

Technische Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Heribert Schunkert)

Häufigkeit und Prädiktoren der mikrovaskulären Obstruktion bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Corinna Anna Nicoletta Bauer

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation

1. Univ.-Prof. Dr. Adnan Kastrati

2. Univ.-Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 15.04.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016 angenommen.

Inhalt

Abkürzungen	4
Abbildungen	6
Tabellen	6
1 Einleitung	7
1.1 Rückläufige Herzinfarktsterblichkeit	7
1.2 NSTEMI versus STEMI	8
1.2 NSTEMI-Diagnostik.....	10
1.3 Risikostratifizierung und Prognose.....	11
1.4 Mikrovaskuläre Obstruktion.....	12
1.5 Prädiktoren der mikrovaskulären Obstruktion	13
2 Zielsetzung	15
3 Methodik	16
3.1 Patienten	16
3.2 Magnetresonanztomographie	17
3.3 Koronarangiographie.....	20
3.4 Biomarker	22
3.6 Statistische Analyse	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Klinische Patientenmerkmale	23
4.2 Angiographiebefunde	25
4.4 CMR-Befunde	29
4.5 Biomarkerbefunde.....	30
4.6 Multivariable Analyse	30
5 Diskussion	31
5.1 MVO-Häufigkeit bei NSTEMI-Patienten	31
5.2 Unklare MVO-Pathogenese	32
5.3 Variable Bildgebungsbefunde	32
5.4 MVO-Risikoindikatoren	33

6 Zusammenfassung.....	35
7 Summary	37
8 Literatur	38
9 Bildnachweis	48
Lebenslauf.....	49
Danksagung.....	50

Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
CI	Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase vom Myokardtyp (<i>myocardial band</i>)
CMR	Herz-MRT/kardiale Magnetresonanztomographie
EDRF	<i>Endothelium-derived relaxing Factor</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
hsTn	hochsensitives Troponin
IQR	(Inter-)Quartilsabstand
LAD	Ast der linken Koronararterie (<i>left anterior descending</i>)
LCX	Ramus circumflexus in der linken Koronararterie (<i>left circumflex coronary artery</i>)
LGE	späte Gadolinium-Bildkontrastverstärkung (<i>late-gadolinium enhancement</i>)
LV	linker Ventrikel
MBG	Myokarderrötungsgrad (<i>myocardial blush grade</i>)
MPG	Herzperfusionsgrad (<i>myocardial perfusion grade</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	mikrovaskuläre Obstruktion
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OR	Odds Ratio (<i>odds ratio</i>)
p (-Wert)	Signifikanzwert (<i>probability</i>)
PCI	perkutane Koronarintervention (<i>percutaneous coronary intervention</i>)

RCA	rechte Koronararterie (<i>right coronary artery</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (<i>single photon emission computed tomography</i>)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (<i>ST-elevation myocardial infarction</i>)
TFC	TIMI-Einzelbildanzahl (<i>TIMI-frame count</i>)
TIMI	Thrombolyse bei Herzinfarkt (<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>)
TMPG	TIMI-Herzperfusionsgrad (<i>TIMI myocardial perfusion grade</i>)
U/l	Einheit (<i>Unit</i>) pro Liter

Abbildungen

Abbildung 1 Schematische Darstellung der mit kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) möglichen Bildgebung der Infarktregion

Abbildung 2 Kardiale MRT-Bildgebung: benachbarte Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels von der Basis bis zur Spitze

Abbildung 3 Kardiale MRT-Bildgebung: 2-Kammer-Blick und 4-Kammer-Blick

Abbildung 4 Angiographische Merkmale von Patienten mit und ohne mikrovaskuläre Obstruktion (MVO)

Abbildung 5 CMR-Daten bei Patienten mit und ohne mikrovaskuläre Obstruktion (MVO)

Tabellen

Tabelle 1 Basis- und Labordaten der Patienten

Tabelle 2 Angiographische Patientendaten

1 Einleitung

„Prediction is very difficult, especially about the future.“ Das Diktum des dänischen Physikers Niels Bohr (1885–1962) beschreibt treffend die Unsicherheit, mit der Prognosen generell behaftet sind. Dennoch bemüht sich insbesondere die Medizin darum, die Prognosen von Erkrankungen so genau wie möglich zu bestimmen. Die Identifikation und Untersuchung von Risikofaktoren sowie spezifische Risikostratifizierungen haben dazu beigetragen, dass innerhalb von Jahrzehnten die Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst wurde. Ein gutes Beispiel hierfür ist die seit den 1990-er-Jahren kontinuierlich sinkende Sterbeziffer der ischämischen Herzkrankheiten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Risikostratifizierung von Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI). Die zentrale Fragestellung betrifft mögliche Risikofaktoren, die die Prognose von Patienten mit NSTEMI ungünstig beeinflussen. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die sogenannte mikrovaskuläre Obstruktion (MVO). Sie gilt als eine wesentliche Ursache für die häufige Beobachtung bei Herzinfarktpatienten, dass trotz erfolgreicher Revaskularisierung der großen epikardialen Gefäße keine zureichende Reperfusion im Infarktgebiet eintritt. MVO verschlechtert die Prognose. [16, 21, 38, 42, 53]

Die vorliegende Studie versucht, dazu beizutragen, mögliche Prädiktoren der MVO bei NSTEMI-Patienten zu identifizieren und die Risikostratifizierung zu präzisieren – durch Analyse von Patientendaten, die mit kardialer MRT-Bildgebung (CMR), Koronarangiographie und infarktbezogenen Biomarkern gewonnen wurden.

1.1 Rückläufige Herzinfarktsterblichkeit

Der aktuelle Deutsche Herzbericht verdeutlicht einmal mehr die Erfolgsgeschichte der Kardiologie. Die Mortalität der koronaren Herzkrankheit bzw. ischämischer Herzerkrankungen, wozu auch akute Koronarsyndrome (ACS) wie der Herzinfarkt zählen, hat seit 1993 stetig abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Sterbeziffer noch 226,8 pro 100.000 Einwohner und erreichte 2011 mit 155,3 ihren bislang niedrigsten Wert. Die Entwicklung der Sterbeziffer des akuten Herzinfarkts ist seit

1980 durchgehend rückläufig: bei Männern von 152,5 auf 71,2 (2011) und bei Frauen von 87,4 auf 56,4 pro 100.000 Einwohner (2011). [63, 64]

Gründe für diese erfreuliche Entwicklung sind mit größter Wahrscheinlichkeit therapeutische Fortschritte wie Thrombolyse, perkutane Koronarintervention (PCI) bei Notfällen, Stentimplantation, optimierte Medikationen sowie Verbesserungen in Bezug auf die Verkürzung der Prähospitalzeit durch Herzinfarktnetzwerke. Seit etwa 12 Jahren profitieren Infarktpatienten vor allem von der interventionellen Revaskularisierung, die dazu beitrug, dass die Sterblichkeitsrate des akuten Herzinfarkts bis heute halbiert werden konnte. [15]

Für die Statistik des Deutschen Herzberichts ist der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) allerdings noch eine unbekannte Größe. Hier versteht man unter „akutem Herzinfarkt“ (ICD 121) ausschließlich den ST-Hebungsinfarkt (STEMI). In Zukunft sollen der Herzinfarktbezug neu definiert und NSTEMI miteinbezogen werden. [15] Die stationäre Morbiditätsziffer des akuten Herzinfarkts (ICD 121) betrug 2011 für Deutschland 266,0 auf 100.000 Einwohner. Im Vergleich zum Jahr 2010 ist die Zahl der ICD-Herzinfarktdiagnosen bei Männern und Frauen wieder leicht angestiegen. [63, 64]

1.2 NSTEMI versus STEMI

Die koronare Herzerkrankung (KHK) hat die höchste Prävalenz unter den kardiovaskulären Erkrankungen und ist mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert. Zu den klinischen Manifestationen der KHK zählen unter anderem akute Koronarsyndrome (ACS), insbesondere der Herzinfarkt. [68] Leitsymptom des ACS ist der akute Thoraxschmerz. Trotz des gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrunds unterscheidet man zwei Formen des ACS in Bezug auf den Verlauf der ST-Strecke im EKG, die folgendermaßen definiert sind [27]:

- STE-ACS – Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung: Typischer Brustschmerz plus länger als 20 Minuten anhaltende ST-Streckenhebung. Man geht in der Regel vom kompletten Verschluss einer Koronararterie aus, wobei sich konsekutiv ein Herzinfarkt entwickeln kann: ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI).
- NSTEMI-ACS – Akutes Koronarsyndrom mit Nicht-ST-Strecken-Hebung: Akuter

Brustschmerz ohne anhaltende ST-Strecken-Hebung. Bei betroffenen Patienten werden persistierende oder dynamische ST-Strecken-Senkungen, abnorme T-Wellen oder unauffällige/unspezifische EKG-Befunde beobachtet, Arbeitsdiagnose: NSTEMI-ACS. Die therapeutische Strategie beabsichtigt, die Ischämie und Symptomatik zu beheben. Vorliegende Troponin-Werte erlauben die Unterscheidung von Nicht-ST-Hebungsinfarkt und instabiler Angina pectoris. Mitunter kann eine KHK auch ausgeschlossen werden.

Sowohl für STE-ACS als auch NSTEMI-ACS liegen spezifische European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien vor. Die Leitlinie zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) ist in der aktualisierten Version aus dem Jahr 2011 (Vorversion von 2007) verfügbar. [27]

Eine bundesweite Analyse von Daten zur Klinikeinweisung in den Jahren 2005, 2007 und 2009 zeigte, dass der Anteil der kodierten Diagnosen akuter Herzinfarkt mit 1276, 1272 und 1181 Klinikeinweisungen pro 100.000 Einwohner relativ konstant geblieben war. Allerdings verringerte sich der Anteil von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) von 631 auf 546 bzw. 454 Klinikeinweisungen pro 100.000 Einwohner. Der Anteil von Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) stieg hingegen von 645 auf 726 bzw. 727 Klinikeinweisungen pro 100.000 Einwohner an. [19]

Etwa ein Drittel aller akuten Koronarsyndrome (ACS) entfallen auf den akuten NSTEMI, der zudem im klinischen Erscheinungsbild äußerst heterogen auftritt. Mit zunehmendem Alter erhöht sich auch der Anteil der NSTEMI-Patienten. Die höhere NSTEMI-Prävalenz bei Älteren könnte auf die erhöhte Prävalenz von früheren Herzinfarkten, Mehrgefäßerkrankung, Hypertonie und Ventrikelhypertrophie zurückzuführen sein. Dies kann subendokardiale Ischämie begünstigen und die myokardiale Perfusion verschlechtern. [6]

NSTEMI ist als Hochrisikoereignis zu betrachten und konsekutiv mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert. Die 30-Tage-Sterblichkeit von NSTEMI-Patienten ist niedriger als von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Allerdings wurden bei Patienten mit NSTEMI im Vergleich zu STEMI-Patienten höhere Mortalitätsraten im Zeitraum von einem Monat bis einem Jahr nach perkutaner Koronarintervention (PCI) beobachtet. Die erhöhte NSTEMI-Mortalität persistiert

bis zu 10 Jahre. [5, 51] Somit ist die Risikostratifizierung von NSTEMI-Patienten von großem klinischen Interesse.

