

Technische Universität München

1. Medizinische Klinik der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Rading)

Endovaskuläre Kühlung als Begleittherapie zur perkutanen Intervention beim akuten Myokardinfarkt und deren systemisch- adrenerge und -inflammatorische Wirkung

Claudia Andrea Neumaier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. apl. Prof. Dr. M. Seyfarth
2. Univ.- Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 31.07.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2008 angenommen.

1. Einleitung

2. Material und Methoden

- 2.1. Beschreibung des „Endovascular Temperature Management System“
- 2.2. Die multizentrische Studie „COOL MI“
- 2.3. Die monozentrische Substudie „COOL MI“
- 2.4. Studienpopulation
 - 2.4.1. *Einschlusskriterien*
 - 2.4.2. *Ausschlusskriterien*
- 2.5. Studienprotokoll
 - 2.5.1. *Implantation*
 - 2.5.2. *Begleittherapie bei der Absenkung der Körperkerntemperatur*
 - 2.5.3. *Dauer der Kühl- und Aufwärmphase*
- 2.6. Erfassung der klinischen Endpunkte
 - 2.6.1. *Multizentrisch*
 - 2.6.1.1 Temperaturverlauf
 - 2.6.1.2 Infarktgrösse
 - 2.6.1.3 Klinische Endpunkte
 - 2.6.2. *Monozentrisch*
 - 2.6.2.1. „Myocardial Salvage“
- 2.7. Erfassung der Laborwerte der monozentrischen Substudie „COOL MI“
 - 2.7.1. *Probengewinnung und Verarbeitung*
 - 2.7.2. *Bestimmung der Katecholaminwerte*
 - 2.7.3. *Bestimmung der inflammatorischen Marker*
- 2.8. Statistik

3. Ergebnisse

- 3.1. Studienpopulation
 - 3.1.1. *Multizentrisch*
 - 3.1.2. *Monozentrisch*
- 3.2. Ergebnisse der klinischen Endpunkte
 - 3.2.1. *Multizentrisch*
 - 3.2.1.1. Unerwünschte Ereignisse
 - 3.2.1.2. Infarktgrösse
 - 3.2.1.3. Temperaturverlauf

3.2.2. *Monozentrisch*

3.2.2.1. Temperaturverlauf

3.2.2.2. „Myocardial Salvage“

3.3. Ergebnisse der Laboruntersuchungen der Substudie „COOL MI“

3.3.1. *Katecholaminwerte*

3.3.1.1. Adrenalin

3.3.1.2. Noradrenalin

3.3.2. *Bestimmung der inflammatorischen Marker*

3.3.2.1. Interleukin 6

3.3.2.2. CD 40 Ligand

4. Diskussion

4.1. Begrenzung des Myokardschadens beim Myokardinfarkt

4.2. Endovaskuläres Cooling als Therapiekonzept

4.3. Das „Endovascular Temperature Management System“

4.4. Die multizentrische, randomisierte Studie „COOL MI“

4.5. Die Substudie zur Erfassung des „Myocardial Salvage“

4.6. Bedeutung der Plasmakatecholaminspiegel beim akuten Myokardinfarkt

4.7. Bedeutung der inflammatorischen Marker beim akuten Myokardinfarkt

4.8. Wirkung der endovaskulären Kühlung auf das adrenerge Nervensystem und die Freisetzung systemisch-inflammatorischer Marker

5. Zusammenfassung

6. Literatur

1. Einleitung

Es hat sich gezeigt, dass durch eine frühe Reperfusion eines verschlossenen Koronargefässes die Infarktgrösse und die damit verbundene, linksventrikuläre Dysfunktion im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes reduziert werden können (4, 45, 51). Der dem Infarkt zugrunde liegende Untergang der Myozyten schreitet dabei in den ersten 3-4 Stunden nach totalem Koronararterienverschluss rapide fort und erreicht danach ein Maximum (4). Die sich daraus entwickelten Strategien der frühen pharmakologischen oder interventionellen Reperfusion beeinflussten die Infarktgrösse positiv. Ein Vergleich des „myocardial salvage“ zwischen den Reperfusionstherapien mittels Thrombolyse und mechanischer Rekanalisation zeigte allerdings, dass die Infarktgrösse bei Patienten zu einem späteren Zeitpunkt (> 3h nach Symptombeginn) vor allem durch die mechanische Rekanalisation reduziert werden kann (43, 28).

Darüberhinaus zeigte sich, dass bei einigen Patienten trotz früher Rekanalisation des verschlossenen Gefässes die Gewebsperfusion im nachgeschalteten, anatomischen Areal vermindert und die elektrokardiographische ST-Hebung persistent bleibt. Die Ursache hierfür scheint eine mikrovaskuläre Dysfunktion zu sein, bedingt durch geschädigte Myozyten und Arteriolen mit der Folge des erhöhten, distalen Gefässwiderstandes, arteriellen Gefässspasmen und endothelialer Dysfunktion (10, 22, 23, 24, 27, 41).

Doch die positiven Effekte der Reperfusionstherapie können selbst bei früher und erfolgreicher Reperfusion nicht vollständig in eine Reduktion der Infarktgrösse umgesetzt werden, da die Reperfusion selbst über die Einschwemmung proinflammatorischer Faktoren das Myokard schädigt. Für dieses Phänomen wurde der Begriff der „myocardial reperfusion injury“ geprägt (54).

Durch die zusätzliche Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker, Aspirin), Antithrombin oder Adenosin während der frühen koronaren Intervention sowie Aktivatoren der reperfusion injury salvage kinase (RISK) und Inhibitoren mitochondrialer Kanäle (mitochondrial permeability transition pore, PTP) vor der PCI konnten „no-reflow“ Phänomen und „myocardial reperfusion injury“ allerdings limitiert und die Infarktgrösse reduziert werden (28, 54).

In Anbetracht des bestehenden Zusammenhangs zwischen Infarktgrösse, linksventrikulärer Dysfunktion aufgrund postischämischer Fibrosierung des Infarktareals und erhöhter Mortalität durch Herzversagen (5, 45, 51) existiert weiterhin ein grosser klinischer Bedarf neue Methoden für den verbesserten Schutz des Myokards während der Reperfusion zu entwickeln bzw. bereits vorhandene Methoden effektiver zu kombinieren.

Dass sich verminderte Temperaturen positiv auf ischämisches Gewebe auswirken, erwiesen bereits zahlreiche klinische, neurologische Studien. So bewirkte eine milde Hypothermie von 32 – 34° mittels auf den ganzen Körper aufgelegten Kaltluftdecken bei Patienten mit Herzstillstand über 24 Stunden nach wiederhergestelltem Kreislauf ein deutlich besseres neurologisches Outcome (46). Auch die frühzeitige, externe Hypothermiebehandlung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Glasgow coma scale 5–7) über 24 Stunden erbrachte bessere neurologische Resultate im 3- und 6-monatigen Verlauf (gemessen am Glasgow outcome scale) als bei der normothermischen Kontrollgruppe (30).

Experimentelle Studien an Klein- wie auch Grosstieren mit menschenähnlicher Herzgrösse haben demonstriert, dass die Temperatur des Myokards im Bereich von 35 – 42° Grad die Infarktgrösse deutlich beeinflusst, indem pro Erhöhung der Körperkerntemperatur um 1 ° Grad je nach Dauer der koronaren Okklusion bis zu 20% mehr gefährdetes Myokard eine endgültige Infarzierung aufwies und somit durch milde Hypothermie die Infarktgrösse deutlich reduziert werden konnte (6, 11). Je eher nach Koronararterienverschluss dabei die perikardiale Temperatur gesenkt werden konnte, desto grösser war die protektive Wirkung (7, 8, 16, 18, 34). Doch auch die hypothermische Therapie, die erst innerhalb des letzten Drittels der Ischämieperiode begann, verbesserte den koronaren Reflow nach Reperfusion und reduzierte die Myokardnekrose (15).

Die protektive Wirkung der Hypothermie wird zurückgeführt auf eine Verminderung der kontraktilen Funktion des Myokards, die mit einer Reduktion des Metabolismus inklusive vermindertem Sauerstoff- und Phosphatverbrauch einhergeht. Zudem kommt es anhand einer Studie an Rattenherzen zu einem Anstieg der respiratorischen Effektivität des Myokards, indem durch die Hypothermie das Verhältnis von aufgebautem Druck und Herzfrequenz zu Sauerstoffverbrauch verbessert wird (40). Das folglich relative Mehrangebot an Sauerstoff in den Myozyten vermindert die anaerobe Stoffwechsellage und somit die anfallenden Abbauprodukte der anaeroben Glykolyse wie Laktat, Wasserstoffionen und NADH, denen eine bedeutende Rolle im Rahmen des ischämischen Myokardschadens zugesprochen werden (37).

In einer Studie an braunem Fettgewebe von Hamstern stimulierte die Hypothermie die mitochondriale Biogenese durch einen Anstieg der mRNA und der Anzahl der Ribosomen für die Translation mitochondrialer Proteine. Zudem bewirkte sie einen Anstieg der Translationsrate für Untereinheiten von Cytochrome c, einem Hilfssubstrat der Atmungskette (26). Desweiteren förderte die Hypothermie in der bereits genannte Studie an Rattenherzen die Genexpression für die Regulation der Proteine ATPase und ANT, die bedeutendsten

Proteine an der mitochondrialen Membran, die an der ADP- bzw. oxidativen Phosphorylierung teilnehmen.

Eine weitere protektive Wirkung, die auf die Hypothermie zurückgeführt wird, besteht in einer verminderten Expression von Apoptosegenen bzw. die vermehrte Expression von Antiapoptosegenen (38, 39). Durch die reduzierte Zellfragmentation kommt es zu einer geringeren Translokation von Cytochrome c aus den Mitochondrien in das Zytosol. Da das Cytochrome c einen Teil des sogenannten Apoptosekomplexes darstellt, bedingt die geringere Cytochrome c Konzentration im Zytosol eine verminderte Aktivierung des Enzyms Caspase- 3, einer der letzten Caspasen im Ablauf der Apoptose (52).

Durch die perioperative Hypothermie z.B. bei cardiopulmonalen Bypassoperationen in der Herzchirurgie sowie bei Polytraumapatienten kann es zu einer hämorrhagischen Diathese kommen. Gemäss einer Studie an Pavianen scheint dies durch eine verminderte Synthese von Thromboxan in den Vorläuferzellen der Thrombozyten bedingt zu sein, wodurch es zu einem verminderten Abbau des Thrombozytenaggregators und Vasokonstriktors Thromboxan B₂ und einer verlängerten Blutungszeit kommt (48).

Ebenfalls als hypothermieinduziert wird in der Literatur ein Anstieg der Plasmakonzentration und der Ausscheidung von Norepinephrin, eine vermehrte periphere Vasokonstriktion sowie ein erhöhter arterieller Blutdruck beschrieben (44).

Die Methodik zur Erlangung der Hypothermie unterschied sich in den genannten Studien v.a. im Ausmass der Invasivität. So wurde in Studien an thorakotomierten Hasen die verminderte Myokardtemperatur mittels topischer, regionaler Hypothermie bzw. hypothermischer Perikardperfusion erreicht, indem Eisbeutel auf die Herzoberfläche aufgelegt wurden bzw. über einen Perikardkatheter gekühlte Ringerlaktatlösung im perikardialen Raum zirkulierte. Die Methoden der minimal invasiven bzw. nicht invasiven Kühlung beinhalteten die Installation eines endovaskulären Wärmeaustauschkatheters in der Vena cava inferior bzw. die externe Applikation von Eisbeuteln auf Kopf, Hals, Rumpf und Beinen oder Ganzkörperkühldecken.

In einer ersten Studie zur Evaluation der Sicherheit und Durchführbarkeit des endovaskulären Coolings während der primären, perkutanen Koronarintervention im Rahmen des akuten Myokardinfarktes konnte mittels eines neu entwickelten Kathetersystems für den Austausch von Wärme bei 95% der Patienten die Körperkerntemperatur erfolgreich herabgesetzt werden. Schwerwiegende kardiale

Ereignisse, hämodynamische Instabilität oder nicht konvertierbare Arrhythmien blieben aus, sodass das Cooling abgesehen vom Kältezittern einiger Patienten gut toleriert wurde (9).

Es galt nun im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie mit Hilfe des Wärmeaustauschersystems auch für das menschliche Herz die Hypothese zu testen, dass durch die milde, systemische Hypothermie während der perkutanen Reperfusionstherapie die Infarktgröße reduziert werden kann.

Um die Auswirkung der systemischen Hypothermie zu bewerten, sollten zu bestimmten Zeitpunkten Infarktgröße, linksventrikuläre Dysfunktion sowie kardiale und durch das Cooling System bedingte Komplikationen erfasst werden. Aufgrund der allgemeinen Annahme, dass eine myokardiale Ischämie zu einer Steigerung der Sympathikusaktivität und somit zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen und anderen Botenstoffen wie Interleukin 6 und CD40 führt, sollten zu bestimmten Zeitpunkten der perkutanen koronaren Intervention jedoch auch die Werte dieser Parameter bestimmt und zwischen den Patienten der Kontroll- und der Hypothermiegruppe verglichen werden. Da eine gesteigerte Katecholaminausschüttung wiederum als pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer myokardialen Ischämie gilt, wurde besonders in der Gruppe der Coolingpatienten eine verminderte Steigerung der Katecholaminausschüttung mit der konsekutiven Reduktion der Infarktgröße erwartet.

2. Material und Methoden

2.1. Beschreibung des Endovascular Temperature Management System

Das Endovascular Temperature Management System (Reprive Endovaskular Temperature Therapy System, Radiant Medical Inc., Redwood City, CA, USA) besteht aus einem heparinbeschichteten Ballonkatheter mit dreifachem Lumen, der über eine Länge von 25cm zirkulär um das Ende eines dreilumigen Schaftes gewunden ist. Das proximale und distale Ende des expandiert maximal 9mm durchmessenden Ballons sind röntgendicht markiert, das distale Ende des Katheters ist atraumatisch. Der Schaft des Katheters besteht aus einem zu- und einem abführenden Lumen, die in die Lumina des Ballons übergehen und über eine Verbindung am distalen Ende des Katheters die Zirkulation von steriler Kochsalzlösung ermöglichen. Ein weiteres, zentrales Lumen existiert für zusätzliche Infusionen.



Bild 1: Dreilumiger Ballonkatheter

Dieser Katheter wird nach Punktion der V. femoralis communis über eine 10 F Schleuse in der V. cava inferior platziert.

Die zu- und abführenden Lumina für die Kochsalzlösung sind über 100cm lange, isolierte Leitungen mit einer Wärmeaustauschkassette in der Kontrolleinheit verbunden, die sich aus einer Pumpe und einer dünnen Wärmeaustauschmembran zusammensetzt. Die Wärmeaustauschkassette besitzt Anschlüsse für einen Behälter mit steriler Kochsalzlösung, für die Kontrolleinheit und für die Katheterleitungen.

