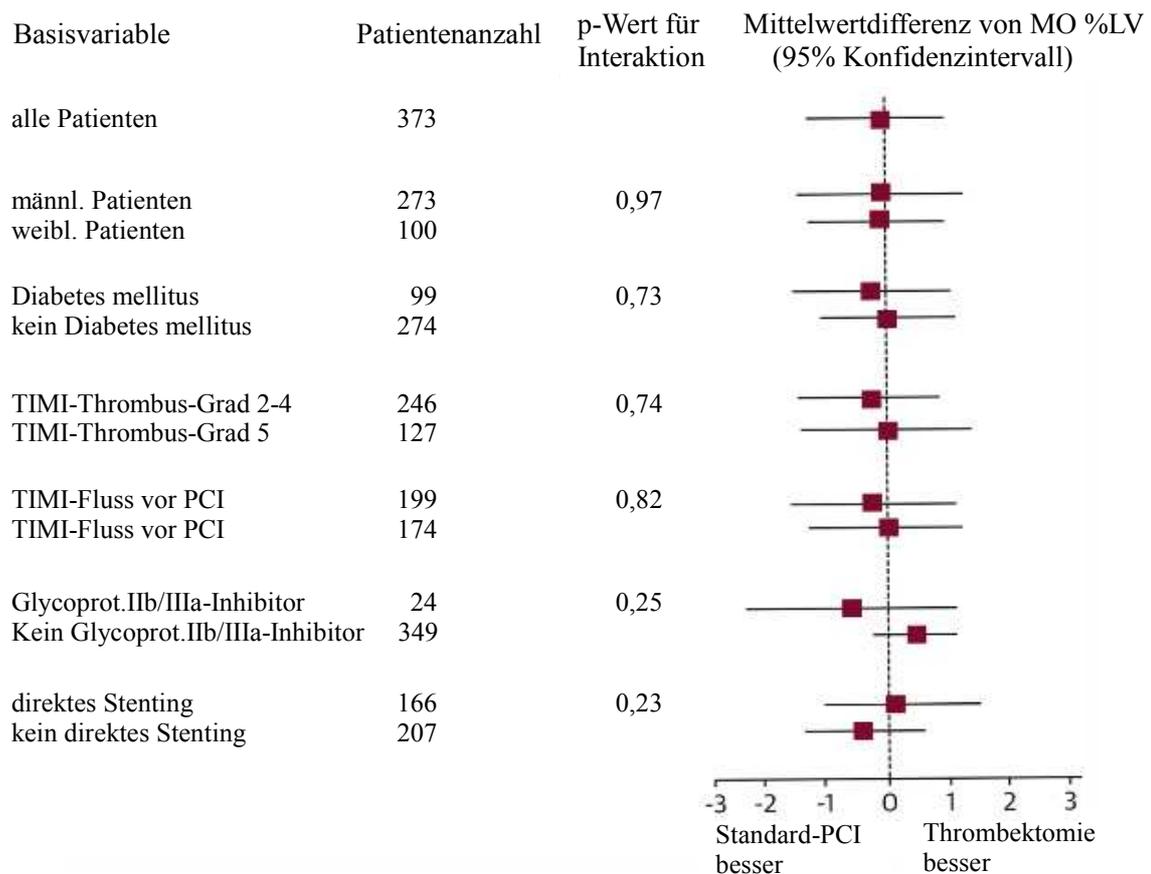


Abb. 8: primärer Endpunkt MO; Unterteilung in Subgruppen

(118)

5.3 Angiographische Ergebnisse

Der TIMI-Fluss konnte bei allen Patienten vor und nach PCI bestimmt werden, wohingegen eine Evaluation des MCBG aus technischen oder qualitativen Gründen nur bei 83% aller Patienten möglich war. Die Abbildung 9 zeigt, dass sich die Thrombusgrade in ihrer Verteilung in beiden Behandlungsarmen nur wenig unterschieden. Auch die TIMI-Flüsse vor PCI zeigen in beiden Behandlungsgruppen eine ähnliche Verteilung (Abbildung 10), sodass eine ausgeglichene Ausgangssituation vorhanden war.

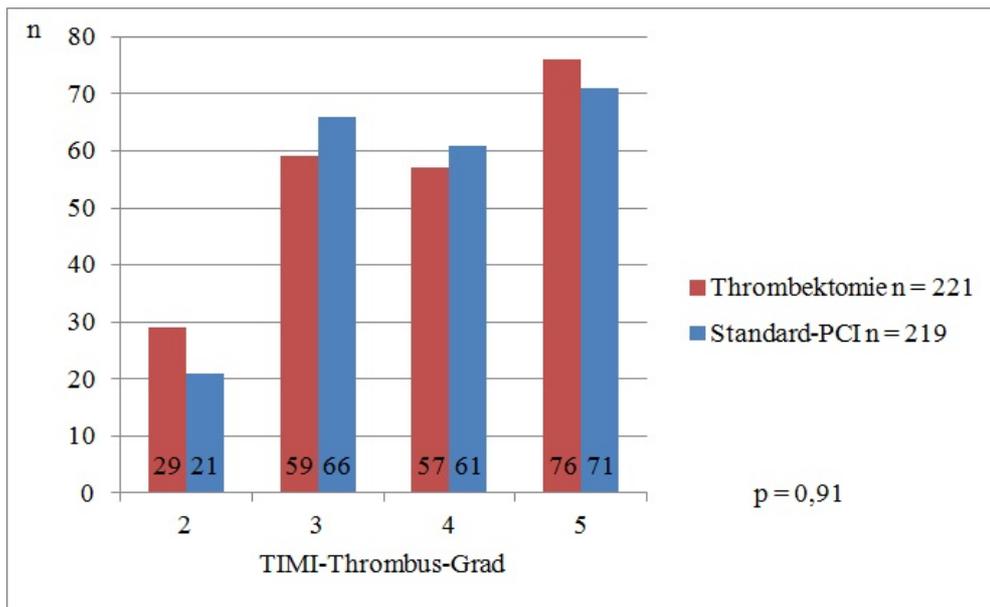


Abb. 9: TIMI-Thrombus-Grad

In der Thrombektomiegruppe zeigten 86 Patienten (39%) vor PCI einen TIMI-Fluss von 0, in der Standard-PCI-Gruppe 81 Patienten (37%). Nach PCI verblieben in beiden Gruppen nur noch wenige Patienten mit einem schlechten Flussergebnis (2% in der Thrombektomiegruppe, 4% in der Standard-PCI-Gruppe). Die Abbildungen 10 und 11 zeigen, dass bei dem überwiegenden Teil der Patienten unabhängig von der Thrombusaspiration nach der PCI ein gutes Ergebnis in Bezug auf den TIMI-Fluss (TIMI-Fluss 3) erzielt werden konnte (Thrombektomiegruppe n = 197 (89%), Standard-PCI-Gruppe n = 193 (88%)). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich auch hier nicht (siehe auch Tabelle 8).

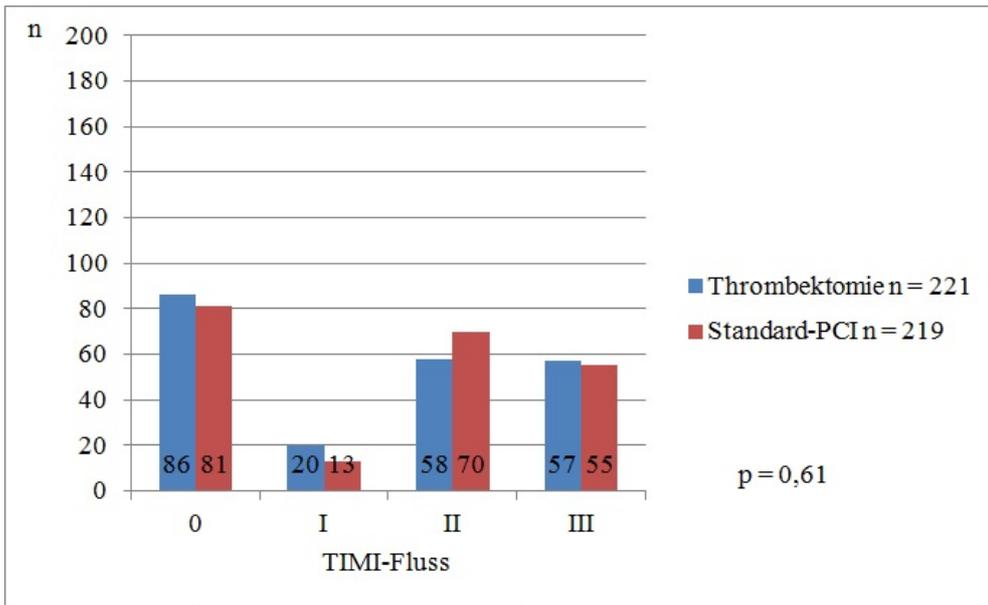


Abb. 10: TIMI-Fluss vor PCI

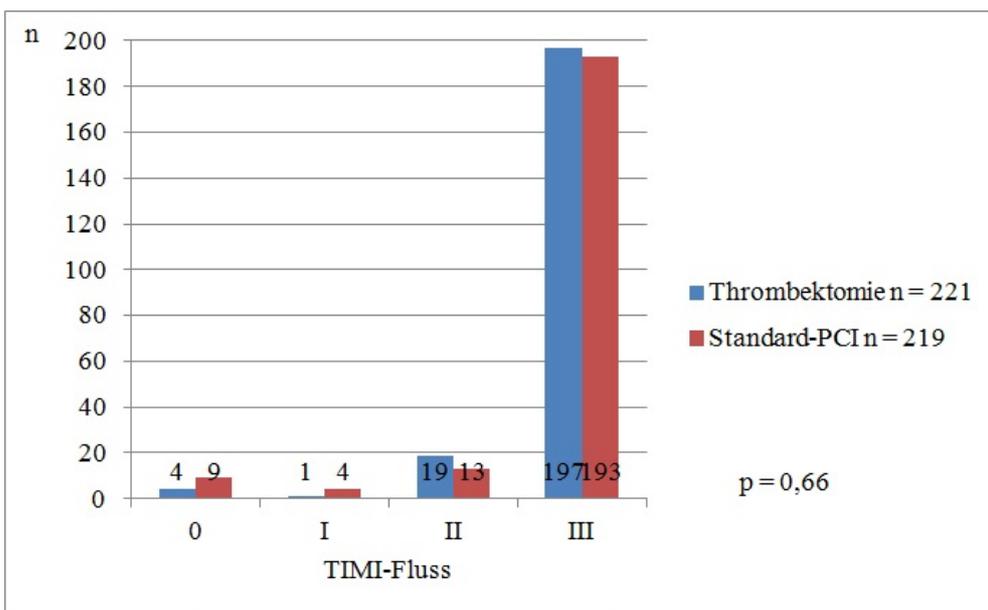


Abb. 11: TIMI-Fluss nach PCI

Vor PCI war der MCBG relativ homogen verteilt. Grad 0 belief sich auf 80 Patienten (44%) in der Thrombektomiegruppe, während es in der Standard-PCI-Gruppe 72 Patienten (40%) waren. Nach PCI hatte der überwiegende Teil der Patienten einen MCBG von 3 (Thrombektomiegruppe n = 120 (66%), Standard-PCI-Gruppe n = 113 (63%)). Ein MCBG von 0 blieb lediglich bei 4 Patienten (je 2%) in jedem Studienarm bestehen. Konkordant zu den TIMI-Fluss-Ergebnissen zeigt sich auch hier ein gutes Ergebnis des MCBG unabhängig von der Thrombusaspiration (Abbildung 12, Abbildung 13, Tabelle 8).