1.2 NSTEMI-Diagnostik

Bei manifestem Thoraxschmerz und typischen Beschwerden (retrosternales Druckgefühl, Angina) sowie dem Ausschluss nicht-kardialer Ursachen durch körperliche Untersuchung ist das 12-Kanal-Ruhe-EKG das primäre diagnostische Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf Nicht-ST-Hebungs-ACS bzw. Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI). ST-Segment-Depression ist ein Hinweiszeichen auf schwere akute Ischämie und mit einer schlechteren klinischen Prognose korreliert. Sie ist zudem mit größerer Komplexität der führenden Läsion assoziiert und verweist auf eine extensive koronare Herzerkrankung. [60]

Darüber hinaus ist das kardiale Troponin sowohl diagnostisch als auch zur Risikoabschätzung von zentraler Bedeutung. [2] Es ist der Biomarker der Wahl, um Myozytennekrose zu detektieren. [71] Troponine weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als die Nekrosemarker Creatinkinase (CK) oder Isoenzym MB (CK-MB). [4]

Der Troponin-Schwellenwert für die Diagnose Herzinfarkt liegt definitionsgemäß oberhalb der 99. Perzentile eines normalen Vergleichskollektivs (oberer Grenzwert; Assay mit einer Messtoleranz von ≤ 10 % am oberen Grenzwert). [49] Mit verfügbaren hochsensitiven Assays zur Troponinbestimmung kann ein Herzinfarkt häufiger und früher diagnostiziert bzw. innerhalb weniger Stunden ausgeschlossen werden. [27] In der vorliegenden Studie wurden die Biomarker hochsensitives Troponin T (hsTnT) sowie CK und CK-MB benutzt.

1.3 Risikostratifizierung und Prognose

Das NSTEMI-ACS ist mit einer ausgeprägten Neigung zu rezidivierenden Ischämien und potenziell tödlichen Komplikationen assoziiert. Die Langzeitprognose von NSTEMI-Patienten (bis zu 10 Jahre nach dem Erstereignis) ist schlechter als bei STEMI-Patienten. [1] NSTEMI-Patienten mit erhöhtem Risiko für zukünftige unerwünschte Ereignisse sollten demnach identifiziert werden können. Zudem sollten auch Patienten, die von einer aggressiveren Behandlungsstrategie profitieren, erkannt werden.

Klinische Indikatoren, die die ACS-Prognose beeinflussen sind Alter, Diabetes, Niereninsuffizienz und andere Komorbiditäten sowie der Angina-Typ (Ruhe/Belastung), Tachykardie, Hypotension oder Herzinsuffizienz. [45] Wichtige Hinweise auf ein ACS liefert das Aufnahme-EKG. Die Anzahl der Ableitungen mit ST-Strecken-Senkung und der Grad der ST-Strecken-Senkung korrelieren mit dem Ischämiegrad und sind prognostisch relevant. Fortlaufendes Monitoring der ST-Strecke ermöglicht zusätzliche prognostische Informationen. [27]

Troponin T und Troponin I sind die bevorzugten Biomarker, um ein akutes Kurzzeitrisiko (30 Tage) für Herzinfarkt und Herztod zu beurteilen. Troponinerhöhung ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Etwa ein Drittel der NSTEMI-Patienten zeigen eine Troponinerhöhung ohne erhöhten CK-MB-Wert und haben eine geringere Krankenhaussterblichkeit als Patienten, bei denen beide Biomarker erhöht sind. In der Regel werden wiederholte Troponin-Messungen durchgeführt, 6 bis 9 Stunden nach Erstbestimmung. Die Troponinwerte allein sind kein exklusives Entscheidungskriterium. [27]

Die Echokardiographie dient dazu, die regionale und globale linksventrikuläre Funktion zu beurteilen sowie Differentialdiagnosen nachzuweisen oder auszuschließen. Die invasive Koronarangiographie wird allen Patienten empfohlen, bei denen der Schweregrad der KHK oder die führende Läsion (*culprit lesion*) ermittelt werden müssen. [17, 27, 36]

Quantitative Informationen, die das Risiko betreffen, können für die klinische Entscheidungsfindung vorteilhaft sein. Beispielsweise ist die Quantifizierung der Infarktgröße durch Biomarker und Bildgebung (SPECT, CMR) ein attraktiver Sur-

rogatendpunkt für frühzeitige Therapieentscheidungen bei Herzinfarktpatienten. [23]

Weit verbreitet ist auch die Anwendung von Risikoscores zur kurz- und mittelfristigen Abschätzung ischämischer Ereignisse. [14] Solche Scores zur Risikostratifizierung sind unter anderem der *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)-Risikoscore und der *Global Registry of Acute Cardiac Events* (GRACE)-Risikoscore. [45, 65, 67]

1.4 Mikrovaskuläre Obstruktion

Obwohl die Wiederherstellung des epikardialen TIMI-Blutfluss nach Revaskularisierung der vom Infarkt betroffenen Arterie ein wichtiger Prädiktor des Behandlungserfolgs ist, ist dies nicht gleichbedeutend mit erfolgreicher Reperfusion, da die Gewebedurchblutung nicht zuverlässig beurteilt werden kann. [32, 50, 66] Man beobachtete, dass bei einem erheblichen Anteil der Patienten keine Gewebedurchblutung stattfindet, trotz früher Rekanalisation der epikardialen Koronararterie und wiederhergestelltem normalem TIMI-Blutfluss. [72] Diese Befindlichkeit wurde mit dem Begriff mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) gekennzeichnet. In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass eine vorliegende MVO mit unerwünschtem linksventrikulären Remodeling und schlechter Prognose assoziiert ist. [11, 33, 47, 48, 50]

Die Mechanismen der mikrovaskulären Obstruktion sind komplex und bislang nicht genau bekannt. In Tiermodellen des akuten Herzinfarkts war nach 40 und 90 Minuten epikardialer Koronararterienokklusion folgendes Phänomen zu beobachten: Endothelzellen schwellen an und verursachen im Verbund mit roten Blutzellen, Blutplättchen sowie extravaskulärer Kompression durch angeschwollene Myozyten und Neutrophile die Okklusion des Kapillarbett. Kapillarschäden spielen offensichtlich nicht die Hauptrolle, vielmehr könnten die Kapillarkompression oder Gefäßspasmen zum MVO-Phänomen wesentlich beitragen. Darüber hinaus verändert sich die Blutviskosität durch Akkumulation roter Blutzellen ungünstig. [37]

Zudem muss pathophysiologisch mit komplexen Interaktionen zwischen Blutplättchen und Endothelzellen unter ischämischen Stressbedingungen, dem das ACS-Myokard unterliegt, gerechnet werden. Thromboregulatorische Prozesse (Eicosa-

noide, EDRF/NO, Ecto-Nucleotidasen), die von Endothelzellen ausgehen, Interaktionen zwischen Thrombozyten und Erythrozyten bzw. Thrombozyten und Neutrophilen kommen hinzu. [44]

Auch die Reperfusion selbst kann zur mikrovaskulären Obstruktion beitragen: Eine potenzielle Reperusionsverletzung durch aktivierte Neutrophile, die die inflammatorische Reaktion verstärkt, Mikroinfarkte [59], Mikroembolisation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie distale Embolisierung von atherosklerotischem und/oder thrombotischem Material. [18, 55]

1.5 Prädiktoren der mikrovaskulären Obstruktion

An der Mehrheit der Studien, die sich mit MVO-Prädiktoren befasst haben, nahmen Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) teil. [10, 31] Nur wenige Studien untersuchten Korrelate für MVO oder den Einfluss der MVO bei NSTEMI-Patienten. Solche Studien weisen eine relativ begrenzte Patientenzahl auf und ihre Ergebnisse sind kontrovers. [46, 56]

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein hochsensitives Verfahren, das die bildliche Darstellung *in vivo* und die Quantifizierung von MVO bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ermöglicht. [75] Einige Studien zeigten, dass kardiale MRT-Bildgebung MVO erfassen und unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse prognostizieren kann, inklusive linksventrikuläres Remodeling und Langzeitverlauf. [10, 74] Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung unterschiedlich perfundierter Infarktregionen.

