

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

Auswirkungen einer adjuvanten Vorbehandlung mit Tirofiban vor einer  
primären perkutanen Koronarintervention mit obligater Implantation eines  
koronaren Stents bei akutem ST-Hebungsinfarkt

**- Eine prospektive Untersuchung der linksventrikulären Funktion, der  
Infarktgröße und der myokardialen Perfusion mittels kontrastverstärkter  
kardialer Magnetresonanztomographie -**

## **Inauguraldissertation**

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**- Aus der Medizinischen Fakultät –**

vorgelegt von

**Constanze Merten**

aus Berlin

Lübeck 2005

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Evangelos Giannitsis
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Helmberger

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2006

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.11.2006

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I-III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1 Akuter Myokardinfarkt	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Pathophysiologie	1
1.1.3 Akuttherapie	2
1.1.4 Offene Fragen	3
1.2 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten	4
1.3 Magnetresonanztomographie	5
1.3.1 Magnetresonanztomographie allgemein	5
1.3.2 Funktionsweise	6
1.3.3 MRT-Kontrastmittel	6
1.3.4 Kardiale MRT	7
1.3.5 MRT in der Myokardinfarktdiagnostik	8
1.4 Fragestellung	10
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Ablauf der Studie	12
2.2 Magnetresonanztomographie	14
2.2.1 MRT-Untersuchungsprotokoll	14
2.2.2 Bildanalyse	16
2.2.2.1 Perfusion	16
2.2.2.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung	19

---

2.2.2.3 Infarktausdehnung	20
2.3 Analyse der Koronarangiographie	20
2.4 Laboranalysen	21
2.5 EKG-Auswertung	21
2.6 Statistische Datenanalyse	21
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1 Patienten	22
3.2 Infarktdarstellung	23
3.2.1 Infarktdarstellung MRT 1 (Infarkt versus Normal)	23
3.2.1.1 Perfusion	23
3.2.1.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung	25
3.2.1.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)	26
3.2.2 Infarktdarstellung MRT 2 (Infarkt versus Normal)	27
3.2.2.1 Perfusion	27
3.2.2.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung	27
3.2.2.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)	28
3.3 Vergleich von MRT 1 und MRT 2	28
3.3.1 Perfusion	28
3.3.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung	31
3.3.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)	32
3.4. Vergleich der Tirofiban- und der Kontrollgruppe	33
3.4.1 MRT 1	33
3.4.2 MRT 2	35
3.5 Koronarangiographie	36
<b>4 Diskussion</b>	<b>39</b>
4.1 Perfusion	39
4.1.1 MRT 1	39
4.1.2 Verlauf	41
4.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung	43

---

4.3	Delayed Enhancement	44
4.4	Tirofiban	46
4.5	Limitationen	48
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>65</b>

---

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: MRT-Parameter	16
Tab. 2: Patientencharakteristika	23
Tab. 3: Perfusionsparameter, gesundes Myokard versus Infarktareal, MRT 1	24
Tab. 4: Wandbewegungsstörung, MRT 1	26
Tab. 5: Delayed Enhancement, MRT 1	27
Tab. 6: Perfusionsparameter, gesundes Myokard versus Infarktareal, MRT 2	27
Tab. 7: Wandbewegungsstörung, MRT 2	28
Tab. 8: Delayed Enhancement, MRT 2	28
Tab. 9: Perfusion, MRT 1 versus MRT 2	31
Tab. 10: LV-Funktion und Wandbewegungsstörung, MRT 1 versus MRT 2	32
Tab. 11: Delayed Enhancement, MRT 1 versus MRT 2	33
Tab. 12: Tirofiban- versus Kontrollgruppe, MRT 1	35
Tab. 13: Tirofiban- versus Kontrollgruppe, MRT 2	36
Tab. 14: Infarktverursachendes Gefäß, prä- und postinterventioneller Fluss im infarktverursachenden Gefäß	38
Tab. 15: Ergebnisse des korrigierten TIMI Frame Counts, der angiographischen Analyse der LV-Funktion und der quantitativen Koronaranalyse	38

---

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: 2-Kammerblick, 4-Kammerblick und Kurzachsenschnitt	14
Abb. 2: LV-Segmentierung	17
Abb. 3: Signalintensität-Zeit-Kurven für normales und infarziertes Myokard,	24
Abb. 4: Perfusionsstörung als hypointenses Areal bei Hinterwand- und Vorderwandinfarkt	25
Abb. 5: Vergleich des enddiastolischen und endsystolischen Bildes	25
Abb. 6: Delayed Enhancement bei Hinterwandinfarkt	26
Abb. 7: Signalintensität-Zeit-Kurven MRT 1 vs. MRT 2	29
Abb. 8: Ratios (Infarkt / Gesund) der Perfusionsparameter im Vergleich MRT 1 vs. MRT 2	30
Abb. 9: Vergleich der Anzahl von Segmenten mit Delayed Enhancement differenziert nach der transmuralen Infarktausdehnung in MRT 1 und MRT 2	33

---

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMI	akuter Myokardinfarkt
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CER	Contrast Enhancement Ratio
CK	Kreatinkinase
CK-MB	herzspezifisches Isoenzym der Kreatinkinase
CT	Computertomographie
cTFC	corrected TIMI Frame Count
cTnT	kardiales Troponin T
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
FLASH	fast low-angle shot
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure
GP-IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IR	inversion recovery
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LV	linksventrikulär
MLD	minimaler Lumendurchmesser
MRT	Magnetresonanztomographie
PCI	perkutane Koronarintervention
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
RAO	right anterior oblique
ROI	Region of interest
rtPA	rekombinanter Gewebs- (= Tissue) Plasminogenaktivator
SI	Signalintensität
SPECT	Single photon emission computed tomography



---

STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
TE	Time to echo = Echozeit
TI	Time of inversion = Inversionszeit
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TR	Time to repetition = Repetitionszeit
true FISP	true fast imaging with steady-state precession
TTC	2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid
TTP	Time to Peak

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Akuter Myokardinfarkt

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Ein akuter Myokardinfarkt (AMI) ist eine ischämische Myokardnekrose bei totalem oder subtotalem Verschluss einer Koronararterie, zumeist auf dem Boden einer atherosklerotischen Herzerkrankung.

Er gehört mit einer Inzidenz von rund 250/100000 Einwohner zu den häufigsten Diagnosen in Deutschland und war im Jahr 2004 mit 61736 Todesfällen bzw. 7,5% aller Todesfälle die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (80).

Die Gesamtletalität des AMI beträgt damit etwa 30%, wobei weit über die Hälfte der Todesfälle sich vor Erreichen des Krankenhauses ereignen. Dagegen ist die Klinikletalität in den letzten 20 Jahren durch verbesserte Therapieoptionen deutlich gesunken und beträgt heute bei früher Revaskularisation noch etwa 4% (98). Insgesamt ist die Letalität des akuten Myokardinfarkts stark abhängig von der frühzeitigen und optimalen Akuttherapie sowie der Sekundärprophylaxe.

### 1.1.2 Pathophysiologie

Zu einem Myokardinfarkt kommt es in der Regel, wenn der Blutfluss in einer Koronararterie aufgrund eines thrombotischen Verschlusses akut vermindert oder komplett unterbrochen ist.

Ein solcher Thrombus entsteht vor allem an Stellen, an denen die Intima verletzt ist. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um einen rupturierten oder ulzerierten atherosklerotischen Plaque. Zuerst bildet sich über dem rupturierten Plaque eine einfache Schicht von Thrombozyten. Eine Vielzahl von Substanzen, darunter Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen und Serotonin, führt zur Aktivierung der Thrombozyten und zur Thrombozytenaggregation, die dann den thrombotischen Verschluss der betroffenen Koronararterie zur Folge hat. Neben der Bildung von Thromboxan  $A_2$  führt die Plättchenaktivierung auch zu einer Änderung der Konformation eines Proteins der Thrombozytenoberfläche, des Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Rezeptors. In seinem aktiven Zustand zeigt dieser Rezeptor eine hohe Affinität zu bestimmten Aminosäuresequenzen des Fibrinogens. Da Fibrinogen ein multivalentes Molekül ist, kann es zwei Thrombozyten gleichzeitig binden. Dies führt zur Vernetzung von Plättchen und damit zur Aggregation (22).

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Ischämie und in der Folge auch die irreversible Schädigung der Kardiomyozyten sich als „Wave-front“ von subendokardial nach subepikardial ausbreitet. Vitales und damit durch Revaskularisation potentiell zu rettendes Myokard findet man demzufolge am längsten in den subepikardialen Regionen (68).

Eine Myokardischämie, die nicht ausreichend lange andauert, um zum Versagen des Strukturstoffwechsels und damit zum definitiven Absterben der Myozyten zu führen, kann trotzdem die Myokardfunktion und die biochemischen Prozesse des Funktionsstoffwechsels des Herzmuskels für längere Zeit nach dem Ereignis beeinträchtigen. Dieser Zustand wird als „Stunning“ bezeichnet (10). Dasselbe Phänomen tritt auch in der direkten Umgebung bzw. Randzone eines akuten Myokardinfarktes auf, wo die Zellen zwar nicht irreversibel geschädigt, aber vorübergehend in ihrer Funktion gestört sind.

Daneben führt auch eine chronische Minderperfusion zu einer Beeinträchtigung der kontraktile Funktion, was als „Hibernating“, Winterschlaf, bezeichnet wird. Auch dieser Zustand ist potentiell reversibel, sofern es zu einer Revaskularisierung des betroffenen Myokardareals kommt (63, 64).

### **1.1.3 Akuttherapie**

Nachdem noch in den 80er Jahren ein konservativ abwartendes Vorgehen üblich war, besteht die Therapie des akuten Myokardinfarktes inzwischen, d. h. seit Mitte der 90er Jahre, in der aktiven Wiedereröffnung des Infarktgefäßes (79). Dies kann zum einen durch eine medikamentöse Lysetherapie mit Streptokinase, Urokinase oder rtPA (rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator) erfolgen (20), zum anderen interventionell durch perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stentimplantation. Randomisierte Studien haben Anfang der 90er Jahre gezeigt, dass die frühe Koronarintervention der Thrombolyse überlegen ist. So zeigten sich sowohl höhere Offenheitsraten der infarktverursachenden Gefäße und geringere Reststenosen als auch niedrigere Raten hinsichtlich der Mortalität früh nach dem Ereignis, erneuter ischämischer Ereignisse und hämorrhagischer Hirninfarkte als unerwünschter Nebenwirkung der Lysetherapie (26, 29, 87, 91, 99). In einer weiteren Studie konnte zudem ein günstiger Einfluss der PTCA auf Infarktgröße und linksventrikuläre Funktion gezeigt werden (17). Auch bezüglich des Langzeitergebnisses zeigte sich die primäre PTCA der Lysetherapie überlegen (100). Neuere Metaanalysen zeigen zudem, dass die primäre Koronarintervention auch im Langzeitverlauf mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist (40).

Seit Ende der 90er Jahre wird die Ballondilatation um eine Stentimplantation ergänzt, da sich gezeigt hat, dass es dadurch zu einer Reduktion der Restenoserate und somit zu einer Reduktion des Auftretens erneuter Ischämien und der Notwendigkeit von Reinterventionen am Infarktgefäß kommt (2, 6, 30, 51, 59).

Daneben gehört die Gabe von unfraktioniertem Heparin und Acetylsalicylsäure zum Standard der gerinnungshemmenden Therapie beim akuten Myokardinfarkt.

#### **1.1.4 Offene Fragen**

Trotz Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses durch Rekanalisation des Infarktgefäßes kommt es nicht unbedingt zu einer kompletten Reperfusion im Bereich der Mikrozirkulation auf myokardialer Ebene. Diese Mikrozirkulation ist definiert als Gefäße mit einem Durchmesser  $< 200\mu\text{m}$ , die sich nicht mehr auf dem Koronarangiogramm darstellen (38). Kloner et al. beschrieben 1974 das sogenannte „No-Reflex“-Phänomen (46). Sie zeigten, dass es im Tiermodell nach 90-minütiger Koronarokklusion trotz Beseitigung der Obstruktion nur zu einer unvollständigen Wiederherstellung des Blutflusses im Myokardgewebe kommt. Von diesen Perfusionsdefiziten sind besonders die subendokardialen Anteile des Infarktgebietes betroffen. In der Elektronenmikroskopie zeigt das Gewebe des „No-Reflex“-Areal nicht nur eine Schädigung der Myozyten, sondern auch der Kapillaren in Form geschwollener Endothelzellen mit intraluminalen Protusionen sowie ein Verstopfen des Kapillarbetts vor allem durch Erythrozyten, aber auch durch Thrombozyten, Fibrinthrombi und Leukozyten. Hinzu kommt eine externe Kompression der Kapillaren durch ödematös geschwollene Myozyten und ein interstitielles Ödem (46, 66, 69).

Kloner wies ebenfalls nach, dass es im Verlauf der Myokardischämie zuerst zum Absterben der Herzmuskelzellen und sekundär zu Schäden der Mikrozirkulation kommt (47).

Auch nach der Reperfusion eines Infarktes kommt es noch zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulation. So zeigten Ambrosio et al., dass sich die Ausdehnung des „No-Reflex“-Areal während der ersten 3,5 Stunden nach Wiederherstellung des Blutflusses mehr als verdoppelt (4). Rochitte et al. konnten nachweisen, dass sich diese Negativentwicklung bis 48 Stunden nach Reperfusion fortsetzt (71), bevor es dann zu einer Stabilisierung kommt (95). Der Befund dieser mikrovaskulären Obstruktion stellt beim Menschen einen prognostischen Marker für das Auftreten von Komplikationen und für eine geringere Erholung der linksventrikulären Funktion nach einem Infarkt dar (33, 34, 62, 96).

## 1.2 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Zum einen sind plättchenreiche Thromben schwerer zu lysieren als thrombozytenarme; zum anderen spielen die Thrombozytenaggregation und die Mikroembolisation von Plättchenthromben eine wichtige Rolle bei der Reokklusion zunächst erfolgreich wiedereröffneter Infarktgefäße sowie beim „No-Reflow“-Phänomen auf myokardialer Ebene (54, 66, 69). Daher ist eine Therapieoption im Rahmen der Reperfusionstherapie bei akutem Myokardinfarkt die Inhibition des GP-IIb/IIIa-Rezeptors der Plättchen (s. 1.1.2).

Drei Substanzen haben bisher die Zulassung zur Verwendung im klinischen Alltag: Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban.

Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper, der irreversibel den GP-IIb/IIIa-Rezeptor blockiert und dort die Bindung von Fibrinogen und des von Willebrand-Faktors verhindert. Daneben kommt es auch zu einer Bindung von Abciximab an Integrinrezeptoren von Leukozyten sowie Endothel- und glatten Muskelzellen (5, 55, 85, 86).

Eptifibatide ist ein zyklisches Heptapeptid, das ebenfalls selektiv den GP-IIb/IIIa-Rezeptor blockiert (16).

Das in dieser Studie verabreichte Tirofiban ist ein synthetischer, hochspezifischer, nicht-peptidischer Antagonist am GP-IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. Die Blockade dieses Rezeptors verhindert die Anlagerung von Fibrinogen und damit die irreversible Vernetzung der Thrombozyten. Die Plättchenaggregation wird durch Tirofiban dosis- und konzentrationsabhängig gehemmt, bei optimalem Wirkspiegel um mehr als 90%. Die Plasmahalbwertszeit des Medikaments beträgt etwa zwei Stunden, die Ausscheidung erfolgt zu ca. 65% unverändert über die Nieren. Die Inhibition des Rezeptors ist nach Ende der Tirofibanapplikation reversibel und geht nach vier bis acht Stunden auf den Ausgangswert zurück (49, 88, 89, 97).

In der Gruppe der Hochrisikopatienten (gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Troponin-Erhöhung, einer ST-Streckensenkung, eines Diabetes mellitus oder durch hämodynamische oder rhythmische Instabilität) konnte die Wirksamkeit der GP-IIb/IIIa-Antagonisten bei akutem Koronarsyndrom, aber fehlender ST-Streckenelevation im EKG nachgewiesen werden (9, 12, 88). Dagegen sind die Ergebnisse bei Patienten mit akutem ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI), bei denen eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wird, noch umstritten (11, 55, 57, 81). Während die zusätzliche Gabe von GP-IIb/IIIa-Antagonisten zu weniger Komplikationen in der Akutphase und zu einer Verbesserung des koronarangiographischen Ergebnisses nach Intervention sowie der

linksventrikulären Funktion geführt hat (11, 55, 57), konnte noch keine Verbesserung des klinischen „Outcome“ sechs Monate nach dem Infarkt ereignis nachgewiesen werden (11, 81). Eine wichtige Rolle spielt anscheinend der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten. Vier kleinere Studien haben den Effekt einer frühzeitigen Verabreichung von Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide schon vor einer primären Koronarintervention bei Patienten mit STEMI untersucht (16, 49, 55, 90). Alle fanden sie übereinstimmend höhere Raten an TIMI Grad 3 Fluss (14) schon vor der Ballondilatation und bessere angiographische Ergebnisse nach der Intervention. Neben der Verbesserung des epikardialen Blutflusses ergaben sich auch Hinweise für eine bessere Perfusion auf mikrovaskulärer Ebene bei einem frühen Therapiebeginn mit Tirofiban bereits vor der Intervention verglichen mit dem späteren Beginn erst während der PCI (49, 57).