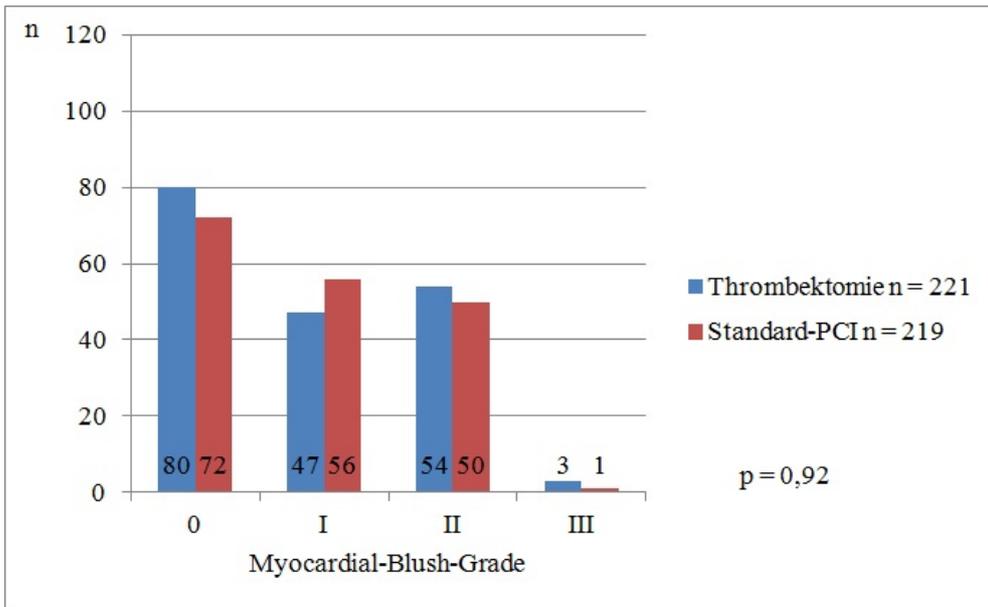


Abb. 12: Myocardial-Blush-Grade vor PCI

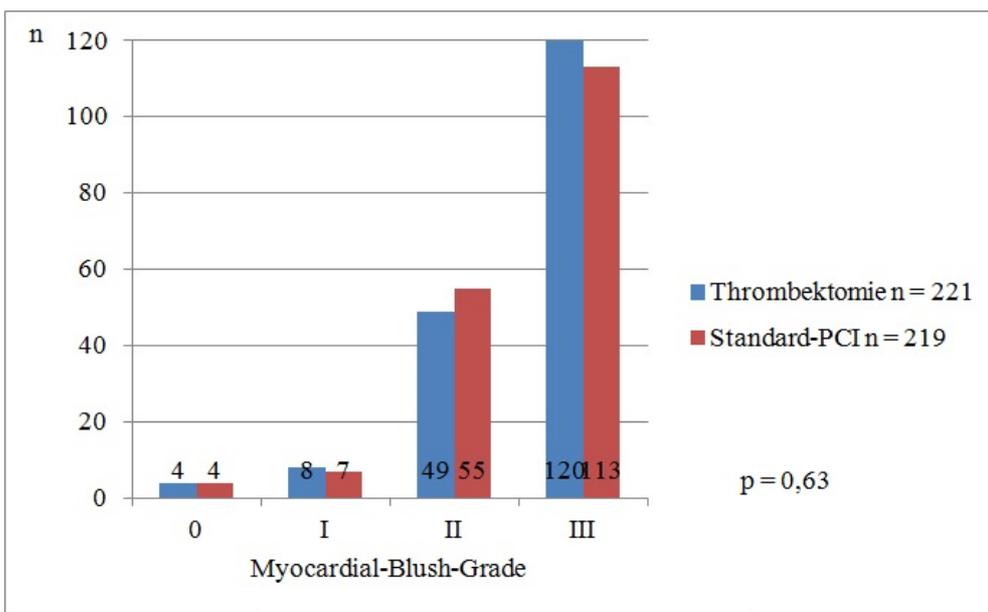


Abb. 13: Myocardial-Blush-Grade nach PCI

Aus angiographischer Sicht ergaben sich daher sowohl vor als auch nach der PCI keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sodass kein Vorteil der Thrombektomie hinsichtlich TIMI-Fluss und MCBG gezeigt werden konnte.

Tabelle 8: Angiographische Ergebnisse, Medianwerte, (Interquartilsabstand) oder (%)

	Thrombektomie (n = 221)	Standard- PCI (n = 219)	Signifikanzwert (p)
TIMI-Thrombus-Grad vor PCI (%)			0.91
2	29/221 (13)	21/219 (10)	
3	59/221 (27)	66/219 (30)	
4	57/221 (26)	61/219 (28)	
5	76/221 (34)	71/219 (32)	
TIMI- Fluss vor PCI (%)			0.61
0	86/221 (39)	81/219 (37)	
1	20/221 (9)	13/219 (6)	
2	58/221 (26)	70/219 (32)	
3	57/221 (26)	55/219 (25)	
TIMI- Fluss nach PCI (%)			0.66
0	4/221 (2)	9/219 (4)	
1	1/221 (1)	4/219 (2)	
2	19/221 (9)	13/219 (6)	
3	197/221 (89)	193/219 (88)	
Myokardkontrastierung vor PCI (%)			0.92
0	80/184 (44)	72/179 (40)	
1	47/184 (26)	56/179 (31)	
2	54/184 (29)	50/179 (28)	
3	3/184 (2)	1/179 (1)	
Myokardkontrastierung nach PCI (%)			0.63
0	4/181 (2)	4/179 (2)	
1	8/181 (4)	7/179 (4)	
2	49/181 (27)	55/179 (31)	
3	120/181 (66)	113/179 (63)	

5.4 Prädiktoren für die mikrovaskuläre Obstruktion

In einer multivariaten Regressionsanalyse wurde getestet, welche Variablen unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von MO sind. Signifikante univariate Variablen wurden in eine multivariate, logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. In dieser zeigte sich, dass der TIMI-Fluss vor PCI von 0-1, Diabetes mellitus und die Lokalisation der Läsion im Ramus interventricularis anterior und im RCX der linken Koronararterie unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer MO waren.

5.5 Enzymatische Infarktgröße

Die enzymatische Infarktgröße wurde mittels des hochsensitiven Troponin T bestimmt. In der Thrombektomiegruppe fand man nach 24 Stunden 960 ng/l im Blut vor (IQA 295-2077 ng/l) und nach 48 Stunden 1038 ng/l (IQA 362-2010 ng/l). In der Standard-PCI-Gruppe waren es nach 24 Stunden 739 ng/l (IQA 360-1549 ng/l) und nach 48 Stunden 885 ng/l (IQA: 337-1562 ng/l) ($p = 0,20$) (Abbildung 14, Abbildung 15).

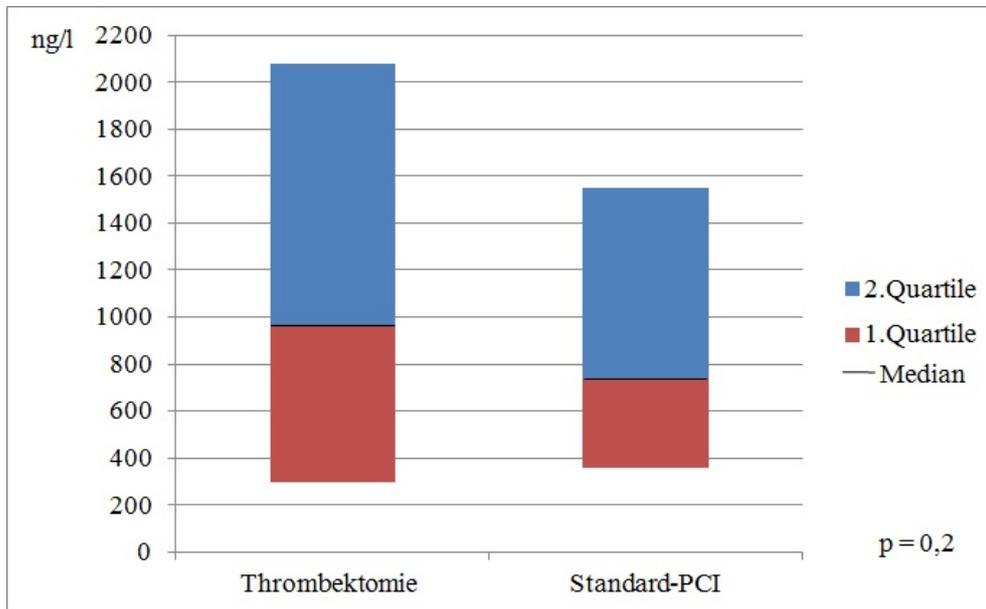


Abb. 14: Enzymatische Infarktgröße nach 24 Stunden

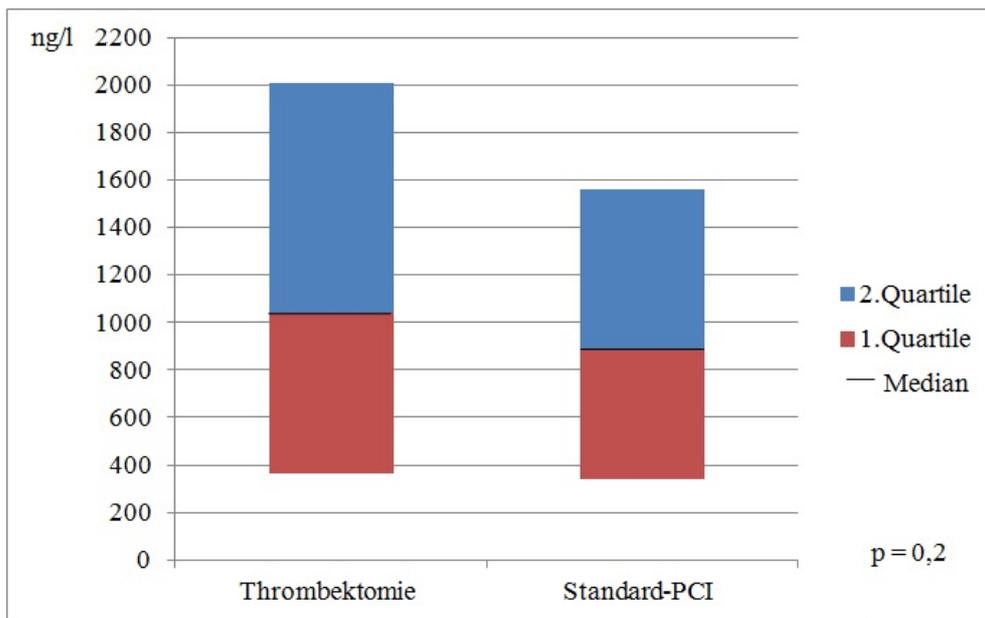
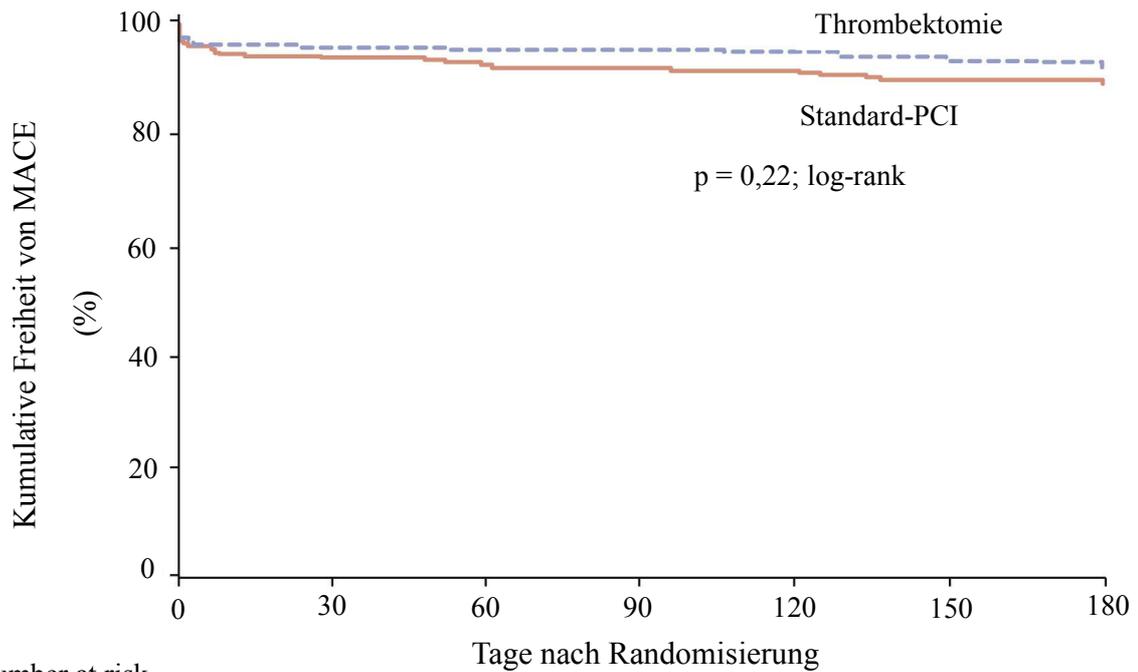


Abb. 15: Enzymatische Infarktgröße nach 48 Stunden

Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Höhe des Troponin T.