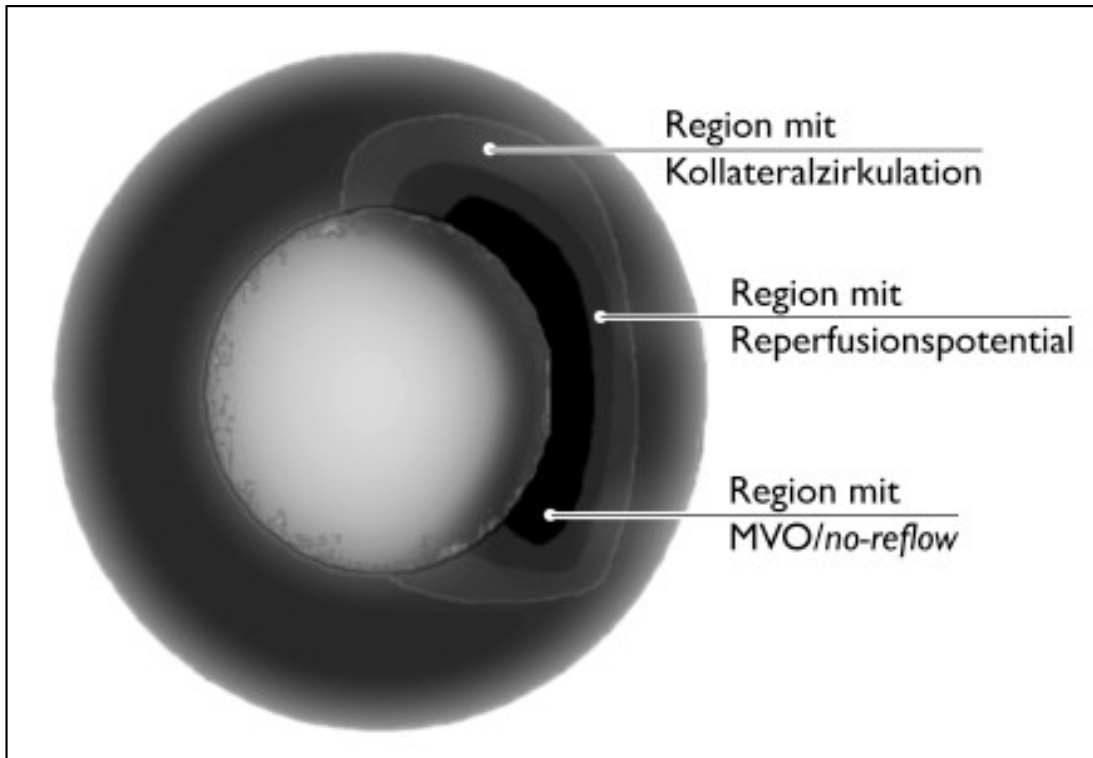


Abbildung 1 Schematische Darstellung der mit kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) möglichen Bildgebung der myokardialen Infarktregion (MVO: mikrovaskuläre Obstruktion; nach [B1])

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit zwei Zielsetzungen:

1. Zunächst soll eine mögliche mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), die sich einer frühen Revaskularisierung mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) unterziehen, erfasst werden.
2. Darüber hinaus wird die Beziehung zwischen MVO und klinischen, angiographischen und CMR-Parametern untersucht, um mögliche MVO-Prädiktoren bei NSTEMI-Patienten zu identifizieren.

3 Methodik

Die wesentlichen diagnostischen Untersuchungsmethoden waren die kardiale MRT-Bildgebung (CMR), die Koronarangiographie und kardiale Biomarker (hsTnT, CK, CK-MB). Zur Detektion unabhängiger MVO-Korrelate wurde das multiple logistische Regressionsmodell benutzt.

3.1 Patienten

In die Studie wurden 190 erwachsene Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) eingeschlossen. Sie unterzogen sich einer Koronarangiographie, einer frühen perkutanen Koronarintervention (PCI), die innerhalb von 24 Stunden nach Klinikaufnahme durchgeführt wurde, und der CMR-Bildgebung während ihres Klinikaufenthaltes. Im Mittel erfolgte die CMR-Untersuchung 4,1 Tage nach der Koronarangiographie.

Die Diagnose NSTEMI wurde bei vorliegenden typischen Beschwerden eines akuten Koronarsyndroms, die in den letzten 48 Stunden aufgetreten waren, sowie folgenden zusätzlichen Befunden gestellt: keine anhaltende ST-Hebung im Elektrokardiogramm (12 Ableitungen) bei klinischer Erstuntersuchung und erhöhtes hochsensitives kardiales Troponin T (hs-TnT) mit Überschreitung der 99. Perzentile der Referenzkontrollgruppe, d. h. >0.0014 ng/ml (hs-TnT-Assay, Roche Diagnostics). Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren manifester kardiogener Schock, akute Perikarditis und eine CMR-Kontraindikation. Patienten mit früher erlebtem Herzinfarkt oder früherer PCI waren dann zugelassen, wenn das aktuelle ischämische Ereignis im Vergleich zum früheren Ereignis in einer anderen Region lokalisiert war. Alle Patienten gaben eine Einverständniserklärung für die Koronarangiographie, die PCI, Blutentnahmen und eine CMR-Untersuchung ab. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und vom institutseigenen Ethik-Komitee genehmigt.

Eine PCI mit überwiegend koronarer Stentimplantation wurde dem üblichen Standard entsprechend durchgeführt. [27] Vor dem Eingriff wurden allen Patienten 325–500 mg Aspirin und eine Initialdosis von 600 mg Clopidogrel als thrombozyten-

aggregationshemmende Wirkstoffe verabreicht. Zur Blutgerinnungshemmung wurden während des Eingriffs unfraktioniertes Heparin oder Bivalirudin eingesetzt. Die antithrombotische Therapie nach der PCI umfasste 80–325 mg Aspirin pro Tag (kontinuierlich) sowie 150 mg Clopidogrel pro Tag bis zur Klinikentlassung – nicht länger als drei Tage, gefolgt von 75 mg pro Tag für einen Monat oder länger, wenn reine Metallstents implantiert wurden, bzw. sechs Monate oder länger, wenn medikamentenbeschichtete Stents zum Einsatz kamen. Andere Medikamentenanwendungen wurden dem Ermessen der behandelnden Ärzte der Patienten überlassen.

3.2 Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein hochsensitives und -spezifisches Diagnoseinstrument bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom. Morphologische und funktionelle Folgeerscheinungen des Herzinfarkts können entdeckt werden. [29, 73] CMR eignet sich gut zur Differenzierung von STEMI und NSTEMI. [30] CMR erwies sich als starker ACS-Prädiktor und als überlegen in Bezug auf die diagnostische Aussagekraft klinischer Parameter. Häufig können sogar ACS-Patienten mit enzymnegativer instabiler Angina erfasst werden. [39]

Die CMR wurde mit einem 1,5-T-System (Siemens Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, das mit dediziert kardialen Phased-Array-Oberflächenspulen ausgestattet ist. Für die Bildgebung nahmen die Patienten Rückenlage ein. Bilder wurden wiederholt bei endexpiratorisch angehaltenem Atem mit EKG-Taktung gewonnen.

Zur Untersuchung der Risikoregion (*area at risk*) wurde eine T2-gewichtete *turbo spin echo*-Sequenz benutzt, die vor Injektion des Kontrastmittels durchgeführt wurde. Die Schnittdicke betrug 8 mm, die Wiederholungszeit 2 RR-Intervalle, die Echozeit 99 ms und die Bildmatrix 145×192.

Die Infarkt Narbe wurde 15 Minuten nach Injektion von 0,2 Millimol pro Kilogramm Körpergewicht Dimeglumingadopentetat (bis Juni 2009 Magnevist, Bayer HealthCare/Berlin, anschließend Magnograf, Marotrust/Jena) mit einer T1-gewichteten *inversion-recovery turbo fast low-angle shot*-Sequenz untersucht. Die Schnittdicke betrug 8 mm, die Wiederholungszeit 4,0 ms, die Echozeit 1,5 ms, die Bild-

matrix 175×256 und der Flipwinkel 30° . Die Inversionszeit wurde individuell auf Null-Normal-Myokard eingestellt.

Zur Bildgewinnung mit beiden Modi wurden benachbarte Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels von der Basis bis zur Spitze angefertigt sowie 2- und 4-Kammerblick-Darstellungen derselben Stelle des linken Ventrikels (Abbildungen 2 und 3). Die CMR-Untersuchungen wurden 4,1 Tage nach der Angiographie durchgeführt (IQR: 3,6 bis 4,9 Tage).

Zur Defektquantifizierung wurden auf allen Kurzachsenschnitten endokardiale und epikardiale Konturen von einem erfahrenen Benutzer manuell markiert. Anschließend wurde die Defektgröße im Vergleich zur manuell markierten Größe und zu gesundem entfernt gelegenen Myokard automatisch berechnet. Die Defektgröße wurde als Prozentsatz des gesamten linksventrikulären Myokardvolumens ausgedrückt. [69] Die Risikoregion war, wie von Friedrich et al. vorgeschlagen [20], als hypoverstärkte Myokardregion definiert, mit einer auf gesundes entfernt lokalisiertes Myokard bezogenen, über zwei Standardabweichungen hinausgehenden Signalintensität. Für infarziertes Myokard wurde derselbe Algorithmus mit einem Schwellenwert von 6 Standardabweichungen verwendet. In Übereinstimmung mit früheren Studien erforderte ein Defekt den Nachweis von mindestens 10 benachbarten Myokardpixeln erhöhter Signalintensität. [12, 20]

Tierexperimentelle Befunde zeigten, dass hypoverstärkte Regionen im CMR mit den absichtlich erzeugten *no-reflow*-Regionen korrespondieren und eine myokardiale MVO widerspiegeln. [35] Mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) war als dunkle Zone (hypoverstärkter Bereich) innerhalb von infarziertem Myokard definiert, war meist im Subendokard lokalisiert und wies in unterschiedlichem Grad Transmuralität auf. Der MVO-Bereich wurde manuell skizziert, da kein zuverlässiger automatisierter Detektionsalgorithmus verfügbar ist. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, kein Gewebe zwischen den manuell skizzierten und automatisch detektierten Narbenregionen zu übersehen. MVO wurde in die Berechnung der Infarktgröße miteinbezogen.



Abbildung 2 Kardiale MRT-Bildgebung: benachbarte Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels von der Basis bis zur Spitze [B2]

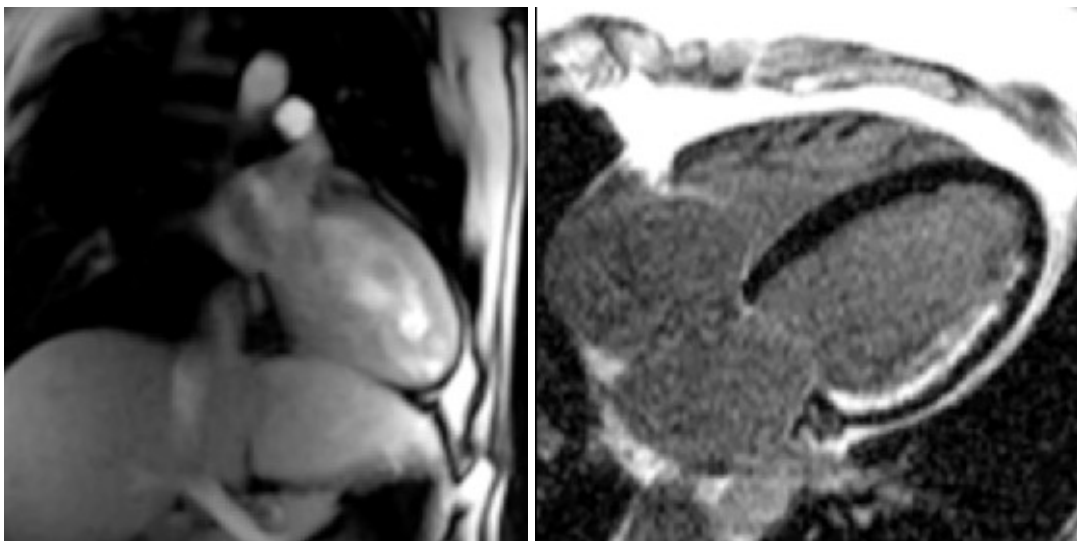


Abbildung 3 Kardiale MRT-Bildgebung: 2-Kammer-Blick (links [B3]) und 4-Kammer-Blick (rechts [B4]). Der 4-Kammer-Blick ist im Modus späte Gadolinium-Verstärkung *inversion-recovery* dargestellt, eine subendokardiale Infarktregion ist erkennbar.