## **1.3 Magnetresonanztomographie**

### **1.3.1 Magnetresonanztomographie allgemein**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt heute eine wichtige Untersuchungsmethode in der Routinediagnostik vieler medizinischer Bereiche dar, vor allem in der Neurologie und Orthopädie. Sie zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast aus, worin sie der Computertomographie überlegen ist. Weitere Vorteile der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind u. a.:

- die Verwendung eines Magnetfelds und elektromagnetischer Wellen an Stelle von ionisierender Strahlung, so dass häufige Wiederholungen der Untersuchung selbst bei Kindern ohne negative Auswirkungen möglich sind, da keine Strahlenbelastung resultiert;
- die Möglichkeit, morphologische und funktionelle Bildgebung zu kombinieren;
- die freie Wahl der Schnittebenen in jeglicher Raumrichtung;
- die Möglichkeit, mehrere Gewebeparameter zu bestimmen;
- falls eine Kontrastmittelgabe erforderlich ist, die Verwendung eines jodfreien und nicht nephrotoxischen Kontrastmittels.

Jedoch gibt es einige wichtige Kontraindikationen, die sich teils aus dem starken Magnetfeld, dem der Untersuchte ausgesetzt wird, teils aus der räumlichen Enge im Gerät ergeben:

- Herzschrittmacher, implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD), Neurostimulatoren, Insulinpumpen, Kochleaimplantate;

- Endoprothesen, Platten, etc., die magnetisches Material enthalten;
- Granatsplitter, insbesondere im Bereich der Orbita und des Hirnschädels oder in der Nähe großer Gefäße;
- Hirnaneurysmaclips;
- Unmöglichkeit der Flachlagerung des Patienten durch schlechten kardiopulmonalen Zustand ( $\geq$  Stadium II nach der Killip-Klassifikation);
- bekannte Klaustrophobie oder Psychose.

### 1.3.2 Funktionsweise

Im Folgenden soll das Funktionsprinzip der MRT sehr stark vereinfacht dargestellt werden:

Magnetresonanztomographie basiert auf der Beobachtung, dass die Kerne bestimmter Elemente wie z. B. Wasserstoff, Natrium oder Phosphor magnetische Eigenschaften besitzen. Zur Standard-MR-Bildgebung nutzt man die Wasserstoffprotonen, da sie in großer Zahl im menschlichen Körper vorkommen und man auf diese Weise das stärkste Signal erhält.

Im Kernspintomographen werden alle Protonen entlang der Feldlinien des starken externen Magnetfelds ausgerichtet. Lässt man nun eine elektromagnetische Welle mit einer bestimmten Frequenz auf die entlang der Feldlinien ausgerichteten Protonen wirken, so nehmen diese Energie auf und verändern dadurch ihre Position im Magnetfeld. Nach Ende des elektromagnetischen Impulses fangen die Protonen wieder an, in den ursprünglichen, niedrigeren Energiezustand zurückzukehren. Jedes Gewebe hat eine bestimmte charakteristische Geschwindigkeit, mit der dieser Vorgang abläuft. Dies wird durch zwei spezifische Zeitkonstanten T1 und T2 ausgedrückt. Während der Rückkehr in den energetischen Ausgangszustand, der sogenannten Relaxation, emittieren die Protonen wiederum elektromagnetische Wellen, die aufgrund der spezifischen Relaxationszeiten Informationen über das Gewebe enthalten. Mittels einer Ortskodierung durch Gradientenmagnetfelder in den verschiedenen Raumrichtungen können diese Informationen nach zahlreichen Wiederholungen der Anregung und Signalauslesung dann zu einem Bild zusammengesetzt werden.

### 1.3.3 MRT-Kontrastmittel

Trotz des guten Weichteilkontrastes nativer MRT-Aufnahmen erfolgt heute bei vielen Untersuchungen die Gabe von Kontrastmittel (KM), was vor allem zwei Vorteile birgt: zum einen eine erhöhte Sensitivität und Spezifität durch Erhöhung des Kontrastes zwischen verschiedenen Gewebetypen bzw. zwischen gesundem und pathologisch verändertem

Gewebe, zum anderen die Darstellung der Gewebesperfusion mit der Möglichkeit dynamischer KM-Untersuchungen. Dazu kommt die Anwendung im Rahmen von MR-Angiographien.

Grundsubstanz der üblichen Kontrastmittel ist das Gadolinium (Gd) aus der Gruppe der Lanthanide (seltene Erden). Gadolinium verkürzt die T1-Relaxationszeit der umliegenden Protonen, so dass KM-anreicherndes Gewebe in T1-gewichteten Messungen signalreicher erscheint.

Jedoch ist Gadolinium als freies Ion ausgesprochen toxisch, so dass es nur in Chelatkomplexe eingebunden, z. B. als Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA), eingesetzt werden kann. In dieser Form ist das Kontrastmittel sehr gut verträglich und wird mit einer Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden vollständig glomerulär filtriert (78).

Gd-DTPA ist ein extrazelluläres Kontrastmittel, das sich zunächst intravasal verteilt und dann in den Extrazellularraum diffundiert. Eine Bindung an zelluläre Strukturen, z. B. des Myokards, findet nicht statt (18).

#### **1.3.4 Kardiale MRT**

Das Herz gehört zu den am schwierigsten mit der MRT darstellbaren Organen, da es zwei dynamischen Prozessen gleichzeitig folgt. Erstens kontrahiert es sich mit einer Frequenz von etwa 60 bis 120 Schlägen pro Minute, und zweitens folgt es den Atembewegungen des Zwerchfells. Ersteres Problem löst man, indem man die Bilddaten EKG-getriggert über mehrere Herzzyklen hinweg akquiriert und dann nachträglich zu einem Bild zusammensetzt. Letzteres kann am einfachsten durch Atemstopps der untersuchten Person unterdrückt werden (sogenannte „Breathhold-Technik“). Daneben gibt es verschiedene technische Lösungen, die ermöglichen, die Daten nur zu bestimmten Zeitpunkten des Atemzyklus zu akquirieren.

Die kardiale MRT bietet die Möglichkeit, so viele verschiedene Parameter in einer Untersuchung zu bestimmen wie kein anderes bildgebendes Verfahren:

- Zunächst kann man aufgrund des guten Weichteilkontrastes genaue Aussagen zur Anatomie und Herzmorphologie treffen.
- Auch die linksventrikuläre (LV) Funktion lässt sich mit der MRT genau beurteilen. Dies gilt sowohl für Parameter der globalen LV-Funktion wie Ejektionsfraktion (EF) und LV-Volumina als auch für regionale Wandbewegungsstörungen.
- Daneben spielen besonders für die Infarktdiagnostik KM-gestützte Aufnahmen zur Vitalitätsdarstellung und zur Perfusionsmessung eine wichtige Rolle.
- Weitere diagnostische Möglichkeiten sind Flussmessungen in den großen Gefäßen



- und die Darstellung der Koronararterien.

Koronarstents stellen keine Kontraindikation für eine Kardio-MRT-Untersuchung dar. In in-vitro Studien ließen sich keine physikalischen Veränderungen wie Erwärmung oder Verformung der Stents durch die MRT nachweisen (32, 82). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es nicht zu höheren Raten an Stentthrombosen, In-Stent-Restenosen oder sonstigen kardiovaskulären Komplikationen kommt (25, 76). Selbst bei MRT-Untersuchungen sehr früh nach Stentimplantation bei akutem Myokardinfarkt zeigten sich keine negativen Auswirkungen (48).

### **1.3.5 MRT in der Myokardinfarkt Diagnostik**

Aufgrund ihrer Vielseitigkeit ermöglicht die MRT eine besonders umfassende Darstellung des Herzens nach einem Myokardinfarkt.

Zunächst lässt sich mittels Cine-Sequenzen, die den Ablauf der Kontraktion als Film abspielen, die myokardiale Wandbewegung sehr exakt darstellen (8). Dies ermöglicht, die Myokardareale, die nach dem Infarkt in ihrer Funktion beeinträchtigt sind, von Arealen mit normaler Wandbewegung abzugrenzen. Außerdem lässt sich der Einfluss der Schädigung auf die Gesamtfunktion des linken Ventrikels beurteilen.

Die Unterscheidung von vitalem und avitalem Gewebe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) bzw. nach akutem Myokardinfarkt ist von großer klinischer Bedeutung. Nach einem ischämischen Ereignis kann auch nur reversibel geschädigtes Gewebe in der Umgebung des Infarktareals („stunning myocardium“) oder aber vitales, durch rezidivierende kürzere Ischämien in seinem Funktionsstoffwechsel beeinträchtigt Gewebe („hibernating myocardium“) dysfunktional erscheinen. Ist noch vitales Myokard vorhanden, so können aber Revaskularisierungsmaßnahmen wie eine PCI oder eine Bypassoperation zu einer Verbesserung der Myokardfunktion führen (53, 61). Die genaueste Methode zur Vitalitätsdiagnostik ist das „Delayed Contrast Enhancement“. Dazu dienen spezielle KM-gestützte, T1-gewichtete Sequenzen. Etwa ab fünf Minuten nach KM-Gabe erscheint KM-anreicherndes Gewebe, das durch einen vergrößerten Extrazellularraum - z. B. aufgrund eines Infarktödems oder faserreichen Narbengewebes - gekennzeichnet ist, signalreich. Das Signal des normalen Myokards wird genullt, erscheint also schwarz, so dass ein möglichst großer Kontrast zwischen gesundem und infarziertem Gewebe entsteht.

Zahlreiche Studien haben diese Kontrastverstärkung nach akutem Myokardinfarkt mit oder ohne Reperfusion nachgewiesen (36, 65, 93). In einigen Studien jedoch gab es Hinweise, dass auch reversibel geschädigtes Myokard in der Umgebung eines akuten Myokardinfarkts „Delayed (Hyper-)Enhancement“ aufweisen kann (73) bzw. auf eine Erholung der Myokardfunktion in Gebieten mit Delayed Enhancement (72).

Kim et al. zeigten dagegen eine exakte Übereinstimmung von Arealen mit Hyperenhancement in der MRT und histologisch mittels TTC (= 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid)-Färbung definierter Myokardnekrose (21, 43). Sandstede et al. fanden im Gegensatz zu Rogers et al. keine Verbesserung der Wandbewegung in Segmenten mit Hyperenhancement drei Monate nach Revaskularisation (72, 74).

Die Reduktion des myokardialen Blutflusses ist ein sensitiver Marker für Myokardischämie, da der Blutfluss direkt mit der Sauerstoffversorgung des Gewebes verbunden ist. Außerdem spiegeln Perfusionsmessungen die funktionelle Relevanz von Stenosen oder Verschlüssen auch weiter distal in den Koronararterien wider (56). Daneben können fixierte Perfusionsdefizite, wie sie nach einem Myokardinfarkt auftreten, dargestellt werden. In der kardialen MRT kommen heute vor allem Perfusionsmessungen mit Kontrastmittel zur Anwendung, die auf einer Signalsteigerung durch das KM während der Passage durch das perfundierte Gewebe beruhen. Gd-DTPA als extrazelluläres KM diffundiert aus dem Gefäßbett in den interstitiellen Raum. Um diesen Effekt bei den Perfusionsmessungen zu minimieren, analysiert man den First-pass, d. h. die erste Passage des KM durch das Myokard nach Bolusinjektion.

Die Unterschiede in der Signalintensität können einerseits visuell, andererseits quantitativ bzw. semiquantitativ analysiert werden. Aufgrund der Eigenschaften des Gadoliniums sind quantitative Analysen bis heute sehr schwierig, so dass man semi-quantitative Parameter wie die maximale Signalintensität, die Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve (Upslope) oder die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität (Time to Peak) (19, 56, 77, 84) heranzieht.

Auch die Schädigung der Mikrozirkulation nach reperfundiertem Myokardinfarkt mit Obstruktion des Kapillarbett („microvascular obstruction“) lässt sich mittels MRT sehr gut darstellen. In der frühen Phase wenige Minuten nach KM-Applikation erscheinen Areale mit mikrovaskulärer Obstruktion weniger signalintens, d. h. dunkler als das umliegende Myokard, da der Einstrom des Kontrastmittels in diese Areale verzögert ist. Judd et al. zeigten im Tiermodell des akuten Myokardinfarkts eine subendokardiale dunkle Zone während der ersten

zwei Minuten nach KM-Applikation, die in Lokalisation und Ausdehnung dem Perfusionsdefekt in der histologischen Untersuchung entsprach (36). Lima et al. beobachteten diese dunklen Zonen im subendokardialen Teil einiger Infarkte auch beim Menschen (50). Dieser Perfusionsdefekt in der MRT korreliert eng mit Regionen, die vom „No-Reflow“ betroffen sind (36, 50). Ebenfalls mittels der MRT konnte nachgewiesen werden, dass die Größe des Infarktes sowie das Ausmaß des „No-Reflow“-Areal innerhalb der ersten 48 Stunden nach Reperfusion noch zunehmen (71). Gerber et al. zeigten in einer MRT-Studie, dass die Ausdehnung des Areals mit mikrovaskulärer Obstruktion mit einer Reduktion der Kontraktilität nicht nur der betroffenen, sondern auch der benachbarten Areale einhergeht (24).

## 1.4 Fragestellung

Folgende Fragen sollen mit dieser Studie untersucht werden:

1. Während man im Tiermodell des AMI bereits gute Kenntnisse über die Darstellung von Infarktgewebe (43) und Mikrozirkulationsstörungen (71) mittels MRT innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reperfusion besitzt, ist darüber in der frühen Akutphase des Myokardinfarkts beim Menschen nichts bekannt, da bisherige Untersuchungen erst nach einem Intervall von fünf bis zehn Tage nach dem Infarkt stattfanden.

Wir führten deshalb in dieser Studie eine MRT-Messung schon 24 Stunden nach Infarkt durch, um die Myokardperfusion, die linksventrikuläre Funktion und die Myokardvitalität in der Frühphase des akuten Myokardinfarkts zu untersuchen.

2. Ebenso ist bisher nicht genau bekannt, wie sich die ischämiebedingten Schädigungen beim Menschen innerhalb der ersten Tage nach dem Infarkt entwickeln.

Dazu wurden mit einer zweiten, identischen Messung eine Woche nach dem Infarkt die Perfusion, Vitalität und LV-Funktion erneut untersucht, um die Veränderungen im Vergleich zur ersten Untersuchung zu bestimmen.

3. Im Gebiet eines akuten Myokardinfarkts ist der kapilläre Blutfluss deutlich reduziert, oft um  $\geq 80\%$  des Ausgangswertes. Mittels semiquantitativer MRT-Perfusionsmessungen lassen sich Unterschiede im Blutfluss von  $\geq 50\%$  sicher nachweisen (45). Somit eignen sich diese zur Diagnostik von Veränderungen der Gewebsperfusion. Zudem ist die kardiale MRT eine

gut geeignete Methode zur Untersuchung von myokardialen Mikrozirkulationsstörungen (36, 42, 50, 96). Diese treten nach akutem Myokardinfarkt trotz erfolgreicher Rekanalisation häufig auf (4, 46) und stellen einen prognostischen Marker für das klinische Outcome von Infarktpatienten dar (34, 62, 96).

GP-IIb/IIIa-Antagonisten sollen durch Hemmung der Thrombozytenaggregation die Myokardperfusion verbessern und somit Mikrozirkulationsstörungen bei reperfundiertem Myokardinfarkt limitieren.

In dieser Studie soll mittels kardialer MRT der Effekt einer adjuvanten, frühzeitig vor der Koronarintervention begonnenen Tirofibantherapie auf die Myokardperfusion und daraus folgend auch der Einfluss auf Infarktausdehnung und LV-Funktion in der sehr frühen und späteren Akutphase des ST-Elevations-Myokardinfarkts untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ablauf der Studie

Es wurde eine unizentrische, randomisierte, prospektive Pilotstudie in der Medizinischen Klinik II in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie der Universität zu Lübeck durchgeführt. Vom 7.8.2001 bis zum 14.8.2002 wurden im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck 57 Patienten in die Studie eingeschlossen, sofern sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- neu aufgetretener Myokardinfarkt mit einer ST-Elevation von  $\geq 0,1\text{mV}$  in den Extremitätenableitungen bzw.  $\geq 0,2\text{mV}$  in den Brustwandableitungen oder
- neu aufgetretener Linksschenkelblock
- Beginn der Symptomatik  $< 24$  Stunden vor Aufnahme
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- MRT-Tauglichkeit.

Die Diagnose des akuten Myokardinfarkts wurde retrospektiv durch einen Anstieg der Kreatinkinase (CK oder CK-MB) auf über das Zweifache der Norm bestätigt. Um subakute Infarkte auszuschließen, wurden nur Patienten mit im Verlauf ansteigenden Werten berücksichtigt.

Die Ausschlusskriterien ergaben sich zum einen aus den Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, zum anderen aus kardiologischer Sicht bzw. aus den Kontraindikationen für eine Tirofibantherapie:

- Rescue-PTCA (mechanische Rekanalisation nach ineffektiver Thrombolyse)
- Verschluss eines aortokoronaren Bypassgefäßes
- frischer Reinfarkt weniger als 21 Tage nach Erstinfarkt
- Lysebehandlung in den vorangegangenen 21 Tagen
- Vorbehandlung mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten oder deren Unverträglichkeit
- Blutungsdiathese oder zeitnah in der Anamnese ein chirurgischer Eingriff, ein Trauma (jeweils in den sechs Wochen zuvor) oder ein Apoplex (in den vorangegangenen sechs Monaten)
- Anämie ( $\text{Hb} < 10\text{g/l}$ ) und / oder Thrombozytenzahl  $< 100/\text{nl}$
- Schwangerschaft
- fehlende Einwilligung bzw. Einwilligungsfähigkeit.

Die Patienten wurden über die Liegendaufnahme des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck in die Klinik aufgenommen. Unmittelbar nach Aufnahme erfolgte die Ableitung eines 12-Kanal-Standard-EKG, das die Einschlusskriterien aufweisen musste, sowie die Bestimmung des kardialen Troponin T (cTnT).

Daraufhin wurden die Patienten im Losverfahren entweder der Behandlungsgruppe mit zusätzlicher Tirofibantherapie oder der Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie zugeteilt. Die Tirofibantherapie wurde noch im Aufnahmeraum vor dem Transport ins Herzkatheterlabor begonnen und folgte dem Schema der RESTORE-Studie (89) mit einer Bolusinjektion von  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht (KG) über drei Minuten und einer anschließenden ununterbrochenen Erhaltungsdosis von  $0,15\mu\text{g}/\text{kg}$  KG pro Minute über eine Dauer von 18 Stunden. Die Standardtherapie bestand aus 500mg Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin als Bolus von 70U/kg KG gefolgt von einer kontinuierlichen, aPTT-adaptierten Infusion. Alle weitere Medikation einschließlich Beta-Blocker, Nitrate, Statine, etc. erfolgte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Bei Patienten beider Gruppen wurden eine sofortige Koronarangiographie mit PTCA und Implantation eines Koronarstents (Penta Multilink, Guidant, Indianapolis, USA) durchgeführt. Patienten, bei denen ein Stenting entweder nicht erforderlich oder nicht möglich war, nahmen nicht weiter an der Studie teil. Im Rahmen der Koronarangiographie wurde allen Patienten beider Gruppen der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel in einer Dosis von 300mg verabreicht. Diese Behandlung wurde fortgesetzt mit 75mg pro Tag für mindestens vier Wochen.

Unmittelbar vor der Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung der kardialen Infarktmarker (cTnT, CK-MB, Myoglobin). Exakt 60 Minuten nach Reperfusion fanden eine erneute Blutabnahme und die zweite Registrierung eines EKG statt. Nach Ende der Tirofibantherapie, d. h. 18 bis 24 Stunden nach Aufnahme bzw. Reperfusion, wurde bei allen Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt; eine zweite Messung erfolgte am Tag vor der Entlassung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angenommen. Alle Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis.

## 2.2 Magnetresonanztomographie

### 2.2.1 MRT-Untersuchungsprotokoll

Die MRT-Untersuchung wurde in Rückenlage in einem 1,5-Tesla-MRT-Gerät (Siemens Symphony, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Mehrelementspule durchgeführt.

Während der Untersuchung erfolgte eine Überwachung der Patienten mittels EKG und Kamera. Außerdem bestand Kontakt über Kopfhörer und eine Sprechanlage sowie über eine vom Patienten auslösbare Alarmklingel.

Sämtliche Messungen wurden in „Breathhold-Technik“ durchgeführt, um die durch die Atmung hervorgerufenen Bewegungsartefakte des Herzens möglichst gering zu halten. Zur Kompensation der Kontraktionsbewegung erfolgten alle Messungen EKG-getriggert.

Zur exakten Bestimmung der dreidimensionalen Position des Herzens im Thorax wurde zu Beginn der Untersuchung eine Scout-Sequenz mit jeweils drei Schichten pro Raumrichtung gefahren. Anhand dieses „Localizers“ wurden dann ein 2- bzw. 4-Kammerlängsschnitt des Herzens geplant und schließlich orthogonal dazu in einer weiteren Messung die Kurzachsenschnitte konstruiert, die die Grundlage der folgenden Messungen darstellten.

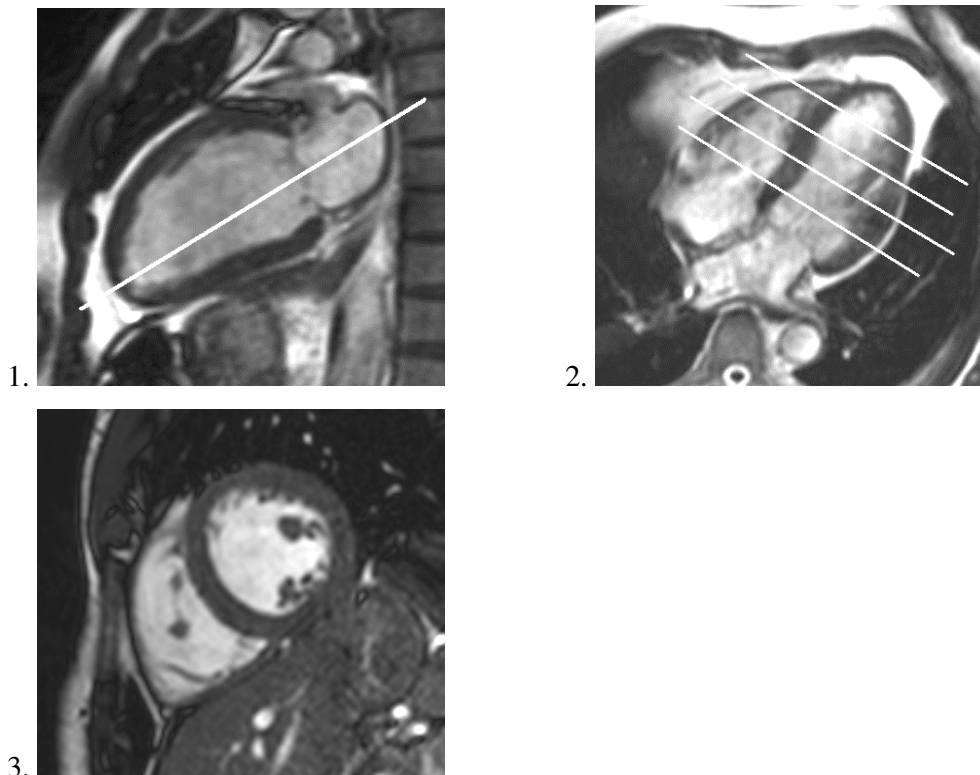


Abb. 1: 2-Kammerblick, 4-Kammerblick und Kurzachsenschnitt

Zur Untersuchung der Perfusion wurden vier Kurzachsenschnitte in folgender Lokalisation ausgewählt: eine basale und eine apikale Schicht, sowie zwei im gleichen Abstand dazwischen liegende mittventrikuläre Schichten.

Als Kontrastmittel wurde Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) in einer Dosis von 0,05mmol pro kg Körpergewicht mit einer Flussrate von 3ml pro Sekunde mittels einer Kontrastmittelpumpe (Spectris, Medrad, Volkach, Deutschland) injiziert. Die Messung wurde nach einem Intervall von zehn Sekunden nach KM-Applikation gestartet. Diese Zeit wurde für den Weg des Kontrastmittels von einer Armvene in den linken Ventrikel angenommen.

In den vier Schichten wurden je 40 EKG-getriggerte Bilder mit einer Frequenz von einem Bild pro RR-Intervall simultan akquiriert, so dass die First-pass-Perfusion während der ersten Minute nach Bolusinjektion bestimmt werden konnte.

Im Anschluss an die Perfusionssequenz wurde den Patienten noch ein weiterer, gewichtsadaptierter KM-Bolus injiziert, um eine Gesamtdosis von 0,2mmol / kg KG für die Delayed Enhancement-Aufnahmen zu erreichen.

Zur Bestimmung der LV-Funktion wurde anschließend der linke Ventrikel mittels Cine-Sequenzen in Kurzachsenschnitten von 10mm Schichtdicke kontinuierlich von der Klappenebene bis zum Apex abgebildet.

Zur Beurteilung der Infarktgröße wurde 20 Minuten nach KM-Gabe in den vier der Perfusionsmessung entsprechenden Schichten eine weitere Messung durchgeführt, die die Infarktausdehnung als Areale mit Delayed Enhancement zeigt.

Die verwendeten MRT-Sequenzen mit den entsprechenden Parametern sind detailliert in Tabelle 1 aufgeführt.



	First-pass Perfusion	Cine	Delayed Enhancement
Sequenz	Inversion-Recovery-Turbo-Flash T1-weighted	trueFISP cine 2d	IR Turbo Flash
Schichtzahl	4	8-12 (je nach Herzgröße)	4
Schichtdicke in mm	8	10	8
Schichtabstand in mm	je nach Herzgröße	0	je nach Herzgröße
TR in ms	171	54,45	390
TE in ms	1,14	1,82	2,90
TI in ms	-	-	320 *
Trigger delay in ms	535	-	-
Flipwinkel	8°	64°	25°
Field of view in mm	450	340	450
Matrix	256 x 256	256 x 256	256 x 256

Tab. 1: MRT-Parameter, \* adaptiert nach Herzfrequenz und Zeitpunkt nach KM-Gabe

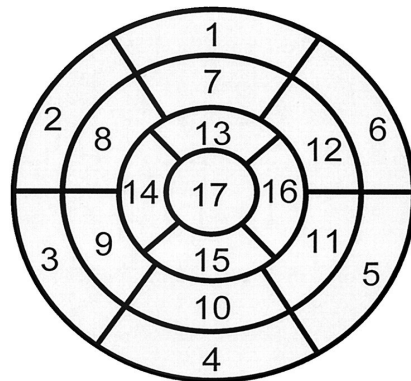
## 2.2.2 Bildanalyse

### 2.2.2.1 Perfusion

Zur Beurteilung der regionalen Myokardperfusion wurden die vier Schichten der First-pass Kontrastmittelsequenz den Richtlinien der American Heart Association entsprechend in insgesamt 22 Segmente unterteilt: je sechs Segmente in der basalen und den beiden mittventrikulären Schichten sowie vier in der apikalen Schicht (13) (s. Abb. 2).

Da zu Beginn der Datenanalyse das aus drei Kurzachsenschichten abgeleitete, aktuelle 17-Segmentmodell noch nicht publiziert war, wählten wir einen Ansatz mit identischer Segmentierung innerhalb der Schichten, jedoch einer zusätzlichen mittventrikulären Schicht, was eine noch genauere Abbildung regionaler Veränderungen ermöglicht.

## Left Ventricular Segmentation



- |                        |                       |                     |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior      | 7. mid anterior       | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal  | 8. mid anteroseptal   | 14. apical septal   |
| 3. basal inferoseptal  | 9. mid inferoseptal   | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior      | 10. mid inferior      | 16. apical lateral  |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex            |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral |                     |

Abb. 2: LV-Segmentierung (aus: Cerqueira et al. *Circulation* 2002; 105:539-542)

Die Konturen dieser Segmente wurden manuell eingezeichnet, wobei besondere Sorgfalt darauf verwendet wurde, die Grenzen einen Pixel vom Endokard und Epikard entfernt im Myokard zu definieren, um Partialvolumeneffekte zu vermeiden. Um die atmungsbedingten Bewegungsartefakte des Herzens während der Messung zu korrigieren, wurden die Segmentumrisse, so nötig, manuell repositioniert, ohne jedoch den Umriss zu verändern.

Die Segmente wurden dann zunächst qualitativ auf das Vorhandensein von Arealen mit verminderter KM-Aufnahme (Hypoenhancement) untersucht. Regionen mit Hypoenhancement wurden als minderperfundiert angesehen.

Für jedes der 22 Segmente wurde dann der Verlauf der Signalintensität (SI) über 40 Herzzyklen als Mittelwert der SI des Segments ermittelt und in Excel als Signalintensität-Zeit-Kurve graphisch dargestellt.

Aus diesen Kurven wurden anschließend folgende Parameter berechnet:

1. Die Basissignalintensität ( $SI_{\text{basal}}$ ) als Mittelwert der Signalintensitäten vor KM-Applikation.

2. Die maximale Signalintensität ( $SI_{\max}$ ) als die Signalintensität des nach initialem, steilem Anstieg höchsten Punktes.
3. Die Contrast Enhancement Ratio ( $CER = (SI_{\max} - SI_{\text{basal}}) / SI_{\text{basal}}$ )
4. Die Time to Peak (TTP) als Anzahl der Bilder von Beginn des steilen Anstiegs der Signalintensität bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität, wobei jeweils ein Bild einer Herzaktion entspricht. Des weiteren wurde die TTP anhand der Herzfrequenz (HF) in Sekunden umgerechnet, wobei jedoch der starke Einfluss der Herzfrequenz zu beachten ist, wie folgendes Beispiel zeigt:  
Patient A: HF 60/min, TTP 15 Bilder  $\rightarrow 15 \text{ Bilder} * 1 \text{ sec} / \text{Bild} = 15 \text{ sec}$   
Patient B: HF 120/min, TTP 20 Bilder  $\rightarrow 20 \text{ Bilder} * 0,5 \text{ sec} / \text{Bild} = 10 \text{ sec}$   
Ein Patient mit einer höheren Herzfrequenz erreicht eine kürzere Anflutungszeit gemessen in Sekunden, selbst wenn er deutlich mehr Herzschläge bis zum Signalmaximum benötigt.  
In der weiteren Analyse wurde aus diesem Grund die Anzahl der Bilder zugrunde gelegt.
5. Die Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve nach KM-Gabe als Upslope ( $\text{Upslope} = (SI_{\max} - SI_{\text{basal}}) / \text{Time to Peak}$ ) gemessen als Intensitätszunahme pro Bild bzw. pro Sekunde (s. 4.).

Anschließend wurden aus den 22 Segmenten zwei „Regions of interest“ (ROI) ausgewählt: Die erste wurde in ein Segment mit Hypoenhancement plaziert, das den oben genannten Parametern zufolge sich am schwersten betroffen zeigte, die zweite ROI in ein Segment gesunden Myokards.

Zum besseren Vergleich der Untersuchungen verschiedener Patienten und zu verschiedenen Zeitpunkten wurde für die o. g. Parametern der Quotient aus den Werten der Infarkt-ROI und der „Normal“-ROI bestimmt. Dieser zusätzliche Parameter wird im Folgenden als Ratio bezeichnet. Die Verwendung der Ratio ist sinnvoll, da schon im gesunden Myokard eine erhebliche Spannbreite der Signalintensität zwischen verschiedenen Messungen besteht. Dies gilt sowohl für den Vergleich unterschiedlicher Patienten als auch teilweise für die

Messungen desselben Patienten im Verlauf. Dagegen ist das Verhältnis der Signalintensitäten zwischen Infarkt und gesundem Gewebe relativ konstant.

Des Weiteren wurde im Bild der maximalen Signalverstärkung durch das Kontrastmittel während der First-Pass-Perfusion in jeder Schicht die Größe der hypoperfundierten Region bestimmt, die durch eine geringere Anfärbung durch das Kontrastmittel (Hypoenhancement) gekennzeichnet war. Dazu wurden die Areale mit Hypoenhancement manuell konturiert. Danach konnte deren Größe sowohl absolut in  $\text{cm}^2$  als auch relativ zum Gesamtmyokard der Schicht automatisch berechnet werden.

Als Vergleichsparameter zwischen verschiedenen Patienten und im zeitlichen Verlauf wurden schließlich die Ausdehnung des hypoperfundierten Areals in der am stärksten betroffenen Schicht herangezogen sowie der prozentuale Anteil hypoperfundierter Areale an der Gesamtmyokardfläche in der Summe aller vier Schichten ( $\% \text{ Hypoperfusion} = \frac{\sum \text{Fläche der hypoperfundierten Areale aller Schichten}}{\sum \text{Fläche aller Schichten}}$ ) (71).

#### **2.2.2.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung**

Zur Berechnung der globalen LV-Funktion diente das MRT-Softwareprogramm Argus (Siemens, Erlangen, Deutschland). Es wurden dazu aus den Cine-Sequenzen jeweils das enddiastolische und endsystolische Bild einer jeden Schicht ausgewählt und die Endokardkonturen manuell eingezeichnet (Methode nach Simpson). Die Ejektionsfraktion (EF), das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische Volumen (ESV) und das Schlagvolumen (SV) wurden dann aus der Fläche des LV-Cavums und der Schichtdicke automatisch berechnet.

Die Wandbewegung des linken Ventrikels wurde ebenfalls anhand der Cine-Sequenzen analysiert. In drei Schichten (eine basale und eine mittventrikuläre Schicht mit je sechs Segmenten sowie eine apikale Schicht mit vier Segmenten) erfolgte die Einstufung eines jeden Segments als normokinetisch (normale systolische Einwärtsbewegung des Myokards und normale systolische Wanddickenzunahme), hypokinetisch (eingeschränkte Einwärtsbewegung und verminderte Wanddickenzunahme), akinetisch (fehlende Einwärtsbewegung und fehlende Wanddickenzunahme) oder als dyskinetisch. Als dyskinetisch wurde dabei die unphysiologische Auswärtsbewegung eines Segments bei fehlender Wanddickenzunahme während der Systole bezeichnet. Es wurde die Gesamtzahl der Segmente mit Wandbewegungsstörung sowie die Anzahl der Segmente mit der jeweiligen Ausprägung der Kontraktionsstörung ermittelt.

Schließlich wurde den hypokinetischen Segmenten der Schweregrad 1, den akinetischen der Grad 2 und den dyskinetischen Segmenten der Grad 3 zugeordnet und durch Multiplikation von Schweregrad und Anzahl der betroffenen Segmente ein Score der Wandbewegungsstörung berechnet.

### **2.2.2.3 Infarktausdehnung**

Die Infarktausdehnung zeigt sich in den Messungen 20 Minuten nach KM-Gabe als Areal mit gesteigerter Signalintensität aufgrund einer KM-Anreicherung (Delayed Enhancement). Es wurde zunächst die Anzahl der insgesamt betroffenen Segmente ermittelt. Anschließend wurde jedem der 22 Segmente anhand des Anteils von Myokard mit Hyperenhancement an der Wanddicke ein Schweregrad des Delayed Enhancement zugeordnet (0: kein Delayed Enhancement, I:  $\leq 25\%$ , II: 26 bis 50%, III: 51 bis 75% und IV:  $> 75\%$  der Ventrikelwand) und dann die Anzahl der Segmente pro Schweregrad bestimmt.

## **2.3 Analyse der Koronarangiographie**

Die Analyse der Koronarangiographie bestand zum einen aus der Bestimmung des Flusses im infarktverursachenden Gefäß prä- und postinterventionell anhand des durch die „Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group“ definierten TIMI Fluss Grades. Dieser reicht von Grad 0 (kein Fluss) bis Grad 3 (normaler Fluss hinter der relevanten Stenose) (14). Zum anderen erfolgte die Berechnung des korrigierten TIMI Frame Counts (cTFC) nach der Reperfusion (27). Dieser errechnet sich aus der Anzahl der Bilder (= Frames), die das Kontrastmittel benötigt, um eine distale Landmarke im entsprechenden Koronargefäß zu erreichen.

Daneben wurde eine quantitative Koronaranalyse (Medis Medical, Leiden, Niederlande) durchgeführt. Diese bestand aus der Berechnung des prä- und postinterventionellen minimalen Lumendurchmessers (MLD) und des Ausmaßes der Stenose in Prozent der Gefäßfläche.

Schließlich erfolgte noch die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des enddiastolischen und endsystolischen Volumens sowie die Analyse regionaler Wandbewegungsstörungen anhand einer KM-Ventrikulographie in der RAO 30° Projektion (RAO = right anterior oblique).

## 2.4 Laboranalysen

Die Laboranalysen bestanden aus der Bestimmung des kardialen Troponin T, des Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB und des Myoglobins zu drei verschiedenen Zeitpunkten: sofort bei Aufnahme, unmittelbar vor Wiedereröffnung des Infarktgefäßes und 60 Minuten nach Reperfusion. Zusätzlich wurde der Spitzenwert eines jeden Markers aus täglichen Verlaufskontrollen ermittelt.

## 2.5 EKG-Auswertung

Ein Standard-12-Kanal-EKG wurde sofort bei Aufnahme abgeleitet, ein zweites 60 Minuten nach Rekanalisation des Infarktgefäßes.

Die ST-Streckenhebung in der Ableitung mit der größten Abweichung von der isoelektrischen Linie wurde in beiden EKGs 20ms und 60ms nach dem J-Punkt bestimmt. Die ST-Resolution nach 60 Minuten wurde sowohl absolut in mm als auch relativ zur initialen Abweichung in Prozent angegeben. Patienten mit Schenkelblockbild, Schrittmacherrhythmus oder unvollständigen EKG-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

## 2.6 Statistische Datenanalyse

Für die statistische Datenanalyse verwendeten wir die Statistiksoftware SPSS Version 8.0. Kontinuierliche, unabhängige und normalverteilte Variablen wurden mittels Student'schen t-Tests verglichen, für unabhängige, nicht normalverteilte Variablen kam der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zur Anwendung. Zum Vergleich der Messungen im Zeitverlauf diente der gepaarte t-Test bzw. Wilcoxon-Test.

Für die kategorischen Variablen wurden der  $\chi^2$ -Test bzw. der Exakte Test von Fisher für kleine Stichproben verwendet.

Werte für  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die Ergebnisse der EKG-Auswertung, der Laboranalysen sowie der detaillierten Analyse der Koronarangiographien sind Gegenstand einer anderen Dissertation der Arbeitsgruppe.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Von den ursprünglich 57 Studienpatienten mussten vier Patienten wieder ausgeschlossen werden, da sich retrospektiv der Verdacht auf akuten ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) nicht bestätigte oder bei distalem Koronararterienverschluss keine erfolgreiche Reperfusion mit Stentimplantation möglich war. Von den verbliebenen 53 Patienten wurden zunächst 24 Patienten auf die Tirofibantherapie und 29 Patienten auf die Standardtherapie randomisiert. Aus letzterer Gruppe wechselten acht Patienten in die Tirofibantherapie aufgrund von Revaskularisationskomplikationen wie angiographischem „No-Reflow“, flusslimitierendem Thrombus oder großer Dissektion während oder nach der Koronarintervention. Diese Patienten werden als „Cross-over-Patienten“ bezeichnet. Die Datenanalyse dieser Studie erfolgte auf der Grundlage der initialen Randomisierung („intention to treat“-Analyse).

Insgesamt 29 der Studienpatienten erhielten MRT-Untersuchungen. Bei 23 Patienten konnte das komplette MRT-Protokoll durchgeführt werden. Weitere drei Patienten lehnten eine zweite Untersuchung ab; bei zwei Patienten konnte aus technischen bzw. organisatorischen Gründen nur eine MRT stattfinden, und bei einem Patienten ging der Datensatz der ersten Untersuchung verloren. Die anderen Studienpatienten konnten aus folgenden Gründen nicht in die MRT-Substudie eingeschlossen werden:

- schlechter kardiopulmonaler Zustand (Killip  $\geq 2$ ),
- Indikation zur Rekoronarangiographie,
- Klaustrophobie,
- keine Verfügbarkeit des MRT-Gerätes.

Die erste MRT-Untersuchung erfolgte im Mittel 25 Stunden (Spannweite 18 bis 40 Stunden) nach Reperfusion. Die Follow-up-Untersuchung wurde nach acht Tagen (Spannweite 4-12 Tage) durchgeführt.

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Tirofiban- und Kontrollgruppe hinsichtlich Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung und kardialer Risikofaktoren. Auch die Latenzzeiten zwischen Symptombeginn und Aufnahme bzw. zwischen Symptombeginn und Reperfusion des Infarktgefäßes sind statistisch nicht verschieden (s. Tabelle 2).

	Tirofiban	Kontrolle	
n	24	29	
Alter (Jahre)	66 ± 10	64 ± 11	NS
Geschlecht (% männlich)	18 (75)	25 (86,2)	NS
Diabetes (%)	5 (20,8)	3 (10,3)	NS
Hypertonus (%)	18 (75)	20 (68,9)	NS
Hyperlipidämie (%)	14 (58,3)	16 (55,2)	NS
Symptombeginn - Aufnahme (min)	386 ± 567	319 ± 270	NS
Symptombeginn - Reperfusion (min)	466 ± 568	398 ± 284	NS

**Tab. 2: Patientencharakteristika**

Daten als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl bzw. Prozent betroffener Patienten; NS bedeutet nicht signifikant

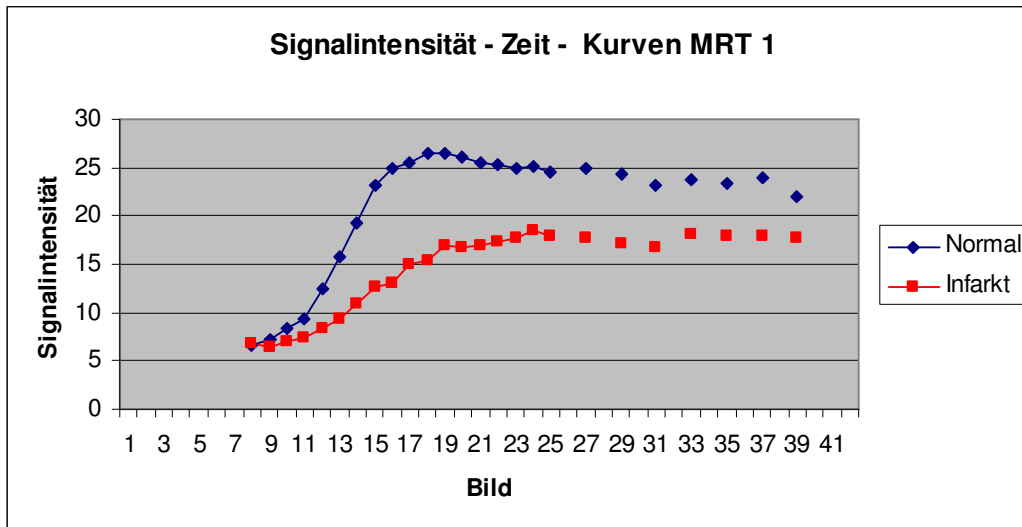
## 3.2 Infarktdarstellung

### 3.2.1 Infarktdarstellung MRT 1 (Infarkt versus Normal)

#### 3.2.1.1 Perfusion

Es zeigt sich, dass nach akutem Infarkt, im Mittel 32 Stunden nach Symptombeginn und 25 Stunden nach Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, die Perfusion trotz erfolgreicher Revaskularisierung mit einem postinterventionellen TIMI Fluss Grad 3 in den betroffenen Myokardarealen deutlich eingeschränkt ist. Dies verdeutlicht der Vergleich der Perfusionskurven im infarzierten und im gesunden Myokard (s. Abb. 3).





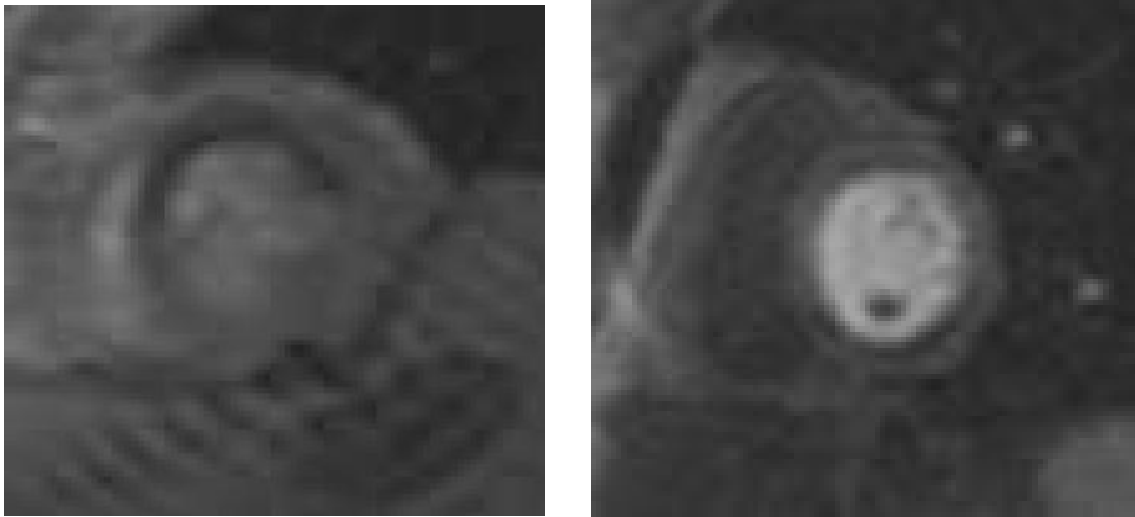
**Abb. 3: Signalintensität-Zeit-Kurven für normales und infarziertes Myokard MRT 1 bei einem Beispielpatienten**

Es bestehen signifikante Unterschiede für alle Perfusionsparameter. So liegt die mittlere maximale Signalintensität ( $SI_{max}$ ) im gesunden Myokard bei 22,96, im Infarktareal dagegen nur bei 14,02 ( $p < 0,001$ ). Die Contrast Enhancement Ratio (CER) beträgt im normalen Myokard 2,15 verglichen mit nur 1,10 im Infarkt ( $p < 0,001$ ). Die Time to Peak (TTP) beträgt 10,9 Bilder im gesunden Myokard; es zeigt sich jedoch eine deutliche Verlängerung auf 16,5 Bilder in den vom Infarkt betroffenen Myokardarealen ( $p < 0,001$ ). Auch die mittlere Steigung der SI-Zeit-Kurve (Upslope), gemessen als Intensitätszunahme pro Bild, ist im Infarktgebiet signifikant geringer (s. Tab. 3).

	NORMAL		INFARKT		p	n
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
$SI_{max}$	22,96	0,94	14,02	0,79	<0,001	28
CER	2,15	0,15	1,10	0,14	<0,001	28
TTP (Bilder)	10,9	0,5	16,5	0,8	<0,001	28
Upslope (pro Bild)	1,47	0,15	0,62	0,10	<0,001	28

**Tab. 3: Perfusionsparameter, gesundes Myokard und Infarktareal, MRT 1**

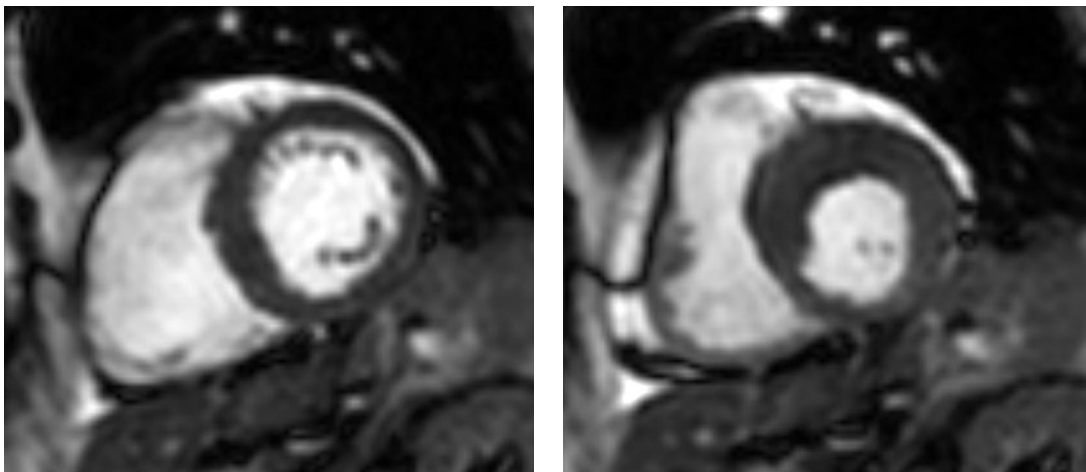
Die visuelle Analyse der dynamischen First-pass KM-Sequenz zeigt die perfusionsgestörten Areale als subendokardial betonte hypointense Zonen (s. Abb. 4).



**Abb. 4: Perfusionsstörung als hypointenses Areal bei Vorderwand- und Hinterwandinfarkt**

### **3.2.1.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung**

Die globale linksventrikuläre Funktion zeigt sich nach STEMI reduziert mit einer mittleren Ejektionsfraktion (EF) von 44,9% ( $\pm 12,7\%$ ), wobei eine EF > 55% als normal angesehen wird. Hinsichtlich der regionalen LV-Funktion weisen in der ersten MRT-Untersuchung insgesamt 213 der 616 (34,6%) untersuchten Segmente aller Patienten eine Wandbewegungsstörung auf.



**Abb. 5: Der Vergleich des enddiastolischen und endsystolischen Bildes zeigt die verminderte Waddickenzunahme im Bereich des Hinterwandinfarktes**

Bei der Analyse der einzelnen Patienten sind im Mittel 7,6 der untersuchten 16 Segmente pro Patient von der Störung der regionalen Wandbewegung betroffen. Davon werden 4 Segmente

als hypokinetisch, 2,5 Segmente als akinetisch und 1,1 Segmente als dyskinetisch eingestuft. Daraus ergibt sich ein Score der Wandbewegungsstörung von 12,4.

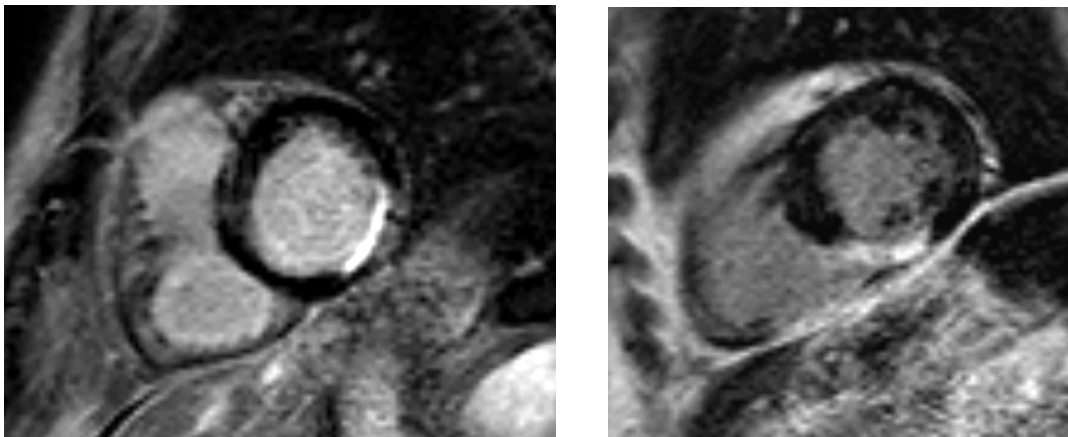
Anzahl Segmente pro Patient	Mittelwert	SEM	Gesamtzahl betroffener Segmente	% aller Segmente	n
gesamt	7,61	0,50	213	34,6	28
Hypokinesie	4,0	0,33	112	18,2	28
Akinesie	2,46	0,39	69	11,2	28
Dyskinesie	1,14	0,32	32	5,19	28

**Tab. 4: Wandbewegungsstörung, MRT 1**

### 3.2.1.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)

Das Delayed Enhancement wurde  $20 \pm 4$  Minuten nach der Gd-DTPA-Bolusapplikation bestimmt.

In der ersten Messung 25 Stunden nach Reperfusion zeigen 23 der 24 Patienten, bei denen die Bildqualität zur Analyse ausreichend war, Segmente mit Delayed Enhancement.



**Abb. 6: Delayed Enhancement inferolateral und inferoseptal bei zwei Patienten mit Hinterwandinfarkt**

Insgesamt ist in 166 der 528 analysierten Segmente (31,44%) ein Delayed Enhancement nachzuweisen.

Die mittlere Anzahl der betroffenen Segmente pro Patient beträgt  $6,92 \pm 0,49$ . Differenziert man nach der transmuralen Ausdehnung des Delayed Enhancement, so ergibt sich folgendes Bild:

Anzahl Segmente pro Patient	Mittelwert	SEM	Gesamtzahl betroffener Segmente	% aller Segmente	n
gesamt	6,92	0,49	166	31,4	24
≤ 25%	0,21	0,10	5	0,95	24
26-50%	1,08	0,26	26	4,92	24
51-75%	1,79	0,37	43	8,14	24
> 75%	3,83	0,56	92	17,4	24

**Tab. 5: Delayed Enhancement, MRT 1**

### 3.2.2 Infarktdarstellung MRT 2 (Infarkt versus Normal)

#### 3.2.2.1 Perfusion

In der Zweituntersuchung nach einem Median von acht Tagen zeigt sich die Myokardperfusion verbessert, jedoch sind immer noch signifikante Unterschiede für sämtliche Perfusionsparameter zwischen Infarktareal und gesundem Myokard zu erkennen (s. Tab. 6).

	NORMAL		INFARKT		p	n
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
SI <sub>max</sub>	24,56	1,17	19,86	1,06	<0,001	24
CER	2,38	0,14	1,83	0,14	<0,001	24
TTP (Bilder)	12,3	0,9	14,9	1,0	0,001	24
Upslope (pro Bild)	1,56	0,13	0,99	0,10	<0,001	24

**Tab. 6: Perfusionsparameter, gesundes Myokard und Infarktareal, MRT 2**

#### 3.2.2.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung

In der zweiten MRT-Untersuchung weisen insgesamt 165 der 528 (31,3%) untersuchten Segmente eine Wandbewegungsstörung auf. Das entspricht einer durchschnittlichen Anzahl von 6,88 Segmenten pro Herz. Davon werden 3,75 Segmente als hypokinetisch und 2,29 Segmente als akinetisch eingestuft; 0,83 Segmente zeigen eine dyskinetische Wandbewegung. Somit ergibt sich ein Score der Wandbewegungsstörung von 10,88.

Anzahl Segmente pro Patient	Mittelwert	SEM	Gesamtzahl betroffener Segmente	% aller Segmente	n
gesamt	6,88	0,47	165	31,25	24
Hypokinesie	3,75	0,33	90	17,05	24
Akinesie	2,29	0,41	55	10,42	24
Dyskinesie	0,83	0,26	20	3,79	24

**Tab. 7: Wandbewegungsstörung, MRT 2**

### 3.2.2.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)

Im Follow-up MRT zeigt bei den 24 Patienten eine Gesamtzahl von 166 der 528 untersuchten Segmente (31,44%) ein Delayed Enhancement. Dies entspricht einem Mittelwert von 6,9 Segmenten pro Patient. Betrachtet man dieses Ergebnis differenziert nach der transmuralen Ausdehnung des Infarktgebietes, so zeigt sich folgende Verteilung (s. Tab. 8):

Anzahl Segmente pro Patient	Mittelwert	SEM	Gesamtzahl betroffener Segmente	% aller Segmente	n
gesamt	6,92	0,58	166	31,4	24
≤ 25%	0,50	0,26	12	2,27	24
26-50%	1,54	0,22	37	7,01	24
51-75%	2,54	0,40	61	11,6	24
> 75%	2,33	0,38	56	10,6	24

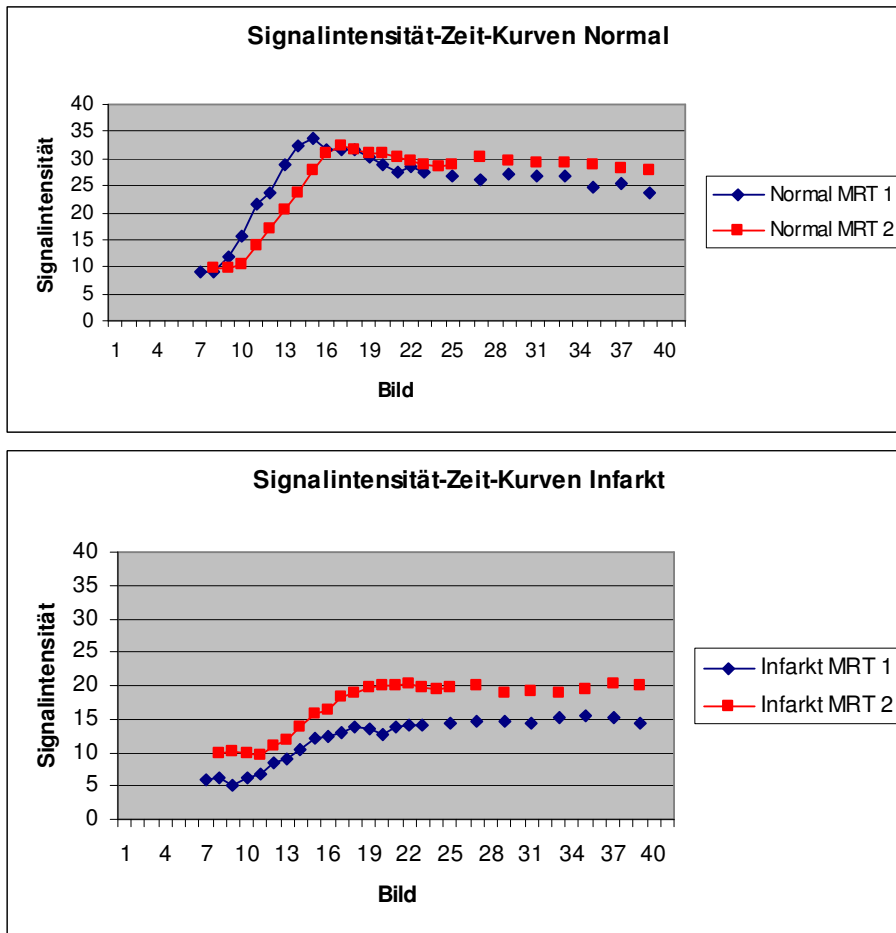
**Tab. 8: Delayed Enhancement, MRT 2**

## 3.3 Vergleich von MRT 1 und MRT 2

### 3.3.1 Perfusion

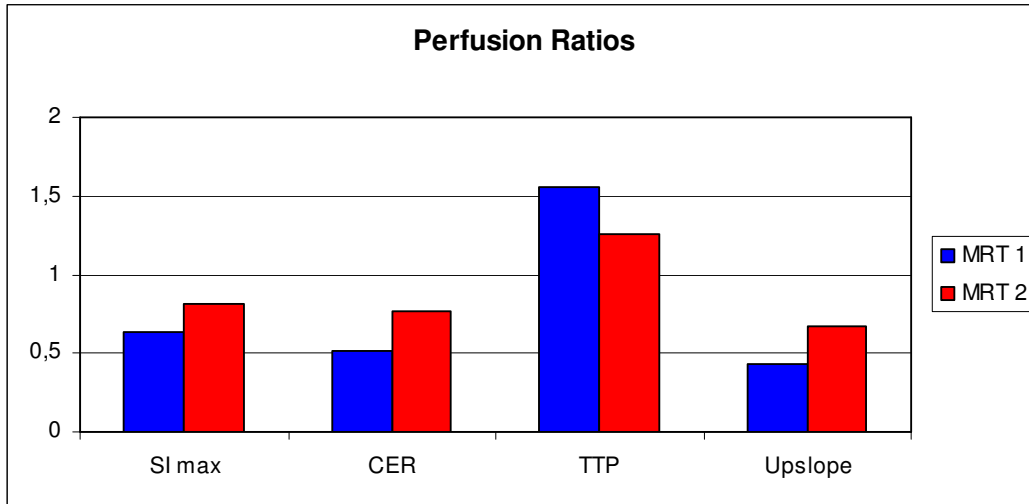
Im gesunden Myokard zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Perfusionsparametern zwischen den beiden Messungen an Tag 1 und Tag 8 postinterventionell (s. auch Tab.9 und Abb. 7). Für das Infarktareal, repräsentiert durch das am schwersten betroffene Segment, zeigt sich dagegen eine deutliche Verbesserung der Myokardperfusion nach einer Woche. Die absolute  $SI_{max}$  steigt im Verlauf deutlich an (19,63 vs. 14,26;  $p < 0,001$ ) und somit auch die CER (1,80 vs. 1,18;  $p < 0,001$ ). Die Steigung der SI-

Zeit-Kurve zeigt ebenfalls eine signifikante Zunahme (0,99 vs. 0,65 Intensitätseinheiten pro Bild;  $p = 0,004$ ). Für die Time to Peak ist ein Trend zu weniger Bildern zu erkennen.



**Abb. 7: Signalintensität-Zeit-Kurven MRT 1 versus MRT 2 bei demselben Patienten wie in Abb. 3. für normales und infarziertes Myokard**

Zum Vergleich der Messungen im Verlauf eignet sich besonders die sogenannte Ratio, die die jeweiligen Werte im Infarktareal relativ zum gesunden Myokard darstellt. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich für alle Perfusionsparameter eine signifikante Verbesserung der Ratio, d. h. eine Annäherung an die Eins und damit an die Werte des gesunden Myokards (s. auch Tab. 9 und Abb. 8).



**Abb. 8: Ratios (Infarkt / Gesund) der Perfusionsparameter im Vergleich MRT 1 vs. MRT 2**

In der Kurzsachsenschicht, die in der ersten Untersuchung den größten Anteil minderperfundierten Myokards zeigte, ist eine statistisch signifikante Abnahme der Fläche des Hypoperfusionsareals zu erkennen, sowohl für den prozentualen Anteil (22,4% vs. 17,9%;  $p = 0,025$ ) als auch für die absolute Größe ( $5,1\text{cm}^2$  vs.  $4,1\text{cm}^2$ ;  $p = 0,022$ ).

	MRT 1		MRT 2		p	n
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Gesundes Myokard						
<b>SI<sub>max</sub></b>	22,51	1,10	24,40	1,21	0,12	23
<b>CER</b>	2,16	0,16	2,33	0,14	0,28	23
<b>TTP (Bilder)</b>	10,9	0,6	12,1	0,9	0,14	23
<b>Upslope (pro Bild)</b>	1,48	0,18	1,58	0,14	0,51	23
Infarktareal						
<b>SI<sub>max</sub></b>	14,26	0,90	19,63	1,08	< 0,001	23
<b>CER</b>	1,18	0,16	1,80	0,14	< 0,001	23
<b>TTP (Bilder)</b>	16,4	0,9	14,7	1,0	0,089	23
<b>Upslope (pro Bild)</b>	0,65	0,12	0,99	0,10	0,004	23
Ratio						
<b>SI<sub>max</sub></b>	0,64	0,02	0,81	0,03	< 0,001	23
<b>CER</b>	0,52	0,05	0,77	0,03	< 0,001	23
<b>TTP (Bilder)</b>	1,56	0,13	1,26	0,07	0,016	23
<b>Upslope (pro Bild)</b>	0,43	0,04	0,67	0,05	< 0,001	23
Hypoperfusionsareal						
<b>% d. Ges.myokards</b>	16,75	1,38	14,94	1,02	0,146	21
<b>% worst slice</b>	22,37	1,78	17,89	1,36	0,025	21
<b>cm<sup>2</sup> worst slice</b>	5,15	0,45	4,08	0,35	0,022	21

Tab. 9: Perfusion, MRT 1 versus MRT 2

### 3.3.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung

Bei den Patienten, die eine Follow-up Untersuchung erhielten, lässt die globale LV-Funktion keine Veränderung im Verlauf erkennen. Ebenso zeigt die regionale Wandbewegung weder bezüglich der Anzahl der betroffenen Segmente noch des Schweregrades statistisch signifikante Unterschiede. Dennoch haben die Zahlen einheitlich eine Tendenz zu weniger Segmenten mit Wandbewegungsstörung.



	MRT 1		MRT 2		p	n
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
EF, %	46,53	2,59	45,87	3,58	0,801	23
EDV, ml	154,33	7,82	146,77	8,04	0,195	23
ESV, ml	85,03	8,00	82,95	8,99	0,633	23
SV, ml	69,30	3,44	63,82	4,70	0,252	23
Anzahl Segmente						
gesamt	7,7	0,6	7,0	0,5	0,121	23
Hypokinesie	4,3	0,4	3,8	0,3	0,268	23
Akinesie	2,3	0,4	2,3	0,4	0,923	23
Dyskinesie	1,2	0,4	0,9	0,3	0,318	23
Score	12,30	1,47	11,04	1,22	0,202	23

**Tab. 10: LV-Funktion und Wandbewegungsstörung, MRT 1 versus MRT 2**

### 3.3.3 Infarktausdehnung (Delayed Enhancement)

Die Ausdehnung des Infarktes, dargestellt durch Segmente mit Delayed Enhancement, zeigt für die Gesamtzahl der Segmente keinen Unterschied im Verlauf der ersten Woche (7,1 vs. 7,2 Segmente;  $p = 0,73$ ). Betrachtet man jedoch die Anzahl der Segmente differenziert nach der transmuralen Infarktausdehnung, lassen sich im Verlauf einige Veränderungen erkennen. So kommt es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Anzahl von Segmenten mit transmuralen Infarkt (> 75% der Herzwanddicke betroffen, Grad IV) von 3,9 auf 2,4 Segmenten ( $p = 0,027$ ). Auf der anderen Seite kommt es zu einer signifikanten Zunahme von Segmenten mit transmuraler Infarktausdehnung Grad III (51%-75% der Herzwand betroffen) von 1,6 auf 2,7 Segmente ( $p = 0,011$ ) und einer nicht signifikanten Zunahme der Anzahl von Segmenten mit subendokardialen Infarkt (bis 50% der Herzwand). Es lässt sich somit bei gleichbleibender Anzahl der betroffenen Segmente eine Umverteilung bezüglich des Schweregrades beobachten (s. Tabelle 11 und Abb. 9).

Anzahl der Segmente	MRT 1		MRT 2		p	n
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
gesamt	7,1	0,5	7,2	0,7	0,73	19
≤ 25%	0,3	0,1	0,5	0,3	0,54	19
26-50%	1,3	0,3	1,6	0,2	0,39	19
51-75%	1,6	0,4	2,7	0,5	0,011	19
> 75%	3,9	0,6	2,4	0,4	0,027	19

Tab. 11: Delayed Enhancement, MRT 1 versus MRT 2

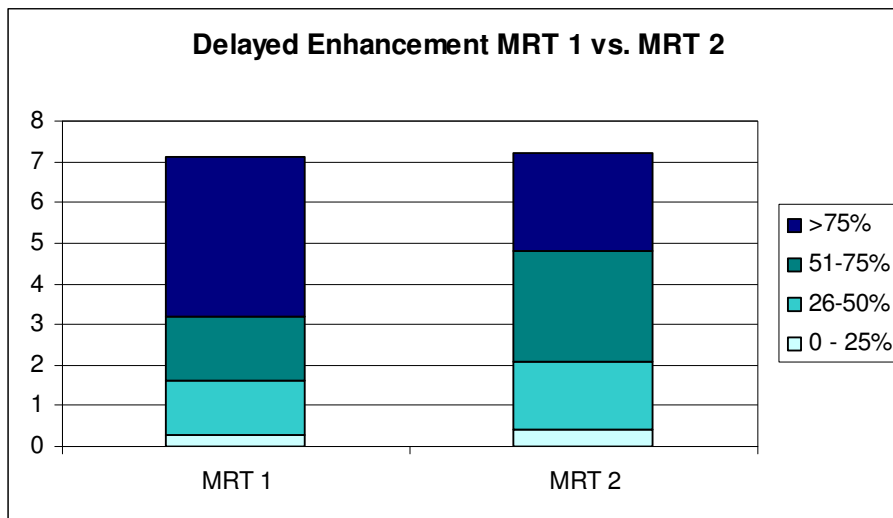


Abb. 9: Vergleich der Anzahl von Segmenten mit Delayed Enhancement differenziert nach der transmuralen Infarktausdehnung in MRT 1 und MRT 2

### 3.4. Vergleich der Tirofiban- und der Kontrollgruppe

#### 3.4.1 MRT 1

Unter den Perfusionsparametern kann hier bei der CER im Infarktareal relativ zur CER im gesunden Myokard (CER Ratio) in der frühen Akutphase ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Tirofibantherapie festgestellt werden (0,59 vs. 0,42;  $p = 0,036$ ). Daneben besteht in der Tirofibantherapie ein Trend zu einer höheren absoluten CER im Infarktareal (1,38 vs. 0,89;  $p = 0,071$ ). Die anderen Perfusionsparameter

zeigen ausnahmslos günstigere Werte für die Tirofibangruppe, ohne jedoch statistisch signifikante Unterschiede zu erreichen.

Bezüglich der globalen linksventrikulären Funktion zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Jedoch kann ein positiver Effekt der Tirofibantherapie auf die regionale Wandbewegung in der ersten MRT-Untersuchung gezeigt werden. So besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen sowohl hinsichtlich der Gesamtzahl von Segmenten mit Wandbewegungsstörung (6,4 vs. 8,5;  $p = 0,025$ ) als auch des Scores, der den Schweregrad der Wandbewegungsstörung berücksichtigt (9,5 vs. 14,5,  $p = 0,031$ ). Die Infarktausdehnung, gemessen an der Anzahl von Segmenten mit Delayed Enhancement, wird in der frühen Akutphase durch die Tirofibantherapie nicht beeinflusst. Dennoch zeigt sich unter Tirofiban ein Trend zu mehr Segmenten mit nur subendokardialen Infarkt.

MRT 1	Tirofiban			Kontrolle			p
	Mittelwert	SEM	n	Mittelwert	SEM	n	
Perfusion							
<b>CER Ratio</b>	0,59	0,06	12	0,42	0,05	16	0,036
<b>CER</b> <sub>Infarkt</sub>	1,38	0,21	12	0,89	0,16	16	0,071
<b>SI</b> <sub>max</sub> <sub>Infarkt</sub>	14,86	1,18	12	13,38	1,06	16	0,358
<b>TTP (Bilder)</b> <sub>Infarkt</sub>	10,0	0,87	12	11,56	0,54	16	0,122
<b>Upslope</b> <sub>Infarkt</sub>	0,79	0,19	12	0,48	0,09	16	0,126
Wandbewegung Anzahl Segmente							
<b>gesamt</b>	6,4	0,42	12	8,5	0,76	16	0,025
<b>Hypokinesie</b>	3,92	0,57	12	4,06	0,39	16	0,835
<b>Akinesie</b>	1,92	0,62	12	2,86	0,49	16	0,241
<b>Dyskinesie</b>	0,58	0,31	12	1,56	0,49	16	0,106
Score	9,5	1,33	12	14,5	1,74	16	0,031
EF (%)	48,0	3,6	12	42,6	3,2	16	0,271
Delayed Enhancement Anzahl Segmente							
<b>gesamt</b>	6,73	0,66	11	7,08	0,73	13	0,73
<b>subendokardial</b>	0,45	0,21	11	0,08	0,08	13	0,083

Tab. 12: Tirofiban- versus Kontrollgruppe, MRT 1

### 3.4.2 MRT 2

In der Follow-up Untersuchung bestehen sowohl bei der CER im Infarktareal relativ zur CER im gesunden Myokard (CER Ratio) als auch bei der absoluten CER im Infarktareal noch ein Trend zu besseren Perfusionswerten in der Tirofibangruppe (0,83 vs. 0,72;  $p = 0,098$  bzw. 2,10 vs. 1,63;  $p = 0,081$ ). Die übrigen Perfusionparameter zeigen weiterhin einheitlich günstigere Werte für die Therapiegruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Analyse der regionalen LV-Funktion ergibt im Gegensatz zur Erstuntersuchung mit 6,4 vs. 7,2 ( $p = 0,42$ ) Segmenten mit Wandbewegungsstörung keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtzahl betroffener Segmente mehr. Dasselbe gilt mit 9 vs. 12,9 Punkten ( $p = 0,15$ ) auch für den Wandbewegungsscore. Die absoluten Zahlen zeigen weiterhin

eine Tendenz zu einer geringeren Ausprägung der Wandbewegungsstörung in der Therapiegruppe mit mehr Segmenten, die sich lediglich hypokinetisch darstellen bei weniger akinetischen oder sogar dyskinetischen Segmenten. Bezüglich der Infarktausdehnung besteht sowohl bei der Gesamtzahl betroffener Segmente als auch differenziert nach der transmuralen Ausdehnung betrachtet kein Unterschied zwischen Tirofiban- und Kontrollgruppe.

MRT 2	Tirofiban	n = 10	Kontrolle	n = 14	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
Perfusion					
<b>CER Ratio</b>	0,83	0,05	0,72	0,04	0,098
<b>CER<sub>Infarkt</sub></b>	2,10	0,17	1,63	0,18	0,081
<b>SI<sub>max Infarkt</sub></b>	20,48	1,67	19,41	1,40	0,63
<b>TTP (Bilder)<sub>Infarkt</sub></b>	13,6	1,47	15,8	1,33	0,284
<b>Upslope<sub>Infarkt</sub></b>	1,17	0,17	0,86	0,11	0,125
Wandbewegung Anzahl Segmente					
<b>gesamt</b>	6,4	0,58	7,21	0,70	0,406
<b>Hypokinesie</b>	4,3	0,4	2,88	0,48	0,165
<b>Akinesie</b>	1,6	0,37	2,79	0,63	0,159
<b>Dyskinesie</b>	0,5	0,31	1,07	0,38	0,289
Score	9	1,23	12,85	2,02	0,147
EF (%)	51,1	5,6	42,6	4,3	0,23
Delayed Enhancement Anzahl Segmente					
<b>gesamt</b>	6,2	0,74	7,52	0,8	0,264

Tab. 13: Tirofiban- versus Kontrollgruppe, MRT 2

### 3.5 Koronarangiographie

Von den 24 Patienten der Tirofibangruppe war bei 16 Patienten die rechte Koronararterie (right coronary artery = RCA) das infarktverursachende Gefäß, bei 8 Patienten der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (left anterior descending = LAD). In der

Kontrollgruppe mit 29 Patienten war ebenfalls bei 16 Patienten die RCA das infarktverursachende Gefäß, bei 13 Patienten lag ein LAD-Infarkt vor.

Präinterventionell bestand bei keinem der 53 Patienten ein TIMI Grad 3 Fluss; neun Patienten (17%) zeigten einen TIMI Grad 2 Fluss. Dabei ist kein Unterschied zwischen der Tirofiban- und der Kontrollgruppe zu erkennen.

Ein postinterventioneller TIMI Grad 3 Fluss wurde insgesamt bei 47 von 53 Patienten (88,7%) erreicht. In der mit Tirofiban behandelten Gruppe bestand nur bei einem von 24 Patienten kein TIMI Grad 3 Fluss verglichen mit fünf von 29 Patienten in der Kontrollgruppe (17% vs. 4%;  $p = 0,2$ ), jedoch erreicht diese Differenz im epikardialen Fluss keine statistische Signifikanz.

Dagegen zeigt sich ein signifikant niedrigerer und sogar weitgehend normaler korrigierter TIMI Frame Count (cTFC) in der Tirofibangruppe (21 vs. 34 Bilder;  $p = 0,008$ ), was auf eine verbesserte Perfusion auf Gewebsebene schließen lässt.

Die angiographische Analyse der globalen und regionalen LV-Funktion zeigt ein signifikant niedrigeres endsystolisches Volumen (ESV) bei Tirofibanbehandlung (54ml vs. 35 ml;  $p = 0,03$ ) sowie eine zwar nicht signifikante, aber gleichsinnige Reduktion der Anzahl hypokinetischer (21 vs. 29 Segmente;  $p = 0,1$ ) und akinetischer Segmente (5 vs. 10 Segmente;  $p = 0,1$ ).

Die quantitative Koronaranalyse ergibt nahezu identische Werte für den präinterventionellen minimalen Lumendurchmesser (MLD), die prozentuale Stenosefläche sowie die postinterventionelle Reststenose in beiden Gruppen.

	Tirofiban	n = 24	Kontrolle	n = 29	p
Infarktgefäß	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil in %</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil in %</b>	
LAD	8	33,3	13	44,8	NS
LCX	-		-		
RCA	16	66,7	16	55,2	NS
TIMI-Fluss prä					
0	15	62,5	21	72,4	NS
1	5	20,8	3	10,3	NS
2	4	16,7	5	17,2	NS
3	-		-		
TIMI-Fluss post					
<3	1	4,2	5	17,2	0,2
3	23	95,8	24	82,8	0,2

**Tab. 14: Infarktverursachendes Gefäß, prä- und postinterventioneller Fluss im infarktverursachenden Gefäß (Daten als Zahl der Patienten bzw. in Prozent)**

	Tirofiban	n = 24	Kontrolle	n = 29	p
	<b>Mittelwert</b>	<b>SEM</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SEM</b>	
cTFC	21,4	2,2	33,6	3,8	0,008
EDV, ml	94,9	8,7	118,3	9,7	0,09
ESV, ml	35,2	4,4	53,8	6,5	0,03
EF, %	63,7	2,9	58,4	2,6	0,18
NoS Hypokinesie	20,7	3,5	29,0	3,5	0,1
NoS Aknesie	5,3	1,5	9,7	2,2	0,1
MLD prä, mm	2,6	0,7	2,3	0,6	0,79
Stenose prä, %	91,0	2,5	91,2	2,5	0,95
Stenose post, %	10,7	1,4	13,6	1,5	0,18

**Tab. 15: Ergebnisse des korrigierten TIMI Frame Counts, der angiographischen Analyse der LV-Funktion und der quantitativen Koronaranalyse**

## 4 Diskussion

### 4.1 Perfusion

#### 4.1.1 MRT 1

Zur Beurteilung der Myokardperfusion stehen heute verschiedene Methoden wie die Kontrastechokardiographie, die SPECT (single photon emission computed tomography), der korrigierte TIMI Frame Count (cTFC), der myokardiale „Blush grade“ oder der intrakoronare Dopplerdraht zur Verfügung. Als neuere Methode kommt nun auch die kardiale MRT hinzu, die zudem den Vorteil mit sich bringt, Perfusionmessungen mit der Analyse der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion und der Bestimmung der Vitalität der entsprechenden Myokardareale zu kombinieren.

Für die Perfusionsanalyse mittels MRT benutzt man zumeist T1-verkürzende Kontrastmittel. Eine genaue Quantifizierung der myokardialen Perfusion mit Gadolinium-DTPA ist jedoch schwierig, da sich Blutfluss bzw. KM-Konzentration und Signalintensität (SI) nicht linear verhalten und somit die quantitative Perfusionmessung komplizierter mathematischer Modelle bedarf (35). Aus diesem Grund erstellt man SI-Zeit-Kurven der ersten Passage (First-pass) des Kontrastmittels durch das Myokard nach venöser Bolusapplikation. Aus diesen SI-Zeit-Kurven lassen sich dann semiquantitative Parameter einfach ableiten.

Da es sich beim Gadolinium-DTPA um ein extrazelluläres und nicht um ein streng intravasales KM handelt, diffundiert es schnell aus dem Gefäßbett in den Extrazellularraum. Daher zeigt die SI-Zeit-Kurve eine Kombination aus Perfusion und Diffusion. Der Einfluss dieser beiden Komponenten verändert sich aber im zeitlichen Verlauf, so dass der frühe Anteil der SI-Zeit-Kurve maßgeblich durch die Perfusion beeinflusst wird, der spätere Teil zunehmend auch durch die Diffusion (3). Aus diesem Grund betrachtet man zur Beurteilung der Perfusion vor allem semiquantitative Parameter, die aus der frühen First-pass-Kurve abgeleitet werden. Dazu gehören die maximale Signalintensität (52), die Steigung der Kurve (Upslope) (3, 77), die „mean transit time“ (40, 94) und die Zeit bis zum Signalmaximum (Time to Peak) oder bis zu 50% der maximalen Signalintensität (84), die in etlichen Studien etabliert worden sind.

Dennoch kann es aufgrund der relativ hohen interindividuellen Variabilität der Signalintensität oder gar unterschiedlicher SI bei demselben Patienten in verschiedenen Messungen zu Überlappungen zwischen den absoluten Werten für gesundes und infarziertes Myokard kommen. Deshalb wurden für den Vergleich der Messungen zusätzlich die Ratio, d. h. der Quotient aus den Werten des gesunden und des infarzierten Myokards, benutzt.



Daneben lassen sich Perfusionsdefizite qualitativ als Areale mit verminderter SI in der T1-gewichteten, KM-gestützten First-pass-Perfusion beurteilen und so die Ausdehnung eines Perfusionsdefizits bestimmen.

Lima et al. konnten bei Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt verschiedene Muster in der KM-gestützten First-pass-MRT-Perfusion beobachten. In gesundem Myokard zeigte sich ein rascher Anstieg der Signalintensität, gefolgt von einem langsameren Abfall. Daneben stellten sich während der ersten zwei Minuten nach KM-Gabe Areale mit verminderter SI dar, die sich durch einen deutlich flacheren Anstieg der SI-Zeit-Kurve und geringere maximale Signalintensitäten auszeichneten (50).

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass diese Zonen mit histologisch nachgewiesenen „No-Reflow“-Arealen korrelieren und sich durch eine deutlich herabgesetzte Perfusion auszeichnen (36).

Auch in der vorliegenden Studie konnten in der First-pass-Perfusion 24 Stunden nach akutem Myokardinfarkt Zonen mit verminderter SI und somit minderperfundierte Areale nachgewiesen werden. Die SI-Zeit-Kurven zeigten in diesen Arealen den oben beschriebenen Verlauf mit trägerem Anstieg, niedrigerem Maximalwert und längerer Time to Peak als in den Kurven des normal perfundierten Myokards.

Während Lima et al. hypointense Zonen jedoch nicht bei allen Patienten beobachteten, sondern nur bei Patienten mit schlechtem epikardialen Fluss (50), zeigten in unserer Untersuchung sämtliche Patienten Hypoperfusionsareale trotz offener epikardialer Gefäße. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen einer anderen, kürzlich publizierten MRT-Studie (84). Dort wurde bei Patienten ohne signifikante Koronarstenosen eine homogene Kontrastmittelanflutung in fast allen Segmenten beobachtet. Jedoch bestand auch in jener Untersuchung bei nahezu allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt 24 Stunden nach Reperfusion ein Perfusionsdefizit. Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz zu älteren Untersuchungen (50) kann im Zeitpunkt der Messung nach KM-Gabe liegen. Während in den frühen MRT-Studien die hypointensen Areale in den ersten zwei bis drei Minuten ca. alle 30 Sekunden beurteilt wurden, erfolgte in der vorliegenden Studie die Messung mit einem Bild pro Herzzyklus direkt nach Gabe des KM-Bolus, so dass das Kontrastmittelverhalten schon in der sehr frühen Phase wenige Sekunden nach der Applikation bestimmt werden konnte. So kommt es mehrere Minuten nach KM-Gabe schon zu einer Anreicherung des Kontrastmittels im Infarktgebiet (Delayed Enhancement). Die hypointensen Areale stellen sich darin als zentrale, subendokardiale, dunkle Zonen dar. Diese subendokardialen Areale

entsprechen Zonen mit anatomischem „No-Reflow“ (46), in die das KM nur äußerst begrenzt bzw. deutlich verzögert eindringt (42). Dieses Phänomen konnten wir ebenfalls in den späteren Messungen, ca. 20 Minuten nach KM-Gabe, beobachten, jedoch nur bei einer geringen Anzahl von Patienten. Sehr früh nach Kontrastmittelgabe wiesen aber alle Patienten eine deutliche, sicht- und messbare Perfusionsstörung auf. So kann man vermuten, dass es neben dem Extremfall des absoluten „No-Reflow“, der sich als hypointense subendokardiale Zone innerhalb des durch Delayed Enhancement definierten Infarktareals darstellt, in der Frühphase nach STEMI praktisch immer mikrovaskuläre Perfusionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades gibt. Diese betreffen nahezu das gesamte Infarktgebiet und nehmen vom Infarktkern zum Infarkttrand hin ab. Analog zum „No-Reflow“-Phänomen könnte man dieses als „Low-Reflow“ bezeichnen (7).

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den angiographischen Resultaten mit vollständiger Wiedereröffnung der infarktverursachenden Koronararterie und einem guten epikardialen Fluss in den betroffenen Gefäßen. Sie zeigen, dass eine erfolgreiche Koronarintervention für eine komplette Reperfusion auf myokardialer Ebene nicht immer ausreicht. Für die Diskrepanz zwischen dem guten angiographischen Sofortergebnis und der in der MRT nachgewiesenen Perfusionsstörung gibt es mehrere Erklärungsansätze. Zum einen kann mit der Koronarangiographie keine verlässliche Aussage über die Perfusion auf Gewebsebene getroffen werden (39); zum anderen wurde von Ambrosio et al. gezeigt, dass die Obstruktion der Mikrovaskulatur nach Reperfusion kontinuierlich weiter zunimmt (4). So ist anzunehmen, dass zum Zeitpunkt der angiographischen Evaluation die Mikroperfusionsstörung deutlich weniger ausgeprägt war als zum Zeitpunkt der MR-tomographischen Perfusionsmessung.

#### **4.1.2 Verlauf**

Erwartungsgemäß zeigten sich in dieser Studie im gesunden Myokard keine Veränderungen der Perfusionsparameter innerhalb der ersten Woche nach akutem Myokardinfarkt.

Für das Infarktareal konnte im Tiermodell eine Zunahme der Mikrozirkulationsstörung bis zu 48 Stunden nach Reperfusion nachgewiesen werden (71). Danach beobachteten Wu et al. eine Stabilisierung zwischen dem zweiten und neunten Tag nach Reperfusion (95). Dagegen war in der vorliegenden Studie in den Infarktsegmenten eine signifikante Verbesserung sämtlicher Perfusionsparameter innerhalb der ersten Woche zu erkennen. Diese Erholung der Mikrozirkulation zeigte sich auch in der Größe des minderperfundierten Gebietes. Hier war in der Schicht mit der größten Ausdehnung des Hyperperfusionsareals eine signifikante

Abnahme des Anteils perfusionsgestörten Myokards am Gesamtmyokard der Schicht zu beobachten.

In der bisher einzigen weiteren Studie, die die myokardiale Perfusion in der Frühphase 24 Stunden nach Reperfusion untersuchte (84), wurde eine Follow-up-Untersuchung erst nach drei Monaten durchgeführt. Hier zeigte sich im Gegensatz zu unseren Beobachtungen eine signifikante Verbesserung der Perfusion nur bei einer kleineren Subgruppe von Patienten, die zuvor eine besonders schwere Perfusionsverzögerung aufgewiesen hatten. Dagegen wurde bei den restlichen Patienten eine über drei Monate gleichbleibend mäßige Perfusionsverzögerung beobachtet. Diese scheinbare Diskrepanz der Ergebnisse kann in den unterschiedlichen Patientenkollektiven begründet liegen. Während Taylor et al. auch Patienten mit nur laborchemisch nachgewiesenen Infarkten untersuchten (84), wurden in unserer Studie nur Patienten mit zusätzlichen EKG-Veränderungen im Sinne eines STEMI eingeschlossen. Da die Myokardnekrose der Mikroperfusionsstörung zeitlich und räumlich vorausgeht (47), ist davon auszugehen, dass bei einem ausgedehnten und häufig transmuralen Infarkt, der mit EKG-Veränderungen einhergeht (STEMI), die Perfusionsstörung stärker ausgeprägt ist als bei limitiertem (Nicht-ST-Elevations-) Myokardinfarkt. So weist am ehesten diese Patientengruppe mit STEMI in beiden Studien initial eine schwere Perfusionsstörung auf, welche im Verlauf eine signifikante Verbesserung zeigt. Wir konnten zusätzlich zeigen, dass diese signifikante Erholung schon nach einem Intervall von sieben Tagen nachzuweisen ist.

Die genauen Mechanismen, die zu dieser Verbesserung führen, sind bisher nicht bekannt. Da die Perfusionsdefizite auf eine Obstruktion auf kapillarer Ebene („microvascular obstruction“) und damit auf verzögerte Kontrastmittel-Einwaschkinetiken zurückzuführen sind (42, 46, 69), müssen die Gründe für diese Verbesserung in den Faktoren liegen, die die mikrovaskuläre Obstruktion bedingen. Einen wichtigen Faktor könnte der Rückgang des Infarktödems darstellen (58), das sich sowohl als Anschwellen der geschädigten Endothelzellen und Kardiomyozyten als auch als interstitielles Ödem mit Kompression der Kapillaren zeigt. Daneben spielt die intravaskuläre Aggregation von Zellen aller drei Reihen eine Rolle. Durch Abbauvorgänge, z. B. durch Makrophagen, und Reorganisation kann es zu einer Rekanalisation des Kapillarbets und somit zu einer Erholung der Mikrozirkulation kommen. Zudem gibt es Daten, die die These eines ischämiebedingten und reversiblen kapillären Vasospasmus unterstützen (83).

So wie durch Ischämie reversibel geschädigtes Myokard (myocardial stunning) eine Erholung seiner kontraktile Funktion zeigen kann, ist anscheinend auch die Perfusionsstörung zumindest teilreversibel. Unsere Daten stützen diese Hypothese eines „microvascular

stunning“ (1). Aus dem oben beschriebenen zeitlichen Verlauf der Ausdehnung der Perfusionsstörung lässt sich schließen, dass das initiale Ausmaß des Perfusionsdefizits nach STEMI beim Menschen größer ist als bisher anhand der Studien, die etwa eine Woche nach Infarkt durchgeführt wurden, zu vermuten war.

## 4.2 LV-Funktion und regionale Wandbewegung

Die MRT hat sich als exakte Methode zur Beurteilung der globalen und regionalen LV-Funktion nach ischämischen Ereignissen etabliert (8, 56). In der Frühphase nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich in dieser Studie bei allen Patienten eine relevante linksventrikuläre Funktionsstörung mit regionalen Wandbewegungsstörungen im Infarktareal und daraus folgender Reduktion der globalen Pumpfunktion sowohl 24 Stunden nach Reperfusion als auch nach einer Woche. Die LV-Funktion zeigte im Gegensatz zur Perfusion keine signifikante Verbesserung zwischen beiden Untersuchungen.

Bei Segmenten mit Wandbewegungsstörung kann es sich sowohl um infarziertes Gewebe als auch um eine reversible Schädigung („stunned myocardium“) handeln. Zur Differenzierung dienen Sequenzen zur Beurteilung der Myokardvitalität oder eine mögliche Verbesserung der regionalen Kontraktilität im Verlauf (23, 44, 72, 92).

Für die Tatsache, dass sich innerhalb der ersten Woche keine signifikante Erholung der LV-Funktion einstellt, kommen mehrere Ursachen in Frage. Zum einen handelt es sich bei den betroffenen Arealen um Infarktgewebe, bei dem es zu einem irreversiblen Verlust der Kontraktilität gekommen ist. Zum anderen kann der Zustand des „Stunning“ bis zu zwei Wochen nach Reperfusion anhalten (10). So erfolgte die Follow-up Untersuchung in dieser Studie möglicherweise zu früh, um mittels einer Wandbewegungsanalyse zwischen diesen beiden Ursachen der Myokarddysfunktion zu differenzieren und zu beurteilen, ob eine Erholung der LV-Funktion eintritt. Zudem wurde die Wandbewegung nur qualitativ analysiert und einer der vier Kategorien (normal, hypokinetisch, akinetisch und dyskinetisch) zugeordnet. Eine quantitative Auswertung der Wanddickenzunahme, die schon diskretere Verbesserungen erfasst, hätte möglicherweise im Verlauf eine Zunahme der Kontraktilität des reversibel geschädigten Myokards in der Randzone des Infarkts zeigen können.

Da die Zeit zwischen den beiden MRT-Untersuchungen jedoch ausreichend war, um zu einer Verbesserung der Perfusionsparameter zu führen, kann man davon ausgehen, dass die

Erholung der Mikrozirkulation der Erholung reversibel geschädigter Myozyten zumindest zeitlich vorausgeht, möglicherweise aber auch Voraussetzung dafür ist.

### 4.3 Delayed Enhancement

Zahlreiche Studien bei Patienten mit dysfunktionalen Myokardarealen bei KHK haben gezeigt, dass es in Arealen mit Delayed Enhancement auch nach Revaskularisation zu keiner Verbesserung der LV-Funktion kommt. Dagegen zeigen Wandabschnitte ohne KM-Anreicherung häufig eine Erholung ihrer kontraktiven Funktion. Letzteres kann als indirekter Nachweis der Vitalität von Myokardarealen ohne Delayed Enhancement gewertet werden (43, 44, 74). Ramani et al. fanden bei Infarktpatienten eine Übereinstimmung zwischen Arealen mit Hyperenhancement in der MRT und fehlender Vitalität in der SPECT sowie in der Stressechokardiographie (65). Dennoch gibt es Untersuchungen, die eine Erholung der Myokardfunktion auch in Zonen mit Hyperenhancement zeigten (72, 73). Diese Diskrepanz kann zum einen in methodischen Unterschieden begründet liegen. So können im Randgebiet des Infarktes Partialvolumeneffekte aufgrund einer relativ großen Schichtdicke auftreten, die zu einer Überschätzung der Größe des Infarktareals führen (43). Ein wichtiger Faktor ist außerdem der zeitliche Abstand der Messung nach KM-Applikation. So zeigten Oshinski et al., dass das Gebiet mit erhöhter Signalintensität sich zunächst größer als das histologisch definierte Nekroseareal darstellt, nach 20 Minuten aber der tatsächlichen Größe anpasst (60). Zum anderen hat sich gezeigt, dass die transmurale Ausdehnung des Infarktes eine wichtige Rolle spielt. So ist die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der kontraktiven Funktion bei nur subendokardialem Enhancement größer als 60%. Betrifft das Enhancement dagegen mehr als die Hälfte der Wanddicke, so ist auch nach einer Revaskularisation in weniger als 10% der Fälle von einer Kontraktilitätssteigerung des entsprechenden Segmentes auszugehen (15, 31, 44).

Daneben haben Studien mit Tiermodellen des akuten Myokardinfarkts gezeigt, dass die Ausdehnung des hyperintens erscheinenden Areals in T1-gewichteten Sequenzen nach Gabe von Gd-DTPA als Kontrastmittel sehr gut mit der räumlichen Ausdehnung TTC-negativer Zonen im histologischen Präparat korreliert (36, 43, 71, 95). Die TTC-Färbung ist ein direkter histologischer Marker für eine Myokardnekrose (21). Voraussetzung für die gute Korrelation ist jedoch eine korrekte Methodik. In der vorliegenden Studie betrug das Intervall zwischen

KM-Applikation und Delayed Enhancement-Messung 20 Minuten, so dass davon auszugehen ist, dass die Zonen mit Hyperenhancement dem Infarktareal entsprechen (60).

Es zeigten sich sowohl 24 Stunden als auch eine Woche nach Reperfusion Areale mit Delayed Enhancement in Segmenten, die der infarktverursachenden Koronararterie zugeordnet werden können. Im Verlauf der ersten Woche war die Gesamtzahl der betroffenen Segmente nicht signifikant unterschiedlich. Dies entspricht der Beobachtung zahlreicher Studien, dass eine KM-Anreicherung nur in irreversibel geschädigtem Gewebe erfolgt (36, 43, 44, 65, 74). Jedoch kam es zu einer Abnahme der transmuralen Ausdehnung des Infarktes, d. h. in etlichen Segmenten mit zunächst transmural erscheinendem Infarkt war nach einer Woche nur noch eine Ausdehnung des Hyperenhancement über 50-75% der Wanddicke zu erkennen.

Als Ursache für das Delayed Enhancement bei akutem Myokardinfarkt werden vorrangig zwei Mechanismen diskutiert. Gd-DTPA ist ein inertes KM und diffundiert frei durch den Extrazellularraum; vom Intrazellularraum wird es durch intakte Zellmembranen abgetrennt. Eine Bindung an myokardiale Strukturen findet nicht statt (18). Erstens kann das Hyperenhancement durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen für Gd-DTPA in infarziertem Myokardgewebe erklärt werden (50, 67). So ist das extrazelluläre Volumen nach einem Infarkt durch ein interstitielles Ödem vergrößert. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der elektronenmikroskopisch nachgewiesene Verlust der zellulären Integrität durch Ruptur der Zellmembranen, was dazu führt, dass das KM nun auch in ehemals intrazelluläre Räume eindringen kann (42). Zweitens wurde von Kim et al. ein weiterer zu Delayed Enhancement führender Mechanismus nachgewiesen. Sie konnten zeigen, dass die unterschiedlichen Einwasch- und Auswaschkinetiken in gesundem und infarziertem Gewebe eine entscheidende Rolle spielen. Ein langsamerer „Wash-in“ führt zu verminderter Signalintensität in der frühen Phase, wogegen ein ebenfalls verlangsamter „Wash-out“ zu einer erhöhten Signalintensität (Hyperenhancement) im Vergleich zu normalem Gewebe in den Spätaufnahmen führt (42). Vermutlich hängen beide Mechanismen eng miteinander zusammen: So kann der Verlust der zellulären Integrität sowohl der Kardiomyozyten als auch der Endothelzellen seinerseits zu verzögerten KM-Kinetiken beitragen, indem die Mikrozirkulationsstörung den Zufluss verzögert und der vergrößerte Extrazellularraum die Diffusionsstrecke verlängert.

In den dargestellten Mechanismen müssen auch die Ursachen für die Abnahme der Ausdehnung des Delayed Enhancement im Verlauf der ersten Woche liegen. Da mehrfach nachgewiesen wurde, dass sich nur irreversibel geschädigtes Gewebe mit Hyperenhancement darstellt, ist eine Erholung des Infarktgewebes sehr unwahrscheinlich. Es ist anzunehmen, dass vor allem die Abnahme des Infarktödems (58) zu der geringeren Ausdehnung des

Infarktes beiträgt. Das initial ödembedingt geschwollene Infarktareal wird kleiner, so dass sich das Verhältnis zwischen betroffenen inneren Wandschichten und gesundem subepikardialen Myokard zu Gunsten des letzteren verschiebt.

Kim et al. beobachteten ebenfalls eine Größenreduktion der Zone mit Hyperenhancement zwischen zwei Untersuchungen drei Tage und acht Wochen nach akutem Myokardinfarkt. Sie führten dies auf eine Schrumpfung des Infarktareals („infarct shrinkage“) aufgrund des Ersatzes des nekrotischen Gewebes durch kollagenes Narbengewebe zurück (43). Dieser Vorgang hat möglicherweise in der Follow-up Untersuchung der vorliegenden Studie schon eingesetzt, spielt aber in dieser frühen Reparationsphase noch eine untergeordnete Rolle.

#### **4.4 Tirofiban**

Bei Patienten mit STEMI, die mittels PCI therapiert werden, haben bisherige Arbeiten verbesserte angiographische Ergebnisse, aber nur eine geringe positive Beeinflussung des klinischen Ergebnisses („Outcome“) durch GP-IIb/IIIa-Antagonisten gezeigt (11, 16, 55, 81). Diese Studie sollte u. a. die Effekte einer adjuvanten Tirofibantherapie auf die Mikrozirkulation und daraus folgend auch auf die LV-Funktion und die Infarktausdehnung bei diesem Patientenkollektiv untersuchen. Neben anderen Methoden dienen seit einiger Zeit auch Perfusionsanalysen im Rahmen der kardialen MRT zur Beurteilung des mikrovaskulären Blutflusses. So kann die semiquantitative Analyse von MR-Perfusionsmessungen zur Beurteilung der Effekte neuer Therapiestrategien wie der adjuvanten Tirofibantherapie auf die myokardiale Mikroperfusion eingesetzt werden (70, 94).

In der vorliegenden Studie wurde der mikrovaskuläre Blutfluss mittels „corrected TIMI Frame Count“ (cTFC) und KM-verstärkter MRT-Perfusionsmessungen untersucht. Die angiographischen Daten, die unmittelbar nach Reperfusion erhoben wurden, zeigen einen signifikant besseren cTFC in der Tirofibangruppe. Daraus lässt sich folgern, dass die frühe Administration von Tirofiban noch vor der Koronarintervention zu einer verbesserten Mikrozirkulation sofort nach Reperfusion eines akuten Myokardinfarktes führt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen der TIGER-PA Pilotstudie überein, in der signifikant niedrigere cTFC-Werte bei früher Tirofibanangabe beobachtet wurden (49).

In der MRT konnte unter den Perfusionsparametern in der Akutphase 24 Stunden nach Reperfusion bei der CER Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten der Tirofibantherapie festgestellt werden. Für die anderen Parameter zeigten sich ebenfalls einheitlich günstigere

Ergebnisse für die Patienten der Tirofibangruppe, die aber keine statistische Signifikanz erreichten. Die CER Ratio jedoch ist der Parameter, der die maximale Signalintensitätszunahme nach KM-Administration im Infarktareal relativ zum gesunden Gewebe darstellt und damit unabhängig ist von der Variabilität der Ausgangswerte und der Spitzenwerte zwischen verschiedenen Patienten.

Neben der leicht verbesserten Perfusion konnte in der ersten Untersuchung auch ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wandbewegungsstörung zugunsten der Tirofibangruppe nachgewiesen werden, sowohl für die Gesamtzahl von Segmenten mit Wandbewegungsstörung als auch für den Score, der den Schweregrad der Wandbewegungsstörung berücksichtigt. Dies deutet darauf hin, dass eine verbesserte Mikrozirkulation nach der Revaskularisierung die Auswirkung eines Myokardinfarkts auf die linksventrikuläre Funktion positiv beeinflusst. So wird möglicherweise ischämisches, aber noch nicht infarziertes Myokard in der Randzone des Infarktes durch die unter Tirofiban verbesserte Perfusion wieder soweit versorgt, dass ein Funktionsstoffwechsel und damit eine Kontraktion möglich werden.

Die Diskrepanz zwischen einer deutlichen Verbesserung der Mikrozirkulation durch Tirofiban gemessen an einem niedrigeren cTFC und der nur teilweise signifikanten Verbesserung der Perfusion in der MRT kann wiederum in den unterschiedlichen Zeitpunkten der beiden Untersuchungen begründet liegen. So erfolgte die Bestimmung des cTFC unmittelbar nach Reperfusion, die MRT-Untersuchung dagegen erst 24 Stunden später. Nach der Reperfusion eines akuten Myokardinfarkts kommt es zu einer erneuten Verschlechterung des mikrovaskulären Blutflusses (4), die sich bis zu 48 Stunden fortsetzt (71). Während der cTFC zu einem Zeitpunkt mit gutem Koronarfluss gemessen wurde, erfolgte die erste MRT-Untersuchung in der Phase der progredienten Mikroperfusionsstörung. Dies erklärt die schlechteren Perfusionswerte in der MRT und möglicherweise die nur teilweise signifikanten Ergebnisse.

Ein weiterer Faktor liegt in den pharmakokinetischen Eigenschaften des Tirofiban, das mit zwei Stunden eine relativ kurze Halbwertszeit besitzt. Daher kehrt die Plättchenfunktion schon vier Stunden nach Ende der Infusion auf ihren Ausgangswert zurück. So wurden die angiographischen Parameter unter laufender Therapie mit dem GP-IIb/IIIa-Antagonisten ermittelt, die MRT-Perfusionsparameter erst mehrere Stunden nach Ende der Tirofibangabe. Zu diesem Zeitpunkt waren die positiven rheologischen Effekte des Tirofiban schon weitestgehend abgeklungen. Vermutlich ist eine Kombination beider Faktoren, der



nachlassenden Tirofibanwirkung und der Zunahme der Mikrozirkulationsstörung und des Infarktödems, verantwortlich für die kleiner werdende Differenz zwischen beiden Gruppen. Es zeigte sich kein Effekt der Tirofibantherapie auf die Infarktausdehnung gemessen an der Anzahl von Segmenten mit Delayed Enhancement. Dennoch zeigte sich unter Tirofiban in der frühen Akutphase ein Trend zu mehr Segmenten mit nur subendokardialem Infarkt. Hier kann man vermuten, dass eine rechtzeitige Reperfusion in Verbindung mit der Gabe des GP-IIb/IIIa-Antagonisten die transmurale Ausdehnung des Infarktes teilweise begrenzen kann. Dieser Tatsache hat eine wichtige prognostische Bedeutung, da die Transmuralität negativ mit der Wahrscheinlichkeit der Erholung der kontraktile Funktion korreliert (15, 31, 44).

#### **4.5 Limitationen**

Die relativ geringe Anzahl untersuchter Infarktpatienten lässt für viele Punkte keine statistisch eindeutige Aussage zu. So kann bezüglich der meisten Perfusionsparameter, der Ausdehnung des Infarktareals und der Werte der Follow-up Untersuchung ein Fehler zweiter Ordnung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings konnte gleichsinnig ein statistischer Trend zu günstigeren Ergebnissen hinsichtlich Perfusion, LV-Funktion und Infarktausdehnung nach einer Vorbehandlung mit Tirofiban beobachtet werden.

Die Wandbewegung wurde lediglich qualitativ analysiert. Eine quantitative Auswertung der Wandbewegung und -verdickung hätte möglicherweise schon geringere Verbesserungen zeigen können.

Daneben trägt möglicherweise die relativ geringe Tirofibandosis in dieser Studie zum nur begrenzten positiven Effekt des GP-IIb/IIIa-Blockers bei. Es gibt Daten, die vermuten lassen, dass nur durch eine deutlich höhere Bolusdosis bzw. bei Verabreichung der Standarddosis erst ein bis zwei Stunden nach Therapiebeginn eine optimale Inhibition des Rezeptors erreicht wird (38, 75). Möglicherweise hätte eine höhere Dosis in dieser Studie zu eindeutigeren Ergebnissen geführt. Jedoch ist eine gesteigerte Dosis stets auch mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. In der zugelassenen und hier verwendeten Dosierung zeigte sich Tirofiban erneut als sicheres Medikament. Es traten in beiden Gruppen keine größeren Blutungskomplikationen oder transfusionspflichtigen Hb-Abfälle auf.

Trotz der weiteren Limitationen der Studie nehmen wir an, dass vor allem aufgrund des kleinen Patientenkollektivs bei den meisten Parametern keine statistische Signifikanz erreicht wird. Aus diesem Grund müssten in Zukunft, wenn eine bessere Auswertesoftware und damit

---

eine deutlich schnellere Datenanalyse verfügbar sein wird, Studien mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

## 5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kommt es trotz Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes nicht immer zu einer Wiederherstellung der Gewebsperfusion auf kapillärer Ebene. Als neue Therapieoption zur Verbesserung der Perfusion kommen daher zunehmend Antagonisten des GP-IIb/IIIa-Rezeptors der Thrombozyten zum Einsatz. Ihr Nutzen in der Therapie des akuten ST-Elevations-Myokardinfarkts (STEMI) ist bisher aber nicht endgültig geklärt.

Zur Beurteilung der Gewebsperfusion dienen u. a. Perfusionsmessungen mittels kardialer Magnetresonanztomographie, die zudem mit der Bestimmung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion und der Vitalität kombiniert werden können.

Bisher gab es keine Ergebnisse über das Ausmaß der Perfusions- und Funktionsstörung sowie die Infarktausdehnung innerhalb der ersten 24 Stunden nach STEMI beim Menschen sowie über deren Verlauf innerhalb der ersten Woche.

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen erfolgte in dieser prospektiven, randomisierten Pilotstudie eine MRT-Untersuchung 24 Stunden und acht Tage nach Reperfusion eines STEMI. Dabei wurde die First-pass-Perfusion anhand verschiedener, aus Signalintensität-Zeit-Kurven abgeleiteter Parameter semiquantitativ untersucht. Die Analyse der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion erfolgte mittels Cine-Sequenzen. Delayed Enhancement-Aufnahmen dienten zur Bestimmung der Infarktausdehnung.

Dabei zeigt sich, dass bei allen Patienten 24 Stunden nach Reperfusion eine signifikante Perfusionsstörung vorliegt, obwohl das epikardiale Koronargefäß erfolgreich wiedereröffnet wurde. Die Perfusionsstörung besteht auch noch acht Tage nach dem Ereignis, zeigt aber eine signifikante Verbesserung im Verlauf der ersten Woche. Dagegen bleibt die Anzahl von dysfunktionalen Myokardsegmenten innerhalb der ersten Woche unverändert. Dies gilt auch für die Gesamtzahl von Segmenten mit Delayed Enhancement als Marker für die Infarktausdehnung. Jedoch zeigt sich im Verlauf eine Abnahme der transmuralen Ausdehnung des Infarkts.

Die zusätzliche Tirofibantherapie führt zu einer moderaten Verbesserung der Myokardperfusion und der regionalen Wandbewegung in der Frühphase nach Reperfusion eines akuten STEMI. Daneben zeigt sich ein Trend zu einer Begrenzung der transmuralen Ausdehnung des Infarkts bei mehr Segmenten mit nur subendokardialen Infarkt.

Der positive Effekt der Tirofibantherapie auf die myokardiale Perfusion spiegelt sich auch in der angiographischen Analyse wider, die eine signifikante Reduktion des korrigierten TIMI

Frame Counts und einen Trend zu einer verbesserten globalen und regionalen LV-Funktion zeigt.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Agati L: Microvascular integrity after reperfusion therapy. *Am Heart J* 138, S76-S78 (1999)
- (2) Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB: Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 147, 815-822 (2004)
- (3) Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E: Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 101, 1379-1383 (2000)
- (4) Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC: Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 80, 1846-1861 (1989)
- (5) Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, van der Werf F, Braunwald E: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 99, 2720-2732 (1999)
- (6) Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF: A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 31, 1234-1239 (1998)
- (7) Arteaga C, Revel D, Zhao S, Hadour G, Forrat R, Oksendal A, Canet E: Myocardial "low reflow" assessed by Dy-DTPA-BMA-enhanced first-pass MR imaging in a dog model. *J Magn Reson Imaging* 9, 679-684 (1999)
- (8) Bellenger NG, Grothues F, Smith GC, Pennell DJ: Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance. *Herz* 25, 392-399 (2000)
- (9) Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérroux P, van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials.

- Lancet 359, 189-198 (2002)
- (10) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66, 1146-1149 (1982)
- (11) Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 98, 734-741 (1998)
- (12) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344, 1879-1887 (2001)
- (13) Cerquiera MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 105, 539-542 (2002)
- (14) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76, 142-154 (1987)
- (15) Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM: Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 104, 1101-1107 (2001)
- (16) Cutlip DE, Cove CJ, Irons D, Kalaria V, Le M, Cronmiller H, Caufield L, Pomerantz RM, Ling FS: Emergency room administration of eptifibatid before primary angioplasty for ST elevation acute myocardial infarction and its effects on baseline coronary flow and procedure outcomes. *Am J Cardiol* 88, 62-64 (2001)
- (17) de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Reiffers S, Liem AL, Miedema K, Hermens WT, van den Brand MJ, Zijlstra F: Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 90, 753-761 (1994)



- 
- (18) Decking UK, Pai VM, Wen H, Balaban RS: Does binding of Gd-DTPA to myocardial tissue contribute to late enhancement in a model of acute myocardial infarction?  
Magn Reson Med 49, 168-171 (2003)
- (19) Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves LM, Agyeman K, Taylor J, Balaban RS, Arai AE: Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: Validation in a model of myocardial perfusion.  
Magn Reson Med 47, 482-491 (2002)
- (20) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.  
Lancet 343, 311-322 (1994)
- (21) Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC, Corday E, Ganz W: Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique.  
Am Heart J 101, 593-600 (1981)
- (22) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part I).  
N Engl J Med 326, 242-250 (1992)
- (23) Gerber BL, Rochitte CE, Bluemke DA, Melin JA, Crosille P, Becker LC, Lima JAC: Relation between Gd-DTPA contrast enhancement and regional inotropic response in the periphery and center of myocardial infarction.  
Circulation 104, 998-1004 (2001)
- (24) Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, Becker LC, Lima JAC: Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction.  
Circulation 101, 2734-2741 (2000)
- (25) Gerber TC, Fasseas P, Lennon RJ, Valeti VU, Wood CP, Breen JF, Berger PB: Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement.  
J Am Coll Cardiol 42, 1295-1298 (2003)
- (26) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ: Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction.  
N Engl J Med 328, 685-691 (1993)



- 
- (27) Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E: TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 93, 879-888 (1996)
- (28) Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, van de Werf F, Braunwald E: Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 101, 125-130 (2000)
- (29) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 328, 673-679 (1993)
- (30) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 341, 1949-1956 (1999)
- (31) Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS, Judd RM: Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 102, 1678-1683 (2000)
- (32) Hug J, Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Oswald H, Fleck E: Coronary arterial stents: safety and artifacts during MR imaging. *Radiology* 216, 781-787 (2000)
- (33) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Clinical implications of the "no-reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93, 223-228 (1996)
- (34) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. *Circulation* 85, 1699-1705 (1992)
- (35) Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE: Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 25, 73-84 (1998)

- 
- (36) Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JAC, Mohan V, Becker LC, Zerhouni EA: Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts.  
*Circulation* 92, 1902-1910 (1995)
- (37) Kabbani SS, Aggarwal A, Terrien EF, DiBattiste PM, Sobel BE, Schneider DE: Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions.  
*Am J Cardiol* 89, 647-650 (2002)
- (38) Kaul S, Ito H: Microvasculature in acute myocardial ischemia: part I.  
*Circulation* 109, 146-149 (2004)
- (39) Kaul S: Coronary angiography cannot be used to assess myocardial perfusion in patients undergoing reperfusion for acute myocardial infarction.  
*Heart* 86, 483-484 (2001)
- (40) Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.  
*Lancet* 361, 13-20 (2000)
- (41) Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Karreman AJP, Hofman MBM, Valk J, Visser CA: Semiquantification of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging.  
*Am Heart J* 130, 893-901 (1995)
- (42) Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM: Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after reperfused infarction.  
*Circulation* 94, 3318-3326 (1996)
- (43) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM: Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age and contractile function.  
*Circulation* 100, 1992-2002 (1999)
- (44) Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti OP, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: The use of contrast-enhanced magnetic resonance to identify reversible myocardial dysfunction.  
*N Engl J Med* 343, 1445-1453 (2000)
- (45) Klocke FJ, Simonetti OP, Judd RM, Kim RJ, Harris KR, Hedjbeli S, Fieno DS, Miller S, Chen V, Parker MA: Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging.  
*Circulation* 104, 2412-2416 (2001)

- 
- (46) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB: The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 54, 1496-1508 (1974)
- (47) Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko P, De Boer LWV, Braunwald E: Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 62, 945-952 (1980)
- (48) Kramer CM, Rogers WJ Jr, Pakstis DL: Absence of adverse outcomes after magnetic resonance imaging early after stent placement for acute myocardial infarction: a preliminary study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2, 257-261 (2000)
- (49) Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM, Yeung AC: Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 107, 1497-1501 (2003)
- (50) Lima JAC, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA: Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. *Circulation* 92, 1117-1125 (1995)
- (51) Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg PG, Beygui F, Guermontprez JL, Spaulding CM, Boulenc JM, Lipiecki J, Lafont A, Brunel P, Grollier G, Koning R, Coste P, Favereau X, Lancelin B, Van Belle E, Serruys P, Monassier JP, Raynaud P: A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 35, 1729-1736 (2000)
- (52) Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR: First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 18, 959-965 (1991)
- (53) Meluzin J, Cerny J, Frelich M, Stetka F, Spinarova L, Popelova J, Stipal R: Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 32, 912-920 (1998)
- (54) Michaels AD, Gibson CM, Barron HV: Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: Focus on the role of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 85, 50B-60B (2000)

- 
- (55) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P for the ADMIRAL Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344, 1895-1903 (2001)
- (56) Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E: Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 108, 432-437 (2003)
- (57) Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 98, 2695-2701 (1998)
- (58) Nilsson JC, Nielsen G, Groenning BA, Fritz-Hansen T, Sondergaard L, Jensen GB, Larsson HBW: Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualised by magnetic resonance imaging. *Heart* 85, 639-642 (2001)
- (59) Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC: Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 116, 253-262 (2004)
- (60) Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA: Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation* 104, 2838-2842 (2001)
- (61) Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M: Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 96, 793-800 (1997)
- (62) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW: Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 89, 2562-2569 (1994)
- (63) Rahimtoola SH: Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation* 94, 3055-3061 (1996)
- (64) Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117, 211-221 (1989)

- 
- (65) Ramani K, Judd RM, Holly TA, Parrish TB, Rigolin VH, Parker MA, Callahan C, Fitzgerald SW, Bonow O, Klocke FJ: Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 98, 2687-2694 (1998)
- (66) Reffelmann T, Kloner RA: The "no-reflow" phenomenon: Basic science and clinical correlates. *Heart* 87, 162-168 (2002)
- (67) Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM: Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 105, 224-229 (2002)
- (68) Reimer KA, Jennings RB: The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 40, 633-644 (1979)
- (69) Rezkalla SH, Kloner RA: No-reflow phenomenon. *Circulation* 105, 656-662 (2002)
- (70) Robert-Valla C, Boichot C, Zeller M, Touzery C, Lalande A, Comte A, Walker PM, Brunotte F, Cottin Y, Wolf JE: Imagerie par résonance magnétique en postinfarctus immédiat. Analyse visuelle de la perfusion myocardiaque sur un modèle à 17 segments. *Ann Cardiol Angeiol* 52, 7-14 (2003)
- (71) Rochitte CE, Lima JAC, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA: Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 98, 1006-1014 (1998)
- (72) Rogers WJ, Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, Petruolo S, Reichel N: Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 99, 744-750 (1999)
- (73) Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann HJ, Higgins CB: Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation* 103, 871-876 (2001)
- (74) Sandstede JJW, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D: Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging. *AJR* 174, 1737-1740 (2000)

- 
- (75) Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Wan Y, Aggarwal A, Kabbani SS, DiBattiste PM: Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban. *Am J Cardiol* 90, 1421-1423 (2002)
- (76) Schroeder AP, Houlind K, Pedersen EM, Thuesen L, Nielsen TT, Egeblad H: Magnetic resonance imaging seems safe in patients with intracoronary stents. *J Cardiovasc Magn Reson* 2, 43-49 (2000)
- (77) Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, Marincek B, Lüscher TF, von Schulthess GK: Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance. *Circulation* 103, 2230-2235 (2001)
- (78) Shellock FG, Kanal E: Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 10, 477-484 (1999)
- (79) Simmons J, Willens HJ, Kessler KM: Acute myocardial infarction. Then and now. *Chest* 107, 1732-1743 (1995)
- (80) Statistisches Bundesamt Deutschland  
[www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- (81) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ for the CADILLAC Investigators: Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 346, 957-966 (2002)
- (82) Strohm O, Kivelitz D, Gross W, Schulz-Menger J, Liu X, Hamm B, Dietz R, Friedrich MG: Safety of implantable coronary stents during 1H-magnetic resonance imaging at 1.0 and 1.5 T. *J Cardiovasc Magn Reson* 1, 239-245 (1999)
- (83) Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Nishikawa N, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Beneficial effects of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 30, 1193-1199 (1997)
- (84) Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J, Messroghli DR, Friedrich MG: Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation* 109, 2080-2085 (2004)
- (85) The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 336, 1689-1696 (1997)

- 
- (86) The EPISTENT Investigators: Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 352, 87-92 (1998)
- (87) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336, 1621-1628 (1997)
- (88) The PRISM-PLUS Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338, 1488-1497 (1998)
- (89) The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcome and REstenosis. *Circulation* 96, 1445-1453 (1997)
- (90) van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, Rip L, Veen G, Bar FW, van den Brand MJ, Simoons ML, Verheugt FW: Abxiciimab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results from the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 33, 1528-1532 (1999)
- (91) Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 278, 2093-2098 (1997)
- (92) Weiss CR, Aletras AH, London JF, Taylor JL, Epstein FH, Wassmuth R, Balaban RS, Arai AE: Stunned, infarcted and normal myocardium in dogs: Simultaneous differentiation by using Gadolinium-enhanced cine MR imaging with magnetization transfer contrast. *Radiology* 226, 723-730 (2003)
- (93) Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R, Ehman RL, Lovin J, Brasch RC: Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 153, 165-169 (1984)

- 
- (94) Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE: Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: Clinical validation and future applications.  
J Magn Reson Imaging 10, 676-685 (1999)
- (95) Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, Lima JAC: Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion.  
J Am Coll Cardiol 32, 1756-1764 (1998)
- (96) Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JAC: Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction.  
Circulation 97, 765-772 (1998)
- (97) [www.rxlist.com/cgi/generic/tiro.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/tiro.htm)
- (98) Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Senges J: Clinical practice of primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction in Germany: results from the MITRA and MIR registries.  
Z Kardiol 91: Suppl 3, III/64-III/71 (2002)
- (99) Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H: A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction.  
N Engl J Med 328, 680-684 (1993)
- (100) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van't Hof AW, Suryapranata H: Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.  
N Engl J Med 341, 1413-1429 (1999)



## 7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hugo A. Katus, dem damaligen Direktor der Medizinischen Klinik II (heute Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Heidelberg), für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Evangelos Giannitsis (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Heidelberg) für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Datenanalyse, für die fachlichen Ratschläge beim Erstellen dieser Arbeit und für die stets sehr gute Betreuung auch über größere Distanzen hinweg.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Henning Steen (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Heidelberg) für seine Unterstützung bei der Organisation und Durchführung dieser Studie und die fachlichen Ratschläge zur Datenauswertung sowie für seine ansteckende Begeisterung für die kardiale MRT.

Daneben gilt mein Dank Herrn Dr. med. Christian Kulke und Herrn Dr. med. Jörg Gellißen aus dem Institut für Radiologie für die Durchführung der MRT-Untersuchungen und Herrn Kulke zudem insbesondere für die Einarbeitung in die kardiale MRT und die MRT-Bildanalyse.

Herrn PD Dr. med. Uwe Wiegand danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zudem möchte ich allen Ärzten und Pflegekräften der kardiologischen Intensivstation und des Herzkatheterlabors und den MTRAs der Radiologie für ihre Unterstützung beim Ablauf der Studie danken.

Ich danke Lydia Schuster für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Studie.

Außerdem danke ich meinen Eltern für ihre stete Unterstützung auf meinem ganzen Lebensweg.

## 8 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Constanze Merten  
Geburtsdatum: 16.02.1979  
Geburtsort: Berlin

### **Schule:**

08/85 – 06/98: Grundschule und Gymnasium (Ev. Schule Frohnau) in Berlin  
09/95 – 02/96: Lycée de Bazas, Gironde, Frankreich  
06/98: Abitur

### **Studium:**

10/98 – 10/04: Medizinstudium an der Medizinischen Universität zu Lübeck  
01/99: Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes  
10/00: Physikum  
08/01: 1. Staatsexamen  
09/02 – 02/03: Studium an der Universität de Barcelona, Spanien  
09/03: 2. Staatsexamen  
10/03 – 02/04: PJ in der Neurologie, Uniklinik Lübeck  
02/04 – 05/04: PJ in der Chirurgie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Belgien  
06/04 – 09/04: PJ in der Kardiologie, Uniklinik Lübeck  
11/04: 3. Staatsexamen

### **Berufliche Tätigkeiten:**

Seit 12/04: Wissenschaftliche Angestellte (Assistenzärztin) des  
Universitätsklinikums Heidelberg, Innere Medizin III (Kardiologie,  
Angiologie, Pneumologie)

### **Berufliche Fortbildung:**

01/05 – 05/05: Kardio-MRT-Kurs an der CMR-Academy, Deutsches Herzzentrum  
Berlin