5.5 Follow-up nach 6 Monaten

Beim 6-Monats-Follow-up wurden in der Thrombektomiegruppe 4 nicht tödliche Reinfarkte (1,9%) und 6 Patienten (2,8%) mit erneuten Revaskularisierungseingriffen beobachtet. In der Standard-PCI-Gruppe waren es im Vergleich 5 nicht tödliche Reinfarkte (2,4%) ($p = 0,72$) und 4 erneute Revaskularisierungseingriffe (1,9%) ($p = 0,54$). Eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz wurde bei 4 Patienten (1,8%), die eine Thrombektomie erhielten, und bei 9 Patienten (4,2%) der Standard-PCI-Gruppe ($p = 0,16$) verzeichnet. Weiterhin wurden in der Thrombektomiegruppe 6 Todesfälle (2,8%) registriert, wohingegen es 10 Todesfälle (4,6%) in der Standard-PCI-Gruppe gab ($p = 0,30$). Daraus lässt sich die Rate für MACE ableiten, die sich aus oben genannten Parametern Reinfarkt, erneuter Revaskularisierungseingriff, neu aufgetretene Herzinsuffizienz und Tod zusammensetzt. Für den Studienarm der Thrombektomie betrug die Rate 7,3% und für den Studienarm der Standard-PCI-Gruppe 10,6% (HR: 0,68; 95%-Konfidenzintervall: 0,36-1,28; $p = 0,22$). Daraus lässt sich folgern, dass die Thrombektomie keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Auftretens von MACE nach 6 Monaten hat (Abbildung 16).



Number at risk	0	30	60	90	120	150	180
Thrombektomie	221	210	209	209	208	203	195
Standard-PCI	219	204	201	200	199	192	186

Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve

(118)

Im Zuge der Sicherheitsevaluation fiel kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen auf. Ein Apoplex oder eine lebensbedrohliche Blutung wurden in keiner der beiden Gruppen verzeichnet. Moderate Blutungen traten in beiden Gruppen bei 4 Patienten auf (2%) ($p = 0,99$). Wie bereits in anderen Studien gezeigt, fiel auch in der TATORT-Studie keine erhöhte Rate von Komplikationen in der Thrombektomiegruppe auf (4, 62).

6 Diskussion

Aus dieser randomisierten, multizentrischen Studie, welche die Standard-PCI/Stentimplantation gegen die Standard-PCI/Stentimplantation mit zusätzlicher Thrombusaspiration vergleicht, ergeben sich 3 wesentliche Erkenntnisse:

- Die zusätzliche Thrombusaspiration hat verglichen mit der alleinigen Standard-PCI/Stentimplantation keinen Vorteil bezüglich der im MRT gemessenen, späten MO (primärer Endpunkt).
- Durch die zusätzliche Thrombusaspiration gab es keinen positiven Effekt auf die sekundären Endpunkte (cMRT: frühe MO, Infarktgröße, LVEF, MS, MSI; angiographisch: TIMI-Fluss, MCBG je vor und nach PCI; enzymatisch: Troponin T nach 24 Stunden und 48 Stunden).
- Die zusätzliche Thrombusaspiration hat keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Auftretens von MACE nach 6 Monaten.

6.1 Methode und Endpunkte

Bei nicht signifikanten Ergebnissen stellt sich immer die Frage nach der Aussagekraft und Power einer Studie. Da bei allen primären (MRT) und sekundären Endpunkten (Troponin, klinischer Endpunkt MACE, sekundäre MRT-Endpunkte wie Infarktgröße und Ödem) inklusive aller Subgruppen konsistent keinerlei positiver Effekt gesehen wurde, stellen die Ergebnisse den Nutzen einer routinemäßigen Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten in Frage. Bei 75% der Patienten in der Thrombektomiegruppe konnte ein makroskopisch sichtbarer Thrombus aspiriert werden. Dies hatte eine signifikant höhere Rate an primären Stentimplantationen ohne vorherige Dilatation nach Thrombektomie zur Folge.

In dieser Studie wurde ein Follow-up nach 6 Monaten durchgeführt, um zu eruieren, ob die Thrombektomie eine positive Langzeitwirkung auf das Outcome von Patienten hat. Obwohl die Rate von schweren kardialen Komplikationen in der Thrombektomiegruppe numerisch etwas geringer war, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Da zum Zeitpunkt der Kalkulation der Probandenzahl der TATORT-Studie nur wenige Evaluationen bezüglich der Prävalenz der MO bei Patienten mit NSTEMI publiziert waren, musste man sich bei der Berechnung auf kleine Studien und auf die Erfahrungen innerhalb

des Herzzentrums Leipzig verlassen, was letztendlich zu einer Überschätzung der Prävalenz der MO führte und in einer zu kleinen Patientenpopulation resultierte. Diese Fehleinschätzung macht den Bedarf an signifikanten Daten hinsichtlich MO und Reperfusionsschaden beim NSTEMI deutlich.

Die cMRT ist eine dreidimensionale, hochauflösende, nicht invasive Bildgebung, die eine einfache Möglichkeit bietet, das linksventrikuläre Volumen, die LVEF, die Infarktgröße und Transmuralität eines Infarktes, den MS, die AAR und die MO darzustellen. Sie trägt damit, über das Maß von bekannten Risikoskalen hinaus, zur Prognoseabschätzung bei. Sie zeichnet sich weiterhin durch eine fehlende Strahlenbelastung und einen exzellenten Weichteilkontrast aus. Im Vergleich zur SPECT können kleinere und subendokardiale Infarkte sicher detektiert werden. Die cMRT-Auswertung hat außerdem eine gute Reproduzierbarkeit und eine geringe Inter- und Intraobservervariabilität für die Infarktgröße und den MS und ist daher als Endpunkt in klinischen Reperfusionstudien wie der vorliegenden sehr gut geeignet (1).

Wichtig bei der Anwendung von MRT-morphologischen Endpunkten in klinischen Studien ist, die Einhaltung eines gleichen zeitlichen Abstands zwischen Infarkt ereignis und Bildakquise in den zu vergleichenden Gruppen. Innerhalb der ersten Tage ist das Infarktvolumen aufgrund der Ödembildung am größten und bleibt während der ersten Woche relativ konstant. Dennoch ist es bereits einer gewissen Dynamik unterworfen. Da das Infarktareal durch Narbengewebe ersetzt wird, vermindert sich das Infarktvolumen stetig. Nach 6-8 Wochen ist dieser Vorgang abgeschlossen, sodass ein stabiles Infarktvolumen erreicht ist. Deshalb legte man für die Aufnahme der MRT-Bilder einen Zeitraum zwischen 1 und 4 Tagen fest, der in beiden Gruppen gleichermaßen eingehalten wurde. Durch den gleichen zeitlichen Abstand zwischen Infarkt und MRT in den beiden Gruppen ist ein Bias durch den Zeitpunkt der MRT weitgehend ausgeschlossen. Weiterhin wurden die MRT-Untersuchungen durch ein erfahrenes MRT-Kompetenzzentrum mittels eines semiautomatischen Programms ausgewertet (71).

Die Infarktgröße ist ein starker Prädiktor für das Patientenoutcome und besser geeignet als die LV-Funktion oder das linksventrikuläre Volumen. Auswertungsbezogene Einschränkungen existieren insofern, dass standardisierte Scan-Protokolle nicht vorhanden sind zum Beispiel hinsichtlich der Kontrastmitteldosis oder der Impulsfolge (126). Empfehlungen diesbezüglich wurden 2008 veröffentlicht (127). In Bezug auf die Zuverlässigkeit der Vergleichbarkeit der Infarktgröße gemessen in den MRT

unterschiedlicher Hersteller gibt es aktuell keine Daten. Beide Punkte können Auswirkungen auf die gemessene absolute Infarktgröße in unterschiedlichen Studien haben. Die Infarktgröße kann ebenfalls durch das Zugrundelegen unterschiedlicher Standardabweichungen zur Erkennung von infarziertem Myokard beeinflusst werden. Ex-vivo-Studien legten zur Erkennung des Infarktareals eine Standardabweichung von 2-3 zum gesunden Myokard nahe (128-129). Die räumliche Auflösung in vivo ist durch die Bewegung des Myokards aber deutlich niedriger, sodass in der Praxis eine Standardabweichung von 5 genutzt wird, obwohl es keinen Konsens gibt, welcher Schwellenwert zu bevorzugen ist. Bei niedrigeren Schwellenwerten kann es durch Einbeziehung der Randregionen zu einer Überschätzung der Infarktgröße kommen (126).

Durch die zusätzliche Bestimmung der AAR zur Infarktgröße kann der MS quantifiziert werden. Die Bestimmung des MS zeigt verglichen mit der alleinigen Ermittlung der Infarktgröße den Vorteil der Beurteilbarkeit der Effektivität einer neuen Behandlungsmethode. Einflussfaktoren auf die Größenbestimmung der AAR kann die unzureichende Suppression des Signals von langsam fließendem Blut nahe von dyskinetischen Arealen besonders im Apexbereich sein, die fälschlicherweise als ödematöses Myokard miterfasst werden. Da die Größe des Versorgungsgebietes der betroffenen Koronararterie Einfluss auf die Infarktgröße hat, kann eine Variabilität der absolut gemessenen Infarktgröße entstehen. Hier besteht ein Vorteil in der zusätzlichen Bestimmung des MS auch unabhängig von der zu untersuchenden Methodik, da so Infarktgröße mit AAR ins Verhältnis gesetzt wird und ein Bias durch die Infarktlokalisierung ausgeschlossen werden kann. Dies ist insbesondere von Vorteil bei nicht randomisierten oder kleinen randomisierten Studien und bei einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Infarktlokalisierungen (126). In der vorliegenden Studie gab es in der Kontrollgruppe numerisch einen geringfügig höheren Anteil an Infarkten im Stromgebiet der RCX. Dies könnte in kleineren Infarkten resultiert haben als bei anderen Koronararterien, da beim NSTEMI Thromben bevorzugt im inferolateralen und posterolateralen Stromgebiet zu finden sind und die RCX-Läsionen damit gegebenenfalls ohne nachweisbaren Thrombus waren (130, 118). Rechtsventrikuläre Infarkte und deren Auswirkungen auf die zugehörige Pumpfunktion und auf das Outcome wurden in der vorliegenden Studie nicht miterfasst.

Die MO kann durch Kontrastmittelgabe als hypodenses Areal im hyperdensen Infarktgebiet in der cMRT direkt visualisiert und quantifiziert werden, da in die Region mit

schwer betroffener mikrovaskulärer Zirkulationsstörung kein Kontrastmittel vordringen kann. Die Größe der MO nimmt von früher zu später MO hin ab und zeigt damit das langsame Vordringen des Kontrastmittels in das betroffene Areal an oder den kollateralen Fluss in weniger betroffene Areale. Folglich stellt die frühe MO Bereiche mit verzögerter, aber nicht völlig aufgehobener Mikrozirkulation dar. Diese Bereiche spielen für die klinische Prognoseabschätzung eine untergeordnete Rolle und sind der späten, persistierenden MO in der Prognoseabschätzung unterlegen (126). Demnach ist die späte MO in der vorliegenden Studie primärer Endpunkt. Das Auftreten und das Ausmaß der späten MO ist, verglichen mit der Infarktgröße, dem TIMI-Fluss nach PCI und der LVEF der stärkste Prädiktor für MACE und Mortalität und demzufolge aktuell der beste Surrogatparameter zur Abschätzung der Langzeitprognose von Infarktpatienten (131). Eine Erklärungsmöglichkeit ist die starke Assoziation der MO zum LV-Remodeling, die auch die Bedeutung der Infarktgröße übertrifft. Die durch die MO stark veränderten lokalen Gewebeeigenschaften scheinen hier ausschlaggebend zu sein (85). Dass therapeutische Strategien zur Verminderung der MO auch tatsächliche Auswirkungen auf das klinische Outcome haben, konnte bisher in klinischen Studien noch nicht nachgewiesen werden (132). Nichtsdestotrotz haben die Bestimmung der MO und die Prognoseabschätzung klinisch insofern Bedeutung, als das bei Risikopatienten eine intensivierete medikamentöse oder Devicetherapie durchgeführt werden könnte. Klinische Daten oder Empfehlungen diesbezüglich existieren bisher nicht.