3.3 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie wurde gemäß Standardkriterien durchgeführt. Die Offline-Analyse digitaler Angiogramme erfolgte zentral im Core Laboratorium mit einem automatisierten Kantenerkennungssystem (CMS, Medis Medical Imaging Systems/Neuen, Niederlande) durch Personal, das die zugehörigen klinischen und CMR-Daten nicht kannte. Der initiale und postprozedurale Blutfluss in der Infarktarterie wurde gemäß den Kriterien der TIMI-Gruppe graduell bewertet. [67] Die TIMI-Flussgrade sind wie folgt definiert [40]:

- Grad 0: keine Perfusion: Kein Kontrastmittel fließt durch die Stenose.
- Grad 1: Penetration mit minimaler Perfusion: Geringer Kontrastmittelfluss durch die Stenose ist zu beobachten, keine vollständige Trübung des Gefäßabschnitts jenseits der Stenose.
- Grad 2: partielle Reperfusion: Kontrastmittel fließt durch die Stenose und trübt den terminalen Arterienabschnitt. Kontrastmittel dringt im terminalen Abschnitt merklich langsamer vor als proximal bzw. Kontrastmittel-Auswaschung terminal gegenüber proximalen Abschnitten deutlich verlangsamt.
- Grad 3: komplette Reperfusion: Der anterograde Blutfluss in einen terminalen Koronararterienabschnitt durch eine Stenose ist vergleichbar prompt wie der anterograde Fluss in einen Gefäßabschnitt proximal von der Stenose bzw. vergleichbare Kontrastmittel-Auswaschung in distalen und proximalen Abschnitten.

TIMI-Blutfluss Grad 3 ist als optimale Wiederherstellung des Blutflusses in der epikardialen Koronararterie zu betrachten. Dennoch stellt sich die Prognose von NSTEMI-Patienten sogar dann als ziemlich variabel dar, wenn ihr Risiko mit aktuellen Risikoscores stratifiziert wurde. [9]

Bei Patienten mit initialem angiographischen TIMI-Blutfluss Grad 0–1 wurde eine vorliegende Kollateralzirkulation nach Rentrop et al. quantifiziert. [58] Die Kollateralgefäßfüllung wird hierbei folgendermaßen bewertet:

- Grad 0: keine sichtbare Füllung von Kollateralgefäßen.
- Grad 1: Kollateralgefäßfüllung von Ästen des Gefäßes, das dilatiert werden soll, ohne dass das Kontrastmittel das epikardiale Segment dieses Gefäßes erreicht; das

heißt, die Injektion in die rechte Koronararterie ergibt eine retrograde Füllung septaler Äste bis zu ihrem Ursprung, der linksanterioren Koronararterie (LAD), deren Okklusion nicht nachweisbar ist.

- Grad 2: teilweise Kollateralgefäßfüllung des epikardialen Segments mit dem zu dilatierenden Gefäß.
- Grad 3: komplette Kollateralgefäßfüllung des Gefäßes, das dilatiert werden soll.

Darüber hinaus war in der angiographischen Analyse auch eine TIMI-Einzelbildzählung (CTFC) vor und nach dem Eingriff enthalten. [24] CTFC gilt als Prädiktor für den Grad der funktionellen Wiederherstellung des reperfundierten Myokards nach PCI. [26]

Der Grad der Myokarderrötung (MBG) war gemäß der Zwolle-Group-Klassifikation definiert [72]:

- Grad 0: keine Myokarderrötung oder Verdichtung von Kontrastmittel.
- Grad 1: minimale Myokarderrötung oder Verdichtung von Kontrastmittel.
- Grad 2: moderate Myokarderrötung oder Verdichtung von Kontrastmittel, die geringer ausgeprägt ist als die Myokarderrötung, die bei der Angiographie einer nicht-infarktbezogenen kontra- oder ipsilateralen Koronararterie beobachtet wurde.
- Grad 3: normale Myokarderrötung oder Verdichtung von Kontrastmittel, die vergleichbar ausgeprägt ist wie die Myokarderrötung, die bei der Angiographie einer nicht-infarktbezogenen kontra- oder ipsilateralen Koronararterie beobachtet wurde.

Alle angiographischen Befunde wurden von zwei erfahrenen Kardiologen analysiert, die die klinischen und CMR-Ergebnisse nicht kannten.

Als Merkmale einer führenden Läsion galten die vorliegende akute Okklusion, intraluminale Füllungsdefekte (oder Thrombus), ulzerierte Plaques mit Kontrastmittelgefüllter Tasche, die mit oder ohne verzögerte Kontrastmittel-Auswaschung in die Plaque hineinragt, extraluminale Kontrast, Dissektion oder intraluminale Flaps. [36] Angiografische Kriterien waren die Evidenz einer Wiedereröffnung der okkludierten Koronararterie und die erfolgreiche Stentplatzierung ohne offensichtlich flusslimitierende Residualstenose (<50 %), Dissektion, Spasmus oder sichtbaren Thrombus. Zudem war der angiographische Nachweis eines TIMI-Blutfluss Grad ≤ 2

oder ein TIMI-Blutfluss Grad 3 mit einem TIMI-Myokardperfusionsgrad (TMPG) 0 oder 1, mindestens 10 Minuten nach dem Ende der PCI-Prozedur erforderlich. [52]

3.4 Biomarker

Bei Klinikaufnahme und alle 8 Stunden während der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff sowie anschließend täglich bis zur Entlassung wurden Blutproben entnommen, um die Werte von hochsensitivem Troponin T (hs-TnT; oberer Grenzwertbereich: <0,014 ng/ml), Creatinkinase vom Myokardtyp (CK-MB; oberer Grenzwertbereich: <24 U/l) und Creatinkinase (CK; oberer Grenzwert: 170 U/l) zu bestimmen. Für jeden dieser Biomarker wurden Spitzenwerte definiert.

3.6 Statistische Analyse

Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Anzahl (%) dargestellt. Die Normalverteilung kontinuierlicher Daten wurde mit dem Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Kontinuierliche Daten wurden mit dem Student's t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen, abhängig von der Normalverteilung. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-square-Test oder Fisher's exact-Test verglichen, wenn Zellenwerte <5 zu erwarten waren.

Das multiple logistische Regressionsmodell wurde zur Identifikation unabhängiger MVO-Korrelate benutzt. Klinische Basisvariablen wie Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus, angiographische Parameter (führende Läsion, Lokalisierung, prozentualer Stenoseanteil, TIMI-Blutfluss vor und nach dem Eingriff, Myokarderrötungsgrad), prozentuale Infarktgröße und der CK-MB-Spitzenwert wurden in das Modell miteinbezogen.

Alle Analysen wurden mit SPSS-Software (Version 20) ausgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert <0.05 wurde als Indikator für statistische Signifikanz betrachtet.

4 Ergebnisse

Im untersuchten NSTEMI-Patientenkollektiv waren knapp 14 % der Teilnehmer von mikrovaskulärer Obstruktion betroffen. Es handelte sich häufiger um Männer mit ausgeprägter Myokardnekrose. Bei zwei Dritteln der Patienten mit MVO war die führende Läsion im Ramus circumflexus in der linken Koronararterie angiographisch nachweisbar. Kollateralzirkulation bei MVO war eine Rarität. MVO-Patienten zeigten ein signifikant ausgeprägtes Myokardödem, das mit der Infarktgröße korrespondierte. Spitzenwerte der Biomarker korrelierten positiv mit der CMR-definierten Infarktgröße. Unabhängige Korrelate für MVO waren die Lokalisation der führenden Läsion und die Infarktgröße.

4.1 Klinische Patientenmerkmale

An der Studie nahmen 190 NSTEMI-Patienten teil. Das Durchschnittsalter betrug $64,9 \pm 9,6$ Jahre. Einhundertneunddreißig Patienten waren männlich (73,2 %). Mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) lag bei 26 Patienten vor (13,8 %). Die klinischen Basisdaten von Patienten mit und ohne MVO sind in Tabelle 1 dargestellt. In der MVO-Gruppe befand sich ein höherer Anteil von Männern (88 %). Bei allen myokardialen Nekrosemarkern (Spitzenwerte von hsTnT, CK, CK-MB) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MVO. Die Myokardnekrose war bei MVO-Patienten deutlich stärker ausgeprägt. Alle anderen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten mit oder ohne MVO (Tabelle 1).