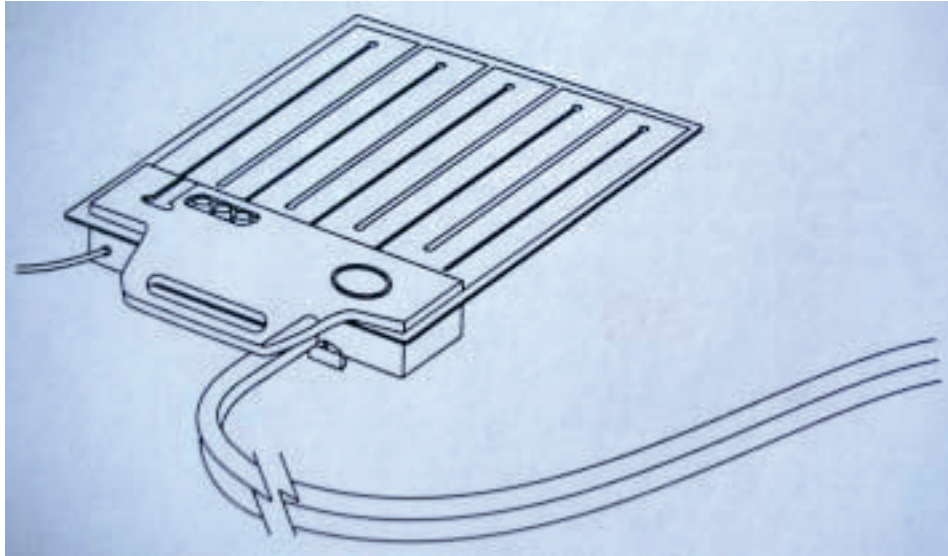


Bild 2: Wärmeaustauschkassette

In der Kontrolleinheit befinden sich elektrische Thermomodule, die über den Kontakt zu einer kalten bzw. heissen Platte und der Wärmeaustauschmembran die sterile Kochsalzlösung erhitzen oder abkühlen.

Der Wärmeaustausch erfolgt demnach zwischen dem multiluminären Ballonkatheter, in welchem die entsprechend temperierte Kochsalzlösung zirkuliert, und dem Blut, das über die Oberfläche des Ballonkatheters fliesst. Die Kochsalzlösung gibt je nach Wärme- oder Kühlvorgang Wärme ab bzw. nimmt Wärme auf, gibt die Temperaturdifferenz an die Wärmeaustauschkassette des Kontrollgerätes ab und tritt dort in Kontakt mit der thermoelektronischen Einheit des Controllers. Über die Thermoelektronik, die durch einen Mikroprozessor in der Kontrolleinheit gesteuert wird, wird die Abweichung der Temperatur der Kochsalzlösung vom Sollwert registriert und entsprechend korrigiert, sodass unter einem kontinuierlichen Monitoring die Körperkerntemperatur des Patienten auf einem erwünschten Wert zwischen 32- 37° mit einer maximalen Abweichung von $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ gehalten werden kann. Es findet also kein direkter Kontakt zwischen Kochsalzlösung und Blut statt.

Die maximal mögliche Abkühlung bzw. Erwärmung der Körperkerntemperatur beträgt generell 3-4°C/h, ist jedoch u.a. von kardialem Output, Grösse und Gewicht des Patienten sowie von Raumtemperatur und -feuchtigkeit abhängig und daher variabel.

2.2. Die multizentrische Studie COOL MI (Myocardial Infarction)

“COOL MI“ ist eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich von Sicherheit und Effektivität der perkutanen Koronarintervention bei akutem Myokardinfarkt unter Hypothermie gegenüber einer perkutanen Koronarintervention allein. Die Studie wurde an 27 Zentren in 3 Ländern (USA, D, A) durchgeführt und schloss 421 Patienten ein. Patienten, die auf den Notfallstationen der teilnehmenden Kliniken mit der Beschwerdesymptomatik und den klinischen Zeichen eines akuten Myokardinfarktes eintrafen, wurden bei Erfüllung der Einschlusskriterien über die Möglichkeit der Studienteilnahme, den Studienablauf und die bestehenden Risiken informiert. Bei den teilnehmenden Patienten erfolgte eine Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen der Hypothermie wie Wärmeunbehagen mit Zittern, myokardiale Ischämie, Koagulopathie sowie kardiale Rhythmusstörungen. Weitere Risiken des Hypothermieverfahrens, die mit der Installation des Kathetersystems assoziiert waren, entsprachen den allgemeinen Risiken eines zentralen Venenkatheters (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, arterielle Punktion, Blutung, systemische Infektion). Sobald eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vorlag, erfolgte die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen der perkutanen, koronaren Intervention mit und ohne Hypothermie im Verhältnis 1:1. Um die Auswirkungen der zusätzlichen Hypothermie gegenüber der alleinigen perkutanen Intervention zu ermitteln, wurden die Patienten nach 30 Tagen bzgl. Infarktgröße und bestimmten klinischen Endpunkten verglichen.

2.3. Die monozentrische Studie Cool MI

Die Patienten, die am Deutschen Herzzentrum (München, Deutschland) an der multizentrischen Studie „COOL MI“ teilnahmen, wurden zusätzlich in die „Substudie COOL MI“ eingegliedert. Das Ziel dieser bizenstrisch durchgeführten Substudie war es, neben der Infarktgröße die Größe des geretteten Myokards (= Myocardial Salvage) sowie die systemisch-inflammatorische und systemisch-adrenerge Reaktion auf die Hypothermie mittels laborchemischer Bestimmung der Katecholaminwerte und inflammatorischer Marker zu untersuchen.

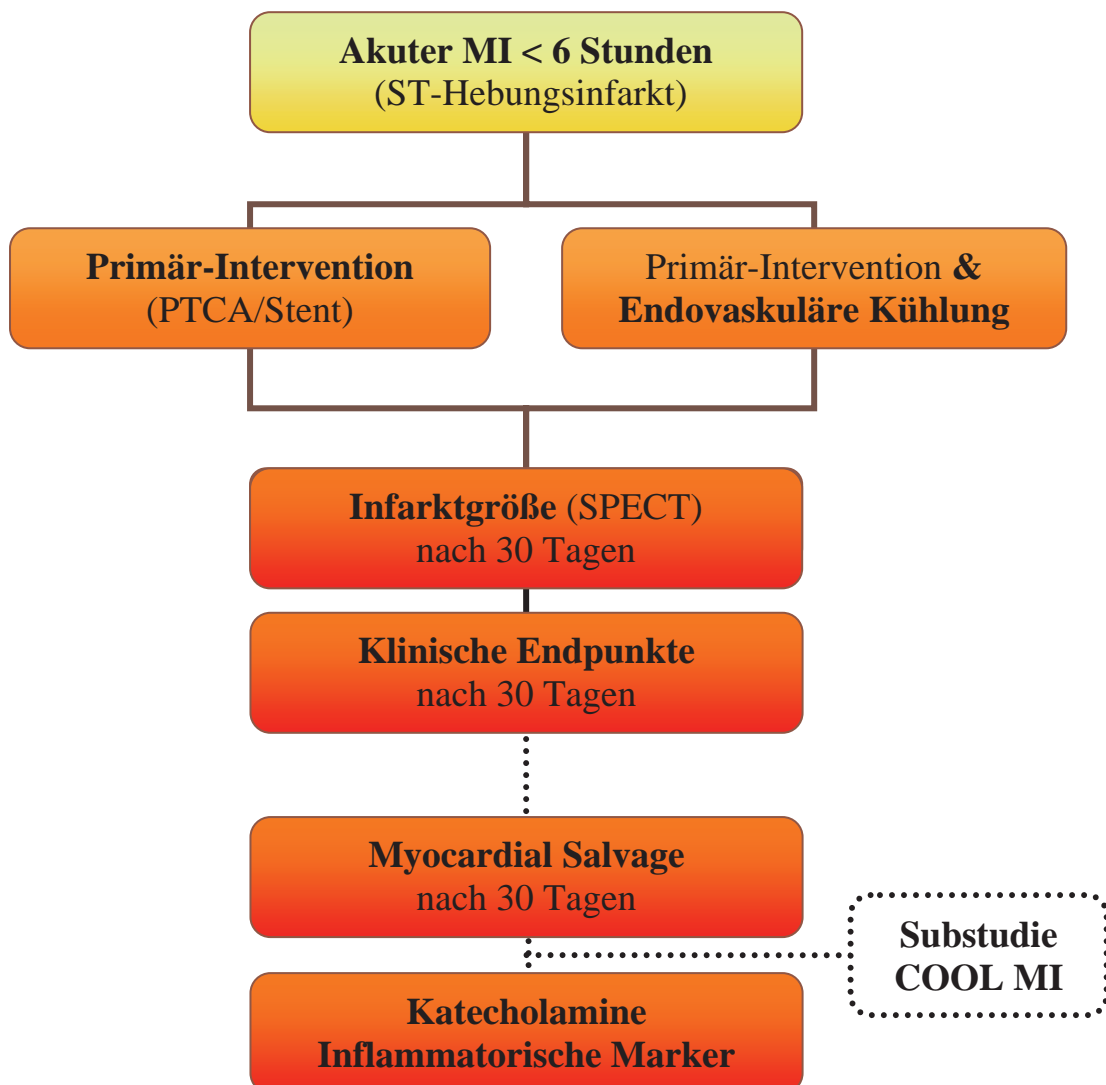


Abb. 1: Studiendesign multizentrische Studie und monozentrische Substudie “COOL MI”

2.4. Studienpopulation

2.4.1. *Einschlusskriterien*

Alle Patienten, die die Symptome eines akuten Myokardinfarktes präsentierten und innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn in der medizinischen Notaufnahme der teilnehmenden Zentren eintrafen, waren primär für die Teilnahme an der Studie geeignet. Dabei sollten die kardialen Beschwerden auf die Gabe von Nitroglycerin keine Besserung zeigen, über einen Zeitraum von mindestens 30 Min. bestehen und sich im EKG in zwei oder mehr benachbarten Ableitungen in einer Hebung von mindestens 1mm äussern. Bei Patienten mit akutem, inferiorem Myokardinfarkt war zusätzlich eine ST-Senkung von mindestens 1mm in zwei benachbarten Brustwandableitungen (V1-V4) erforderlich. Bei allen Patienten mussten bei unauffälligem, übrigem Untersuchungsbefund die Voraussetzungen zur Durchführung einer perkutanen, koronaren Intervention gegeben sein.

2.4.2. *Ausschlusskriterien*

Folgende Ereignisse bzw. Kriterien führten zum Ausschluss der Patienten aus der Studie: Vorausgegangener Myokardinfarkt innerhalb des letzten Monats; kardiogener Schock (dieser war definiert 1. als ein systolischer Blutdruck (SBP) < 80mmHg ohne Reaktion auf Flüssigkeitsgabe oder 2. als ein SBP<100mmHg trotz Gabe von Vasopressoren oder 3. als Notwendigkeit eine intraaortale Ballonpumpe; M. Raynaud in der Vorgeschichte; bekannte Kontraindikation für die Gabe von Aspirin, Heparin oder Kontrastmittel, wodurch eine adäquate Prämedikation nicht durchgeführt werden konnte; bekannte Hypersensibilität auf Hypothermie, Buspiron oder Meperidin; vorausgegangene Therapie mit Monoaminoxidasehemmern innerhalb der letzten 14 Tage; Dialysepflichtigkeit; bekannte Koagulopathien in der Vorgeschichte; schwerwiegende Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion; M. Addison; urethrale Striktur; Patienten mit einer Körpergröße <1.5m; Schwangerschaft; das Vorhandensein eines V. cava inferior Filters; nicht- kardiale Erkrankungen mit einer Lebenserwartung <1- Jahr; Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte.

2.5 Studienprotokoll

2.5.1 *Implantation*

In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur PCI (percutaneous coronary Intervention) thermoreguliert werden sollten, wurde das Cooling bereits vor dem Herzkatheter begonnen. Nach Punktion der V. femoralis communis wurde der nicht entfaltete, dreilumige Ballonkatheter über eine 10F Schleuse in das Gefäßlumen eingeführt und unter Durchleuchtung mit Hilfe der röntgendichten Markierungen in der V. cava inferior platziert. Dabei sollte die distale Markierung des Katheters auf Höhe des Diaphragmas zu liegen kommen.

2.5.2 *Begleittherapie bei der Absenkung der Körperkerntemperatur*

Ohne Hinblick auf ihre Zugehörigkeit zur Hypothermie- bzw. Kontrollgruppe erhielten alle Patienten 500 mg Aspirin oral vor sowie intravenöses Heparin vor und während der Intervention mit dem Zielwert einer ACT (activated clotting time) > 250s.

Um ein Kältezittern der Patienten zu verhindern, wurden zur Erwärmung der Haut Heizluftdecken verwendet sowie Buspiron oral (60mg) und Meperidin intravenös verabreicht (75-125 mg als Bolus, anschliessend Meperidininfusion mit 25-35mg/Stunde). Der Meperidinbolus war aufgeteilt in zwei Dosierungen, die innerhalb von 15 Minuten appliziert wurden.

Während des Herzkatheters waren die Patienten an einem Monitor angeschlossen und wurden hinsichtlich Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz überwacht. 90 bzw. 180 Minuten nach der perkutanen, koronaren Intervention erfolgte jeweils die Ableitung eines 12 Kanal-EKG, die Überwachung der Kreislaufparameter wurde in den nachfolgenden 6 Stunden im 30-minütigen Abstand fortgesetzt.

Im Anschluss an die Intervention erhielten alle Patienten 2 mal 100mg Aspirin pro Tag, β -Blocker und Angiotensin- Converting- Enzym-Inhibitoren, sofern für diese Medikamente keine Kontraindikation bestand. Patienten mit eingelegten Stents bekamen 2 mal pro Tag 75mg Clopidogrel für 3 Tage und 1 mal 75 mg Clopidogrel pro Tag für weitere 4 Wochen. Innerhalb der folgenden 24 Stunden post PCI bzw. bis zum Erreichen eines Peaks und einem Rückgang der Werte wurden alle 8 Stunden die Enzyme CK und CK-MB gemessen.

2.5.3. Dauer der Kühl- und Aufwärmphase

Der Kühlvorgang wurde entweder in der Notaufnahme oder im Herzkatheter vor der primären koronaren Intervention begonnen, für den Transport der Patienten nach der Intervention auf die Intensivstation unterbrochen und bis 3 Stunden nach der Reperfusion des verschlossenen Gefäßes (Zeitpunkt der ersten Ballondilatation) fortgeführt.

Die anschließende Aufwärmphase bis zum Erreichen der Normaltemperatur von 36,5 °C dauerte 1 bis 2 Stunden .

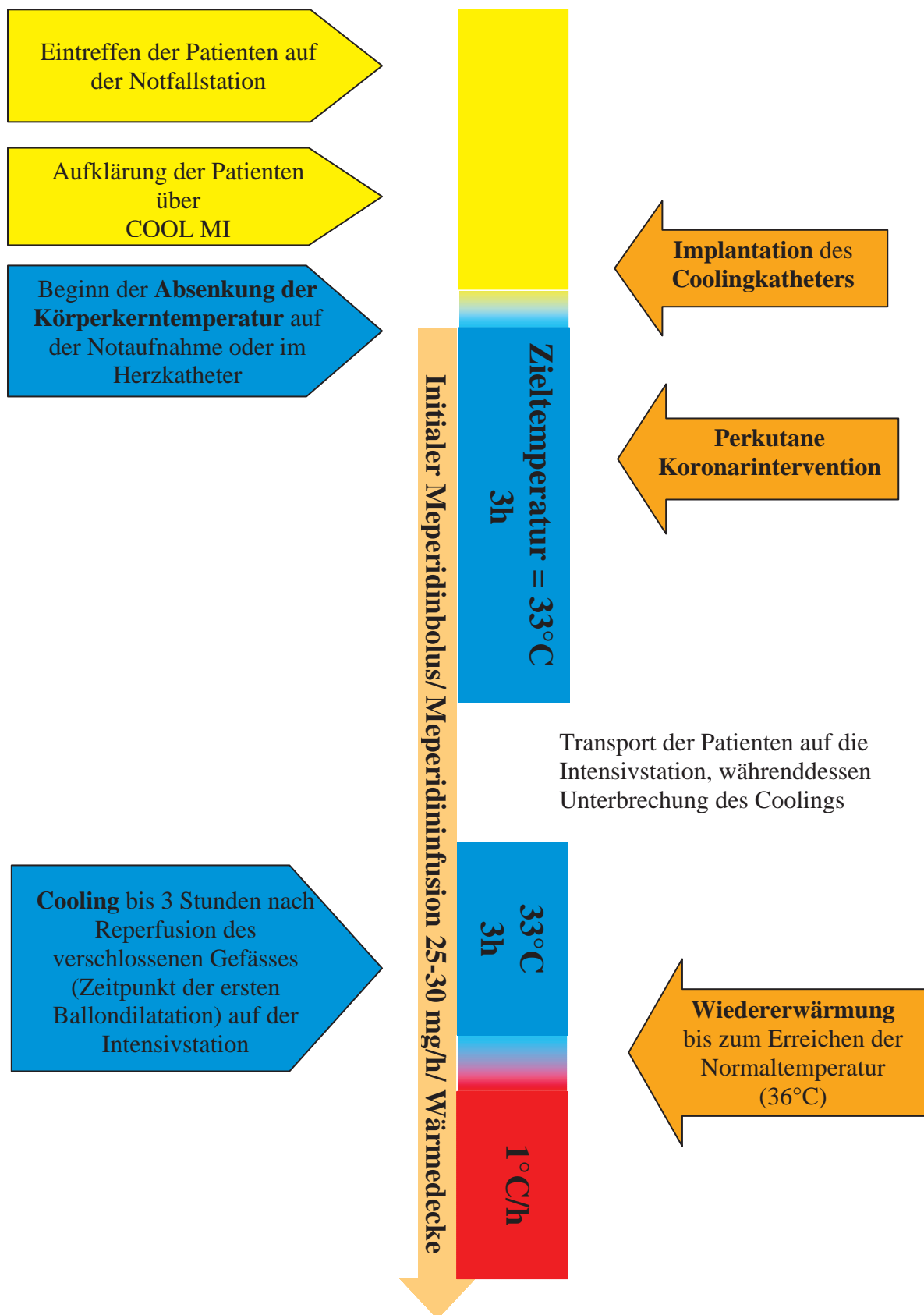


Abbildung 2: Schema Studienprotokoll

2.6 Erfassung der klinischen Endpunkte

2.6.1. Multizentrisch

2.6.1.1. Temperaturverlauf

Die Körperkerntemperatur der Hypothermiegruppe wurde entweder mit Hilfe einer nasooesophagealen Sonde oder einer endovaskulären Sonde, die in der kontralateralen Femoralvene platziert war, gemessen. Das Platzieren der nasooesophagealen Sonde gestaltete sich für einige Patienten unangenehm und verursachte zum Teil kleinste Schleimhautblutungen. Deswegen wurde bei den nachfolgenden Patienten eine endovaskuläre Sonde für die Temperaturmessung verwendet. Dabei handelt es sich um einen zentralen Venenkatheter, sodass mit der endovaskulären Temperaturmessung die bereits genannten Risiken der venösen Punktion verbunden waren (tiefen Venenthrombose, Lungenembolie, arterielle Punktion, Blutung, systemische Infektion).

Die Messung der Körperkerntemperatur in der Kontrollgruppe geschah mittels nichtinvasivem Infrarotthermometer für das Mittelohr.

2.6.1.2. Infarktgrösse

Um das Ausmass der myokardialen Schädigung zu erfassen wurde 24 Stunden vor Entlassung der Patienten und 30 Tage post PCI ein 12- Kanal EKG abgeleitet und der Rückgang der ST- Hebung ermittelt. Es erfolgte die Einteilung der verbliebenen ST-Hebungen in folgende Kategorien:

1. kein Rückgang der ST-Hebung (Verminderung der ST-Hebung <30%)
2. teilweiser Rückgang der ST-Hebung (Verminderung der ST-Hebung 30-69%)
3. kompletter Rückgang der ST-Hebung (Verminderung der ST-Hebung >70%)

Für die Bestimmung der Infarktgrösse wurde den Patienten 30 Tage nach der perkutanen koronaren Intervention Tc-99m intravenös injiziert und innerhalb der folgenden 6 Stunden mittels einer single oder multi-head Gammakamera eine Single Positronen Emissions Computertomographie (SPECT) angefertigt. Die Bilder der SPECT stellten ein Mass für die linksventrikuläre Auswurfraction und die funktionellen Konsequenzen des auf den Infarkt zurückzuführenden Zelluntergangs dar. Sie gaben Auskunft darüber, ob die Hypothermie

einen Einfluss auf das Ausmass der Infarktgrösse hatte und somit eine Verminderung der ventrikulären Funktionseinbussen bewirken konnte.

2.6.1.3. Klinische Endpunkte

Um eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Komplikationen nach der perkutanen koronaren Intervention mit und ohne Hypothermie ziehen zu können und somit eine mögliche Gefährdung der Patienten durch die Hypothermie zu beurteilen, wurden innerhalb 30 Tage post PCI folgende Faktoren beobachtet:

1. Sogenannte major adverse cardiac Effects (MACE), welche definiert waren als:
 - Tod durch Herzversagen
 - Reinfarkt, definiert als das Wiederauftreten der klinischen Symptome oder neue elektrokardiographische Veränderungen begleitet von einem CK-MB Anstieg
 - Notwendigkeit der Revaskularisation durch erneute PCI
2. Tod aufgrund anderer Ursachen
3. Komplikationen, die auf den Gebrauch des Coolingsystems (z.B. Hämatome, Gefässperforationen, Wundinfektionen, systemische Infektionen, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien) bzw. den Effekt des Kühlens zurückzuführen waren (z.B. Missempfindungen, myokardiale Ischämien, Koagulopathien, Arrhythmien).

Das Auftreten dieser Komplikationen wurde sowohl bei den Patienten der Hypothermie als auch der Kontrollgruppe festgehalten.

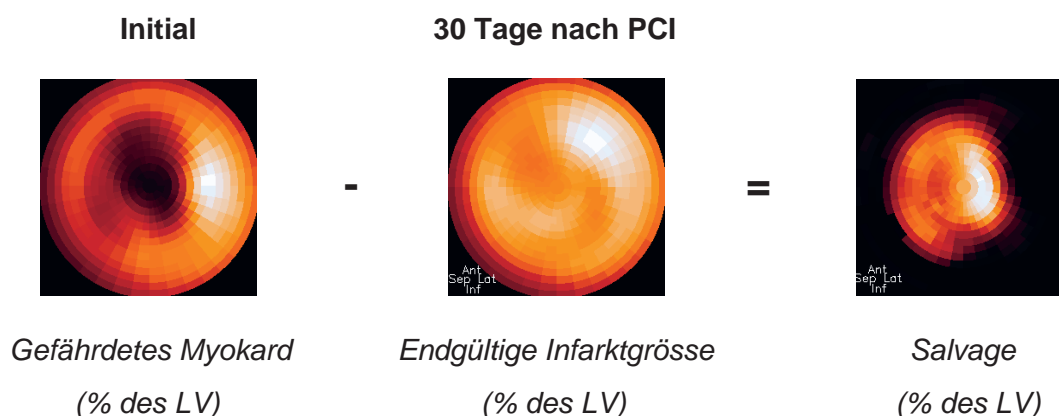
2.6.2. *Monozentrisch*

2.6.2.1. Myocardial salvage

Bei den Patienten, die durch die Studienteilnahme am Deutschen Herzzentrum (München, Deutschland) zusätzlich in die „Substudie COOL MI“ eingegliedert waren, wurde für die Beurteilung des postischämischen, myokardialen Schadens neben der Infarktgrösse der Index des „myocardial Salvage“ bestimmt. Dieser sogenannte Salvage Index berechnet sich aus dem prozentualen Anteil des linksventrikulären Myokardes, der durch die Reperfusion gerettet werden konnte, dividiert durch den prozentualen Anteil des ursprünglich gefährdeten

Myokardes des linken Ventrikels. Der prozentuale Anteil des geretteten Myokardes ergibt sich aus der Subtraktion von prozentual gefährdetem Myokard und definitiver Infarktgrösse. Dazu werden mittels SPECT die prozentualen Anteile des minderperfundierten, gefährdeten Myokardes am Tag des myokardialen Ereignisses und der prozentuale Anteil des Infarktes nach 30 Tagen ermittelt.

2 serielle Szintigraphie-Untersuchungen mit Tc99m sestamibi



$$\text{Salvage Index} = \frac{\text{gerettetes Myokard (Salvage)}}{\text{gefährdetes Myokard}}$$

2.7 Erfassung der Laborwerte der monozentrischen Substudie „COOL MI“

2.7.1. Probengewinnung und Verarbeitung

Um die systemisch-inflammatorische und die systemisch-adrenerge Reaktion auf die Hypothermie zu untersuchen, wurde den Patienten der Substudie COOL MI vor, während und nach der perkutanen koronaren Intervention zumeist aus der V. intermedia cubiti oder aus der für die PCI punktierten A. femoralis ca. 15ml venöses bzw. arterielles Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte zu folgenden fünf Zeitpunkten:

1. Zeitpunkt: Innerhalb des Zeitraumes zwischen akutem, myokardialen Infarktgeschehen und PCI, wenn der Patient auf der Notaufnahme bzw. der Intensivstation anhand der erfüllten Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurde.

2. Zeitpunkt: Nach der ersten Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes mittels Ballondilatation im Rahmen der PCI
3. Zeitpunkt: Am Ende der PCI
4. Zeitpunkt: 3 Stunden nach Intervention auf der Intensivstation, zum Zeitpunkt der max. Kühlung
5. Zeitpunkt: 24 Stunden nach PCI auf der Intensivstation

Die Stabilisation der Blutproben zum Nachweis von Katecholaminen erfolgte in eisgekühlten Na₂-EDTA- bzw. die der Blutproben zum Nachweis von IL-6 und CD40 in eisgekühlten Serumröhrchen. Nach Zentrifugation wurden die Plasmaproben bis zur Bestimmung der Parameter bei -30°C gelagert.

2.7.2. Bestimmung der Katecholaminwerte

Die Bestimmung der Werte von Adrenalin und Noradrenalin erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie von Chromsystems (CHROMSYSTEMS Instruments & Chemicals GmbH, Deutschland). Die Entwicklung der Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion (HPLC) stellt heutzutage eine zuverlässige und schnelle Methode zur Katecholaminanalytik dar. Das hierbei am häufigsten eingesetzte elektrochemische Messprinzip der Flüssigkeitschromatographie ist die Amperometrie mit einem konstanten Arbeitspotential. Bei herkömmlichen amperometrischen Detektoren verwendet man eine Drei- Elektroden-Messzelle, welche aus einer Arbeitselektrode, einer Referenzelektrode und einer Gegenelektrode besteht. Zwischen Referenzelektrode und Arbeitselektrode wird das für die Oxidations- bzw. Referenzreaktion benötigte Potential angelegt. Zur Aufrechterhaltung des Potentials und zur Verhinderung eines Stromflusses an der Referenzelektrode dient die Gegenelektrode. Wenn nun eine elektrochemisch aktive Substanz die Durchflusszelle durchströmt, wird sie oxidiert bzw. reduziert. Da die Reduktion bzw. Oxidation dieser Substanz eine Aufnahme bzw. eine Abgabe von Elektronen bedeutet, fließt hierbei Strom, welcher von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und als chromatographisches Signal dargestellt werden kann.

Bevor die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin chromatographisch getrennt werden können, werden sie durch selektive Adsorption an Aluminiumoxid aus dem Plasma isoliert. Dies geschieht in der Probenextraktion, in welcher die Probe und ein Extraktionspuffers einer speziellen Vorbereitungskartusche zugegeben werden. Während der folgenden Inkubation

binden die Katecholamine an das bereits zuvor in der Kartusche befindliche Aluminiumoxid. Durch die anschliessenden Zentrifugations- und Waschvorgänge und durch die Zugabe eines Elutionspuffers werden die am Aluminiumoxid gebundenen Katecholamine gelöst (eluiert). Das fertige Eluat kann anschliessend elektrochemisch detektiert werden. Die Retentionszeiten betragen hierbei bei einer Flussrate von 0.1ml/min. innerhalb der HPLC-Säule ca. 6 Minuten für Noradrenalin, ca. 7,3 Minuten für Adrenalin und ca. 7 Minuten für den internen Standard. Der interne Standard wird den Proben am Ende der Probenvorbereitung für die Extraktion zugegeben, um bei der anschliessenden Detektion über die Wiederfindungsrate eine quantitative Auswertung der ermittelten Substanzpeaks zu ermöglichen. Um die Qualität der elektrochemischen Detektion zu überprüfen, werden vor jeder Katecholaminbestimmung Positiv- bzw. Negativkontrollen durchgeführt. Das sind von CHROMOSYSTEMS bereitgestellte normale bzw. pathologische Plasmaproben, in welchen die zu detektierenden Konzentrationen der Katecholamine bekannt sind.

2.7.3. Bestimmung der inflammatorischen Marker (IL-6 EASIA bzw. CD40 ELISA)

Für die Bestimmung der inflammatorischen Marker IL-6 und CD 40 wurden der Biosource IL-6 EASIA kit (BioSource Europe S.A., Belgien) bzw. der CD40, soluble (human) ELISA Kit (Alexis BIOCHEMICALS, Schweiz) verwendet.

Der IL-6 EASIA ist ein solide Phase Immunoassay in Form einer Mikrotiterplatte, dessen Sensivität durch das Mitwirken von Enzymen verstärkt wird. Die Analyse dieses Assays basiert auf einem oligoklonalen System, in welchem von unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern Gebrauch gemacht wird, die gegen verschiedenen Epitope von Interleukin 6 gerichtet sind. Die Beinhaltung verschiedener Antikörperklone vermeidet die Hyperspezifität des Assays und ermöglicht eine hohe Sensivität mit erweiterter Standardreihe und kurzer Inkubationszeit.

Nach einer kurzen Vorbereitung der Mikrotiterplatte mit einem Konservierungspuffer werden die zu untersuchenden Proben und die Standards auf die Wells der Mikrotiterplatte aufgetragen, welche die gebundenen monoklonalen Antikörper enthalten (monoclonal antibodies, Mabs¹). Nach einem Inkubations- und Waschvorgang wird den Wells ein zweiter monoklonaler Antikörper zugegeben, der das Enzym Peroxidase (HRP) enthält. Nach einer erneuten Inkubation, in der sich eine Art Sandwich aus Mabs¹ – IL-6 – Mab² – HRP bildet, wird die Platte abermals gewaschen und eine chromogenhaltige Lösung zugefügt. Die nun stattfindende Reaktion zwischen der Peroxidase der Mab² und dem Chromogen der Lösung

wird erst nach 15 Minuten durch Zugabe einer Stopplösung beendet. Proportional zur vorhandenen Menge an IL-6 bewirkt die Reaktion zwischen der indirekt an das IL-6 gebundenen Peroxidase und dem zugegebenen Chromogen eine Absorption von Licht einer Wellenlänge zwischen 450 und 490 nm, welche in einem Photometer gemessen werden kann. Aus der ermittelten Absorption lässt sich anschliessend die vorhandene Mengen an Interleukin 6 berechnen.

Der CD40 ELISA (Enzym- Linked Immunosorbent Assay) funktioniert nach dem gleichen Prinzip. Die Wells der Titerplatte enthalten bereits den anti-s CD40 Antikörper, an welche das CD40 der aufgetragenen Plasmaproben bindet. Anschliessend werden monoklonale anti-s CD40 Antikörper zugegeben, die hierbei mit Biotin markiert sind und sich an das gebundene CD40 anlagern. Die im folgenden Schritt zugefügte Streptavidin-HRP bindet wiederum an das Biotin, das mit dem letztlich zugegebenen Substrat reagiert. Diese Reaktion führt wiederum zur Absorption von Licht, welche gemessen und daraus die Menge an CD40 berechnet werden kann.

2.8. Statistik

Abhängig von der unterschiedlichen Verteilung wurden jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Daten oder der Median bzw. Quartile Bereich ermittelt. Kategorische Variable wurden mit Hilfe des χ^2 oder Fisher's Exact Test, kontinuierliche Variable durch den ungepaarten Student's t-test oder Wilcoxon rank-sum test verglichen, ebenso abhängig von der unterschiedlichen Verteilung. Ein p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Multizentrisch

Insgesamt nahmen 421 Patienten an 27 Zentren in den USA, Österreich und Deutschland an der Studie teil. Nach der Behandlung von 29 Patienten in der „Roll in phase“ erfolgte die randomisierte Zuteilung der verbliebenen 392 Patienten in die Gruppe der PCI unter Hypothermie (193) sowie in die Kontrollgruppe der normothermen PCI (199). 18 von 392 Patienten bekamen einen koronaren Bypass, weitere 13 Patienten wurden medikamentös behandelt. 4 Patienten der Hypothermiegruppe erhielten kein Cooling. Die PCI wurde somit bei 357 Patienten durchgeführt, hiervon bei 177 mit zusätzlichem Cooling und 180 im Rahmen der Kontrollgruppe (siehe Abb. 3).

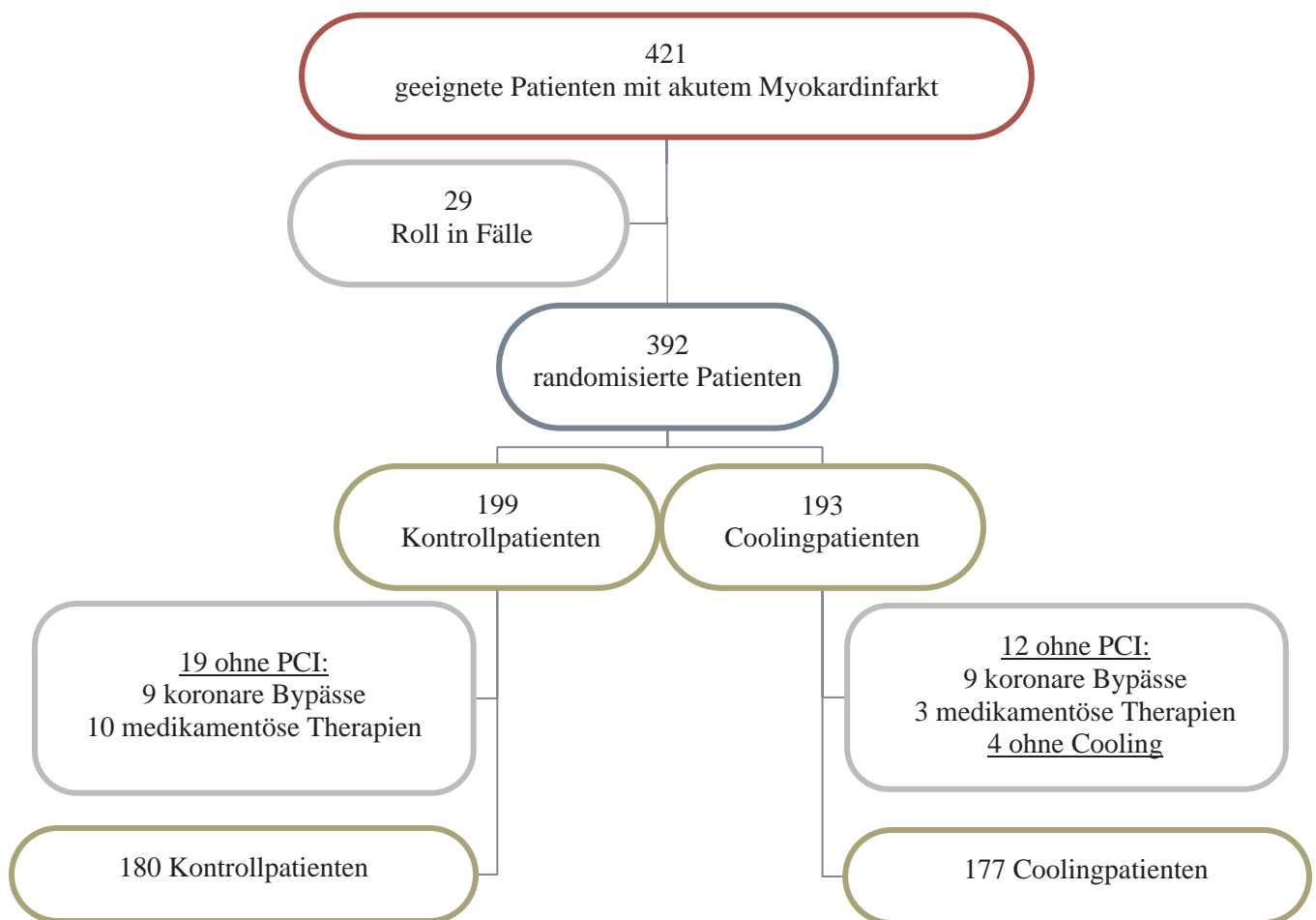


Abbildung 3: Studienpopulation COOL MI

| | Kontrolle(n = 180) | Kühlung(n = 177) |
|---------------------------|---------------------|-------------------|
| Alter | 59 ± 12 (34-92) | 60 ± 12 (33-87) |
| Weiblich | 47 (26%) | 42 (24%) |
| Diabetes | 32 (18%) | 30 (17%) |
| Hypertonus | 69 (39%) | 83 (47%) |
| Hyperlipidämie | 52 (30%) | 53 (31%) |
| Raucher | 85 (48%) | 76 (44%) |
| Z.n. MI | 22 (12%) | 18 (10%) |
| Z.n. PCI | 23 (13%) | 21 (12%) |
| Z.n. koronarem Bypass | 3 (2%) | 6 (3%) |
| Zeit (Schmerz – Aufnahme) | 238 ± 102 min | 237 ± 92 min |
| VWI | 79 (44%) | 73 (42%) |
| HWI | 101 (56%) | 104 (42%) |

Alle Parameter p = NS

Tabelle 1: Patientenpopulation COOL MI (n = 357)

3.1.2. Monozentrisch

28 der 357 Patienten nahmen am Deutschen Herzzentrum an der COOL MI Studie bzw. zusätzlich an der Substudie COOL MI teil. 15 der 28 Patienten wurden der Hypothermiegruppe zugeteilt, die anderen 13 Patienten erhielten die PCI im Rahmen der Kontrollgruppe. Bei allen 28 Patienten erfolgten zu den bereits aufgeführten Zeitpunkten im Laufe des Infarkt ereignisses Blutentnahmen für die Bestimmung der adrenergen und inflammatorischen Laborparameter sowie die Bestimmungen des Myocardial Salvage nach 30 Tagen.

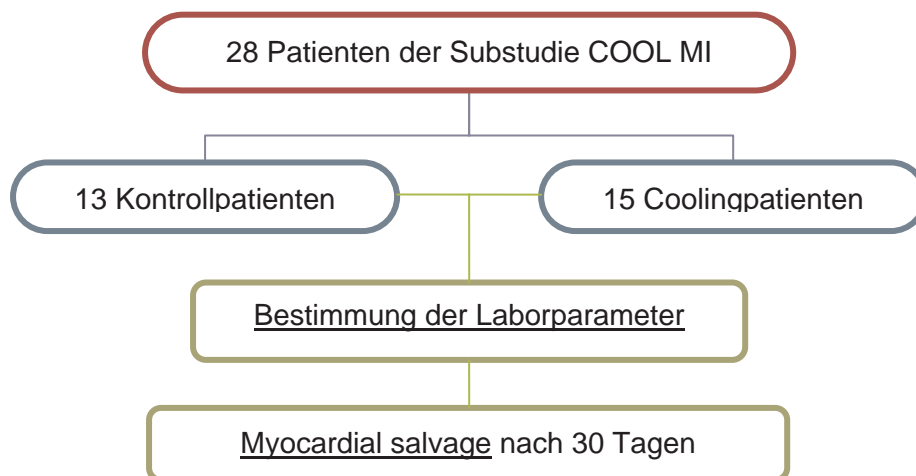


Abbildung 4: Studienpopulation Substudie COOL MI

3.2. Ergebnisse der klinischen Endpunkte

3.2.1. Multizentrisch

3.2.1.1. Unerwünschte Ereignisse

6 (3,4%) Patienten der Hypothermie- und 4 (2,2%) Patienten der Kontrollgruppe starben, bei 11 (6,2%) Coolingpatienten und 7 (3,9%) Kontrollpatienten traten major adverse cardiac effects (MACE) auf. Kammerflimmern und Tachykardien wurden in beiden Gruppen ähnlich oft verzeichnet (Kontrollgruppe 20%, Coolinggruppe 17,5%, $p = 0,64$), zur Bradyarrhythmie kam es in 22,8% der Kontroll- bzw. in 26% der Hypothermiegruppe. Nahezu statistisch signifikant ($p = 0,06$) waren die Zahlen beim kardiogenen Schock, der zu 12,4% bei den Coolingpatienten und zu 6,1% bei den Patienten der Kontrollgruppe auftrat. Bezüglich Blutungen oder anderer vaskulärer Komplikationen, bedingt durch die für das Coolingverfahren notwendige venöse Punktion, ergaben sich zwischen den zu vergleichenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

| | Kontrolle (n = 180) | Kühlung (n = 177) |
|---|----------------------|--------------------|
| Tod | 4 (2,2%) | 6 (3,4%) |
| Reinfarkt | 3 (1,7%) | 1 (0,6%) |
| Revaskularisation des primär okkludierten Gefäßes | 0 (0%) | 4 (2,3%) |
| Andere unerwünschte Ereignisse | | |
| Kammerflimmern/ Tachykardie | 36 (20%) | 31 (17,5%) |
| Bradyarrhythmie | 41 (22,8%) | 46 (26%) |
| Stroke | 1 (0,6%) | 0 (0%) |
| Kardiogener Schock/ schwere Hypotension | 11 (6,1%) | 22 (12,4%) |
| Lungenödem | 3 (1,7%) | 6 (3,4%) |
| Vaskulär/ Blutung | 25 (13,9%) | 32 (18,1%) |
| Transfusion | 14 (7,8%) | 20 (11,3%) |
| Retroperitoneale Blutung | 2 (1,1%) | 20 (11,3%) |
| Hämatom > 6 cm | 12 (6,7%) | 13 (7,3%) |
| Pseudoaneurysma | 1 (0,6%) | 3 (1,7%) |
| AV Fistel | 1 (0,6%) | 0 (0%) |
| Tiefe Venenthrombose | 0 (0%) | 3 (1,7%) |
| Lungenembolie | 3 (1,7%) | 0 (0%) |

Tabelle 2 : Unerwünschte Ereignisse COOL MI innerhalb 30 Tagen

3.2.1.2. Infarktgrösse

Bei 158 (88%) Patienten der Kontrollgruppe und 167 (94%) der Hypothermiegruppe wurde mittels 99m-Tc-sestamibi SPECT-Bildgebung nach 30 Tagen die Infarktgrösse ermittelt. Bei einer medianen Infarktgrösse des linken Ventrikels von 10% in Kontroll- und Coolinggruppe war dieser primäre Endpunkt bzgl. Effektivität in den zu vergleichenden Gruppen ähnlich. Auch in verschiedenen Patientenuntergruppen, unterteilt nach Infarktlokalisierung, früherem Myokardinfarkt und der TIMI (Thrombolysis in myocardial Infarction) Flussrate vor Rekanalisation war kein wesentlicher Unterschied der Infarktgrösse von Kontroll- und Coolingpatienten erkenntlich.

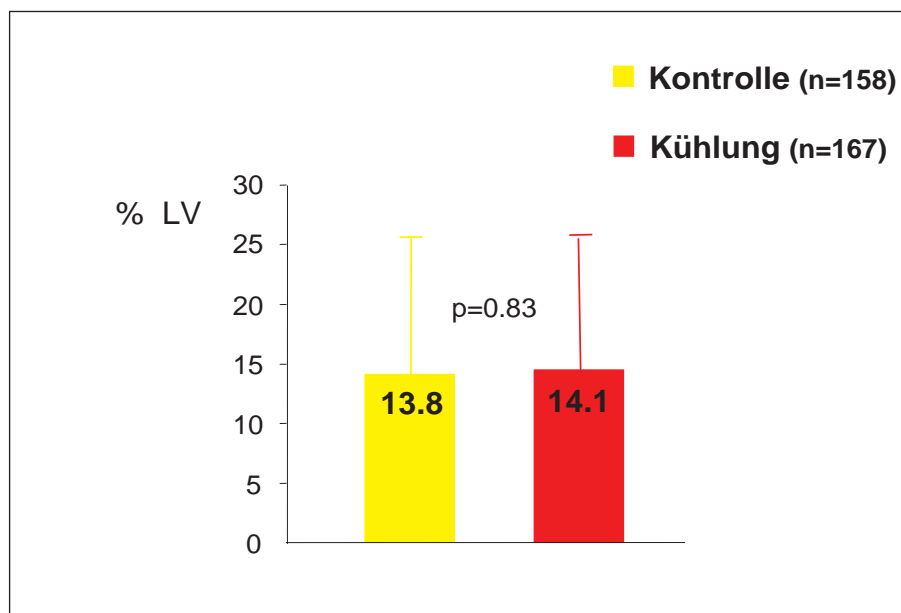


Diagramm 1: Infarktgrösse nach 30 Tagen bei Kontroll- und Coolingpatienten COOL MI

In der Hypothermiegruppe wurde die Infarktgrösse auch im Hinblick der Körperkerntemperatur der Patienten zum Zeitpunkt der Reperfusion ausgewertet. Dabei zeigte sich dass die Grösse des Infarktareals bei Patienten mit Vorderwandinfarkt und einer Körperkerntemperatur von < 35 °C zum Zeitpunkt der Reperfusion geringer war als bei Patienten mit einer Temperatur von ≥ 35 °C (5% gegen 16,5%, $p= 0.007$) bzw. den Kontrollpatienten zum selben Zeitpunkt (5% gegen 15%, $p= 0,03$).

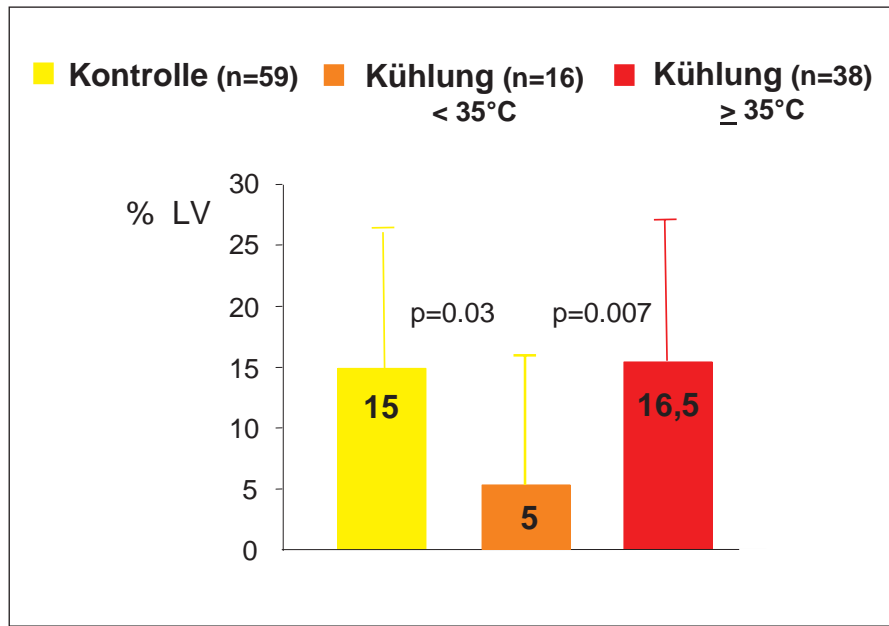


Diagramm 2: Infarktgrösse nach 30 Tagen bei Coolingpatienten mit Vorderwandinfarkt bezogen auf die Körperkerntemperatur zum Zeitpunkt der Reperfusion.

3.2.1.3. Temperaturverlauf

Die Ausgangskörperkerntemperatur in der Cooling- und in der Kontrollgruppe war ähnlich und betrug $36,1 \pm 0,8$ °C . Die durchschnittliche Minimaltemperatur in der Hypothermiegruppe lag bei $33,3 \pm 0,5$ °C und wurde im Mittel innerhalb von 75 Minuten erreicht. Die durchschnittliche Kühlzeit vor Beginn der koronaren Intervention betrug nur 17 Minuten, sodass die Körperkerntemperatur zum Zeitpunkt der ersten Ballondilatation im Mittel auf $35,1$ °C + $0,8$ °C abgekühlt war. Dabei tolerierten 166 von 176 (94,3%) Patienten die Abkühlung gut. 1 Patient (0,6%) musste aufgrund von Kälteintoleranz vorzeitig erwärmt werden. Bei 9 Patienten (5%) wurde die Zieltemperatur heraufgesetzt, um ein Unbehagen während der Intervention zu verhindern. 98 Patienten (55,7%) benötigten wegen Episoden von Kältezittern zusätzliche Gaben von Meperidin i.v.

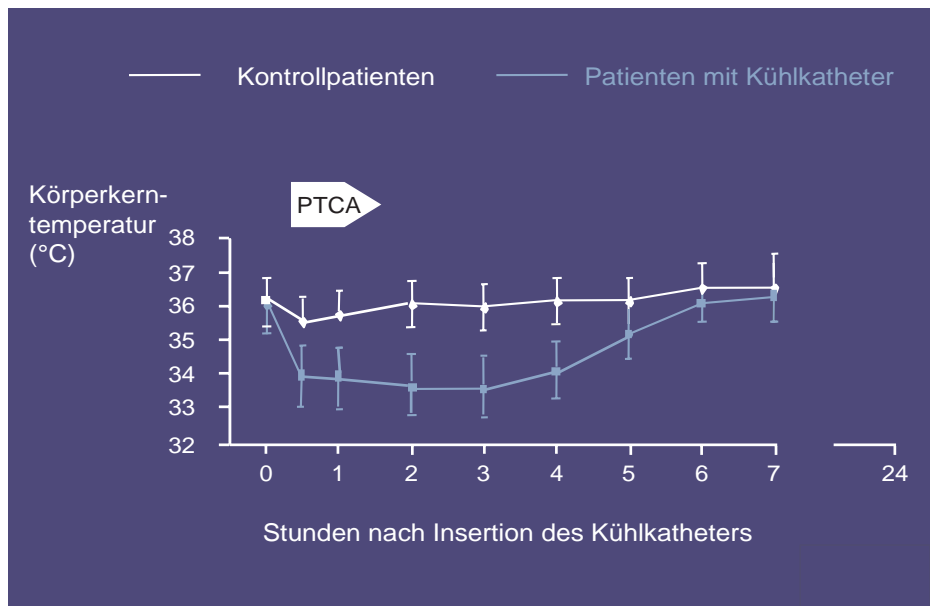


Abbildung 5: Temperaturverlauf COOL MI

3.2.2. Monozentrisch

3.2.2.1. Temperaturverlauf

Bei den Coolingpatienten der Substudie COOL MI konnte ca. 40 Minuten nach PTCA bzw. 1 Stunde nach Insertion des Kühlkatheters bereits eine durchschnittliche Reduktion der Körperkerntemperatur auf 33,3°C erreicht werden, die während der nachfolgenden 3 Stunden des Coolings annähernd konstant blieb.

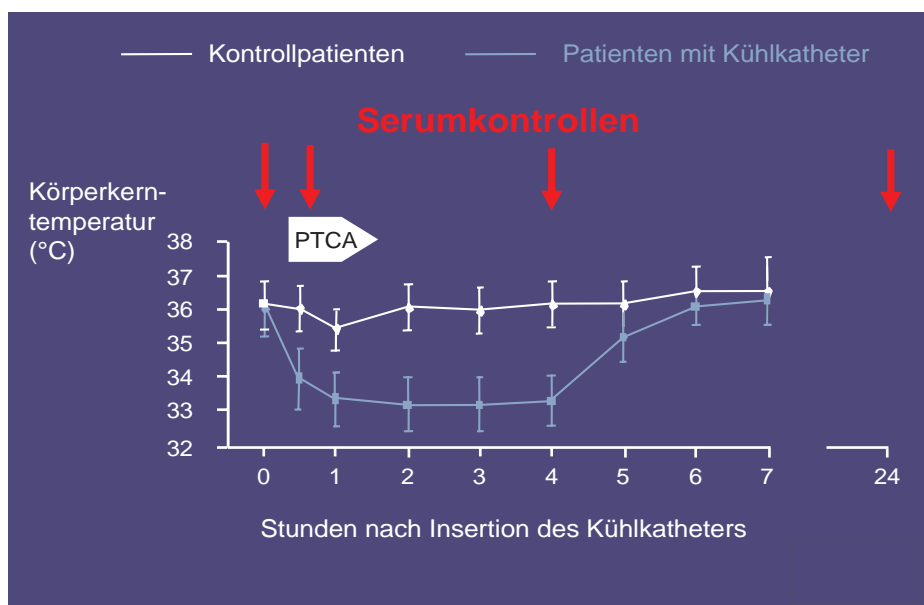


Abbildung 6: Temperaturverlauf Substudie COOL MI

3.2.2.2. Myocardial Salvage

Bei allen 28 Patienten der Substudie COOL MI wurde mittels 99m-Tc-sestamibi SPECT neben der Infarktgrösse nach 30 Tagen der Index für das Myocardial Salvage berechnet. Analog zur Infarktgrösse war dieser primäre Endpunkt bzgl. Effektivität des Coolings in den zu vergleichenden Gruppen von Kontroll- und Coolingpatienten ähnlich bzw. der prozentuale Anteil des geretteten Myokardes im Verhältnis zum gefährdeten Myokard bei den Kontrollen etwas höher.

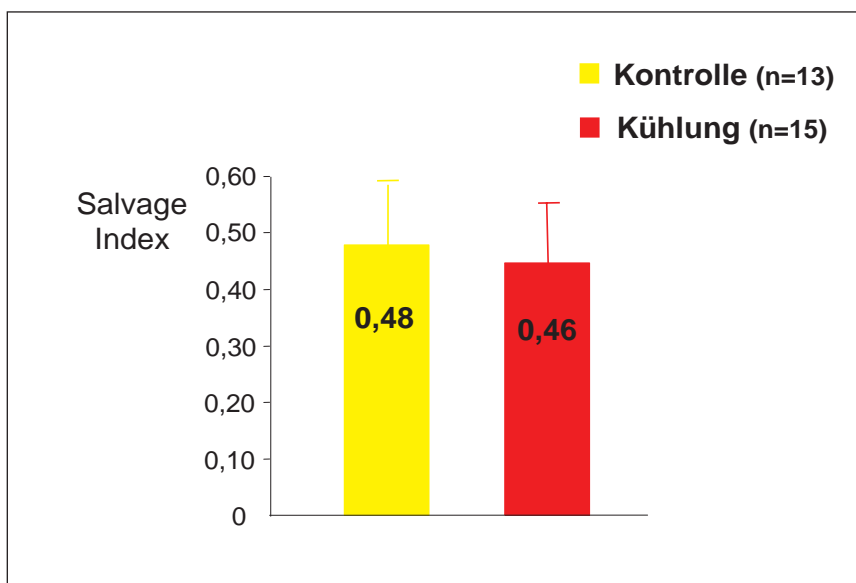


Diagramm 3: Myocardial Salvage Substudie COOL MI

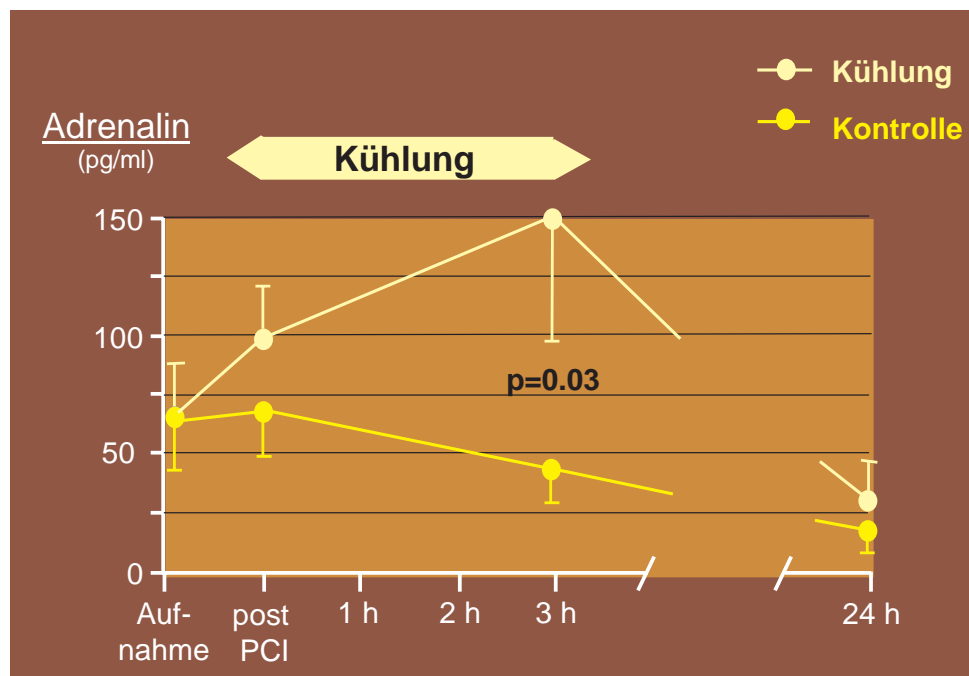
3.3. Ergebnisse der Laboruntersuchungen der monozentrischen Studie COOL MI

Um eine systemisch-inflammatorische und eine systemisch-adrenerge Reaktion auf die additiv zur PCI angewendete Hypothermie zu untersuchen, wurden aus den verfügbaren Laborproben der 28 Patienten der Substudie COOL MI die Konzentrationen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin und der inflammatorischen Marker Interleukin 6 und CD 40 bestimmt.

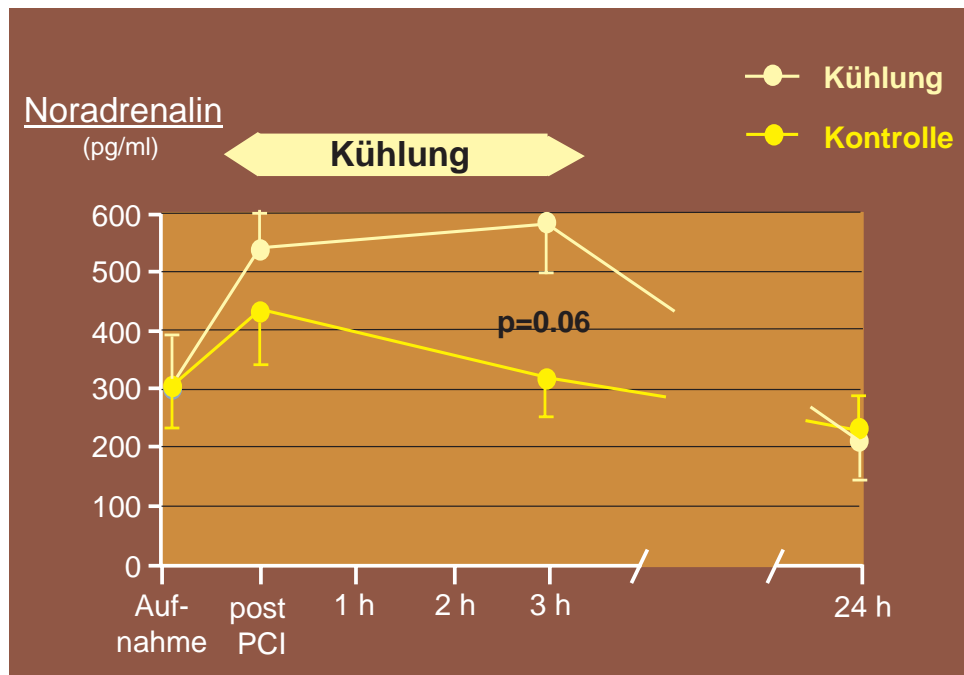
Dabei zeigte sich bei allen Parametern bis auf Interleukin 6, dass die Substanzmengen im Blut bei den Coolingpatienten bis zum Ende des Coolings anstiegen, während sie bei den Kontrollen nach einem Anstieg bis zur PCI absanken. So erreichten die maximalen Konzentrationen der Coolinggruppe von Noradrenalin das 2-fache bzw. von Adrenalin und CD 40 das 3-fache der entsprechenden Konzentrationen der Kontrollen.

3.3.1 Katecholaminwerte

3.3.1.2. Adrenalin

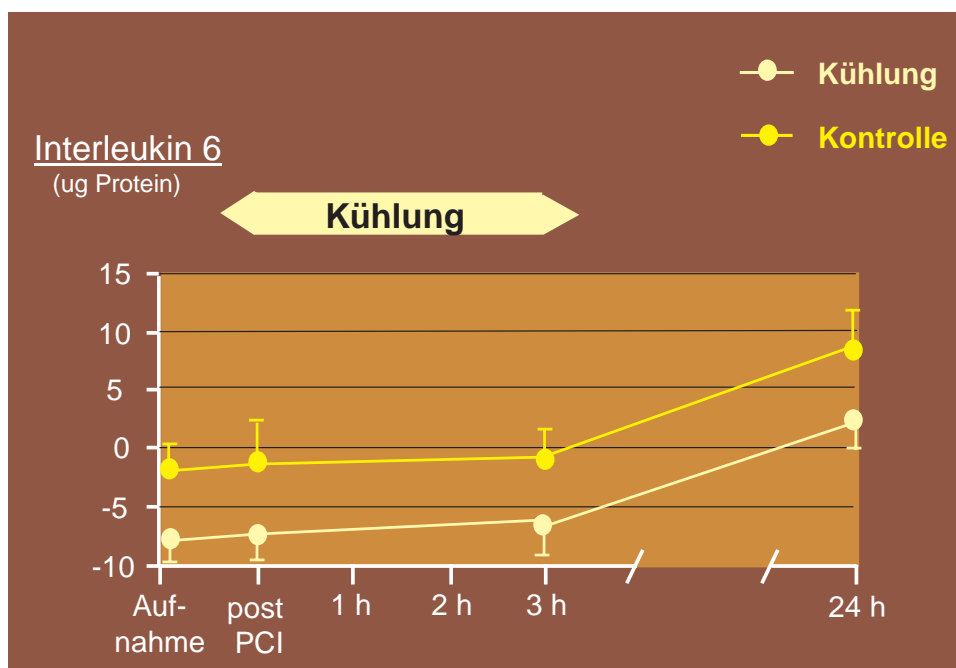


3.3.1.2. Noradrenalin

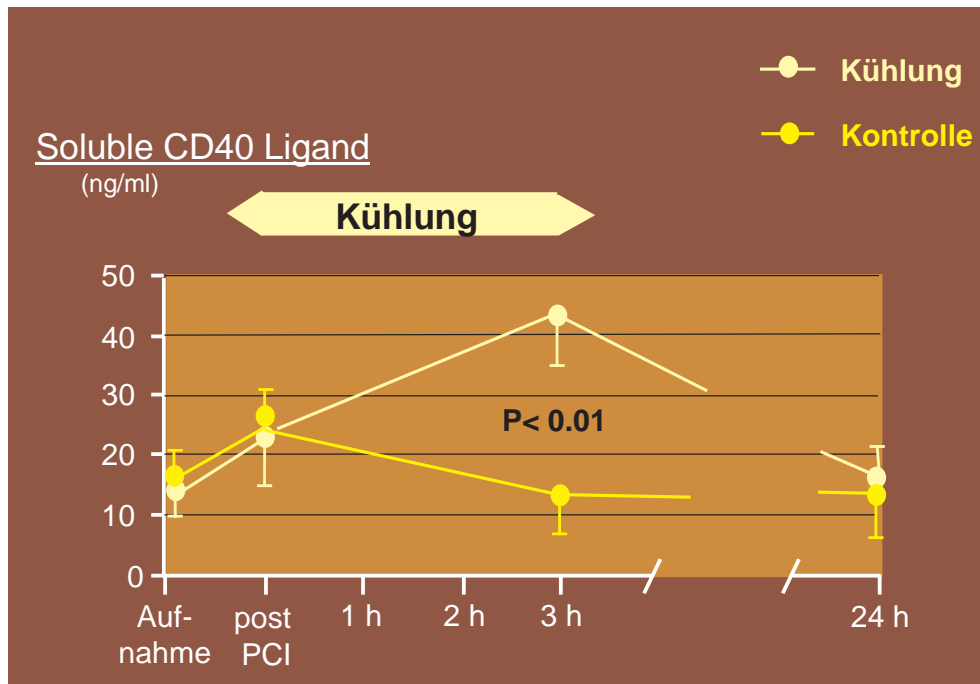


3.3.2. Bestimmung der inflammatorischen Marker

3.3.2.1. Interleukin 6



3.3.2.2. CD 40 Ligand



4. Diskussion

4.1 Begrenzung des Myokardschadens beim Myokardinfarkt

Der thrombotische Verschluss einer epikardialen Koronararterie ist die häufigste Ursache eines Myokardinfarktes. Die auf der Hypothese der „open artery“ entwickelten, angioplastischen und thrombolytischen Reperfusionstherapien zeigen einen positiven Effekt auf das myocardial salvage durch eine Verminderung der Infarktgrösse, der postnekrotischen Umbauvorgänge des geschädigten Myokards mit den Folgen der Ausdünnung und Dilatation der Infarktzone und eine elektrische Stabilisation des Myokards mit der Reduktion postischämischer, ventrikulärer Arrhythmien (4, 51). Der Nutzen der Rekanalisation ist dabei von der Zeit abhängig, die zwischen Symptombeginn und Reperfusionstherapie liegt, da eine frühe Reperfusion der infarktbezogenen Arterie (<2h) mit einer Erholung des ischämischen Risikoareals, einer verminderten linksventrikulären Dysfunktion und einer erhöhten Kurz- (30 Tage) und Langzeitüberlebensrate der Patienten assoziiert ist (46). Da viele der behandelten Patienten (je nach Studie 25 -37%, 6/9) nach der Wiederherstellung des antegraden Flows (Thrombolysis in myocardial infarction / TIMI Grad 3) in der infarktbezogenen Arterie die ursprüngliche Gewebsperfusion nicht wiedererlangten (myocardial blush grade MBG 0-1, 6/ 11) , wurde die Hypothese aufgestellt, dass die frühe Auflösung der koronaren Okklusion wohl einen Grossteil des primären Myozytenunterganges verhindert, die mikrovaskuläre Dysfunktion jedoch den limitierenden Faktor für die Wiederherstellung der myokardialen Gewebsperfusion darstellt. Dieses sogenannte „no-reflow“ Phänomen basiert auf einer Erhöhung des distalen Gefässwiderstandes, bedingt durch geschädigte Myozyten und Arteriolen sowie arterielle Gefässspasmen, und auf mikrovaskulären Okklusionen, verursacht durch Mikroembolien nach Plaquerupturen (41) und Einwanderung von neutrophilen Leukozyten (24).

Die Reduktion der Infarktgrösse durch kürzere Episoden transienter Ischämie vor der andauernden Ischämie bzw. während der Reperfusion, das sogenannte „ischemic pre- und postconditioning“, bestärken die Theorie der „myocardial reperfusion injury“. Diese besagt, dass neben dem „no-reflow“ Phänomen frühe und v.a. länger andauernde Reperfusionen selbst durch das Einschwemmen proinflammatorischer Faktoren das Myokard schädigen und die positiven Effekte der Reperfusionstherapie reduzieren (54).

Trotz erfolgreicher Rekanalisation der infarktbezogenen Koronararterie kommt es folglich durch den „no reflow“ und der „myocardial reperfusion injury“ zum Remodelling des

Myokards mit Verlust der Kontraktilität, linksventrikulärer Dilatation und frühem, kongestivem Herzversagen (23).

Diese Erkenntnisse legen dar, dass die Begrenzung des Myokardschadens beim Myokardinfarkt durch eine Reperfusionstherapie allein nicht ausreichend ist und weitere, adjuvante Therapien für den akuten Myokardinfarkt entwickelt werden sollten.

Einen jüngeren Therapieansatz, das Myokard während der Reperfusion zu schützen, stellt neben Aspirin und niedermolekularem Heparin die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockern dar, die insbesondere nach der Gabe von Abciximab vor und während des koronaren Stentings selbst innerhalb eines Zeitintervalls von 48h nach Symptombeginn eine Verbesserung des koronaren Flows und der Kontraktilität bewirkten. Einen verminderten Anstieg der Herzenzyme, eine geringere ST-Hebung im EKG und eine verbesserte Ventrikelfunktion zeigte ebenso die intravenöse Gabe von Adenosin vor und während der Koronarangioplastik. Dieser positive Effekt auf den „no-reflow“ wird bedingt durch die Vasodilatation der Koronararterien und die Regeneration des Energieträgers ATP mit folglich Verminderung von Afterload, Herzfrequenz und myokardialem Sauerstoffverbrauch.

Durch ein höheres Angebot von intrazellulärer Glucose mit der Möglichkeit der vermehrten Glykolyse bzw. des verminderten Fettsäurestoffwechsels und somit der geringeren, apoptosefördernden Übersäuerung der Myozyten stellt die adjuvante Gabe einer Glucose-Insulin-Kalium-Infusion (GIK) während der Reperfusion eine weitere Möglichkeit zur Begrenzung des Myokardschadens dar. Allerdings konnte der ursprünglich angenommene Benefit einer GIK vor allem für Diabetiker und Infarktpatienten ohne drohendem Herzversagen durch folgende Studien nicht bestätigt werden (28, 32).

Aktuellste Bemühungen zur Begrenzung des Myokardschadens konzentrieren sich auf pharmakologische Therapien vor allem vor der perkutanen koronaren Intervention (PCI), die in klinischen Studien über die Aktivierung der reperfusion injury salvage kinase (RISK), die verminderte Öffnung mitochondrialer Kanäle (mitochondrial permeability transition pore, PIP) und letztlich die Reduktion der „myocardial reperfusion injury“ bereits eine Reduktion der Infarktgröße gegenüber der PCI alleine zeigten (54).

4.2 Endovaskuläre Kühlung als Therapiekonzept

Ein weiterer Therapieansatz zur Schadenseindämmung beim akuten Myokardinfarkt ist die mässige bis tiefe Hypothermie, die dafür bekannt ist, das Überleben von ischämischem Gewebe zu verlängern und sich bei Eingriffen, die einen kardiopulmonalen Bypass notwendig machen, bereits bewährt hat (6). Studien mit Ganzkörper- und global oder regional kardialer Hypothermie an Hasen und Schweinen zeigten, dass myokardiale Temperaturen im Bereich von 35 – 42°C einen deutlichen Einfluss auf die Infarktgrösse hatten, indem bei 35°C das ischämische Gewebe nicht infarzierte und die Grösse des Infarktareals pro steigendem Grad Celcius um 10- 20 % zunahm (6, 11). Dabei konnte die Infarktgrösse des ischämischen Myokards selbst dann noch signifikant beeinflusst werden, wenn die Hypothermie erst 30 Minuten nach Okklusion der Koronararterie begann. Eine weitere Studie an Ratten (47) zeigte jedoch, dass die Dauer des koronaren Gefässverschlusses den Einfluss der Hypothermie auf das Infarktareal limitiert, da der protektive Effekt der verminderten, kardialen Temperatur verloren geht, wenn die infarktbezogene Arterie zum Beginn des Coolings bereits länger als 60 Minuten verschlossen ist. Diese 60 Minuten-Grenze ist dabei je nach ausgebildetem, epikardialem Kollateralkreislauf bei einigen Spezies variabel, sodass beim Hund z.B. auch nach 60-minütiger Okklusion noch ein Einfluss der Hypothermie auf die Infarktgrösse beobachtet werden kann.

Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht definitiv geklärt ist, beruht der protektive Effekt der verminderten Temperatur vermutlich auf dem reduzierten Metabolismus des ischämischen Gewebes, der sogenannten chemischen Kardioplegie, insbesondere auf dem verminderten Energie- und Sauerstoffverbrauch, der bekanntlicherweise mit der Temperatur variiert (6, 17). Ausserdem soll durch das Cooling der Na/ H und der Na/ Ca- Austausch gehemmt werden, sodass die Hypothermie möglicherweise den ischämiebedingten Ca-Overload des myokardialen Gewebes vermindert (34, 47). Ein weiterer Benefit des Coolings könnte eine verminderte Schädigung der kleinen Arteriolen sein, die direkt durch eine ischämiebedingte Schwellung des Endothels mit der Folge der Obstruktion der Mikrogefässe oder indirekt durch die Freisetzung von Cytokinen oder anderen inflammatorischen Faktoren hervorgerufen wird (15). Zudem ist ein direkter Einfluss der Hypothermie auf das Immunsystem bzw. die Produktion inflammatorischer Faktoren bekannt, indem B-Lymphozyten unterdrückt werden und die zelluläre Immunantwort, die Aktivität von Killerzellen und Makrophagen sowie die Einwanderung von neutrophilen Leukozyten vermindert werden. Desweiteren konnten hypothermiebedingt verminderte Konzentrationen

von Interleukin 1 und 2 nachgewiesen werden, Wachstumsfaktoren für T-Lymphozyten und Stimulatoren für die Produktion sekundärer Cytokine wie TNF und IL 6, sodass durch das Cooling möglicherweise inflammatorische Reaktionen und somit der ischämische Myokardschaden begrenzt werden können (3).

4.3 Das Endovaskular Temperature Management System

Es ist bekannt, dass die Ausbildung und die Grösse eines Myokardinfarktes mit dem Vorhandensein von arteriellen Kollateralen korreliert. Nachdem Studien an Hunden zeigten, dass Cooling selbst nach einem 60-minütigen Koronararterienverschluss die Infarktgrösse noch vermindern kann, war davon auszugehen, dass auch das menschliche Herz mit besser ausgeprägtem Kollateralblutfluss beim Myokardinfarkt selbst von einer spät begonnenen Coolingtherapie profitiert (18, 47). Um das adjuvant zur koronaren Intervention durchgeführte Therapiekonzept der Hypothermie jedoch auf das menschliche Herz zu übertragen, musste eine weniger invasive Technik entwickelt werden, da die bisher überwiegend lokal durchgeführten, experimentellen Coolingstudien an thorakotomierten Tieren stattfanden. Die zwischenzeitlich entwickelte, minimalinvasive Technologie der endovaskulären Wärmeaustauschkatheter ermöglicht es bei Erwachsenen, die Körperkerntemperatur innerhalb 30 Minuten um 2-4° Celsius herabzukühlen (7).

Das in der aktuellen Studie verwendete SetPoint Catheter system (Reprive Endovaskular Temperature Therapy System, Radiant Medical Inc., Redwood City, CA, USA) wurde primär in einer Studie an Schweinen eingesetzt (Cardiovaskular Research Institute of the University of California, San Francisco). Der Setpoint Catheter wurde in der Vena cava inferior platziert und induzierte bei der Hälfte der Tiere eine Hypothermie von 34°C bzw. erhielt die Körperkerntemperatur der anderen Hälfte auf dem normothermen Level von 38°C. Das Cooling begann 20 Minuten nach Okklusion der LAD, nach 60 Minuten erfolgte die Reperfusion. Die Temperatur der Tiere wurde nach medianer Sternotomie und eröffnetem Pericard mittels 22 G Nadelthermometer (Mallinckrodt Medical, Inc., St. Louis, Mo) direkt im betroffenen Infarkttrisikoareal des Myokards, mittels Thermadraht im linken Vorhof (Cornerstone Sensors, Visat, CA) und mittels Temperatursonde im distalen Ösophagus gemessen. Die Ermittlung der Infarktgrösse erfolgte durch die 99mTc-sestamibi Szintigraphie 3 Stunden und 5 Tage nach Reperfusion sowie durch histologische Schnitte des Myokards.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die endovaskuläre Hypothermie von 34°C die Infarktgrösse des Myokardes signifikant reduzierte ($2 \pm 5\%$ vs $47 \pm 8\%$, $p < 0,000001$), die myokardiale Perfusion in der szintigraphischen Bildgebung aufrechterhielt, das Myokard im ischämischen Risikoareal keine Apoptosen aufwies und der kardiale Output erhalten blieb. „Major adverse cardiac effects“ der Hypothermiegruppe blieben aus, sodass diese erfolgreich durchgeführte Grosstierstudie die Anwendbarkeit der Methode an Menschen nahelegte und klinische Studien folgen konnten.

4.4 Die multizentrische, randomisierte Studie „Cool MI“

Um die Sicherheit und Durchführbarkeit des endovaskulären Cooling während der primären, perkutanen Koronarintervention zu evaluieren, erfolgte vor der „Cool MI Studie“ eine ebenfalls multizentrische, randomisierte „Pilot Studie“ an 42 Patienten (9) . Simultan zur nachfolgenden Cool MI Studie lag die angestrebte Zieltemperatur der Hypothermiegruppe bei 33°C und sollte für 3 Stunden nach Reperfusion erhalten werden. Beide Studien wurden erstmalig an Patienten durchgeführt, die weder beatmet, noch intubiert, noch relaxiert waren. Kältezittern konnte mit derselben Begleittherapie während der Kühlphase in Form von Heizdecken für die Erwärmung der Haut, oralem Buspirone und intravenösem Meperidine vermindert werden. Auch die major adverse cardiac events innerhalb der ersten 30 Tage als primärer klinischer Endpunkt sowie die Erfassung der Infarktgrösse mittels 99mTc Szintigraphie waren identisch.

In beiden Studien war die Durchführung der endovaskulären Hypothermie erfolgreich. Die Methode des endovaskulären Coolings war sicher, wurde gut von den Patienten toleriert und war leicht in die klinischen Abläufe zu integrieren. Schwerwiegende, klinische Ereignisse blieben aus, es ergab sich insbesondere kein erhöhtes Risiko für eine ventrikuläre Arrhythmie, eine signifikante Bradykardie oder eine hämodynamische Instabilität. Lediglich ein Trend zur erhöhten Inzidenz des kardiogenen Schocks und der schwerwiegenden Hypotension war in der Hypothermiegruppe der „Cool MI Studie“ zu verzeichnen, der vermutlich eher auf die Schwere des jeweiligen Herzinfarktes oder auf die medikamentöse Therapie des Kältezitterns als auf das Cooling per se zurückzuführen war.

Eine signifikante Reduktion der Infarktgrösse konnte nur bei den Patienten mit anteriorem Infarkt und einer Temperatur $< 35^\circ\text{C}$ der „Cool MI Studie“ nachgewiesen werden. Im übrigen war die milde, systemische Hypothermie sowohl in der „Pilot Studie“ als auch in der „Cool MI“ mit keiner Reduktion der Infarktgrösse assoziiert.

Da in zahlreichen, vorausgegangenen, tierexperimentellen Studien die Infarktgrösse deutlich reduziert werden konnte, wenn in der frühen wie auch späten Phase der koronaren Okklusion die Coolingtherapie begann, müssen die Ergebnisse der „Pilot“ und „Cool MI Studie“ auf die Körperkerntemperatur zum Zeitpunkt der Reperfusion zurückzuführen sein. Denn in den experimentellen Studien war die Zieltemperatur von 33°C bereits vor der Reperfusion der infarktbezogenen Arterie erreicht, während in der „Cool MI“ innerhalb einer mittleren Zeit von 17 Minuten bis zur Reperfusion die Körperkerntemperatur im Durchschnitt nur um 1°C gesenkt werden konnte. Die durchschnittliche Minimaltemperatur in der „Cool MI“ betrug zwar 33,3°C, wurde zeitlich jedoch deutlich nach der Wiederherstellung des koronaren Flows erreicht, sodass die meisten Patienten nur ein partielles Cooling erhielten. Die These, dass für eine Reduktion der Infarktgrösse die volle Hypothermie bereits vor dem Zeitpunkt der Reperfusion erreicht sein muss, bestätigt sich insofern in der Cool MI Studie, als dass das Infarktareal bei den Patienten mit einem Verschluss der proximalen bis mittleren, linken Koronararterie kleiner ausfiel. Obwohl bei diesen Patienten aufgrund der Infarktlokalisierung und der damit verbundenen, längeren Zeit bis zur Reperfusion ein negativer Einfluss auf die Infarktgrösse zu erwarten war, konnte das Infarktareal durch die in der Zeit bis zur Reperfusion erreichte Temperatur von < 35°C der Infarkt signifikant reduziert werden. Obwohl die Anzahl der Patienten dieser Untergruppe klein war und die Ergebnisse nur bedingt zu verwerten sind, ist anzunehmen, dass die optimale Cooling Strategie noch entwickelt werden muss.

Die in beiden Studien zur Prävention des Kältezitterns angewandte Kombination aus einer geringen Dosis Meperidin und Buspiron war bereits in einer klinischen Studie getestet worden (36) und zeigte darin eine zufriedenstellende Toleranz der Thermoregulation ohne sedative Wirkung, Atemdepression oder respiratorische Toxizität. Die notwendige Gabe von zusätzlichem, intravenösem Meperidin bei circa der Hälfte der Coolingpatienten der Cool MI Studie legte dar, dass die Dosis des Initialbolus eingehalten werden muss, da all diese Patienten nicht die vorgeschriebene Initialdosis erhalten hatten.

4.5 Die Substudie zur Erfassung des „Myocardial salvage“

Um den positiven Effekt des Coolings während der primären, perkutanen Koronarintervention zu erfassen und zu bewerten, wurde das Myocardial Salvage der Studienpatienten als der primäre klinische Endpunkt der „Substudie Cool MI“ mittels 99mTc-sestamibi SPECT Bildgebung gemessen. In mehreren Studien (14, 25, 35, 42) hat sich die

^{99m}Tc-sestamibi Szintigraphie als bestmögliches Mittel zur Bestimmung der Infarktgrösse und somit des Myocardial Salvage erwiesen, da sie sich als Endpunkt zur Evaluation potentieller Effektivität neuer Therapien in frühen Pilotstudien bewährt hat. Insbesondere die erwiesene Korrelation zwischen szintigraphisch ermittelter Infarktgrösse und der Mortalität vermittelt der Methode die Möglichkeit, Vorteile neuer Therapien aufzudecken und sie bezüglich der Mortalitätsraten mit bereits existenten Therapien zu vergleichen. Da die Mortalität den wichtigsten klinischen Endpunkt einer Therapieform darstellt und hierfür gegebenenfalls lange Studienverläufe mit datenreichen Statistiken notwendig sind, stellt die Aussagekraft der ^{99m}Tc-sestamibi Szintigraphie bzgl. der Mortalität beim akuten Myokardinfarkt einen großen Fortschritt im Hinblick auf finanzielle Aspekte und auf die Entwicklung neuer Therapien dar. Durch die zusätzliche Bestimmung des geretteten Myokardes im Rahmen des Myocardial Salvage und deren Relation zum ursprünglich gefährdeten Myokard wird die Effektivität einer Reperfusionstherapie durch die Bestimmung des Myocardial Salvage im Vergleich zur alleinigen Bestimmung der Infarktgrösse noch mehr verdeutlicht.

4.6 Bedeutung der Plasmakatecholaminspiegel beim akuten Myokardinfarkt

Es ist bekannt, dass der Plasmaspiegel von Noradrenalin innerhalb der ersten Stunden eines akuten Myokardinfarktes deutlich ansteigt und abhängig von der Infarktgrösse und der linksventrikulären Funktion Tage bis Monate nach dem Infarkt ereignis erhöht bleibt. Eine klinische Studie (20) an 118 Patienten zeigte nach erfolgreicher Reperfusion (TIMI Grad 2-3) mittels primärer, perkutaner, koronarer Angioplastie einen Maximalwert der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin 60 Minuten nach Rekanalisation und einen Rückgang in den Normbereich nach 10 Tagen. Da die Erhöhung der Katecholaminwerte in der subakuten Infarktphase nur bei den Patienten persistierte, die im Verlauf ein Herzversagen entwickelten, wurde folglich den Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin ein Vorhersagewert bezüglich kardialen Ereignissen und klinischem Outcome nach akutem Myokardinfarkt zugesprochen. Die Studie evaluierte jedoch einen höheren Voraussagewert des ventrikulären Hormones NT-proBNP bezüglich Sterblichkeit und Herzversagen, sodass die Aussagekraft dieses neuen Herzmarkers im Hinblick auf die Risikoabschätzung von Infarktpatienten durch weitere Studien ermittelt werden sollte.

4.7 Bedeutung der inflammatorischen Marker beim akuten Myokardinfarkt

Die frühe Reperfusion einer verschlossenen Koronararterie im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes kann das Myokard vor der postischämischen Nekrose bewahren. Trotz der frühzeitigen Reperfusionstherapie nach der „open-artery“ Hypothese zeigt das ischämische Risikoareal des Myokards nach der Reperfusion entzündliche Veränderungen, die nicht nur lokal, sondern zum Teil auch in Form eines systemisch inflammatorischen Syndroms nachweisbar sind (31). Die Reaktion auf einen akuten Myokardinfarkt in Form eines systemisch entzündlichen Syndroms hat in mehreren Studien einen schlechten Einfluss auf das klinische Outcome gezeigt (13, 29, 53).

Es ist bekannt, dass Cytokine, die während der Ischämie von Leukozyten gebildet werden und während der Reperfusion in die myokardiale Zirkulation übertreten, eine entscheidende Rolle in der Regulierung entzündlicher Prozesse nach der Reperfusion spielen. Die wichtigsten Vertreter dieser Cytokine sind IL1-beta und TNF-alpha, da sie die Bildung sekundärer Cytokine wie IL-6 und IL-8 induzieren. IL1-beta stimuliert zudem Leukozyten, Fibroblasten und endotheliale Zellen und induziert das akute Phase Protein der Leber. IL-8 bewirkt die Anlockung und Aktivierung von neutrophilen Leukozyten, während IL-6 zusammen mit IL1-beta und TNF-alpha für die systemisch inflammatorische Reaktion verantwortlich ist (31).

Die Hypothese der proinflammatorischen Rezirkulation beim akuten Myokardinfarkt bietet möglicherweise die Grundlage zur Entwicklung neuer pharmakologischer Therapien, die auf die Regulation von Leukozyten inklusive deren Derivate, die Cytokine, ausgerichtet sind. Weitere, wichtige Entzündungsparameter, die während der akuten Ischämie freigesetzt werden und bei Patienten mit Angina pectoris in erhöhten Konzentrationen nachweisbar sind, stellen entzündliche Marker wie das CD40 Protein dar (12, 49). Der sogenannte CD40 Ligand wird von stimulierten Lymphozyten gebildet, den Thrombozyten angeheftet und nach der Thrombozytenaktivierung als biologisch aktives, lösliches CD40 L abgesondert. Der lösliche CD40 L nimmt an einem entzündlichen Prozess atheromassoziierter Zellen wie Endothelzellen und Makrophagen teil. Das Resultat ist eine ernsthafte, vaskuläre Reaktion mit der Bildung von Adhäsionsmolekülen, Cytokinen, Matrix Metalloproteinen (MMPs) und Gewebefaktoren (TF). Durch diese inflammatorischen Faktoren werden atheromatöse Plaques instabil, es kommt zu Plaueffissuren und –rupturen mit aufgesetzten Thromben und in der Folge zur Ausbildung der instabilen Angina pectoris, dem akuten Myokardinfarkt und dem plötzlichen Herztod. CD40 L ist durch die Progression der Artherosklerose und die Destabilisierung atherosklerotischer Plaques nicht nur direkt an der Pathophysiologie des

akuten Koronarsyndroms beteiligt, es dient zwischenzeitlich als verlässlicher Marker für Hochrisiko-Infarktpatienten mit hohem Vorhersagewert für kardiale Ereignisse. Durch die Erkenntnis, dass es sich bei dem CD40 Ligand um einen Glykoprotein IIb/IIIa Ligand handelt, hat sich die Konzentration von löslichem CD40 L im Serum auch als Indikator dafür erwiesen, welche Patienten mit akutem Koronarsyndrom von der Therapie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab profitieren (21).

4.8 Wirkung der endovaskulären Kühlung auf das adrenerge Nervensystem und die Freisetzung systemisch inflammatorischer Marker

Die Auswertung der Laborproben der Patienten der Substudie COOL MI zeigte während der Hypothermie einen Anstieg der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Diese Ergebnisse korrelieren mit anästhesiologischen Erkenntnissen der perioperativen Hypothermie, dass die Verminderung der Körperkerntemperatur mit erhöhtem Plasmanorepinephrin, peripherer Vasokonstriktion und höherem Blutdruck einhergeht und auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems hinweist (44). Folglich könnte die thermoregulatorische Antwort auf die Hypothermie die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems bedeuten. Fraglich ist ausserdem, ob die Patienten durch die Applikation des Coolingsystems oder z.T. durch das Unbehagen im Rahmen des Coolings einer vermehrten Stresssituation ausgesetzt waren und daher zusätzlich adrenerg reagierten. Da höhere Katecholaminspiegel bekannterweise die Entstehung und Ausdehnung der Myokardnekrose beschleunigen, könnte darin eine Erklärung für die fehlenden, signifikanten Unterschiede von „myocardial salvage“ und „Infarktgrösse“ der Kontroll- und Coolingpatienten liegen. Desweiteren ergab die Auswertung der Laborproben eine verstärkte Freisetzung des inflammatorischen Markers soluble CD40L. Der lösliche CD 40 Ligand steht durch die Rekrutierung und Aktivierung von Thrombozyten für einen Indikator für die inflammatorische, thrombotische Aktivität der atherosklerotischen Läsion bzw. Läsionen, die durch Plaqueruptur den Embolus beim akuten Myokardinfarkt verursacht bzw. verursachen. Möglicherweise ist der CD40 L Anstieg damit zu erklären, dass trotz Randomisierung in der Coolinggruppe der Substudie COOL MI mehr Patienten mit einem schwereren Grad einer atherosklerotischen Vorerkrankung vertreten waren, die zu den Hochrisiko-Infarktpatienten gehörten und im Rahmen des akuten Koronarsyndromes auch ohne Cooling einen Anstieg des löslichen CD40 Liganden gezeigt hätten.

Denkbar ist jedoch auch, dass es durch den höheren Blutdruck infolge der hypothermieinduzierten Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei den Coolingpatienten vermehrt zu Plaquerupturen kam und dadurch das CD40-CD40 Ligandsystem aktiviert wurde.

Zudem überwog vermutlich die vermehrte Aktivierung der Thrombozyten durch den Anstieg des soluble CD40 L den direkten Effekt des Coolings auf die Thrombozyten. Wie aus experimentellen und auch intensivmedizinischen Studien im Rahmen der perioperativen Hypothermie bekannt ist, führt die verminderte Körpertemperatur aufgrund der geringeren Produktion des Plättchenaggregators Thromboxan B₂ zu einer hämorrhagischen Diathese (33, 48, 50). Durch die verminderte Thrombozytenaggregation wäre somit ein positiver Effekt auf die Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms und letztlich eine Verminderung der Infarktgröße zu erwarten gewesen.

Fraglich bleibt jedoch, warum der Anstieg des soluble CD40 L entsprechend dem negativen Vorhersagewert bezüglich kardialer Ereignisse und der darausfolgenden Zuordnung der Coolingpatienten zu den Hochrisikopatienten in der Studie keinen negativen Einfluss auf kardiale Ereignisse zeigte.

Entsprechend anästhesiologischen Studien, die aufzeigten, dass die therapeutische, moderate Hypothermie die Produktion von Zytokinen unterdrückt und somit den Plasmaspiegel von IL-6 reduziert (1,19), lagen die IL-6-Plasmaspiegel der Coolingpatienten unter denen der Kontrollgruppe. In Anbetracht der proinflammatorischen Wirkung von soluble CD40 L, die neben der Produktion von Adhäsionsmolekülen, Gewebefaktoren und Metalloproteinen auch die vermehrte Produktion von Cytokinen fördert, müsste ein Anstieg von soluble CD40 L in der Coolinggruppe theoretisch mit einem Anstieg von IL-6 einhergehen. Diese fehlende Korrelation könnte Ausdruck einer hypothermiesensitiven Produktion von IL-6 sein, während die Freisetzung von soluble CD40 L von einer Verminderung der Körperkerntemperatur unbeeinflusst bleibt.

Folglich waren die Hypothermiepatienten durch das Cooling vermehrtem Stress ausgesetzt und das sympathische Nervensystem wurde aktiviert. Dabei ist jedoch unklar, ob die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Anstieg der systemischen Inflammation durch die verminderte Körperkerntemperatur oder vielmehr durch die Applikation des Coolingssystems induziert waren. Da durch die Hypothermie weder ein verbessertes "myocardial salvage" noch eine Reduktion der Infarktgröße nach 30 Tagen nachweisbar waren, könnten die verstärkte Streßreaktion und der Anstieg der systemischen

Inflammation durch die Absenkung der Körperkerntemperatur sogar einen negativen Effekt auf den Therapieerfolg haben.

5. Zusammenfassung

Die milde, systemische Hypothermie als adjuvante Therapie bei der primären, perkutanen Koronarintervention war sicher, leicht in die klinischen Abläufe integrierbar und wurde von den Patienten gut toleriert. Entgegen tierexperimentellen Studien an Klein- wie auch Grosstieren, die durch die Reduktion der Infarktgrösse eine protektive Wirkung auf das ischämische Myokard demonstrierten, liess sich bei dem Grossteil der thermoregulierten Studienpatienten der Cool MI Studie keine signifikante Reduktion der Infarktgrösse nachweisen. Eine mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass die Myokardinfarkte bei den Tieren durch den mechanischen Verschluss einer gesunden Koronararterie produziert werden. Durch die fehlende Arteriosklerose fehlt somit die Basis für thrombembolische Ereignisse bzw. der Auslöser für inflammatorische Reaktionen mit den Folgen des „no reflow“- Phänomens bzw. der „myocardial reperfusion injury“. Zudem ist aufgrund der ebenfalls gesunden, übrigen Koronararterien im Tiermodell der Blutfluss des übrigen Myokards gewährleistet, während durch die arteriosklerotische Gefässschädigung und die adrenerge Reaktion der Infarktpatienten auch nicht infarktbezogene Areale in die Myokardischämie miteinbezogen werden.

Ein weiterer Aspekt im Vergleich zwischen experimentellem und klinischem Myokardinfarkt unter therapeutischer Hypothermie ist der mechanische Verschluss einer Koronararterie beim Tier in Ruhe. Viele Infarktpatienten erleiden im Vorfeld des Infarktes bereits kurze Episoden der Ischämie oder präsentieren sich bereits mit längeren Perioden der Ischämie, sodass abhängig von der Ischämiedauer bzw. dem Abstand zwischen den kurzen, ischämischen Episoden das sympathische Nervensystem bereits längere Zeit aktiviert ist und somit eine schlechtere Ausgangslage für den folgenden Myokardinfarkt resultiert.

Die Ergebnisse der Substudie COOL MI könnten durch eine längere Kühlung vor Reperfusion positiv beeinflusst werden. Die Resultate weisen durch einen Anstieg der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin und des inflammatorischen Markers CD40 L darauf hin, dass die Verminderung der Körperkerntemperatur die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einen Anstieg der systemischen Inflammation bedingt. Vielleicht könnte ein längeres Cooling vor Wiedereröffnung der Infarktarterie bereits eine Anpassung an die Hypothermie bewirken und einen Rückgang der Katecholamin- und des CD40 L-Spiegels bis zum Zeitpunkt der Reperfusion bedeuten.

Nicht nur der Zeitpunkt des Coolingbeginns, sondern auch die Dauer des Coolings sind variabel. Aus klinischen wie auch experimentellen Studien ist bekannt (2, 3), dass eine Verminderung der Temperatur eine reduzierte Neutrophilenmigration bedingt. Ein längeres Cooling könnte folglich die Neutrophilenmigration in das ischämische Myokard im Rahmen der „myocardial reperfusion injury“ während 30 Stunden nach Reperfusion (54) vermindern und somit die inflammatorische Reaktion reduzieren.

Weitere Studien sollten folgen, um die Beziehung zwischen Dosis und Zeitpunkt der Senkung der Körperkerntemperatur und der Infarktgrösse zu evaluieren und die Thermoregulation und andere adjuvante Therapien optimal mit der Reperfusionstherapie zu kombinieren.

6. Literatur

1. Aibiki, M., Maekawa S., Ogura S., Kinoshita Y., Kawai N., Yokono S., Effect of moderate Hypothermia on systemic and internal plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J. neurotrauma* 1999; 16: 225-232.
2. Akriotis V., Biggar W.D., The Effects of Hypothermia on Neutrophil Function in vitro. *Journal of Leukocyte Biology* 1985; 37:51-61.
3. Beilin B., Shavit Y., Razumovsky J., Wolloch Y., Zeidel A., Bessler H., Effects of mild perioperative Hypothermia on cellular Immune Responses. *Anesthesiology* 1998; 89: 1133-1140.
4. Braunwald E. Myokardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441-44.
5. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 30-6.
6. Chien GL, Wolff RA, Davis RF, van Winkle DM. "Normothermic range" temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res* 1994;28: 1014-17.
7. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1584-H1591.
8. Dave RH, Hale SL, Kloner RA. Hypothermic, closed circuit pericardioperfusion: a potential cardioprotective technique in acute regional ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1667-71.
9. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Popma JJ, Nguyen TT, O'Neill WW. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1928-34.
10. Dong J, Ndrepepa G, Schmitt C, Mehilli J, Schmieder S, Schwaiger M, Schomig A, Kastrati A. Early resolution of ST-segment elevation correlates with myocardial salvage assessed by Tc-99m sestamibi scintigraphy in patients with acute myocardial infarction after mechanical or thrombolytic reperfusion therapy. *Circulation* 2002; 105: 2946-49.

11. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol* 1996; 270: H1189-99.
12. D.-Q. Peng, S.-P. Zhao, Y.-F. Li, J. Li, H.-N. Zhou, Elevated soluble CD40 Ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2002; 319: 19-26.
13. Friedmann GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1974; 290: 1275-7.
14. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m) Tc-sestamibi: a measure of the efficiency of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 101-08.
15. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits "no-reflow" injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 715-22.
16. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional Hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol* 1997; 92: 351-57.
17. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol* 1997; 273: H220-H227.
18. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature reduction attenuates necrosis after prolonged ischemia in rabbits. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 502-07.
19. Harig, F., Hohenstein B., von der Emde J., Weyand M., Modulation IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock*. 2001; 16: 33-38.
20. Hartmann F., Kurowski V., Maghsoudi A., Kurz T., Schwarz M., Bonnemeier H., Tölg R., Jain D., Wiegand U., Katus H., Richardt G., Catecholamines and NT-proBNP in acute myocardial infarction: *Z Kardiol*, 2003; 92: 73-81.
21. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C., van den Brand M., Boersma E., Zeiher A., Simoons M., Soluble CD 40 Ligand in acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2003; 348: 1104-1111.
22. Henriques JPS, Zijlstra F, van't Hof AWJ, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003; 107: 2115-19.
23. 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 infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-28.

24. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 695-704.
25. Kastrati A, Mehili J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schomig A, for the Stent versus Thrombolysis for occluded coronary Arteries in Patients with acute myocardial infarction (STOPAMI-2) Study Investigators. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 920-25.
26. Klingenspor M., Ivemeyer M., Wiesinger H., Haas K., Heldmaier G., Wiesner R., Biogenesis of thermogenic mitochondria in brown adipose tissue of Djungarian hamsters during cold adaption. *Biochem. J.* 1996; 316: 607-613.
27. Kloner RA, Ganote CE, Jennings R. The « no-reflow » phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-1508.
28. Kloner and Rezkalla, Cardiac Protection during acute Myocardial Infarction. *JACC* 2004; 44: 276-86.
29. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, The prognostic value of C-reactive Protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
30. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochabek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, DeKosky ST. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 540-6.
31. Marx, N., Neumann F.-J., Ott I., Gawaz M., Koch W., Pinkau T., Schömig A., Induction of Cytokine Expression in Leukocytes in acute Myocardial Infarction: *JACC* Vol. 30, No.1, July 1997: 165-70.
32. Mehta R., CREATE-ECLA Trial Group, Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients with acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2005; 293: 437-446.
33. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR., Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR, Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* 1994; 71: 633-640.
34. Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 372-83.
35. Miller TD, Christian TF, Hopfenspringer MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic

- 99mTc-sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995; 92: 334-41.
36. Mokhtarani M, Mahgoub A, Morioka N, Doufas AG, Dae M, Shaughnessy TE, Bjorksten AR, Sessler DI. Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. *Anesth Analg* 2001; 93: 1233-9.
37. Neely R. James, and LW Grotyohann. Role of glycolytic Products in Damage to ischemic Myokardium. *Circ Res.* 1984; 55: 816-824.
38. Ning Xue-Han, Chen SH, Xu CS, Li L, Yao LY, Qian K, Krueger JJ, Hyyti OM, Portman Ma. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol.* 2002; 9: 2200-07.
39. Ning XH, Xu CS, Song YC, Xiao Y, Hu YJ, Lupinetti FM, Portman MA. Hypothermia preserves function and signalling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia. *Am J Physiol* 1998; 274: H786-93.
40. Ning XH, Chen S.-H., Xu C.-S., Hyyti O., Qian K., Krueger J., Portman A. Hypothermia preserves myokardial function and mitochondrial gene expression during hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H212-H219.
41. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RA, Krucoff MW. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9-18.
42. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehili J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myokardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
43. Schömig A, Ndrepepa G, Mehili J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A. Therapy-Dependent Influence of Time-to-Treatment Interval on Myokardial Salvage in Patients with acute myocardial Infarction treated with coronary artery Stenting or Thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084.
44. Steven F., Higgins M., Breslow M., Fleisher L., Gorman R., Sitzmann J., Raff H., Beattle C., The Catecholamine, Cortisol and Hemodynamic Responses to mild perioperative Hypothermia: A randomized clinical Trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 83-93.
45. The GUSTO Angiographic Investigators, The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myokardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.

46. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl. J Med* 2002; 346: 549 – 56.
47. van den Doel MA, Gho BCG, Duval SY, Schoemaker RG, Duncker DJ, Verdouw PD. Hypothermia extends the cardioprotection by ischaemic preconditioning to coronary artery occlusions of longer duration. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 76-81.
48. Valeri R., Feingold H., Cassidy G., Ragno G., Khuri S., Altschule M., Hypothermie-induced reversible Platelet Dysfunction. *Ann. Surg.*, 1987; 205: 175-181.
49. Varo N., de Lemos J., Murphy S., Nuzzo R., Gibson M., Cannon C., Braunwald E., Libby P., Morrow D., Schönbeck U., Soluble CD40L, Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-1052.
50. Watts D., Day D., Trask A., Soeken K., Perdue P., Dols S., Kaufmann C., Hypothermic Coagulopathy in Trauma. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 1998; 44: 846-854.
51. White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, Ormiston JA, Whitlock T. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 850-55.
52. Xu L., Yenari M., Steinberg G., Giffard R., Mild Hypothermia reduces Apoptosis of Mouse Neurons In Vitro early in the Cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002, 22: 21-28.
53. Yarnell JW, Baker IA, Sweetmann PM, Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
54. Yellon M., Hausenloy J., Myokardial Reperfusion Injury. *NEJM* 2007 ; 357: 1121-1135.