6.2 Rolle der Thrombusaspiration beim Myokardinfarkt

6.2.1 Pathophysiologie

Sowohl beim STEMI als auch beim NSTEMI geht der pathophysiologische Mechanismus des Verschlusses einer Koronararterie auf eine Plaqueruptur mit folgender Thrombose im Gefäß zurück. Dabei bestehen Thromben bei STEMI-Patienten aus fibrinreichem Material und führen eher zu Totalverschlüssen des Gefäßes. Bei NSTEMI-Patienten ist das Material des Thrombus thrombozytenreich und instabil, der Verschluss ist daher eher partiell oder intermittierend total, aber auch Totalverschlüsse können auftreten (1, 133, 130). Hieraus wird deutlich, dass die Mehrzahl der NSTEMI-Patienten eine relevante Thrombuslast aufweist (133, 130). Aus den instabilen Thromben könnte ein erhöhtes Risiko resultieren, während einer PCI Thrombusmaterial abzulösen und in die Peripherie zu schwemmen. Bei

einem signifikanten Teil der NSTEMI-Patienten kommt es durch eine distale Embolisation zu einem mikrovaskulären No-Reflow. Diese Überlegung wird durch die Rate an PCI-induzierten Myokardinfarkten untermauert (134). Diese Folgerung legt einen möglichen positiven Effekt der zusätzlichen Thrombusaspiration gerade bei NSTEMI-Patienten nahe, da so die mikrovaskuläre Integrität erhalten werden kann und eine bessere Reperfusion resultiert. Durch die Aspiration wird prothrombotisches Material aus dem Gefäß entfernt und dient nicht mehr als prothrombotische und proinflammatorische Oberfläche. So könnte die Invasion von neutrophilen Granulozyten eingedämmt und eine Ödembildung begrenzt werden, was sich positiv auf die mikrovaskuläre Perfusion auswirken könnte.

6.2.2 Klinische Relevanz der Studienergebnisse

In einer Studie von 2008 wurde die Sicherheit und Durchführbarkeit der Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten überprüft (4). Hierzu wurden 83 Probanden eingeschlossen, von denen 84% eine Thrombektomie erhielten. Die Thrombusaspiration war assoziiert mit einem signifikant verbesserten TIMI-Fluss nach PCI und einem reduzierten TIMI-TG. Eine Stentimplantation ohne vorherige Dilatation war bei 56% der Patienten möglich, eine etwas niedrigere Rate als in der vorliegenden Studie (59%). Allerdings gab es keine Kontrollgruppe, weshalb eine mögliche Überlegenheit der Methode nicht eruierbar war (4).

Bei STEMI-Patienten ist die Datenlage hingegen deutlich breiter aufgestellt. Die initialen kleinen, monozentrischen Studien und folgenden Meta-Analysen, die sich häufig auf Surrogatparameter stützten, wiesen zunächst vielversprechende Ergebnisse auf (62, 135). In der TAPAS-Studie (*Thrombusaspiration during primary percutaneous coronary Intervention in acute myocardial Infarction*) konnte eine Überlegenheit der Thrombusaspiration bei STEMI-Patienten nachgewiesen werden, indem man, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, die Thrombektomie mit dem Standard-PCI-Verfahren verglich (62). Die Studie zeigte eine Verbesserung des MCBG (primärer Endpunkt MCBG von 0-1 postinterventionell) sowie einen verbesserten TIMI-Fluss postinterventionell und einen besseren Rückgang der ST-Streckenhebung durch die Thrombusaspiration (sekundäre Endpunkte: TIMI-Fluss 3 postinterventionell, Rückgang ST-Streckenhebung). Es ließ sich darüber hinaus eine Reduktion der 1-Jahresmortalität nachweisen, mit der

Einschränkung, dass diese Single-Center-Studie ursprünglich nicht für das klinische Outcome gewertet war (63).

Auch in der INFUSE-AMI-Studie (*Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients with large anterior myocardial Infarction*) war die mediane Infarktgröße in der Gruppe mit der Kombination aus einer intrakoronaren Gabe von Abciximab mit Thrombusaspiration am kleinsten (136). Einschränkend ist zu erwähnen, dass nur Patienten mit einem proximalen oder mittleren LAD-Verschluss eingeschlossen wurden.

Die folgenden multizentrischen Studien, die dann auch für die Evaluation klinischer Endpunkte (MACE, Mortalität) gewertet waren, konnten allerdings konsistent keinen Vorteil der Thrombusaspiration gegenüber der Standard-PCI nachweisen (3, 67). So stellte eine große Multicenterstudie (*Thrombusaspiration during ST-Elevation myocardial Infarction*) im Jahr 2013 die Rolle der standardisierten Anwendung einer Thrombektomie beim STEMI in Frage. Bei einem großen Patientenkollektiv von 7244 Patienten zeigte die Thrombektomie keinen Vorteil in Bezug auf die Mortalität innerhalb von 30 Tagen (Thrombektomiegruppe 2,8% vs. Standard-PCI-Gruppe 3,0% Mortalität). Einschränkend lässt sich hier anführen, dass der Zeitraum des Follow-ups im Vergleich zur TAPAS-Studie deutlich kürzer gefasst und ein Effekt daher eventuell noch nicht nachweisbar war. Es ließ sich ein Trend zu einer reduzierten Rate an Stentthrombosen (Thrombektomiegruppe 0,2% vs. Standard-PCI-Gruppe 0,5%, $p = 0,06$) und Reinfarkten (Thrombektomiegruppe 0,5% vs. Standard-PCI-Gruppe 0,9%, $p = 0,06$) nach Thrombektomie feststellen (3).

Die bisher größte multizentrische Studie zu diesem Thema zeigte ebenfalls keinen Vorteil der Thrombektomie in Bezug auf Reinfarkt, Mortalität, kardiogenen Schock und Herzinsuffizienz NYHA IV, wobei als Beobachtungszeitraum hier 180 Tage gewählt wurden. Hinzu kommt weiterhin einschränkend eine signifikante Assoziation der Thrombektomie mit einer erhöhten Apoplexrate (67). In der vorliegenden Studie trat diese Erscheinung nicht auf. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Therapieform und dieser Komplikation erscheint zwar unwahrscheinlich, könnte aber potentiell durch Embolisationen des Thrombus aus dem Katheter nach zerebral verursacht werden. Daher sollte, auch aufgrund der Schwere einer solchen Komplikation, die Durchführung einer Thrombektomie stets unter Risiko-Nutzenabwägung stattfinden.

Dass Patienten mit bestimmten Basischarakteristika in der TATORT-Studie einen Vorteil durch die Thrombusaspiration haben, wurde durch die Analyse der Subgruppen widerlegt. Desch et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass auch STEMI-Patienten mit einer langen Ischämiezeit (≥ 12 Stunden, ≤ 48 Stunden nach Symptombeginn) keinen Vorteil bezüglich der MRT-morphologischen MO, Infarktgröße, LVEF und des MS durch die Thrombusaspiration hatten (137).

Einige Autoren werfen die Frage auf, ob die Art der Aspiration entscheidend für den Erfolg der Therapie ist. Während in einer Metaanalyse eine mechanische Aspiration die Mortalität erhöhte, führe eine manuelle kathetergestützte Aspiration zu einer Verminderung der Mortalität (2). In den großen neueren Studien wandte man jedoch einheitlich ein manuelles Thrombektomiesystem an.

Auf der Grundlage dieser Daten wird durch die offiziellen ESC-Leitlinien und durch das American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ein routinemäßiger Einsatz der Thrombektomie bei STEMI-Patienten nicht mehr empfohlen. Ein gezielter Einsatz sollte nur noch bei Patienten mit persistierendem No-Reflow erfolgen, wobei auch diesbezüglich die Datenlage sehr gering ist (138).

Vor diesem Hintergrund und dem verwandten Pathomechanismus von STEMI und NSTEMI stellt sich die Frage nach einem möglichen Vorteil der Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten und darauf aufbauend nach Behandlungsrichtlinien. Die aktuellen Leitlinien empfehlen keine systematische Thrombektomie für NSTEMI-Patienten aufgrund fehlender signifikanter Daten, da bisher nur wenige prospektive Studien diesbezüglich publiziert worden sind (1, 139). Die vorliegende Studie ist die erste randomisierte, multizentrische Studie, welche die Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten untersucht hat. Die Auswirkungen auf die Langzeitprognose wurden bis dato ebenfalls noch nicht untersucht. Eine Handlungsempfehlung anhand der vorliegenden Datenlage beim NSTEMI zu treffen, ist schwierig. Die vorliegenden Daten können den Einsatz einer routinemäßigen Thrombusaspiration beim NSTEMI nicht unterstützen, da kein positiver Effekt auf die MO oder das klinische Outcome nach 6 Monaten dargestellt werden konnte. Die nicht signifikanten Ergebnisse der sekundären Endpunkte unterstützen dies zusätzlich. Bezieht man sich auf die Datenlage zum STEMI, könnte man eine analoge Anwendung der Thrombusaspiration empfehlen, die sich auf den Einsatz ausschließlich bei einem persistierenden angiographischen No-Reflow (TIMI-Fluss ≤ 2 nach PCI/Stentimplantation) beschränkt.

Eine mögliche Erklärung für den fehlenden signifikanten Vorteil der Thrombusaspiration ist, dass der Effekt nicht ausreicht, um eine positive Veränderung bezüglich der MO und anderen Parametern zu verursachen. Gegebenenfalls hebt sich der Effekt auf, da zwar thrombotisches Material aspiriert wird, aber im Gegenzug durch den Kathetereinsatz auch vermehrt Thrombusanteile in die Peripherie geschwemmt werden.

Darüber hinaus wird durch die Thrombusaspiration die periphere Embolisation als eine Komponente, die zur Entstehung eines No-Reflow-Areals beiträgt, behandelt. Die weiteren Bestandteile des pathophysiologischen Mechanismus, wie zum Beispiel die Radikalbildung und die dadurch bedingte Schädigung des Myokards, die Invasion von Neutrophilen und deren Mikroaggregatbildung oder die Hämorrhagie nach Reperfusion können durch eine Thrombusaspiration gegebenenfalls nicht besser beschränkt werden, als durch eine Standard-PCI mit Stentimplantation.

Es werden größere, für klinische Endpunkte gepowerte Studien benötigt, um die Auswirkungen der Thrombektomie auf das klinische Outcome noch besser abschätzen zu können.

6.3 Ausblick

In einigen Fallberichten wurde die Thrombusaspiration ohne nachfolgende Stentimplantation bei STEMI- und NSTEMI-Patienten vorgestellt. Dieser experimentelle Ansatz beschränkte sich bisher auf Einzelfallentscheidungen bei zumeist jungen Patienten mit sehr gutem Flussergebnis nach Aspiration und ohne Anhalt für bleibende Stenose (140-141). Profitieren könnten Patienten mit primär embolischer Ursache, akuter endothelialen Dysfunktion (zum Beispiel bei Drogeneinnahme) oder als Überbrückung bis eine Plättchenaggregationshemmung möglich ist (frische intrakranielle Blutung). Große randomisierte Studien gibt es diesbezüglich nicht.