Kenngroße	Alle Patienten (n=190)	Patienten mit MVO (n=26)	Patienten ohne MVO (n=164)	p-Wert
Alter (Jahre)	65,0 ±9,6	62,1 ±11,7	64,4 ±11,8	0.868
Männliches Geschlecht n (%)	139 (73)	23 (88)	116 (70)	0.028
Größe (cm)	171,5 ±7,2	172,6 ±7,9	171,3 ±8,9	0.280
Gewicht (kg)	81,3 ±11,4	83,4 ±13,1	80,9 ±14,7	0.705
Raucher, n (%)	57 (30)	12 (48)	45 (28)	0.056
Familienanamnese CAD, n (%)	63 (33)	8 (3)	55 (34)	0.90
Bluthochdruck, n (%)	144 (76)	19 (76)	125 (76)	0.940
Hypercholesterinämie, n (%)	110 (58)	13 (50)	97 (59)	0.458
Diabetes mellitus, n (%)	37 (19)	2 (8)	35 (21)	0.118
– insulinpflichtig, n (%)	9 (5)	1 (4)	8 (5)	0.848
Früherer Herzinfarkt, n (%)	20 (10)	3 (11,5)	17 (10,36)	0.857
Frühere CABG, n (%)	12 (6)	0 (0)	12 (7,3)	0.155
Frühere PCI, n (%)	40 (21)	3 (11,5)	37 (22,6)	0.201
LVEF, %	49,5 ±9,5	47,9 ±9,6	49,8 ±9,5	0.627
Spitzenwert hs-TnT (ng/ml)	1,86 ±1,62	4,19 ±4,85	1,46 ±1,91	<0.001
Spitzenwert CK (U/l)	927,0 ±666,9	2262,5 ±1242,3	711,27 ±670,5	<0.001
Spitzenwert CK-MB (U/l)	124,0 ±97,4	295,7 ±191,9	96,3 ±119,0	<0.001

Tabelle 1 Basis- und Labordaten der Patienten. Die Daten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) oder Anzahl der Patienten n (%) dargestellt. Abkürzungen: CABG = koronararterieller Bypass; CAD = koronare Herzkrankheit; CK = Creatinkinase; CK-MB = Creatinkinase-Herztyp; hs-TnT = hochsensitives kardiales Troponin T; MVO = mikrovaskuläre Obstruktion; PCI = perkutane Koronarintervention

4.2 Angiographiebefunde

Die perkutane Koronarintervention (PCI) wurde bei 181 Patienten durchgeführt. Neun Patienten wurden nicht mit diesem Eingriff behandelt, da keine angiographische Evidenz einer signifikanten Stenose vorlag. Bei zwei dieser Patienten war ein diffus verlangsamter Blutfluss im Koronarangiogramm zu beobachten. Bei 26 MVO-Patienten und bei 155 Patienten ohne MVO wurden Koronarstents implantiert (100 % vs. 94,5 %; $p=0.25$).

Die angiographischen Befunde sind in Tabelle 2 dargestellt. Zwischen den Gruppen mit und ohne MVO zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die führende Läsion. Es war auffällig, dass die führende Läsion in der MVO-Gruppe am häufigsten im Ramus circumflexus in der linken Koronararterie vorzufinden war (17 Patienten, 65,4 %). Auch der prozentuale Stenoseanteil, der prä-PCI TIMI-Blutflussgrad, der post-PCI TIMI-Blutflussgrad, der Grad der Myokarderrötung (MBG), der kollaterale Blutfluss, der angiographische MVO-Nachweis sowie die prä-PCI TIMI- Einzelbildanzahl differierten in beiden Gruppen (Abbildung 4).

Prä-PCI TIMI-Blutfluss Grad 0–1 wurde bei 19 Patienten der MVO-Gruppe und bei 75 Patienten in der Gruppe ohne MVO beobachtet (73,1 % vs. 45,7 %; $p<0.01$). In der MVO-Gruppe waren der Anteil der Patienten mit post-PCI TIMI-Blutfluss Grad 3 geringer (73,1 % vs. 89,6 %; $p=0.011$) und der Anteil derjenigen mit Myokarderrötung Grad 0–1 höher (50,0 % vs. 13,4%; $p<0.001$) als bei den Patienten ohne MVO.

Es war bemerkenswert, dass von den Patienten mit prä-PCI TIMI-Blutfluss 0–1 nur bei einem einzigen Patienten der MVO-Gruppe (5,3 %) angiographisch eine Kollateralzirkulation (definiert als Rentrop Grad ≥ 2) nachgewiesen wurde, im Vergleich zu 30 Patienten aus der Gruppe ohne MVO (66,6 %; $p=0.001$).

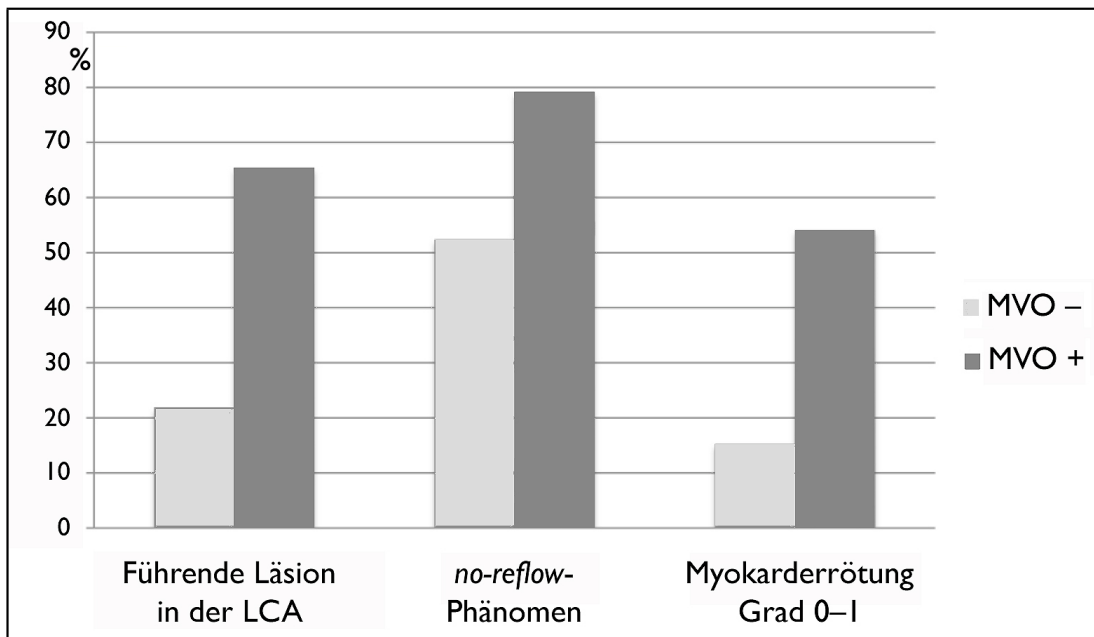


Abbildung 4 Angiographische Merkmale von Patienten mit und ohne mikrovaskuläre Obstruktion (MVO). Die linke Grafik stellt die Anteile der Patienten mit führender Läsion in der linken Koronararterie (LCA) Ramus circumflexus (RCX) dar; die mittlere Grafik stellt die Anteile der Patienten mit angiographischem *no-reflow*-Phänomen dar; die rechte Grafik stellt die Anteile der Patienten mit Myokarderrötung Grad 0-1 dar.

Kenngröße	Alle Patienten (n=190)	Patienten mit MVO (n=26)	Patienten ohne MVO (n=164)	P- Wert
Lokalisation der führenden Läsion				<0.001
Linke Hauptkoronararterie (<i>Left main</i>)	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,21)	
Linke anteriore, absteigende Koronararterie (LAD)	69 (36,3)	7 (26,9)	62 (37,8)	
Ramus circumflexus (LCX)	53 (27,9)	17 (65,4)	36 (21,9)	
Rechte Koronararterie (RCA)	57 (30,0)	2 (7,7)	55 (33,6)	
Keinesignifikante Stenose	9 (4,7)	0 (0)	9 (5,5)	
Gefäßgröße (mm)	2,8 ±0,4	2,6 ±0,5	2,8 ±0,5	0.065
Prozentsatz der Stenose	80,5 ±20,7	93,4 ±17,6	78,6 ±27,9	0.002
Angiographischer Thrombusnachweis	102 (53,7)	18 (69,2)	84 (51,2)	0.087
Mehrgefäßserkrankung	118 (62,1)	17 (65,4)	101 (61,6)	0.711
Prä-PCI TIMI-Grad Blutfluss				<0.01
0	74 (38,9)	17 (65,4)	57 (34,8)	
1	20 (10,5)	2 (7,7)	18 (11,0)	
2	47 (24,8)	5 (19,2)	42 (25,6)	
3	49 (25,8)	2 (7,7)	47 (28,6)	
Prä-PCI TIMI-Einzelbildanzahl	62,1 ±34,2	77,5 ±32,8	59,5 ±35,8	0.017
Kollateraler Blutfluss (bei TIMI 0–1)*	31 (33,0)	1 (5,3)	30 (66,6)	0.001
Post-PCI TIMI-Grad Blutfluss				0.011
0	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,6)	
1	3 (1,6)	2 (7,7)	1 (0,6)	
2	20 (10,5)	5 (19,2)	15 (9,2)	
3	166 (87,4)	19 (73,1)	147 (89,6)	
Post-PCI TIMI-Einzelbildanzahl	24,31 ±9,4	28,75 ±19,2	23,5 ±14,8	0.132
Myokarderrötungsgrad	(n=167)	(n=24)	(n=143)	<0.001
0	22 (13,2)	8 (33,3)	14 (9,8)	
1	13 (7,8)	5 (20,8)	8 (5,6)	
2	33 (19,7)	4 (16,7)	29 (20,3)	
3	99 (59,3)	7 (29,2)	92 (64,3)	
Angiographisches <i>no-reflow</i> -Phänomen	41(24,4)	14 (58,3)	27 (18,7)	<0.001

Tabelle 2 Angiographische Patientendaten. * nur Patienten mit *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)-Blutfluss Grad 0–1 berücksichtigt. Abkürzungen: LAD: Ast der linken Koronararterie (*left anterior descending*); LCX: Ramus circumflexus der linken Koronararterie; RCA: rechte Koronararterie (*right coronary artery*); MVO = mikrovaskuläre Obstruktion; PCI = perkutane Koronarintervention

4.4 CMR-Befunde

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) wurde im Mittel 4,1 Tage (IQR: 3,6 bis 6,9 Tage) nach der Koronarangiographie durchgeführt. Bei 26 von 190 (13,8 %) Patienten entdeckte man mit später Gadolinium-Verstärkungs-Bildgebung (LGE) mikrovaskuläre Obstruktion (MVO). Die Infarktgröße betrug im Mittel $4,9 \pm 4,9$ % des linken Ventrikels bei allen Patienten. Bei 51 von 190 (26,8 %) Patienten fehlte die Darstellung von spätem Gadolinium-hyperverstärktem Myokard. Bei MVO- Patienten wurde ein signifikant stärker ausgeprägtes Myokardödem beobachtet, das mit der Risikoregion ($16,4$ % $\pm 16,0$ % vs. $10,7$ % $\pm 13,7$ % des linken Ventrikels; $p=0.016$) und einer größeren Infarktgröße korrespondierte ($13,6$ % $\pm 8,8$ % vs. $3,5$ % $\pm 5,6$ % des linken Ventrikels; $p<0.001$; Abbildung 5).

Zum Zeitpunkt der CMR-Bildgebung hatten MVO-Patienten vergrößerte linksventrikuläre enddiastolische Volumina ($187,6 \pm 46,2$ ml vs. $146,7 \pm 40,2$ ml; $p=0.001$) und endsystolische Volumina ($97,6 \pm 39,5$ ml vs. $66,8 \pm 35,7$ ml; $p=0.002$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktionen unterschieden sich nicht signifikant (48 ± 10 % vs. 50 ± 10 %; $p=0.623$).

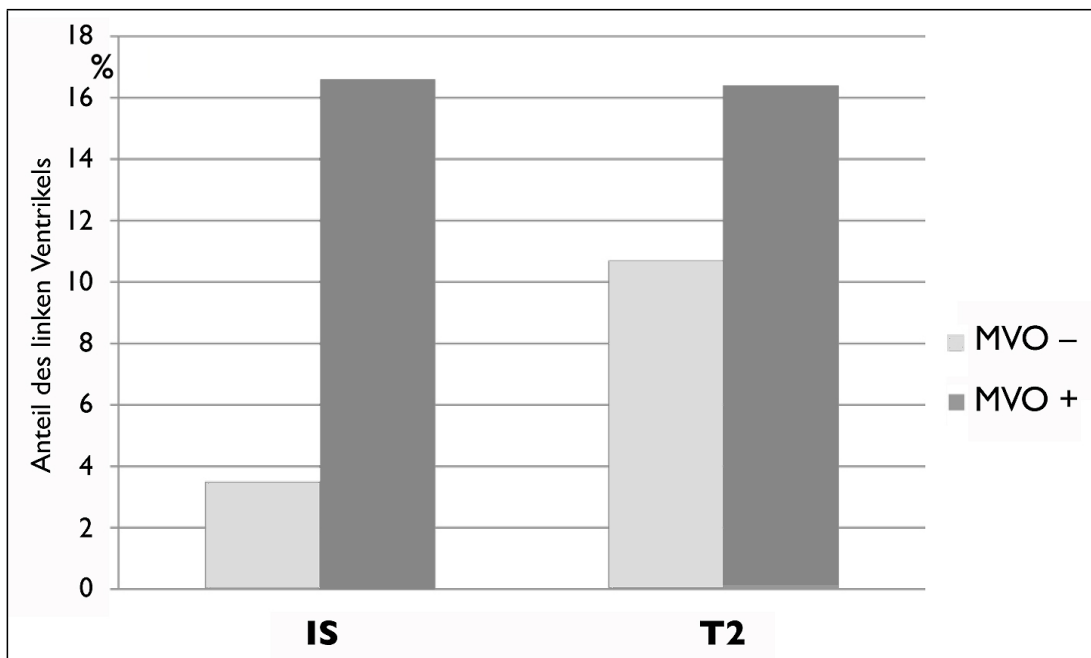


Abbildung 5 CMR-Daten von Patienten mit und ohne mikrovaskuläre Obstruktion (MVO). Links ist die Infarktgröße (IS) als prozentualer Anteil am linken Ventrikel dargestellt. Die rechte Grafik zeigt die Ausdehnung des initialen Risikobereichs (T2) als prozentualen Anteil am linken Ventrikel.

4.5 Biomarkerbefunde

Alle Spitzenwerte der Biomarker waren positiv mit der CMR-definierten Infarktgröße korreliert ($p < 0.001$). Diese Korrelation war für CK-MB am ausgeprägtesten ($r = 0,420$; $p < 0.001$). Bei allen 51 Patienten ohne Nachweis eines Infarkts bei der CMR-Untersuchung wurden Biomarker oberhalb des Normalwertbereichs der Blutspiegel gemessen:

- Spitzenwert hsTnT: $0,757 \pm 0,518$ ng/ml
- Spitzenwert CK: $464,8 \pm 259,6$ U/l
- Spitzenwert CK-MB: $71,8 \pm 58,0$ U/l

4.6 Multivariable Analyse

Zur Identifikation von MVO-Korrelaten wurde die multiple logistische Regressionsanalyse benutzt. Die im Modell enthaltenen Variablen sind im Abschnitt Methodik beschrieben (siehe Seite 16). Das statistische Analysemodell identifizierte folgende unabhängige Korrelate der mikrovaskulären Obstruktion (MVO):

- Lokalisierung der führenden Läsion im Ramus circumflexus in der linken Koronararterie (adjustierte OR = 13,71; 95 % CI 2,91–64,58; $p < 0.001$)
- Infarktgröße (adjustierte OR = 3,37; 95 % CI 1,8–6,29; $p < 0.001$ pro 5 % Vergrößerung der Infarktgröße des linken Ventrikels)

5 Diskussion

Die vorliegende Studie stellt die bislang größte Serie von Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) vor, die nach früher perkutaner Koronarintervention (PCI) mit kardialer Magnetresonanz-Bildgebung (CMR) in Bezug auf mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) untersucht wurde. Die wichtigsten Befunde können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Bei NSTEMI-Patienten, die mit früher PCI behandelt wurden, war die durch CMR-Bildgebung bestimmte MVO ein relativ häufiger Befund, der in 13,8 % der Fälle vorlag.
2. Die Lokalisation der führenden Läsion im Ramus circumflexus der linken Koronararterie und die größere Infarktgröße sind unabhängig mit dem erhöhten Risiko assoziiert, dass NSTEMI-Patienten nach PCI eine MVO entwickeln.

5.1 MVO-Häufigkeit bei NSTEMI-Patienten

Nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen (20 bis 30 Patienten) haben bislang CMR-Bildgebung dazu benutzt, um MVO bei NSTEMI-Patienten zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zudem widersprüchlich. [22, 46] Die CMR-Bildgebung wurde vor allem dafür eingesetzt, um bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die mit Reperfusion durch primäre PCI oder mit Thrombolyse behandelt wurden, MVO und die Infarktgröße zu bestimmen. In solchen Studien betrug die MVO-Prävalenz variable 30 bis 70 %. [10, 30, 31, 76]

Die in der vorliegenden Studie bei NSTEMI-Patienten beobachtete MVO-Häufigkeit von fast 14 % ist geringer als bei STEMI-Patienten. Eine Studie, in die eine kleine Zahl von NSTEMI-Patienten eingeschlossen war, ermittelte eine MVO-Häufigkeit von 32 %. [46] In einer anderen Studie mit einem inhomogenen Kollektiv von Patienten, die an akutem Koronarsyndrom (ACS) litten, wurde eine MVO-Häufigkeit von 6 % bei NSTEMI-Patienten mitgeteilt. [30] Die Variabilität der MVO-Häufigkeiten könnte primär durch die geringe Anzahl der Patienten in diesen Studien bedingt sein.

5.2 Unklare MVO-Pathogenese

Die der mikrovaskulären Obstruktion zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Im Wesentlichen geht man davon aus, dass Endothelzellen anschwellen und im Verbund mit roten Blutzellen, Blutplättchen sowie extravaskulärer Kompression durch protrudierte Myozyten und Neutrophile, eine Okklusion des Kapillarbettts verursachen. [37] Auch die Reperfusion selbst kann zur mikrovaskulären Obstruktion beitragen. [18, 55]

Tatsächlich gibt es eine Kontroverse über die Beziehung zwischen dem angiographischen Status und der mikrovaskulären Obstruktion (MVO). Die experimentell induzierte MVO wurde zunächst nur nach vorübergehender, aber kompletter Obstruktion (TIMI-Blutfluss Grad 0) der Koronararterie beschrieben. [37] Zahlreiche klinische Studien mit STEMI-Patienten beobachteten eine enge Beziehung zwischen dem Basisstatus der infarktbezogenen Arterie und der mikrovaskulären Obstruktion. [28, 34, 74]

Gegenwärtig ist unklar, ob die Pathogenese der MVO bei STEMI- und NSTEMI-Patienten identisch ist. Nur in einer einzigen Studie, die MVO bei einer homogenen NSTEMI-Patientengruppe untersucht hatte, war keine signifikante Korrelation zwischen der angiographischen Darstellung und MVO zu erkennen. [46] Da die nachweisbar fehlende Gewebereperfusion (Errötungsgrad 0–1) und die fehlende Kollateralzirkulation mit einem erhöhten MVO-Risiko assoziiert waren, deuten die Befunde der vorliegenden Studie darauf hin, dass bei NSTEMI- und STEMI-Patienten nach PCI ähnliche MVO-Mechanismen wirksam sind.

5.3 Variable Bildgebungsbefunde

Übereinstimmend mit anderen Studien zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass der post-PCI TIMI-Blutfluss kein unabhängiges Korrelat der mikrovaskulären Obstruktion (MVO) ist. Tatsächlich haben zahlreiche frühere Studien festgestellt, dass die Wiederherstellung des optimalen epikardialen Blutfluss nicht zwangsläufig zur optimalen Wiederherstellung der Reperfusion im Gewebe führt – hauptsächlich auf Grund mikrovaskulärer Obstruktion. [37, 41, 72]

Es gibt mehrere Methoden, den funktionellen Status von Mikrogefäßen zu unter-

suchen. Dazu zählen der Myokarderrötungsgrad (MBG) [72], die ST-Strecken-Rückbildung [61], die myokardiale Kontrast-Echokardiographie und CMR. [33, 72] In manchen Untersuchungen war zu beobachten, dass der MBG prognostische Informationen liefert, die über die Standardbewertung des TIMI-Blutfluss hinausreichen. [41, 55] In der vorliegenden Studie war der MBG mit einem erhöhten MVO-Risiko assoziiert. Allerdings war diese Assoziation statistisch nicht unabhängig.

Nur wenige Studien haben die Assoziation zwischen angiographischen und CMR-Kriterien in Bezug auf MVO untersucht – mit kontroversen Ergebnissen. [7, 62] In zwei Studien war keine signifikante Korrelation zwischen dem angiographischen MBG und einer mit CMR identifizierten MVO erkennbar. [31, 54] In einer anderen Studie war MBG hingegen der einzige unabhängige MVO-Prädiktor. [57] Die Diskrepanz der Ergebnisse dieser Studien lassen sich durch die Instabilität der Akutphase, ein dynamischeres Verhalten des mikrozirkulatorischen Gefäßsystems während der ersten Woche bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und der Zeitlücke zwischen früh gewonnenen angiographischen und im Mittel eine Woche später gewonnenen CMR-Parametern erklären. [8] Hinzu kommt, dass die angiographischen Parameter nicht immer von einem Zentrallabor bestimmt wurden.