Auch wenn klinische Studien bisher keinen signifikanten Vorteil für Mortalität oder Infarktgröße durch die Thrombusaspiration mit nachfolgender Standard-PCI zeigen konnten, erscheint die Rationale hinter dieser Technik plausibel. Gegebenenfalls ist die Thrombusaspiration in Kombination mit weiteren neuen Therapieoptionen von Vorteil, um zum Beispiel den Reperfusionsschaden gering zu halten. Aufgrund der Instabilität der thrombozytenreichen Thromben bei NSTEMI-Patienten wäre eine Kombination aus intrakoronarer Verabreichung eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors mit einer

Thrombusaspiration ein interessanter Ansatz zur Verhinderung einer peripheren Mikroembolisation und damit zur Minimierung der Infarktgröße. Diese Therapiestrategiekombination zeigte in der INFUSE-AMI-Studie einen Trend zu kleineren Infarkten (136). Pyraxas et al. wiesen nach, dass STEMI-Patienten, die eine intrakoronare Gabe von Abciximab mit zusätzlicher Thrombusaspiration erhielten, eine signifikant reduzierte Rate an MACE nach einem Jahr hatten, verglichen mit alleiniger Standard-PCI oder der Kombination aus Standard-PCI mit jeweils Thrombusaspiration und koronarer Abciximabgabe (142). Bei NSTEMI-Patienten gibt es diesbezüglich bisher keine Untersuchungen. Aus der unterschiedlichen Thrombuszusammensetzung könnten sich hier weiterführende Vorteile für das Outcome ergeben.

Eine andere Möglichkeit bestünde in der Kombination mit der ischämischen Konditionierung. Bereits 1986 gab es Untersuchungen zur präischämischen Konditionierung im Tierexperiment durch Murry et al. Hier konnten mehrere kurze Ischämiephasen signifikant die Infarktgröße bei einer darauffolgenden begrenzten Ischämie reduzieren (143). Die Durchführbarkeit dieser Methode ist in der Klinik jedoch begrenzt. Versuche mittels ischämischer Postkonditionierung die Infarktgröße zu reduzieren und das Outcome zu verbessern, zeigten bisher auch in größeren multizentrischen Studien kontroverse Ergebnisse (144-146). Es stellt sich die Frage, ob eine Kombination aus Thrombusaspiration und ischämischer Postkonditionierung zum einen die Reperfusion verbessert und zum anderen den Reperfusionsschaden reduzieren kann. In einer Studie von Yetgin et al. soll die Thrombusaspiration mit folgender ischämischer Postkonditionierung und Stentimplantation der Thrombusaspiration mit nachfolgender Stentimplantation bei STEMI-Patienten gegenüber gestellt werden. Methodisch soll eine cMRT-Untersuchung nach 3-5 Tagen sowie nach 3 Monaten erfolgen (147). Eine Studie mit kleiner Probandenanzahl zeigte kürzlich keinen Vorteil der Kombination aus Thrombusaspiration und ischämischer Konditionierung bezüglich der Infarktgröße, der LVEF und der Mortalität, wobei methodisch hier die serologische Infarktgröße sowie die Echokardiographie genutzt wurde (148).

6.4 Limitationen

Methodisch limitierend an dieser Studie war die nicht mögliche verblindete Auswertung der angiographischen Daten. Es war notwendig, dass der Untersucher die Zugehörigkeit zum jeweiligen Studienarm kannte. Ein Bias bezüglich der angiographischen Daten ist daher nicht gänzlich auszuschließen. Eine postinterventionelle, verblindete Re-Auswertung dieser Bilder fand nicht statt. Um größeren Einfluss des Untersuchers auf alle weiteren Daten zu vermeiden, wurden sowohl die cMRT-Untersuchungen als auch deren Auswertung verblindet durchgeführt.

Aufgrund fehlender Daten bezüglich des Auftretens und des Ausmaßes der MO bei NSTEMI-Patienten wurde die Probandenzahl basierend auf Erfahrungen innerhalb des Herzzentrums Leipzig festgesetzt. Eine Anpassung dieser Probandenzahl musste durchgeführt werden, als neu publizierte Studien eine niedrigere Prävalenz der MO dokumentierten. Diese Anpassung stützte man auch auf eine vorläufige Auswertung der cMRT der ersten 60 eingeschlossenen Patienten der Studie.

Weiterhin muss einschränkend erwähnt werden, dass aufgrund eines technischen Fehlers des Randomisierungsprogramms letztlich statt 460 Patienten nur 440 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. 20 Datenslots waren nicht mit randomisierten Patienten belegt, aber als solche ausgewiesen. Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse und aufgrund des späten Entdeckungszeitpunktes des Fehlers verzichtete man auf das Einschließen der fehlenden Patienten unter der Annahme, dass dies keinen gravierenden Einfluss auf die Ergebnisse habe. Dennoch könnte man argumentieren, dass die Studie mit zu geringer Power durchgeführt wurde.

Darüber hinaus konnte bei 40 Patienten in der Thrombektomiegruppe aus verschiedenen Gründen keine cMRT durchgeführt werden. In der Standard-PCI-Gruppe betraf dies lediglich 27 Patienten. Die cMRT-Bilder wurden mit MRT-Geräten unterschiedlicher Magnetfeldstärke aufgenommen. Geräte mit höherer Magnetfeldstärke können eine höhere Auflösung bieten, da das Signal-zu-Rausch-Verhältnis positiv beeinflusst wird. Daraus könnte ein Qualitätsunterschied zwischen den Bildern und damit eine Abweichung in der Genauigkeit der Auswertung entstanden sein.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende multizentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, zweiarmige Open-Label-Studie untersucht, ob eine zusätzliche Thrombektomie bei NSTEMI-Patienten mit nachweisbarem Thrombus im Infarktgefäß einer Standard-PCI/Stentimplantation ohne Thrombusaspiration hinsichtlich des primären Endpunkts der mikrovaskulären Obstruktion überlegen ist. Hierzu wird die Hypothese angenommen, dass die Thrombusaspiration die distale Embolisierung verhindert und damit die Integrität der Mikrozirkulation schützt.

Die kardiale MRT ist eine sehr gut etablierte Bildgebungsmethode, deren Analyse eine geringe intra- und interindividuelle Variabilität aufweist. Kombiniert man T2-gewichtete Sequenzen mit der Methodik des Late-Gadolinium-Enhancement, kann der Erfolg der Revaskularisierungstherapie als sogenannter myokardialer Salvage gemessen werden. Die kardiale MRT-Untersuchung der Patienten wurde 1-4 Tage nach dem Infarkt mit einem 1,5- oder 3-Tesla-Gerät durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist die MRT-morphologisch gemessene Größe der mikrovaskulären Obstruktion als prognostisch etablierter Marker eines schweren Reperfusionsschadens. Als sekundäre Endpunkte wurden weitere etablierte prognostische MRT-Marker wie Infarktgröße, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, myokardialer Salvage, myokardialer Salvage-Index und angiographische Marker wie der TIMI-Fluss und die Myokardkontrastierung jeweils vor und nach PCI sowie der serologische Parameter Troponin T nach 24 Stunden und nach 48 Stunden zur Bestimmung der enzymatischen Infarktgröße verwendet. Im telefonischen Follow-up nach 6 Monaten wurden die klinischen Endpunkte Reinfarkt, neu aufgetretene Herzinsuffizienz, erneuter Revaskularisierungseingriff und Tod erhoben, um potenzielle Unterschiede in der Prognose zwischen den Gruppen evaluieren zu können.

Als Hauptergebnis der vorliegenden Studie lässt sich festhalten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten und das Ausmaß der späten mikrovaskulären Obstruktion oder jeden anderen magnetresonanztomographischen, angiographischen und serologischen sekundären Endpunkt gab. Im Follow-up zeigte sich kein signifikanter Vorteil der Thrombusaspiration hinsichtlich des Auftretens von schweren kardialen Ereignissen nach 6 Monaten.

Die Datenlage zur Thrombusaspiration ist beim STEMI bisher breiter aufgestellt. In der TAPAS-Studie wurde initial ein Vorteil der Thrombusaspiration für die 30-Tages-

Mortalität und den Reperfusionindex beschrieben, die folgenden größeren Studien TASTE und TOTAL stellten diesen Effekt jedoch in Frage, sodass es beim STEMI die Empfehlung zur Thrombusaspiration lediglich bei persistierendem No-Reflow gibt.

Für NSTEMI-Patienten gab es zum Erhebungszeitpunkt der TATORT-Studie bisher keine belastbare Handlungsempfehlung. Aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie im Hinblick auf den primären und die sekundären Endpunkte ist ein routinemäßiger Einsatz der additiven Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten nicht zu empfehlen. Unter Risiko-Nutzenabwägung können NSTEMI-Patienten mit persistierendem No-Reflow analog zu STEMI-Patienten von einer Thrombusaspiration profitieren. Es werden größere, für klinische Endpunkte gepowerte Studien benötigt, um die Auswirkungen der Thrombektomie bei NSTEMI-Patienten auf das klinische Outcome besser abschätzen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Hamm, C.W., J.-P. Bassand, S. Agewall, J. Bax, E. Boersma, H. Bueno, P. Caso, D. Dudek, S. Gielen, K. Huber, M. Ohman, M.C. Petrie, F. Sonntag, M.S. Uva, R.F. Storey, W. Wijns, D. Zahger, ESC Committee for Practice Guidelines, J.J. Bax, A. Auricchio, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, D. Poldermans, B.A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P.A. Sirnes, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, Document Reviewers, S. Windecker, S. Achenbach, L. Badimon, M. Bertrand, H.E. Botker, J.-P. Collet, F. Crea, N. Danchin, E. Falk, J. Goudevenos, D. Gulba, R. Hambrecht, J. Herrmann, A. Kastrati, K. Kjeldsen, S.D. Kristensen, P. Lancellotti, J. Mehilli, B. Merkely, G. Montalescot, F.-J. Neumann, L. Neyses, J. Perk, M. Roffi, F. Romeo, M. Ruda, E. Swahn, M. Valgimigli, C.J. Vrints, P. Widimsky. 2011. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 32: 2999–3054
2. Bavry, A.A., D.J. Kumbhani, D.L. Bhatt. 2008. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 29: 2989–3001
3. Fröbert, O., B. Lagerqvist, G.K. Olivecrona, E. Omerovic, T. Gudnason, M. Maeng, M. Aasa, O. Angerås, F. Calais, M. Danielewicz, D. Erlinge, L. Hellsten, U. Jensen, A.C. Johansson, A. Kåregren, J. Nilsson, L. Robertson, L. Sandhall, I. Sjögren, O. Östlund, J. Harnek, S.K. James. 2013. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 369: 1587–1597
4. Vlaar, P.J., G.F. Diercks, T. Svilaas, M. Vogelzang, B.J. de Smet, A.F. van den Heuvel, R.L. Anthonio, G.A. Jessurun, E.-S. Tan, A.J. Suurmeijer, F. Zijlstra. 2008. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 72: 937–942
5. Scirica, B.M. 2010. Acute Coronary Syndrome, Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 1403–1415
6. Friedrich, M.G. 2008. Tissue Characterization of Acute Myocardial Infarction and Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 1: 652–662
7. Steg, P.G., S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C.B. Lundqvist, M.A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A.H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M.J. Lenzen, K.W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van't Hof, P. Widimsky, D. Zahger, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), J.J. Bax, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B.A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P.A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki,

- A. Vahanian, S. Windecker, Document Reviewers, D. Hasdai, F. Astin, K. Astrom-Olsson, A. Budaj, P. Clemmensen, J.-P. Collet, K.A. Fox, A. Fuat, O. Gustiene, C.W. Hamm, P. Kala, P. Lancellotti, A.P. Maggioni, B. Merkely, F.-J. Neumann, M.F. Piepoli, F. Van de Werf, F. Verheugt, L. Wallentin. 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 33: 2569–2619
8. Thygesen, K., J.S. Alpert, A.S. Jaffe, M.L. Simoons, B.R. Chaitman, H.D. White. 2012. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob. Heart.* 7: 275–295
 9. Siegenthaler, W., H.E Blum. 2006. *Klinische Pathophysiologie.* 9th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 623-627
 10. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Tag des Zugriffs 10.10.2017)
 11. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ôunpoo, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, L. Lisheng. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 364: 937–952
 12. Thygesen, K., J.S. Alpert, H.D. White. 2007. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50: 2173–2195
 13. Grosmaître, P., O. Le Vavasseur, E. Yachouh, Y. Courtial, X. Jacob, S. Meyran, P. Lantelme. 2013. Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 106: 586–592
 14. Avezum, A., M. Makdisse, F. Spencer, J.M. Gore, K.A.A. Fox, G. Montalescot, K.A. Eagle, K. White, R.H. Mehta, E. Knobel, J.-Philippe Collet. 2005. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Am. Heart J.* 149: 67–73
 15. Boersma, E., K.S. Pieper, E.W. Steyerberg, R.G. Wilcox, W.-C. Chang, K.L. Lee, K.M. Akkerhuis, R.A. Harrington, J.W. Deckers, P.W. Armstrong, A.M. Lincoff, R.M. Califf, E.J. Topol, M.L. Simoons. 2000. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation results from an international trial of 9461 patients. *Circulation.* 101: 2557–2567
 16. Roffi, M., C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J.J. Bax, M.A. Borger, C. Brotons, D.P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey, S. Windecker. 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 37: 267–315
 17. Sorajja, P., B.J. Gersh, D.A. Cox, M.G. McLaughlin, P. Zimetbaum, C. Costantini, T. Stuckey, J.E. Tchong, R. Mehran, A.J. Lansky, C.L. Grines, G.W. Stone. 2010. Impact

- of Delay to Angioplasty in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 1416–1424
18. Mehta, S.R., C.B. Granger, W.E. Boden, P.G. Steg, J.-P. Bassand, D.P. Faxon, R. Afzal, S. Chrolavicius, S.S. Jolly, P. Widimsky, A. Avezum, H.-J. Rupprecht, J. Zhu, J. Col, M.K. Natarajan, C. Horsman, K.A.A. Fox, S. Yusuf. 2009. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 360: 2165–2175
 19. Kloner, R.A., C.E. Ganote, R.B. Jennings. 1974. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 54: 1496
 20. Rezkalla, S.H., R.A. Kloner. 2008. Coronary no-reflow phenomenon: From the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 72: 950–957
 21. van’t Hof, A.W., A. Liem, H. Suryapranata, J.C. Hoorntje, M.-J. de Boer, F. Zijlstra. 1998. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction myocardial blush grade. *Circulation.* 97: 2302–2306
 22. Gibson, C.M., C.P. Cannon, S.A. Murphy, S.J. Marble, H.V. Barron, E. Braunwald. 2002. Relationship of the TIMI Myocardial Perfusion Grades, Flow Grades, Frame Count, and Percutaneous Coronary Intervention to Long-Term Outcomes After Thrombolytic Administration in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 105: 1909–1913
 23. Wegscheider, K., T. Linderer, U. Tebbe, R. Schröder, R. Dissmann, T. Brüggemann, K.-L. Neuhaus. 1994. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 24: 384–91
 24. Kondo, M., A. Nakano, D. Saito, Y. Shimono. 1998. Assessment of “microvascular no-reflow phenomenon” using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32: 898–903
 25. Wu, K.C., E.A. Zerhouni, R.M. Judd, C.H. Lugo-Olivieri, L.A. Barouch, S.P. Schulman, R.S. Blumenthal, J.A. Lima. 1998. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 97: 765–772
 26. Durante, A., P.G. Camici. 2015. Novel insights into an “old” phenomenon: the no reflow. *Int. J. Cardiol.* 187: 273–280
 27. Mewton, N., E. Bonnefoy, D. Revel, M. Ovize, G. Kirkorian, P. Croisille. 2009. Presence and Extent of Cardiac Magnetic Resonance Microvascular Obstruction in Reperfused Non-ST-Elevated Myocardial Infarction and Correlation with Infarct Size and Myocardial Enzyme Release. *Cardiology.* 113: 50–58
 28. Bogaert, J., M. Kalantzi, F.E. Rademakers, S. Dymarkowski, S. Janssens. 2007. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-

- segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 17: 2572–2580
29. Husser, O., V. Bodi, J. Sanchis, J. Nunez, M.P. Lopez-Lereu, J.V. Monmeneu, C. Gomez, E. Rumiz, P. Merlos, C. Bonanad, G. Minana, E. Valero, F. Chaustre, M.J. Forteza, G.A.J. Riegger, F.J. Chorro, A. Llacer. 2013. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *Int. J. Cardiol.* 166: 77–84
 30. Guerra, E., M. Hadamitzky, G. Ndrepepa, C. Bauer, T. Ibrahim, I. Ott, K.-L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati. 2014. Microvascular obstruction in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 30: 1087–1095
 31. Niccoli, G., F. Burzotta, L. Galiuto, F. Crea. 2009. Myocardial No-Reflow in Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 281–292
 32. Skyschally, A., K. Leineweber, P. Gres, M. Haude, R. Erbel, G. Heusch. 2006. Coronary microembolization. *Basic Res. Cardiol.* 101: 373–382
 33. Cavallini, C., S. Savonitto, M. Plebani, Z. Olivari, P. Rubartelli, S. Battaglia, L. Niccoli, G. Steffenino, D. Ardissino. 2005. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur. Heart J.* 26: 1494–1498
 34. Nallamothu, B.K., E.R. Bates. 2003. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am. J. Cardiol.* 92: 824–826
 35. Galiuto, L., B. Garramone, A. Scarà, A.G. Rebuzzi, F. Crea, G. La Torre, S. Funaro, M. Madonna, F. Fedele, L. Agati. 2008. The Extent of Microvascular Damage During Myocardial Contrast Echocardiography Is Superior to Other Known Indexes of Post-Infarct Reperfusion in Predicting Left Ventricular Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51: 552–559
 36. Trantum-Jensen, J., M.J. Janse, W.T. Fiolet, W.J. Krieger, C.N. d'Almoncourt, D. Durrer. 1981. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ. Res.* 49: 364–381
 37. Francone, M., C. Bucciarelli-Ducci, I. Carbone, E. Canali, R. Scardala, F.A. Calabrese, G. Sardella, M. Mancone, C. Catalano, F. Fedele, R. Passariello, J. Bogaert, L. Agati. 2009. Impact of Primary Coronary Angioplasty Delay on Myocardial Salvage, Infarct Size, and Microvascular Damage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 2145–2153
 38. Reffelmann, T., R.A. Kloner. 2006. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 101: 359–372
 39. Ito, B.R., G. Schmid-Schönbein, R.L. Engler. 1990. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells.* 16: 145–163; discussion 163-166

40. Bolli, R., M.O. Jeroudi, B.S. Patel, C.M. DuBose, E.K. Lai, R. Roberts, P.B. McCay. 1989. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86: 4695–4699
41. Carden, D.L., D.N. Granger. 2000. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. *J. Pathol.* 190: 255–266
42. Takahashi, T., Y. Hiasa, Y. Ohara, S. Miyazaki, R. Ogura, H. Miyajima, K. Yuba, N. Suzuki, S. Hosokawa, K. Kishi, R. Ohtani. 2007. Relation Between Neutrophil Counts on Admission, Microvascular Injury, and Left Ventricular Functional Recovery in Patients With an Anterior Wall First Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Coronary Angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 100: 35–40
43. Galve, E., H. Garcia-Del-Castillo, A. Evangelista, J. Battle, G. Permanyer-Miralda, J. Soler-Soler. 1986. Pericardial effusion in the course of myocardial infarction: incidence, natural history, and clinical relevance. *Circulation.* 73: 294–299
44. Fishbein, M.C., J. Y-Rit, U. Lando, K. Kanmatsuse, J.C. Mercier, W. Ganz. 1980. The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion. *Circulation.* 62: 1274–1279
45. Reimer, K.A., J.E. Lowe, M.M. Rasmussen, R.B. Jennings. 1977. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 56: 786–794
46. Ambrosio, G., I. Tritto. 1999. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am. Heart J.* 138: S69–S75
47. Engler, R.L., G.W. Schmid-Schönbein, R.S. Pavelec. 1983. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am. J. Pathol.* 111: 98
48. Skyschally, A., R. Schulz, P.D.D. h c G. Heusch. 2008. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* 33: 88–100
49. Piot, C., P. Croisille, P. Staat, H. Thibault, G. Rioufol, N. Mewton, R. Elbelghiti, T.T. Cung, E. Bonnefoy, D. Angoulvant, C. Macia, F. Raczka, C. Sportouch, G. Gahide, G. Finet, X. André-Fouet, D. Revel, G. Kirkorian, J.-P. Monassier, G. Derumeaux, M. Ovize. 2008. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 359: 473–481
50. Collet, J.-P., G. Montalescot. 2005. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2: 136–143
51. Golino, P., P.R. Maroko, T.E. Carew. 1987. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation.* 75: 292–298
52. Iwakura, K., H. Ito, S. Kawano, A. Okamura, T. Kurotobi, M. Date, K. Inoue. 2006. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow

- phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 27: 534–539
53. Marzilli, M., E. Orsini, P. Marraccini, R. Testa. 2000. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 101: 2154–2159
54. Fokkema, M.L., P.J. Vlaar, M. Vogelzang, Y.L. Gu, M.A. Kampinga, B.J. de Smet, G.A. Jessurun, R.L. Anthonio, A.F. van den Heuvel, E.-S. Tan, F. Zijlstra. 2009. Effect of High-Dose Intracoronary Adenosine Administration During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2: 323–329
55. Ross, A.M., R.J. Gibbons, G.W. Stone, R.A. Kloner, R.W. Alexander. 2005. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 1775–1780
56. Thiele, H., K. Schindler, J. Friedenberger, I. Eitel, G. Furnau, E. Grebe, S. Erbs, A. Linke, S. Mobius-Winkler, D. Kivelitz, G. Schuler. 2008. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab IV Versus IC in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial. *Circulation.* 118: 49–57
57. Thiele, H., J. Wöhrle, R. Hambrecht, H. Rittger, R. Birkemeyer, B. Lauer, P. Neuhaus, O. Brosteanu, P. Sick, M. Wiemer, S. Kerber, K. Kleinertz, I. Eitel, S. Desch, G. Schuler. 2012. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet.* 379: 923–931
58. Eitel, I., J. Wöhrle, H. Suenkel, J. Meissner, S. Kerber, B. Lauer, M. Pauschinger, R. Birkemeyer, C. Axthelm, R. Zimmermann, P. Neuhaus, O. Brosteanu, S. de Waha, S. Desch, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2013. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application During Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Substudy of the AIDA STEMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61: 1447–1454
59. Ohno, Y., S. Minatoguchi, Y. Uno, T. Kariya, M. Arai, K. Yamashita, T. Fujiwara, H. Fujiwara. 1997. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the KATP channel in rabbits. *Int. J. Cardiol.* 62: 181–190
60. Ito, H., Y. Taniyama, K. Iwakura, N. Nishikawa, T. Masuyama, T. Kuzuya, M. Hori, Y. Higashino, K. Fujii, T. Minamino. 1999. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33: 654–660
61. Kitakaze, M., M. Asakura, J. Kim, Y. Shintani, H. Asanuma, T. Hamasaki, O. Seguchi, M. Myoishi, T. Minamino, T. Ohara, Y. Nagai, S. Nanto, K. Watanabe, S. Fukuzawa,

- A. Hirayama, N. Nakamura, K. Kimura, K. Fujii, M. Ishihara, Y. Saito, H. Tomoike, S. Kitamura, J-WIND investigators. 2007. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 370: 1483–1493
62. Svilaas, T., P.J. Vlaar, I.C. van der Horst, G.F. Diercks, B.J. de Smet, A.F. van den Heuvel, R.L. Anthonio, G.A. Jessurun, E.-S. Tan, A.J. Suurmeijer, F. Zijlstra. 2008. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 358: 557–567
63. Vlaar, P.J., T. Svilaas, I.C. van der Horst, G.F. Diercks, M.L. Fokkema, B.J. de Smet, A.F. van den Heuvel, R.L. Anthonio, G.A. Jessurun, E.-S. Tan, A.J. Suurmeijer, F. Zijlstra. 2008. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *The Lancet*. 371: 1915–1920
64. De Luca, G., D. Dudek, G. Sardella, P. Marino, B. Chevalier, F. Zijlstra. 2008. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 29: 3002–3010
65. Kushner, F.G., M. Hand, S.C. Smith, S.B. King, J.L. Anderson, E.M. Antman, S.R. Bailey, E.R. Bates, J.C. Blankenship, D.E. Casey, L.A. Green, J.S. Hochman, A.K. Jacobs, H.M. Krumholz, D.A. Morrison, J.P. Ornato, D.L. Pearle, E.D. Peterson, M.A. Sloan, P.L. Whitlow, D.O. Williams. 2009. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 2205–2241
66. Lagerqvist, B., O. Fröbert, G.K. Olivecrona, T. Gudnason, M. Maeng, P. Alström, J. Andersson, F. Calais, J. Carlsson, O. Collste, M. Götberg, P. Hårdhammar, D. Ioanes, A. Kallryd, R. Linder, A. Lundin, J. Odenstedt, E. Omerovic, V. Puskar, T. Tödt, E. Zellerroth, O. Östlund, S.K. James. 2014. Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 371: 1111–1120
67. Jolly, S.S., J.A. Cairns, S. Yusuf, B. Meeks, J. Pogue, M.J. Rokoss, S. Kedev, L. Thabane, G. Stankovic, R. Moreno, A. Gershlick, S. Chowdhary, S. Lavi, K. Niemelä, P.G. Steg, I. Bernat, Y. Xu, W.J. Cantor, C.B. Overgaard, C.K. Naber, A.N. Cheema, R.C. Welsh, O.F. Bertrand, A. Avezum, R. Bhindi, S. Pancholy, S.V. Rao, M.K. Natarajan, J.M. ten Berg, O. Shestakovska, P. Gao, P. Widimsky, V. Džavík. 2015. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N. Engl. J. Med.* : 2705–2718
68. Jolly, S.S., J.A. Cairns, S. Yusuf, M.J. Rokoss, P. Gao, B. Meeks, S. Kedev, G. Stankovic, R. Moreno, A. Gershlick, S. Chowdhary, S. Lavi, K. Niemela, I. Bernat, W.J. Cantor, A.N. Cheema, P.G. Steg, R.C. Welsh, T. Sheth, O.F. Bertrand, A.

- Avezum, R. Bhindi, M.K. Natarajan, D. Horak, R.C.M. Leung, S. Kassam, S.V. Rao, M. El-Omar, S.R. Mehta, J.L. Velianou, S. Pancholy, and V. Džavík. 2016. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet Lond. Engl.* 387: 127–135
69. Manning, W.J., D.J. Pennell. 2002. *Cardiovascular Magnetic Resonance*. Churchill Livingstone. 159
 70. Friedrich, M.G., H. Abdel-Aty, A. Taylor, J. Schulz-Menger, D. Messroghli, R. Dietz. 2008. The Salvaged Area at Risk in Reperfused Acute Myocardial Infarction as Visualized by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51: 1581–1587
 71. Pennell, D.J., U.P. Sechtem, C.B. Higgins, W.J. Manning, G.M. Pohost, F.E. Rademakers, A.C. van Rossum, L.J. Shaw, E.K. Yucel. 2004. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report? *Eur. Heart J.* 25: 1940–1965
 72. Hundley, W.G., D.A. Bluemke, J.P. Finn, S.D. Flamm, M.A. Fogel, M.G. Friedrich, V.B. Ho, M. Jerosch-Herold, C.M. Kramer, W.J. Manning, M. Patel, G.M. Pohost, A.E. Stillman, R.D. White, P.K. Woodard. 2010. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 2614–2662
 73. Bruder, O., S. Schneider, D. Nothnagel, T. Dill, V. Hombach, J. Schulz-Menger, E. Nagel, M. Lombardi, A.C. van Rossum, A. Wagner, J. Schwitter, J. Senges, G.V. Sabin, U. Sechtem, H. Mahrholdt. 2009. EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 1457–1466
 74. Aletras, A.H., G.S. Tilak, A. Natazon, L.-Y. Hsu, F.M. Gonzalez, R.F. Hoyt, A.E. Arai. 2006. Retrospective Determination of the Area at Risk for Reperfused Acute Myocardial Infarction With T2-Weighted Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Histopathological and Displacement Encoding With Stimulated Echoes (DENSE) Functional Validations. *Circulation.* 113: 1865–1870
 75. Tilak, G.S., L.-Y. Hsu, R.F. Hoyt Jr, A.E. Arai, A.H. Aletras. 2008. In vivo T2-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction. *Invest. Radiol.* 43: 7–15
 76. Zhen, Z., J. Xie. 2012. Development of Manganese-Based Nanoparticles as Contrast Probes for Magnetic Resonance Imaging. *Theranostics.* 2: 45–54.
 77. Assomull, R.G., D.J. Pennell, S.K. Prasad. 2007. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure. *Heart.* 93: 985–992
 78. Pennell, D. 2001. Cardiovascular magnetic resonance. *Heart.* 85: 581–589
 79. Hombach, V., N. Merkle, V. Rasche, P. Bernhardt, W. Rottbauer. 2011. Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz. *Herz.* 36: 84–93

80. H. Abdel-Aty, Anja Zagrosek, Jeanette Schulz-Menger, Andrew J. Taylor, Daniel Messroghli, Andreas Kumar, Michael Gross, Rainer Dietz, Matthias G. Friedrich. 2004. Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 109: 2411–2416
81. Eitel, I., S. de Waha, J. Wöhrle, G. Fuernau, P. Lurz, M. Pauschinger, S. Desch, G. Schuler, H. Thiele. 2014. Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64: 1217–1226
82. Stone, G.W., H.P. Selker, H. Thiele, M.R. Patel, J.E. Udelson, E.M. Ohman, A. Maehara, I. Eitel, C.B. Granger, P.L. Jenkins, M. Nichols, O. Ben-Yehuda. 2016. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67: 1674–1683
83. Eitel, I., S. Desch, G. Fuernau, L. Hildebrand, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2010. Prognostic Significance and Determinants of Myocardial Salvage Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Reperfused Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 2470–2479
84. Ibrahim, T., H.P. Bülow, T. Hackl, M. Hörnke, S.G. Nekolla, M. Breuer, A. Schömig, M. Schwaiger. 2007. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Single-Photon Emission Computed Tomography for Detection of Myocardial Necrosis Early After Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49: 208–216
85. de Waha, S., S. Desch, I. Eitel, G. Fuernau, P. Lurz, A. Leuschner, M. Grothoff, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2012. Relationship and prognostic value of microvascular obstruction and infarct size in ST-elevation myocardial infarction as visualized by magnetic resonance imaging. *Clin. Res. Cardiol.* 101: 487–495
86. Van Assche, L.M., S.C. Bekkers, A. Senthilkumar, M.A. Parker, H.W. Kim, R.J. Kim. 2011. The prevalence of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: importance of ST elevation, infarct size, transmural and infarct age. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 13: P147
87. Choi, K.M., R.J. Kim, G. Gubernikoff, J.D. Vargas, M. Parker, R.M. Judd. 2001. Transmural Extent of Acute Myocardial Infarction Predicts Long-Term Improvement in Contractile Function. *Circulation*. 104: 1101–1107
88. Eitel, I., K. Kubusch, O. Strohm, S. Desch, Y. Mikami, S. de Waha, M. Gutberlet, G. Schuler, M.G. Friedrich, H. Thiele. 2011. Prognostic Value and Determinants of a Hypointense Infarct Core in T2-Weighted Cardiac Magnetic Resonance in Acute Reperfused ST-Elevation–Myocardial Infarction Clinical Perspective. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 4: 354–362
89. Mather, A.N., T. Lockie, E. Nagel, M. Marber, D. Perera, S. Redwood, A. Radjenovic, A. Saha, J.P. Greenwood, S. Plein. 2009. Appearance of microvascular obstruction on

- high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 11: 33
90. Waha, S. de, S. Desch, I. Eitel, G. Fuernau, J. Zachrau, A. Leuschner, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2010. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur. Heart J.* 31: 2660–2668
 91. Hadamitzky, M., B. Langhans, J. Hausleiter, C. Sonne, R.A. Byrne, J. Mehilli, A. Kastrati, A. Schömig, S. Martinoff, T. Ibrahim. 2014. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging after acute ST-elevation myocardial infarction in comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-Sestamibi. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging.* 15: 216–225
 92. Ørn, S., C. Manhenke, O.J. Greve, A.I. Larsen, V.V.S. Bonarjee, T. Edvardsen, K. Dickstein. 2009. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 30: 1978–1985
 93. Wu, K.C. 2012. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14: 68
 94. Lee, J.T., R.E. Ideker, K.A. Reimer. 1981. Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man. *Circulation.* 64: 526–534
 95. Lowe, J.E., K.A. Reimer, R.B. Jennings. 1978. Experimental infarct size as a function of the amount of myocardium at risk. *Am. J. Pathol.* 90: 363
 96. Botker, H.E., A.K. Kaltoft, S.F. Pedersen, W.Y. Kim. 2012. Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc. Res.* 94: 266–275
 97. Waldenström, A., H.J. Martinussen, B. Gerdin, R. Hällgren. 1991. Accumulation of hyaluronan and tissue edema in experimental myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 88: 1622
 98. Abdel-Aty, H., M. Cocker, C. Meek, J.V. Tyberg, M.G. Friedrich. 2009. Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53: 1194–1201
 99. Abdel-Aty, H., P. Boyé, A. Zagrosek, R. Wassmuth, A. Kumar, D. Messroghli, P. Bock, R. Dietz, M.G. Friedrich, J. Schulz-Menger. 2005. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis Comparison of Different Approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 1815–1822
 100. Friedrich, M.G., U. Sechtem, J. Schulz-Menger, G. Holmvang, P. Alakija, L.T. Cooper, J.A. White, H. Abdel-Aty, M. Gutberlet, S. Prasad, A. Aletras, J.-P. Laissy, I. Paterson, N.G. Filipchuk, A. Kumar, M. Pauschinger, P. Liu. 2009. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53: 1475–1487

101. Jennings, R.B., J. Schaper, M.L. Hill, C. Steenbergen, K.A. Reimer. 1985. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ. Res.* 56: 262–278
102. Garcia-Dorado, D., J. Oliveras. 1993. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 27: 1555–1563
103. Davis, K.L., U. Mehlhorn, G.A. Laine, S.J. Allen. 1995. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension. *J. Appl. Physiol.* 78: 132–137
104. Sasaguri, S., M. Sunamori, K. Saito, A. Suzuki. 1986. Early change of myocardial water during acute cardiac allograft rejection. *Jpn. Circ. J.* 50: 1113–1119
105. Marie, P.Y., M. Angioi, J.P. Carreaux, J.M. Escanye, S. Mattei, K. Tzvetanov, O. Claudon, N. Hassan, N. Danchin, G. Karcher, A. Bertrand, P.M. Walker, J.P. Villemot. 2001. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37: 825–831
106. Kuntz, I.D., T.S. Brassfield, G.D. Law, G.V. Purcell. 1969. Hydration of Macromolecules. *Science.* 163: 1329–1331
107. Eitel, I., M.G. Friedrich. 2011. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 13: 13
108. Pogátsa, G., E. Dubecz, G. y Gábor. 1976. The role of myocardial edema in the left ventricular diastolic stiffness. *Basic Res. Cardiol.* 71: 263–269
109. Dongaonkar, R.M., R.H. Stewart, H.J. Geissler, G.A. Laine. 2010. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 87: 331–339
110. Laine, G.A., H.J. Granger. 1985. Microvascular, interstitial, and lymphatic interactions in normal heart. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 249: H834–H842
111. DiBona, D.R., W.J. Powell. 1980. Quantitative correlation between cell swelling and necrosis in myocardial ischemia in dogs. *Circ. Res.* 47: 653–665
112. Laine, G.A., S.J. Allen. 1991. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ. Res.* 68: 1713–1721
113. de Waha, S., I. Eitel, S. Desch, B. Scheller, M. Böhm, B. Lauer, M. Gawaz, T. Geisler, O. Gunkel, L. Bruch, N. Klein, D. Pfeiffer, G. Schuler, U. Zeymer, H. Thiele. 2013. Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 14: 110
114. Colombo, A., G. Stankovic. 2007. *Problem Oriented Approaches in Interventional Cardiology.* Boca Raton: CRC Press. 87

115. Hamm, C.W., Albrecht A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schächinger, V., Terres, W., Voelker, W. 2008. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin. Res. Cardiol.* 97: 475–512
116. Moscucci, M. 2013. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention* eight edition. LWW
117. Wong, D.T.L., M.C.H. Leung, J.D. Richardson, R. Puri, A.G. Bertaso, K. Williams, I.T. Meredith, K.S.L. Teo, M.I. Worthley, S.G. Worthley. 2012. Cardiac magnetic resonance derived late microvascular obstruction assessment post ST-segment elevation myocardial infarction is the best predictor of left ventricular function: a comparison of angiographic and cardiac magnetic resonance derived measurements. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 28: 1971–1981
118. Thiele, H., S. de Waha, U. Zeymer, S. Desch, B. Scheller, B. Lauer, T. Geisler, M. Gawaz, O. Gunkel, L. Bruch, N. Klein, D. Pfeiffer, G. Schuler, I. Eitel. 2014. Effect of Aspiration Thrombectomy on Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients: The TATORT-NSTEMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64: 1117–1124
119. Raman, S.V., O.P. Simonetti, M.W. Winner, J.A. Dickerson, X. He, E.L. Mazzaferri, G. Ambrosio. 2010. Cardiac Magnetic Resonance With Edema Imaging Identifies Myocardium at Risk and Predicts Worse Outcome in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 2480–2488
120. Topol, E., R. Califf, F. van de Werf, P.W. Armstrong, P. Aylward, G. Barash, E. Bates, A. Betriu, J.P. Boissel, J. Chesebro, J. Col, D. de Bono, J. Gore, A. Guerci, J. Hampton, J. Hirsh, D. Holmes, J. Horgan, N. Kleimann, V. Marder, D. Morris, M. Ohman, M. Pfisterer, A. Ross, W. Rutsch, Z. Sadowski, M. Simoons, A. Vahanian, W.D. Weaver, H. White, R. Wilcox. 1993. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 329: 673–682
121. Hof, A.W.J. van 't, A. Liem, H. Suryapranata, J.C.A. Hoorntje, M.-J. de Boer, F. Zijlstra. 1998. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 97: 2302–2306
122. Thiele, H., I. Eitel, C. Meinberg, S. Desch, A. Leuschner, D. Pfeiffer, A. Hartmann, U. Lotze, W. Strauß, G. Schuler. 2011. Randomized Comparison of Pre-Hospital–Initiated Facilitated Percutaneous Coronary Intervention Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Very Early After Symptom Onset. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4: 605–614
123. Sardella, G., M. Mancone, C. Bucciarelli-Ducci, L. Agati, R. Scardala, I. Carbone, M. Francone, A. Di Roma, G. Benedetti, G. Conti, F. Fedele. 2009. Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention Improves Myocardial Reperfusion and Reduces Infarct Size. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53: 309–315
124. Cochet, A., A. Lalande, L. Lorgis, M. Zeller, J.-C. Beer, P.M. Walker, C. Touzery, J.-E. Wolf, Y. Cottin, F. Brunotte. 2010. Prognostic Value of Microvascular Damage

Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Comparison Between First-Pass and Late Gadolinium-Enhanced Images. *Invest. Radiol.* 45: 725–732

125. Xu, J., Y.B. Song, J.-Y. Hahn, S.-A. Chang, S.-C. Lee, Y.H. Choe, S.-H. Choi, J.-H. Choi, S.H. Lee, J.K. Oh, H.-C. Gwon. 2012. Comparison of magnetic resonance imaging findings in non-ST-segment elevation versus ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing early invasive intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 28: 1487–1497
126. Desch, S., I. Eitel, S. de Waha, G. Fuernau, P. Lurz, M. Gutberlet, G. Schuler, and H. Thiele. 2011. Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials.* 12: 204
127. Kramer, C.M., J. Barkhausen, S.D. Flamm, R.J. Kim, E. Nagel. 2008. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 10: 35
128. Kim, R.J., D.S. Fieno, T.B. Parrish, K. Harris, E.-L. Chen, O. Simonetti, J. Bundy, J.P. Finn, F.J. Klocke, R.M. Judd. 1999. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation.* 100: 1992–2002
129. Fieno, D.S., R.J. Kim, E.-L. Chen, J.W. Lomasney, F.J. Klocke, R.M. Judd. 2000. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: Distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36: 1985–1991
130. Bahrmann, P., J. Rach, S. Desch, G.C. Schuler, H. Thiele. 2011. Incidence and distribution of occluded culprit arteries and impact of coronary collaterals on outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and early invasive treatment strategy. *Clin. Res. Cardiol.* 100: 457–467
131. de Waha, S., S. Desch, I. Eitel, G. Fuernau, J. Zachrau, A. Leuschner, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2010. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur. Heart J.* 31: 2660–2668
132. Desch, S., H. Engelhardt, J. Meissner, I. Eitel, M. Sareban, G. Fuernau, S. de Waha, M. Grothoff, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele. 2012. Reliability of myocardial salvage assessment by cardiac magnetic resonance imaging in acute reperfused myocardial infarction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 28: 263–272
133. Wang, T.Y., M. Zhang, Y. Fu, P.W. Armstrong, L.K. Newby, C.M. Gibson, D.J. Moliterno, F. Van de Werf, H.D. White, R.A. Harrington, M.T. Roe. 2009. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with

- non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *Am. Heart J.* 157: 716–723
134. de Winter, R.J., F. Windhausen, J.H. Cornel, P.H. Dunselman, C.L. Janus, P.E. Bendermacher, H.R. Michels, G.T. Sanders, J.G. Tijssen, F.W. Verheugt. 2005. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 353: 1095–1104
 135. Burzotta, F., M.D. Vita, Y.L. Gu, T. Isshiki, T. Lefèvre, A. Kaltoft, D. Dudek, G. Sardella, P.S. Orrego, D. Antoniucci, L.D. Luca, G.G.L. Biondi-Zoccai, F. Crea, F. Zijlstra. 2009. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur. Heart J.* 30: 2193–2203
 136. Stone, G.W., A. Maehara, B. Witzenbichler, J. Godlewski, H. Parise, J.-H.E. Dambrink, A. Ochala, T.W. Carlton, E. Cristea, S.D. Wolff, S.J. Brener, S. Chowdhary, M. El-Omar, T. Neunteufl, D.C. Metzger, T. Karowski, J.M. Dizon, R. Mehran, C.M. Gibson. 2012. Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction: The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA.* 307: 1817
 137. Desch, S., T. Stiermaier, S. de Waha, P. Lurz, M. Gutberlet, M. Sandri, N. Mangner, E. Boudriot, M. Woinke, S. Erbs, G. Schuler, G. Fuernau, I. Eitel, H. Thiele. 2016. Thrombus Aspiration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Presenting Late After Symptom Onset. *JACC Cardiovasc. Interv.* 9: 113–122
 138. Windecker, S., P. Kolh, F. Alfonso, J.-P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S.J. Head, P. Jüni, A.P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F.-J. Neumann, D.-J. Richter, P. Schauerte, M.S. Uva, G.G. Stefanini, D.P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns, A. Witkowski. 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* : 2541–2619
 139. Jneid, H., J.L. Anderson, R.S. Wright, C.D. Adams, C.R. Bridges, D.E. Casey, S.M. Ettinger, F.M. Fesmire, T.G. Ganiats, A.M. Lincoff, E.D. Peterson, G.J. Philippides, P. Theroux, N.K. Wenger, J.P. Zidar. 2012. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). *J. Am. Coll. Cardiol.* 60: 645–681
 140. Udayakumaran, K., V. Subban, B. Pakshirajan, A. Lakshmanan, L. Kalidoss, R.S. RajaRam, E. Janakiraman, A. Mulasari S. 2014. Primary Percutaneous Thrombus Aspiration Alone as Definitive Intervention for Left Main Coronary Artery Occlusion Presenting as Acute Anterior Wall ST Elevation Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ.* 23: 166–170
 141. Acikel, S., M. Dogan, M.M.N. Aksoy, R. Akdemir. 2011. Coronary embolism causing non-ST elevation myocardial infarction in a patient with paroxysmal atrial fibrillation: Treatment with thrombus aspiration catheter. *Int. J. Cardiol.* 149: e33–e35

142. Pyxaras, S.A., F. Mangiacapra, K. Verhamme, L. Di Serafino, F. De Vroey, G. Toth, A. Perkan, A. Salvi, J. Bartunek, B. De Bruyne, W. Wijns, G. Sinagra, E. Barbato. 2013. Synergistic effect of thrombus aspiration and abciximab in primary percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 82: 604–611
143. Murry, C.E., R.B. Jennings, K.A. Reimer. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 74: 1124–1136
144. Engstrøm, T., H. Kelbæk, S. Helqvist, D.E. Høfsten, L. Kløvgaard, P. Clemmensen, L. Holmvang, E. Jørgensen, F. Pedersen, K. Saunamaki, J. Ravkilde, H.-H. Tilsted, A. Villadsen, J. Aarøe, S.E. Jensen, B. Raungaard, H.E. Bøtker, C.J. Terkelsen, M. Maeng, A. Kaltoft, L.R. Krusell, L.O. Jensen, K.T. Veien, K.F. Kofoed, C. Torp-Pedersen, K. Kyhl, L. Nepper-Christensen, M. Treiman, N. Vejstrup, K. Ahtarovski, J. Lønborg, L. Køber. 2017. Effect of Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2: 490–497
145. Limalanathan, S., G.Ø. Andersen, N. Kløw, M. Abdelnoor, P. Hoffmann, J. Eritsland. 2014. Effect of Ischemic Postconditioning on Infarct Size in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary PCI Results of the POSTEMI (POstconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) Randomized Trial. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc.* 3: 679
146. Hahn, J.-Y., C.W. Yu, H.S. Park, Y.B. Song, E.K. Kim, H.J. Lee, J.-W. Bae, W.-Y. Chung, S.-H. Choi, J.-H. Choi, J.-H. Bae, K.J. An, J.-S. Park, J.H. Oh, S.-W. Kim, J.-Y. Hwang, J.K. Ryu, D.-S. Lim, H.-C. Gwon. 2015. Long-term effects of ischemic postconditioning on clinical outcomes: 1-year follow-up of the POST randomized trial. *Am. Heart J.* 169: 639–646
147. Yetgin, T., M. van Kranenburg, T. Ten Cate, D.J. Duncker, M.-J. de Boer, R. Diletti, R.-J.M. van Geuns, F. Zijlstra, O.C. Manintveld. 2016. Ischemic Postconditioning After Routine Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention: Rationale and Design of the POstconditioning Rotterdam Trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 88: 508–514
148. Luz, A., M. Santos, R. Magalhães, J. Silveira, S. Cabral, V. Dias, F. Oliveira, S. Pereira, A. Leite-Moreira, H. Carvalho, S. Torres. 2015. Lack of Benefit of Ischemic Postconditioning After Routine Thrombus Aspiration During Reperfusion: Immediate and Midterm Results. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 20: 523–531

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Insbesondere versichere ich, die MRT-Auswertung eigenständig durchgeführt zu haben. Die im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten fanden 2014 Eingang in die Publikation „*Effect of Aspiration Thrombectomy on Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients; The TATORT-NSTEMI Trial*“, welche im Journal of the American College of Cardiology publiziert wurde (118). Alle im Text enthaltenen Abbildungen wurden mit Erlaubnis des Urhebers verwendet. Entsprechende Hinweise sind den Abbildungen beigelegt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen und, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tina Helms (geb. Arndt)
Geburtstag: 14.10.1989
Geburtsort: Dresden
Staatsangehörigkeit: deutsch
E-Mail: tina.helms@outlook.com



Ausbildung

2000 - 2008 Humboldt Gymnasium Radeberg
Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife (Note 1,4)
2008 - 2014 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
(Gesamtnote 1,66)

Zeitraum der Dissertation

2011 - 2013 Erhebung und Auswertung der
magnetresonanztomographischen Daten für die TATORT-
NSTEMI-Studie

Beruflicher Werdegang

seit 2015 Assistenzärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin am
Universitätsklinikum Leipzig

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die zum Entstehen dieser Arbeit mit Rat und Tat beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt daher Herrn Prof. Dr. med. Ingo Eitel, kommissarischer Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit unter seiner Leitung durchzuführen, für die sehr gute Betreuung, die umfassende Unterstützung bei der Klärung von Problemen, die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und das scharfe Auge bei besonders kniffligen Fällen.

Darüber hinaus möchte ich meiner Familie und Nicole Helms danken, die stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten und keine Zeit und Mühe scheuten, mir mit Erfahrungswerten, Duden und Rechtschreibregeln zur Seite zu stehen.

Herzlich bedanken möchte ich mich weiterhin besonders bei Nick Helms für den Rückhalt, die konstruktive Kritik, die Geduld und die unermüdliche Motivation!