5.4 MVO-Risikoindikatoren

In der vorliegenden Studie wurde bei NSTEMI-Patienten mit MVO festgestellt, dass der Ramus circumflexus in der linken Koronararterie (LCX) als führendes Gefäß häufiger von einer Läsion betroffen ist. Es ist bemerkenswert, dass diese Lokalisation ein unabhängiger MVO-Prädiktor war. Da MVO als Hinweis auf die Transmuralität der Myokardnekrose zu betrachten ist, könnte dieser Befund als weiterer Beleg für die transmurale Myokardnekrose bei Patienten mit LCX-Beteiligung dienen – trotz fehlender elektrokardiographischer Kriterien (z.B. ST-Strecken-Hebung). Abgesehen von der Möglichkeit, mit MRT-Bildgebung den Grad ischämischer Myokardschäden zu bestimmen, liefern die Befunde der vorliegenden Studie Informationen, die die Unterschiede zwischen NSTEMI und STEMI verdeutlichen – insbesondere in Bezug auf die möglichst rasche Einleitung der Reperfusionstherapie bei NSTEMI-Patienten.

Die in der Studie beobachtete Infarktgröße war signifikant kleiner als die Infarktgröße bei STEMI-Patienten. [10] Dennoch stimmt der Befund mit Studienergebnissen bei NSTEMI-Patienten überein. [46] Eine tierexperimentelle Studie und Studien [3], an denen STEMI-Patienten beteiligt waren, haben eine starke Assoziation von Infarktgröße und MVO beschrieben. [31, 43, 54, 71] Die vorliegende Studie bestätigt diesen Befund bei Patienten mit NSTEMI und zeigt, dass sogar eine kleine Infarktgröße unabhängig mit einem erhöhten MVO-Risiko assoziiert ist.

Klinische und experimentelle Studien berichteten bereits über eine tatsächliche Beziehung zwischen der CMR-definierten Infarktgröße und den Serumspitzenwerten myokardialer Nekrosemarker, beispielsweise kardiales Troponin oder CK-MB. [13, 25] Allerdings scheint diese Beziehung bei NSTEMI-Patienten mit kleinerer Infarktgröße und niedrigeren Serumspiegeln der Biomarker nicht so belastbar zu sein. [22]

In der vorliegenden Studie war eine lineare Korrelation zwischen den Spitzenwerten der myokardialen Nekrosemarker und der CMR-definierten Infarktgröße zu sehen, obwohl alle 51 Patienten dieser Studie, bei denen mit CMR kein Herzinfarkt nachweisbar war, erhöhte Serumspiegel der myokardialen Nekrosemarker aufwiesen. Nach dem Abgleich mit der multivariablen Analyse war dennoch die CMR-definierte Infarktgröße ein unabhängiger Risikoindikator für MVO. Dies galt nicht für die Spitzenwerte von hsTnT oder CK-MB.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) bei frühzeitig mit PCI behandelten NSTEMI-Patienten ein häufiger Befund ist, der auf 13,8 % der Fälle zutraf. Die Lokalisation der führenden Läsion im Ramus circumflexus in der linken Koronararterie und die größere Infarktgröße waren unabhängig mit dem erhöhten Risiko verbunden, dass diese Patienten eine MVO entwickeln.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Häufigkeit und prädisponierende Faktoren der mikrovaskulären Obstruktion bei NSTEMI-Patienten sind bislang nur unzureichend untersucht worden.

Zielsetzung: Eine mögliche mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) soll bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), die sich einer frühen Revaskularisierung mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) unterziehen, erfasst werden. Darüber hinaus sollen mögliche MVO-Prädiktoren bei NSTEMI-Patienten identifiziert werden.

Methoden: An der Studie nahmen 190 NSTEMI-Patienten teil. Sie unterzogen sich einer Koronarangiographie und wurden innerhalb von 24 Stunden nach Klinikaufnahme mit einer perkutanen Koronarintervention behandelt (PCI). Die Bildgebung mit kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) erfolgte im Mittel 4,1 Tage nach der Angiographie. Mikrovaskuläre Obstruktion wurde auf der Grundlage von CMR-Kriterien bestimmt.

Ergebnisse: Eine MVO war bei 26 von 190 (13,8 %) Patienten in CMR-Darstellungen mit später Gadolinium-Bildkontrastverstärkung zu beobachten. MVO-Patienten waren häufiger männlich (88 % vs. 70 %; $p=0.028$) und hatten höhere Spitzenwerte von hochsensitivem Troponin T (hsTn) sowie der Creatinkinase (CK)- und CK *myocardial band* (CK-MB)-Blutspiegel. Darüber hinaus lagen Grad 0–1 als Basiswerte für den TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)-Blutfluss vor. Kollateralzirkulation fehlte. Nach PCI wurden TIMI-Blutfluss-Grade <3 sowie Myokarderrötungsgrade (MBG) <3 beobachtet. Im Vergleich zu Patienten ohne MVO war bei 58,3 % vs. 18,7 % der Patienten ein angiographisches *no-reflow*-Phänomen zu beobachten. Bei MVO-Patienten war die myokardiale Ödembildung signifikant stärker ausgeprägt und korrespondierte sowohl mit der Risikoregion (*area at risk*; $16,4\% \pm 16,0\%$ vs. $10,7\% \pm 13,7\%$ des linken Ventrikels, $p=0.016$) als auch mit einer größeren Infarktgröße ($13,6\% \pm 8,8\%$ vs. $3,5\% \pm 5,6\%$ des linken Ventrikels, $p<0.001$). Die multivariable Analyse ergab, dass die Lokalisation der führenden Läsion (*culprit lesion*) in der linken Koronararterie (LCA) Ramus circumflexus (RCX) (Odds Ratio [OR] = 13,71, 95% Konfidenzintervall [CI] 2,91–64,58, $p<0.001$) und

die Infarktgröße (Odds Ratio [OR] = 3,37, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,80–6,29, $p < 0.001$ pro 5% des linken Ventrikels) unabhängig mit einem erhöhten MVO-Risiko assoziiert waren.

Schlussfolgerung: Bei NSTEMI-Patienten mit frühzeitiger PCI war eine nach CMR-Bildgebung definierte MVO bei 13,8% der Patienten nachweisbar. Die Lokalisation der führenden Läsion in der linken Koronararterie (LCA) Ramus circumflexus (RCX) und größere Infarktgröße waren unabhängige Risikofaktoren für MVO bei NSTEMI-Patienten.

7 Summary

Background: The frequency and predisposing factors of MVO in patients with NSTEMI is poorly investigated.

Objectives: This study aimed at the assessment of the frequency and predictive factors of microvascular obstruction (MVO) in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods: 190 consecutive patients with NSTEMI were included. The patients underwent coronary angiography, percutaneous coronary intervention (PCI) within 24 hours after admission, and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging after a median of 4.1 days after angiography. MVO was defined using the CMR criteria.

Results: MVO was detected in 26 of 190 (13.8%) patients with CMR late gadolinium enhancement images. Patients with MVO were more likely to be men (88% vs 70%; $P=0.028$), to have higher peak high-sensitivity troponin T, creatine kinase, and creatine kinase-myocardial band levels. Baseline Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 0–1, absence of collateral circulation, post-PCI TIMI flow grade <3 , myocardial blush grade <3 , and angiographic no-reflow (58.3% vs 18.7%) were observed in these patients as compared to patients without MVO. Patients with MVO showed a significantly larger myocardial edema extension which corresponds to the area at risk ($16.4\% \pm 16.0\%$ vs. $10.7\% \pm 13.7\%$ of the left ventricle, $P=0.016$), and larger infarct size ($13.6\% \pm 8.8\%$ vs $3.5\% \pm 5.6\%$ of the left ventricle, $P<0.001$). In multivariable analysis, the culprit lesion localization in the circumflex coronary artery (adjusted odds ratio [OR]=13.71, 95% confidence interval [CI] 2.91-64.58, $P<0.001$), and the infarct size (adjusted OR=3.37, 95% confidence interval [CI] 1.80-6.29, $P<0.001$ for each 5% of the left ventricle) were independently associated with an increased risk for MVO.

Conclusion: In patients with NSTEMI undergoing early PCI, the MVO defined by CMR imaging was present in 13.8% of the patients. The localization of culprit lesion in the circumflex coronary artery, and larger infarct size were independently associated with the increased risk for MVO in patients with NSTEMI.

8 Literatur

- [1] Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM: Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 151 (2006) 1065–1071
- [2] Alpert JS, Jaffe AS, Thygesen K, White HD: Biomarkers in acute ischemic heart disease, in: Thérroux P (ed.): *Acute coronary Syndromes. A comparison to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia 2011, p. 113–128
- [3] Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC: Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 80 (1989) 1846–1861
- [4] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335(1996) 1342–1349
- [5] Armstrong PW, Fu Y, Chang W-C, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM: Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 98 (1998) 1860–1868
- [6] Avezum, A MD, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet J-P: Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 149 (2005) 67–73
- [7] Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, Wielopolski P, Mollet NR, Cademartiri F, Boersma E, van der Giessen WJ, Krestin GP, Duncker DJ, Serruys PW, de Feyter PJ: Recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 26 (2005) 1070–1077
- [8] Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Núñez J, Sanz R, Palau P, Gómez C, D Moratal D, Chorro FJ, Llacer A: Microvascular perfusion 1 week and 6 months after myocardial infarction by first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 92 (2006) 1801–1807

- [9] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 101 (2000) 2557–2567
- [10] Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S: Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17 (2007) 2572–2580
- [11] Bolognese L, Nazario N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D: Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 109 (2004) 1121–1126
- [12] Bondarenko O, Beek AM, Hofman MBM, Kühl HP, Twisk JWR, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC: Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 7 (2005) 481–485
- [13] Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJT, Jang I-K: Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol: Cardiovasc Interventions* 1 (2008) 415–423
- [14] Chaitman BR, Lash J: Prognostic risk stratification after acute coronary syndromes: the role of noninvasive testing, in: Thérooux P (ed.): *Acute coronary Syndromes. A comparison to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia 2011, p. 113–128
- [15] Deutsche Herzstiftung e. V. (Hrsg.): *Deutscher Herzbericht 2013*. Frankfurt/Main 2013

- [16] de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Lurz P, Leuschner A, Grothoff M, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H: Relationship and prognostic value of microvascular obstruction and infarct size in ST-elevation myocardial infarction as visualized by magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol* 101 (2012) 487–495
- [17] Diaz A, Ducharme A, Tardif J-C: Echocardiography in acute coronary syndromes, in: Théroux P (ed.): *Acute coronary Syndromes. A comparison to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia 2011, p. 129–147
- [18] Erbel R, Heusch G: Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 22–24
- [19] Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, Reinecke H: German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J* 35 (2014) 979–988
- [20] Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R: The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 51 (2008) 1581–1587
- [21] Galasso G, Schiekofer S, D'Anna C, Gioia GD, Piccolo R, Niglio T, Rosa RD, Strisciuglio T, Cirillo P, Piscione F, Trimarco B: No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives. *Angiology* 65 (2014) 180–189
- [22] Giannitsis E, Stehen H, Kurz K, Ivandic B, Simon AC, Futterer S, Schild C, Isfort P, Jaffe AS, Katus HA: Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 51 (2008) 307–314
- [23] Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS: The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 44 (2004) 1533–1542
- [24] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge Jr JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WP, Braunwald E: TIMI frame count. *Circulation* 93 (1996) 879–888

- [25] Hallén J, Buser P, Schwitter J, Petzelbauer P, Geudelin B, Fagerland MW, Jaffe AS, Atar D: Relation of cardiac troponin I measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance–determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 104 (2009) 1472–1477
- [26] Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y, Iwasaka T: TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38 (2001) 666–671
- [27] Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersam E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Sousa Uva M, Storey RF, Wijns W, Zahger D: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32 (2011) 2999–3054
- [28] Henriques JPS, Zijlstra F, van't Hof AWJ, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Gosselink M, Hoorntje JCA, Suryapranata H: Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 107 (2003) 2115–2119
- [29] Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, Jochen Wöhrle J, Kestler HA: Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 26 (2005) 549–557
- [30] Hombach V, Merkle N, Kestler HA, Torzewski J, Kochs M, Marx N, Nusser T, Burgstahler C, Rasche V, Bernhardt P, Kunze M, Wöhrle J: Characterization of patients with acute chest pain using cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol* 97 (2008) 760–767
- [31] Husser O, Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Gomez C, Rumiz E, Merlos P, Bonanad C, Minana G, Valero E, Chaustre F, Forteza MJ, Riegger GAJ, Chorro FJ, Llacer A: Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *International J Cardiol* 166 (2013) 77–84
- [32] Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P: Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 17 (1996) 344–353

- [33] Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 85 (1992) 1699–1705
- [34] Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, Ikushima M, Tanaka K, Kitakaze M, Hori M, Higashino Y, Fujii K: Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38 (2001) 472–477
- [35] 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 (1995) 1902–1910
- [36] Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ: Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction: results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 39 (2002) 1456–1463
- [37] Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB: The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 54 (1974) 1496–1508
- [38] Klug G, Mayr A, Schenk S, Esterhammer R, Schocke M, Nocker M, Jaschke W, Pachinger O, Metzler B: Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 14 (2012) 46
- [39] Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE: Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 107 (2003) 531–537
- [40] Lansky AJ, Ng VG: Redefining the success of mechanical reperfusion: TIMI flow and myocardial blush. In: „Mechanical Reperfusion for STEMI. From randomized trials to clinical practice“, De Luca G, Lansky AJ (Ed.), Informa Healthcare, New York, 2010, 203–214
- [41] Lepper W, Rainer R, Kamp O, Franke A, de Cock CC, Köhl HP, Sieswerda GT, vom Dahl J, Janssens U, Voci P, Visser CA, Hanrath P: Assessment of

- myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000) 2368–2347
- [42] Limalanathan S, Eritsland J, Andersen GØ, Kløw NE, Abdelnoor M, Hoffmann P: Myocardial salvage is reduced in primary PCI-treated STEMI patients with microvascular obstruction, demonstrated by early and late CMR. *PLoS One* 8 (2013) e71780
- [43] Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Müller V, Mester J, Higgins CB, Adam G, Meinertz T: Acute Myocardial Infarction: Evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology* 232 (2004) 49–57
- [44] Marcus AJ: Thrombosis and inflammation as multicellular processes: significance of cell-cell interactions. *Sem Hematol* 31 (1994) 261–269
- [45] Mega JL, Antman EM, Sabatine MS: Risk stratification in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction, in: Thérroux P (ed.): *Acute coronary Syndromes. A comparison to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia 2011, p. 181–193
- [46] Mewton N, Bonnefoy E, Revel D, Ovize M, Kirkorian G, Croisille P: Presence and extent of cardiac magnetic resonance microvascular obstruction in reperfused non-ST-elevated myocardial infarction and correlation with infarct size and myocardial enzyme release. *Cardiology* 113 (2009) 50–58
- [47] Morishima I, MD, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H, Sassa H: Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 130 (1995) 239–243

- [48] Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T: Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 1202–1209
- [49] Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinitions of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21 (2000) 1502–1513
- [50] Ndrepepa G, Alger P, Fusaro M, Kufner S, Seyfarth M, Keta D, Mehili J, Schömig A, Kastrati A: Impact of perfusion restoration at epicardial and tissue levels on markers of myocardial necrosis and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention* 6 (2011) 128-135
- [51] Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A: Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 113 (2009) 198–206
- [52] Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, Pache J, Alger P, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A: 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55 (2010) 2383–2389
- [53] Niccoli G, Cosentino N, Minelli S, Cataneo L, Crea F: Microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention: pathogenesis, diagnosis and prognostic significance. *Curr Vasc Pharmacol* Mar 11 (2013) 245–262
- [54] Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans VAWM, Algra PR, Twisk JWR, van Rossum AC: Functional recovery after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 52 (2008) 181–189
- [55] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmas AD, Carrozza Jr JP, Kuntz RE, Baim DS: Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 89 (1994) 2514–2518
- [56] Plein S, Greenwood JP, Ridgway JP, Cranny G, Ball SG, Sivanathan MU: Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 44 (2004) 2173–2181

- [57] Porto I, Burzotta F, Brancati M, Trani C, Lombardo A, Romagnoli E, Niccoli G, Natale L, Bonomo L, Crea F: Relation of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 99 (2007) 1671–1673
- [58] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 5 (1985) 587–592
- [59] Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ: Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 103 (2001) 2780–2783
- [60] Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriqi A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281 (1999) 707–713
- [61] Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus K-L: Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 24 (1994) 384–391
- [62] Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW: Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Europ Heart J* 26 (2005) 667–674
- [63] Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Gesundheit 2011. Todesursachen in Deutschland 2011. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden 2011
- [64] Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Todesursachenstatistik. Todesursachen in Deutschland 2011, Qualitätsbericht. Wiesbaden 2012
- [65] The GRACE Investigators: Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 141 (2001) 190–199

- [66] The GUSTO Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329 (1993) 1615–1622
- [67] The TIMI Study Group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *New Engl J Med* 312 (1985) 932–936
- [68] Théroux P (ed.): *Acute coronary Syndromes. A comparison to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia 2011
- [69] Thiele H, Kappl MJE, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G: Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 1641–1645
- [70] Thygesen K1, Alpert JS, White HD: Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28 (2007) 2525–2538
- [71] Tzivoni D, Koukoui D, Guetta V, Novack L, Cowing G: Comparison of troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 101 (2008) 753–757
- [72] van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Zijlstra F: Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 97 (1998) 2302–2306
- [73] Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM: Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 361 (2003) 374–379
- [74] 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 (1998) 765–772

- [75] Yan AT, Gibson M, Larose E, Anavekar NS, Tsang S, Solomon SD, Reynolds G, Kwong RY: Characterization of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance first-pass perfusion and late gadolinium enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reso* 8 (2006) 831–837
- [76] Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP: Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart* 93 (2007) 1547–1551

Teile der Arbeit wurden bereits vorveröffentlicht.

9 Bildnachweis

[B1] University of Virginia: Cardiac MRI: The basics.

<https://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/cardiacmr/index.html>

[B2] Bremser RC: CMR Site Accreditation Process. MAGNETOM Flash (2007) (2)

104, www.siemens.com/magnetom-world

[B3] Real-time_MRI-of_a_human_heart_(2-chamber_view).ogv;

<http://en.wikipedia.org>

[B4] http://en.wikipedia.org/wiki/File:CMR_infarct.gif

Für die Nutzung der Abbildungen B1 – B4 in dieser Arbeit wurde eine Abdruckerlaubnis eingeholt.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name Corinna Anna Nicoletta Bauer
Geburtsdatum 14.01.1984
Familienstand ledig

Ausbildung

1990 – 1994 Grundschule Angerkloster, München
1994 – 1998 Wittelsbacher Gymnasium, München
1998 – 2002 Mössinger Gymnasium, Klagenfurt

2002 – 2003 Ausbildung zur international anerkannten
Visagistin/Make-up-Artist an der Norkauer
Kosmetikschule, München

Studium

2003 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität
München Studienfach Humanmedizin

2004-2008 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München und der
Technischen Universität München

04/2008 Erster Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
ab 2008 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

12/2011- 03/2012 Hospitation Medizinische Klinik Zuger Kantonsspital
05/2012- 07/2012 Hospitation Chirurgische Klinik Zuger Kantonsspital
08/2012- 12/2012 PJ-Tertial: Chirurgische Klinik Kantonsspital Aarau
12/2012- 04/2013 PJ-Tertial: Medizinische Klinik Innenstadt München
04/2013- 07/2013 PJ-Tertial: Urologische Klinik München Grosshadern
10/2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit 01/2014 Beginn der Ausbildung zur Fachärztin für Handchirurgie
als Assistenzärztin für Chirurgie (common trunk)
am Zuger Kantonsspital

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München meinen besonderen Dank ausdrücken für die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Institut und mit seiner Unterstützung durchzuführen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Adnan Kastrati, für die freundliche Überlassung des Themas. Vor allem möchte ich mich für das große Engagement, die unermüdliche Geduld, und die wertvolle fachliche Unterstützung bedanken, mit der mich Herr Professor Dr. Kastrati bei dieser Arbeit begleitet hat.

Ebenso danke ich Frau PD. Dr. Stefanie Schulz für die Betreuung und ihre Hilfe bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Promotionsarbeit.

Ebenfalls möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams danken, welche mich mit großem Einsatz in logistischen und organisatorischen Belangen unterstützt haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir nicht nur mein Studium und diese Arbeit ermöglichten, sondern mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützten.