

**Effekt der prähospitalen
Tirofiban-Applikation
bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt
auf Infarktgröße und Ventrikelfunktion –
magnetresonanztomographische Substudie
der OnTIME-Studie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Friederike Schröder, geb. Salz
aus
Bielefeld

Gießen 2014

Aus der Abteilung Kardiologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Funktionsabteilung für diagnostische Radiologie

Gutachter: Prof. Dr. Dill

Gutachter: Frau Prof. Dr. Krombach

Tag der Disputation: 16.11.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und historischer Überblick	1
1.2 Pathophysiologischer Hintergrund	2
1.2.1 Definition des Akuten Myokardinfarktes	2
1.2.2 Pathologie des Akuten Myokardinfarktes	3
1.2.3 Diagnose des ST-Hebungsinfarktes (STEMI)	6
1.2.4 Therapie des STEMI	6
1.3 Studienmedikament	8
1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) des Akuten Myokardinfarktes	9
1.4.1 Funktionsanalyse	9
1.4.2 Ödemdarstellung	10
1.4.3 Infarktdarstellung	10
1.4.4 Salvaged Myocardium	11
1.4.5 Kontrastmittel	11
2. Hypothese	13
3. Methodik	14
3.1 Patientenkollektiv	14
3.1.1 Einschlusskriterien	14
3.1.2 Ausschlusskriterien	14
3.2 Ethikvotum und Einverständniserklärung	15
3.3 Studienablauf	16
3.3.1 Allgemein	16
3.3.2 Auswahl, Randomisierung, und Medikamentenapplikation	17
3.3.3 Prozedur im Katheterlabor	17
3.3.4 Endpunkte der CMR-Substudie	17
3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung	17
3.4.1 Durchführung der Untersuchung	18
3.4.2 Bildplanung	18
3.4.3 SSFP (Steady-state free precession) Cine Sequenzen	20
3.4.4 T2w Ödem Imaging	24

3.4.5	Late Gadolinium Enhancement (LGE)	25
3.5	Auswertung	25
3.5.1	Volumetrie	25
3.5.2	Ödemquantifizierung	28
3.5.3	Infarktdarstellung	29
3.6	Statistik	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Patientencharakteristika	31
4.2	Primäre Endpunkte	35
5.	Diskussion	40
5.1	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	40
5.1.1	Diskussion der Methode	40
5.1.2	Diskussion der Studienlage	41
5.2	Eigene Ergebnisse im Kontext der Literatur	43
5.2.1	Ejektionsfraktion	43
5.2.2	Linksventrikuläre Volumina	44
5.2.3	Infarktgröße	45
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	49
6.	Zusammenfassung	50
7.	Abkürzungsverzeichnis	53
8.	Abbildungs-, Formel- und Tabellenverzeichnis	56
9.	Literaturverzeichnis	58
10.	Anhang	69
10.1	Ehrenwörtliche Erklärung	69
10.2	Danksagung	70

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und historischer Überblick

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit für 30% aller Todesfälle verantwortlich. Jährlich sterben 7,3 Millionen Menschen an einer Koronaren Herzkrankheit (KHK).(1)

Diese Fakten verdeutlichen das Ausmaß der klinischen Relevanz und unterstreichen die Dringlichkeit für die Etablierung neuer Präventions- und Behandlungsstrategien.

Bei einem Akuten Myokardinfarkt muss ein thrombotisch verschlossenes Koronargefäß so zeitnah wie möglich rekanalisiert werden um das nachfolgende Myokardgewebe mit Sauerstoff zu versorgen. Nur so kann das Infarktgebiet und somit der myokardiale Zelltod so begrenzt wie möglich gehalten werden.

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte konnten bereits wesentliche Erfolge erzielt werden. Die Perkutane Koronarintervention (PCI) hat die Mortalität in einem bisher nicht erreichten Maß reduziert.(37) Die thrombolytische Therapie ist eine weitere Möglichkeit die Mortalität zu reduzieren. Frühe Erkenntnisse waren die Definition und konsequente Behandlung von Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie,(42) Hypercholesterinämie,(74) ungesunde Ernährung(77) und Nikotinabusus.(82)

Der präklinische und klinische Ablauf wurde neu organisiert und standardisiert. Die Diagnosestellung beginnt bereits mit dem ersten medizinischen Kontakt durch ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) und laborchemisch durch die Bestimmung der spezifischen Biomarker.

Die weitere nichtinvasive Diagnostik umfasst die Echokardiographie und die Kardiale Magnetresonanztomographie.

Die medikamentöse Behandlung ist eine Kombination aus antiaggregatorischer und antikoagulatorischer Therapie.(77) Empfohlen wird die Gabe von Aspirin, einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorblocker und einem Niedermolekularen Heparin (NMH). Bereits seit Jahren in Studien untersucht sind Glycoprotein (GP)IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Mittlerweile sind sie ein wesentlicher Bestandteil der medikamentösen Therapie.(77)

Die PCI durchgeführt durch ein erfahrenes Team wird in den European Society of Cardiology (ESC)-Guidelines mit einer IA Empfehlung der Fibrinolyse vorgezogen.(77) In

vergleichenden Studien wurde gezeigt, dass die frühe und späte Mortalität sowie die Reinfarkt-Rate durch die PCI in einem höheren Maße gesenkt werden kann, als durch eine Fibrinolyse.(95) Somit ist die zeitnahe PCI der Fibrinolyse auch in Bezug auf das klinische Outcome überlegen.(25, 37)

Die Wirksamkeit von GPIIb/IIIa-Antagonisten ist hinreichend belegt.(52, 86) Tirofiban verhindert die Aggregation von Thrombozyten und somit das Fortschreiten einer Thrombusbildung. Demnach kann die besonders frühe Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten das Fortschreiten der Infarzierung begrenzen. Die prähospitalen Gabe von Tirofiban könnte somit eine vielversprechende Behandlungsergänzung sein und zur Verbesserung der Behandlung und Rettung der Myokardinfarktpatienten beitragen.

Die vorliegende Arbeit wurde als Substudie der OnTIME (Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation)-Studie durchgeführt.(89) Die OnTIME-Studie untersuchte die Wirksamkeit der prähospitalen Tirofiban-Applikation bei Patienten die einen ST-Hebungsinfarkt erlitten und eine primäre PCI erhielten. In dieser Substudie wurde mit Hilfe der CMR die Wirksamkeit der prähospitalen Tirofiban-Applikation auf ventrikuläre Volumina und das myokardiale Gewebe in Hinblick auf die die Infarktgröße exakt untersucht.

1.2 Pathophysiologischer Hintergrund

1.2.1 Definition des Akuten Myokardinfarktes

Der Akute Myokardinfarkt ist definiert als myokardialer Zelltod hervorgerufen durch eine prolongierte Ischämie.(83)

In der universellen Definition des Akuten Myokardinfarktes der World Health Organization (WHO) wird ein Anstieg oder Abfall der kardialen Biomarker, in erster Linie des Troponins, gefordert.

Die Diagnose wird gestellt bei positivem Biomarkernachweis in Kombination mit folgenden klinischen Symptomen und Befunden:

- ischämische Symptome, wie ein vernichtender lageunabhängiger Thoraxschmerz, der über 20 Minuten anhält und nicht auf Nitroglycerin anspricht.

- ST-Strecken Veränderungen im EKG oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock. Liegt eine ST-Streckenhebung vor, so ist dies laut Definition ein STEMI. Hierbei findet sich häufig ein Thrombus der ein Koronargefäß komplett verschließt. Bei einem subtotalen Verschluss entwickelt sich überwiegend keine ST-Hebung. Diese Variante wird als Nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bezeichnet.
- die Entwicklung von pathologischen Q-Wellen im EKG.
- ein bildmorphologisch nachgewiesener Verlust von vitalem Myokardgewebe oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen.
- ein angiographisch oder durch eine Autopsie nachgewiesener intrakoronarer Thrombus.(77, 83)

1.2.2 Pathologie des Akuten Myokardinfarktes

Der Akute Myokardinfarkt ist Folge eines plötzlich einsetzenden thrombotischen Verschlusses einer Koronararterie und der daraus resultierenden Minderversorgung des abhängigen Gewebes. Arrhythmien und mechanische Funktionsausfälle, wie ein Pumpversagen, sind die akuten lebensbedrohlichen Komplikationen, die resultieren können. In den meisten Fällen ist das Gefäß bereits atherosklerotisch verengt.(55)

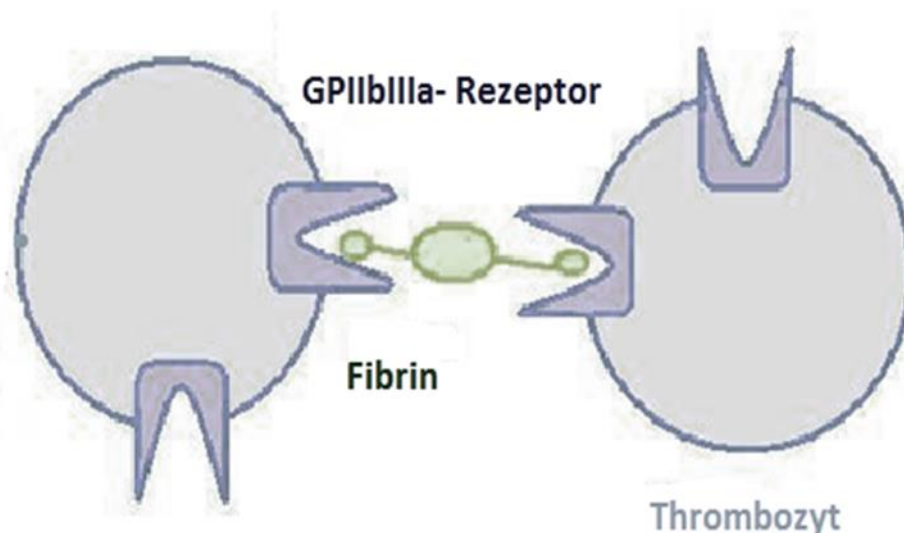
Die Entstehung der Atherosklerose beginnt mit der Bildung von Fettstreifen in der Intima der Gefäße. Dies geschieht, sobald es zur Akkumulation von Low Density Lipoprotein (LDL)-Partikeln kommt. Diese chemische Veränderungen induzieren eine Inflammationsreaktion.(67) Leukozyten wandern ein, nehmen Fettpartikel auf und werden zu Schaumzellen.(29) Aus der tiefer liegenden Media kommt es zur Invasion glatter Muskelzellen, die in der Läsion eine extrazelluläre Matrix bilden. Ein lipidreiches, nekrotisches Zentrum entsteht durch apoptotischen Zelluntergang der Schaumzellen. Zunächst wächst der Plaque nach außen, erst in späteren Stadien kommt es zur Lumeneinengung. Zu einer Ruptur des Plaques kommt es vornehmlich, wenn ein großer lipidreicher Kern und nur eine dünne bindegewebige Kapsel vorliegen.(44) Durch die Ruptur kommen Bestandteile des Blutes mit dem Subendothel und dem atheromatösen Material des rupturierten Plaques in Kontakt und die Blutgerinnung beginnt mit der primären Hämostase.(23, 26)

Spezielle Kollagenrezeptoren der Thrombozyten interagieren mit dem Kollagen der verletzten Gefäßwand. Der von-Willebrand-Faktor (vWF) stabilisiert die Adhäsion zusammen mit Fibronektin und Laminin indem es eine Brücke zwischen Kollagenfasern und dem GPIIb/IX-Rezeptor der Thrombozyten bildet.(11) Durch Stimulierung eines weiteren Rezeptors kommt es zur Thrombozytenaktivierung. Sie sekretieren unter anderem ADP, den Platelet-derived-growth-factor (PDGF), den vWF, Fibronektin, Fibrinogen und Thromboxan.(58)

Dieser als Chemotaxis bezeichnete Vorgang führt zu einer Rekrutierung weiterer Thrombozyten. Um die Thrombozyten untereinander zu vernetzen, ist Fibrinogen notwendig.(13) Fibrinogen bindet an einen GPIIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. Der GPIIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozytenmembran ist ein calciumabhängiger Heterodimer-Komplex, der als gemeinsame Endstrecke aller Agonisten der Thrombozytenaggregation gilt.(35, 60)

Der GPIIb/IIIa-Rezeptor kann vier lösliche Adhäsionsproteine binden. Neben Fibrinogen auch den vWF, Fibronektin und Vitronektin.(60, 62)

Durch diese Quervernetzung kommt es zu einer primären Thrombozytenaggregation. Zur weiteren Stabilisierung setzt die sekundäre Gerinnung, das plasmatische System ein. Am Ende dieses Systems steht die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrinmonomeren durch Thrombin.(29, 68)



Grafik 1: Interaktion zwischen GPIIb/IIIa-Rezeptoren und Fibrin

Der eigentliche Gefäßverschluss entsteht somit nicht aus der Plaqueruptur, sondern aus der daraus resultierenden Thrombusbildung und Gerinnung.

Diese physiologischen Zusammenhänge verdeutlichen, welche Bedeutung der frühen Thrombozytenaggregationshemmung in der Evolution des Infarktes zukommt.

Die Folge eines verschlossenen Koronargefäßes ist eine fehlende Versorgung des nachfolgenden Gewebes mit Sauerstoff und somit die Nekrose. Nicht alle Zellen in dem ischämischen Myokard sterben gleichzeitig. Eine sogenannte „Welle des Zelltods“ beginnt im subendokardialen Bereich und breitet sich bis in den subepikardialen Bereich aus. Reimer et al. fanden in den 1970er Jahren in Versuchen an Hunden heraus, dass die subendokardialen Zellen sehr früh nach einem Gefäßverschluss irreversibel geschädigt sind, die subepikardialen jedoch erst nach bis zu sechs Stunden.⁽⁶⁶⁾ Anhand histologischer Untersuchungen teilten sie die Veränderungen des Myokards in drei verschiedene Zonen auf. Die zentrale, mittlere und periphere Zone. Zentral zeigte sich weder eine Entzündungsreaktion noch eine Hämorrhagie. Die Mittelzone war deutlich hämorrhagisch, während peripher bereits die Infarktreaktur, Phagozyten und eine Inflammationsreaktion nachgewiesen wurden. Neben dem irreversibel geschädigten Myokard gibt es potentiell lebensfähigen Zellen, die durch eine Reperfusion wieder ihre normale Funktion aufnehmen können. Dieser Bereich des sogenannten „Wellenfrontphänomens der Infarktausbreitung“ wird nun mehr als „area at risk“ bezeichnet. Bereits nach 40 Minuten Verschluss eines Koronargefäßes sind knapp 40% des Myokards irreversibel geschädigt. Nach drei Stunden ca. 60%. Und nach 24 Stunden mehr als 80%. Von der „area at risk“ kann nach 40 Minuten noch 55% gerettet werden, jedoch nach sechs Stunden nur noch 16%. Je länger ein Verschluss andauert, desto größer ist der unwiederbringlich geschädigte Myokardverlust, nach 24 Stunden ist er fast komplett transmural.

Die Folgen einer Myokardischämie sind ein Verlust der regionalen Kontraktilität, eine Abnahme der systolischen Pumpfunktion und eine Zunahme des Enddiastolischen Volumen (EDV). Das dysfunktionelle Myokard kann bei einer zeitlich begrenzten Ischämiedauer ihre normale Funktion wieder aufnehmen. Dies belegten Hyndrickx et al. 1975 ebenfalls in Versuchen mit Hunden.⁽³³⁾ Demnach muss eine kurze Ischämiedauer nicht zu einer bleibenden Dysfunktion führen. Dieser Bereich wird als „Stunned Myocardium“ bezeichnet, also eine vorübergehende myokardiale Dysfunktion mit der möglichen Rückkehr zur normalen Kontraktilität. Davon abzugrenzen ist das „Hibernating

Myocardium“ welches bei chronischer Unterversorgung, z.B. durch eine höhergradige Stenose, auftritt. Es ist zwar ohne strukturellen Schaden, aber durch die lange Hypoxie funktionell dem gesunden Myokard nicht äquivalent. Dies ist klinisch auszumachen in einer myokardiale Dysfunktion.(63)

1.2.3 Diagnose des STEMI

In der Praxis muss zunächst eine Arbeitsdiagnose gestellt werden. Die typischen Symptome eines Myokardinfarktes bestehen über 20 Minuten und sind nicht reversibel nach Nitroglycerin Gabe. Anamnestisch ist oft eine KHK zu eruieren. Der Schmerz kann in den Nacken, den Kiefer oder in den linken Arm ausstrahlen. Im Folgenden ist die Erläuterung der leitliniengerechten Behandlung des STEMI aufgeführt. Atypische schmerzarme Verläufe bei Frauen und Diabetikern sind zu berücksichtigen. Häufig wird auch von Kurzatmigkeit, Kaltschweißigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit oder Ohnmacht berichtet. Wesentlich für eine erfolgreiche Behandlung ist die frühe Diagnose des STEMI. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) für „Chest Pain Units“ ist daher vorgeschrieben, dass innerhalb von zehn Minuten nach Erstkontakt des Patienten ein 12-Kanal EKG zu schreiben ist. Die Diagnostik der Laborparameter sollte die definitive Therapie nicht verzögern.(77)

1.2.4 Therapie des STEMI

Prähospitalphase

Nach Einsetzen der oben beschriebenen Symptomatik sollte der Patient umgehend die Notrufnummer betätigen. Ein Umweg über die hausärztliche Versorgung ist zu vermeiden. Die Diagnose des STEMI ist spätestens zehn Minuten nach dem ersten medizinischen Kontakt zu stellen. Das Ziel ist die sofortige Einweisung in ein PCI-Zentrum.

Angst und Schmerz führen zu einer Vasokonstriktion und zusätzlichen Arbeitsbelastung des Herzens. Opioide können hier hilfreich sein. Auch die nasale Sauerstoffgabe ist bei Patienten mit Dyspnoe, Hypoxämie und bei Herzfehlern indiziert.(77)

Hospitalphase

Der Beginn der PCI wird spätestens 90 Minuten nach dem ersten medizinischen Kontakt empfohlen. Bei Hoch-Risiko Patienten mit einem großen anterioren Infarkt ist diese Zeit auf 60 Minuten zu verkürzen. Wie bereits zu Anfang belegt, zeigen Studien, dass die Primäre PCI der Fibrinolyse und der Thrombolyse vor einer PCI überlegen ist.(38, 78, 95)

Ist es nicht möglich eine PCI innerhalb von 120 Minuten durchzuführen muss innerhalb von 30 Minuten eine Fibrinolyse begonnen werden. Eine anschließende unverzügliche Verlegung in ein PCI-Zentrum mit Eruiierung des Erfolges der Fibrinolyse ist anzustreben.(77)

Die Durchführbarkeit einer PCI muss an jedem Tag der Woche und zu jedem Zeitpunkt gewährleistet sein. Patienten sollen direkt in den PCI-Raum transportiert werden. Ein Umweg über die Notaufnahme ist zu vermeiden.(77)

Es sollte die koronare Versorgung mit einem intrakoronaren Stent einer alleinigen Ballondilatation vorgezogen werden. Wobei Drug-Eluting Stents (DES) Bare-Metal Stents (BMS) bei fehlender Kontraindikation für eine Duale Antiaggregatorische Therapie (DAPT) vorgezogen werden.(77)

In einzelnen Fällen, in denen eine PCI nicht möglich ist, z.B. bei einer relevanten Hauptstammstenose, kann eine notfallmäßige Aorto-Coronare-Venen-Bypass Operation (CABG) indiziert sein.

Wie anfangs erwähnt setzt sich die medikamentöse Therapie aus einer antiaggregatorischen und einer antikoagulatorischen Komponente zusammen. Aspirin soll in Kombination mit einem ADP- Rezeptorblocker gegeben werden.(2, 43, 56, 71)

Hier werden in den aktuellen Leitlinien Prasugrel oder Ticagrelor bei fehlenden Kontraindikationen dem Clopidogrel vorgezogen.(77)

Nach den aktuellen Leitlinien der ESC, sollten GPIIb/IIIa-Antagonisten in der „Bail out“ Situation bei angiographischen Nachweis eines großen Thrombus, keinem oder einem geringen Reflow oder thrombotischen Komplikationen gegeben werden.(77) Bei PCI-Patienten die mit einem Unfraktionierten Heparin (UFH) behandelt werden, können routinemäßig GPIIb/IIIa-Antagonisten zusätzlich gegeben werden.(77) Ebenfalls können die Antagonisten als Upstream Therapie bei Hochrisiko Patienten gegeben wer-

den vor dem Transport in ein PCI- Zentrum. Es sind drei verschiedene GPIIb/IIIa-Antagonisten erhältlich. Auf Evidence Level A wird Abciximab(46) empfohlen und jeweils auf Evidence Level B Eptifibatid(7, 94) oder Tirofiban.(87, 89)

Immer muss bei einer primären PCI eine antikoagulatorische Therapie erfolgen. Bivalirudin ggf. in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten soll hier einem UFH in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten vorgezogen werden. Auch Enoxaparin sollte dem UFH vorgezogen werden.(77)

Eine Fibrinolyse ist nicht indiziert vor einer primären PCI.(77)

1.3 Studienmedikament

Tirofiban ist ein synthetisch hergestelltes Arzneimittel und gehört zu der Gruppe der Sulfonamide.

Tirofiban bindet an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und verhindert so die Bindung von Fibrinogen und damit die Vernetzung der Thrombozyten. Die primäre Hämostase am Anfang der Gerinnungskaskade kann demnach nicht fortschreiten. GPIIb/IIIa-Antagonisten gehören zu den potentesten Inhibitoren der Plättchenaggregation.(69, 84) In Tierversuchen konnte bewiesen werden, dass Tirofiban die Bildung von Thromben in vivo und in vitro hemmt.(47, 57)

Tirofiban ist unter dem Namen Aggrastat® im Handel erhältlich. Bei parenteraler Applikation hat es eine Halbwertszeit von 1,4 bis 1,8 Stunden und wird renal eliminiert. 1 Flasche á 50ml enthält 12,5mg Tirofiban und wird 1:4 mit Natrium Chlorid (NaCl) verdünnt. So dass 1ml 0,05mg Tirofiban entsprechen. Ein spezifischer Antagonist existiert nicht, es kann nur die Hämodialyse herangezogen werden.(4)

In zahlreichen Studien wurde Tirofiban in verschiedenen Dosierungs- und Darreichungsschemata untersucht im Vergleich mit einem Placebo oder Abciximab.

Frühe Studien wie die PRISM (Platlet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)-Studie und PRISM-PLUS (Platlet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Syndroms)-Studie konnten beide den Nutzen einer Tirofiban Therapie bei Instabiler Angina Pectoris und bzw. NSTEMI belegen.(4, 5)

1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) des Akuten Myokardinfarktes

Die in dieser Dissertation beschriebene Subgruppenstudie der OnTIME-Studie, nutzt zur Darstellung und Berechnung der ventrikulären Volumina, der Ejektionsfraktion (EF), der Ödemdarstellung und der Infarktgröße die CMR.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie ist es möglich, ohne Verwendung von Röntgenstrahlen Schnittbilder des Herzens zu erstellen. Die CMR ermöglicht darüber hinaus die Darstellung dynamischer und dreidimensionaler Bilder.

Untersucherunabhängig können eine Reihe von Informationen gewonnen werden, wie z.B. eine Aussage über ventrikuläre Volumina, globale Funktionen, das myokardiale Ödem sowie die Lokalisation und Ausdehnung des Infarktes, wie auch die verbleibende Infarktnarbe.(41, 59, 92) Dieses Verfahren gilt heute somit als Goldstandard.(54, 61)

Bereits in den 1980er Jahren wurde die CMR Diagnostik bei Myokardinfarkt Patienten angewendet.(49) Zunächst konnte auf Grundlage der Spinechosequenz eine grobe Aussage über die Morphologie gestellt werden. Die Einführung des Kontrastmittels in der Ischämiediagnostik brachte einen wesentlichen Fortschritt.

Die Relaxationszeit der Protonen ist verantwortlich für die verschiedenen Gewebisdarstellungen in der T1 und T2 Gewichtung. Mit Hilfe der T1 Aufnahmen werden kontrastverstärkende Bilder erstellt, demzufolge sind die LGE Sequenzen T1 gewichtet.(59) T2 gewichtete Sequenzen weisen einen erhöhten Wassergehalt im Myokard nach, z.B. im Rahmen einer Inflammation oder eines Ödems.

1.4.1 Funktionsanalyse

Die Funktionsanalyse und Volumetrie der CMR-Untersuchung umfasst die Berechnungen der EF, sowie der Enddiastolischen und Endsystolischen Volumina des linken und auch des rechten Ventrikels.(31) Diese funktionalen Werte sind wichtige Prognoseparameter im Verlauf nach einem Akuten Myokardinfarkt. Die dynamische Cine SSFP benötigt kein Kontrastmittel sondern beruht auf dem physikalischen Kontrast zwischen Myokard und Blut Pool.(81)

Um eine lückenlose Volumetrie zu ermöglichen, wird ein sogenannter Kurzachsen „stack“, das heißt, eine Reihe von Querschnitten des linken Ventrikels von der Basis der Mitralklappenebene bis hin zum Apex akquiriert.

Auf den einzelnen Kurzachsenschnitten werden nun die endokardialen und epikardialen Kontouren des Myokards markiert. Die Volumenwerte der jeweiligen Ebenen von der Basis bis zum Apex werden summiert, um die Volumina in Bezug auf den gesamten Ventrikel zu berechnen.

1.4.2 Ödemdarstellung

Ein Myokardinfarkt führt durch die entstehende Ischämie zu metabolischen und strukturellen Veränderungen.(19)

Aletras et al. belegten, dass die histopathologisch nachgewiesene „area at risk“ der hyperintensen Zone in T2 gewichteten Bildern entspricht.(8, 34) Hierzu induzierten sie einen Koronarverschluss bei Hunden. Innerhalb von zwei Monaten zeigte die „area at risk“ eine langsame funktionelle Erholung. Die hyperintense Zone in den T2w Sequenzen umfasst die eigentliche Infarktzone sowie die noch lebensfähigen Zellen der Periinfarktzone, denn im Vergleich mit den LGE Sequenzen des eigentlichen Infarktes stellte die hyperintense Zone einen größeren Bereich dar. Das Ödem entstehe laut Aletras et al. aus einem total erhöhten Wassergehalt und einer erhöhten Wassermobilität. Durch zelluläre Lyse entsteht ein vergrößerter Extrazellularraum und durch Zellschädigung ein vergrößerter Intrazellularraum.(59)

Ein durch den Myokardinfarkt bedingtes Ödem kann demnach in T2w Bildern dargestellt werden und wird als „Myocardium at risk“ bezeichnet.(34, 75)

1.4.3 Infarktdarstellung

Durch die Gabe eines geeigneten Kontrastmittels kann die hyperintense Infarktzone von dem normalen Myokard abgegrenzt werden. Diese Late Gadolinium Enhancement Sequenzen werden ca. 15- 20 Minuten nach Applikation des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels mit T1 gewichteten Inversion Recovery Sequenzen aufgenommen. So kommt es in T1 gewichteten Sequenzen zu einer Signalverstärkung.(10, 93)

Gadolinium (Gd) ist ein streng extrazelluläres Kontrastmittel, welches im intakten Gewebe eine Zellmembran nicht durchdringen kann. Wie oben erwähnt führen die pathophysiologischen Veränderungen eines Herzinfarktes zu funktionellen Insuffizienz der myokardialen Zellmembran. Gadolinium dringt in die Zelle ein und akkumuliert. Durch den vergrößerten intrazellulären Raum kommt es im Gegensatz zu gesundem Gewebe zu einem wesentlich größeren Verteilungsvolumen des Gadoliniums, es wird hier später ausgewaschen als in gesundem Gewebe. Daraus resultiert das Late Enhancement.(59)

Im chronischen Stadium der Infarktheilung, drei bis sechs Monate nach dem Infarkt, kann weiterhin ein hyperintensives Signal im Bereich der Infarktnarbe dargestellt werden.(36, 40) Durch bindegewebige Umbauvorgänge wird der Zellverband aufgelöst und so der interstitielle Raum vergrößert. Nach Gadolinium Applikation akkumuliert das Kontrastmittel in dem nun wesentlich größeren extrazellulären Raum.(59, 65)

1.4.4 Salvaged Myocardium

Abdel-Aty et al. bewiesen, dass durch den Vergleich von Delayed Enhancement Aufnahmen und T2 gewichteten Aufnahmen zwischen einem akuten und einem chronischen Infarkt unterschieden werden kann.(6)

Vergleicht man die Ödem Größe in T2 gewichteten Aufnahmen mit dem LGE in T1 Sequenzen so ist es nach Friedrich et al. möglich das „Salvaged Myocardium“, also das im Zuge der Infarktheilung gerettete Myokard, zu definieren.(28) Das „Salvaged Myocardium“ errechnet sich aus der Differenz der „area at risk“ und dem LGE.

Die klinische Relevanz der Zeit bis zur Reperfusion untersuchten Francone et al. indem sie STEMI Patienten die eine PCI erhielten untersuchten.(27) Sie fanden heraus, dass die Größe des „Salvaged Myocardium“ geringer war, wenn die PCI später als 90 Minuten nach Symptombeginn erfolgte. Wesentlich größere Myokard Anteile konnten gerettet werden, wenn die Reperfusion innerhalb von 90 Minuten durchgeführt wurde.

1.4.5 Kontrastmittel

In der klinischen Anwendung hat sich als Kontrastmittel an Diathylentriaminpentaessigsäure (DTPA) gebundenes Gadolinium, Gd-DTPA, bewährt.(90) Gd-DTPA verteilt

sich schnell im extravasalen und extrazellulären Raum, Zellmembranen durchdringt es nicht, es ist paramagnetisch und wird im Körper nicht metabolisiert.(16, 73) Es wird glomerulär filtriert, bei normaler Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) innerhalb von drei Stunden.

Eine zunächst unterschätzte Komplikation ist die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF).(22) Es wurde erkannt, dass diese Erkrankung mit der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel bei niereninsuffizienten Patienten gehäuft auftritt. Besonders gefährdet waren Patienten mit einer GFR < 30ml/min. Eine GFR <30ml/min ist ein Ausschlusskriterium für die Anwendung von Gadolinium. Im Jahr 2007 wurden Leitlinien für den Umgang mit diesem Kontrastmittel eingeführt. Diese fordern die Bestimmung des Serum-Kreatinin-Wertes und eine Berechnung der GFR. Bei den so dedektierten Risikopatienten ist eine sehr strenge Indikationsstellung der Untersuchung zu beachten, bzw. bei einer GFR zwischen 30-60ml/min eine Dosisreduktion des Kontrastmittels. Durch die Leitlinien wurde die Inzidenz der NSF deutlich gesenkt.(32)

2. Hypothese

Ziel dieser Arbeit ist es den Nutzen der frühen Tirofiban-Gabe nach einem Akuten Myokardinfarkt für die Patienten in Bezug auf myokardiale Volumina und die Infarktgröße kritisch zu diskutieren.

Trotz genauer Kenntnisse der Pathophysiologie des Akuten Myokardinfarktes führen noch immer viele Myokardinfarkte zu einer ischämischen Kardiomyopathie oder einem letalen Ausgang. Bei früher hochdosierter Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten konnte bereits eine Reduzierung der Infarktgröße bewiesen werden.(4, 5, 87)

Diese Dissertation untersucht die *prähospitale* Gabe von Tirofiban und zeigt die Auswirkungen auf die Infarktgröße und Ventrikelfunktion mit Hilfe der CMR. Gerade weil Tirofiban die *frühe* Phase der Thrombozytenaggregation unterbricht und die Bildung eines Thrombus verhindern kann, sollte der Beginn der Tirofiban Therapie bereits beim ersten medizinischen Kontakt im Rettungswagen oder im Referenzzentrum erfolgen. Von entscheidender Bedeutung ist eine frühe Reperfusion und Versorgung des Myokards mit Sauerstoff, damit eine irreversible Schädigung des Myokards limitiert werden kann.

Es soll hier mit Hilfe der CMR untersucht werden, ob die prähospitale Gabe von Tirofiban, die Infarktgröße signifikant reduzieren kann.

3. Methodik

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen wiesen alle einen in der prähospitalen Phase diagnostizierten STEMI auf, sodass die Indikation zu einer primären PCI gegeben war. Die typischen Symptome eines Akuten Myokardinfarktes bestanden seit mehr als 30 Minuten, aber weniger als 24 Stunden. Im EKG zeigte sich eine ST-Hebung über 1mV in zwei angrenzenden Ableitungen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine schwere renale Dysfunktion (GFR < 30ml/min oder Serum Kreatinin > 200mmol/l), ein therapieresistenter Kardialer Schock (Systolischer Blutdruck < 80mmHg länger als 30min), persistierende schwere Hypertension (Systolischer Blutdruck > 180mmHg oder diastolischer Blutdruck >110mmHg) und eine Kontraindikation für eine antikoagulatorische Therapie oder ein erhöhtes Blutungsrisiko. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Linksschenkel-Block, schwangere oder stillende Frauen, sowie Patienten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr.

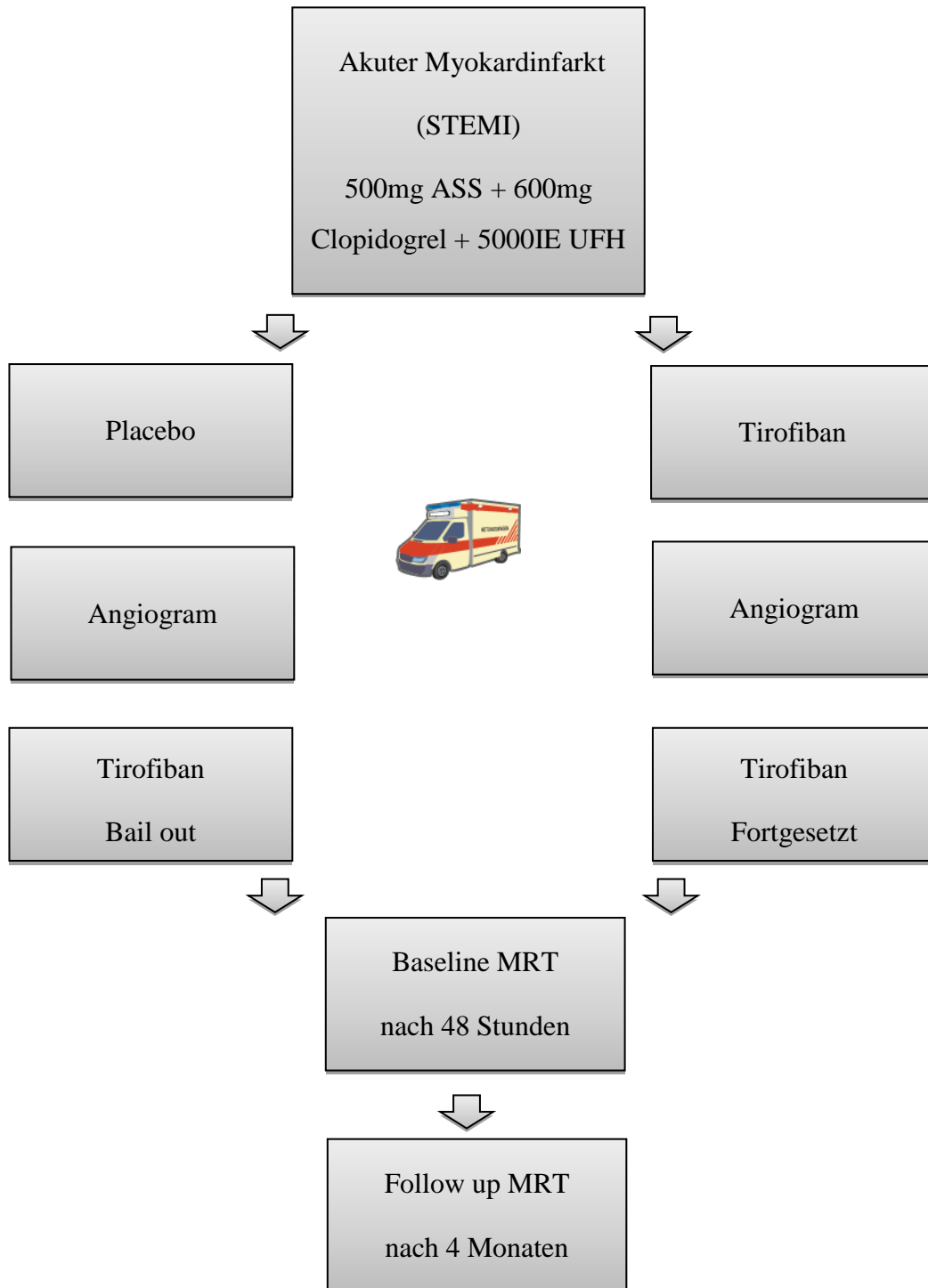
Ausschlusskriterien für die CMR-Substudie waren darüber hinaus metallische Fremdkörper (v.a. Fremdkörper direkt im Magnetfeld und an gefährlichen Lokalisationen z.B. hinter dem Auge), Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, epikardiale Drähte, Neurostimulatoren, bestimmte Cochlearimplantate, Okularimplantate, mechanische Herzklappen (z.B. Starr-Edwards-Prothesen), Crutchfield Extensoren, Halo-Fixateur, Swan-Ganz-Katheter, implantierte Infusionspumpen, magnetisch aktivierte Gewebsexpander, ferromagnetische Gefäßclips, Stents und Filter, die vor weniger als 1 Monat implantiert wurden, oder bei denen Verdacht auf Lockerung bzw. Wanderung bestand.

3.2 Ethikvotum und Einverständniserklärung

Das Studienprotokoll wurde von den lokalen Ethikkommissionen akzeptiert und zugelassen. Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis zum Einschluss in die Studie und die CMR-Substudie erklärt.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Allgemein



Grafik 2: Studienablauf

3.3.2 Auswahl, Randomisierung und Medikamentenapplikation

Die Diagnose des Akuten ST-Hebungsinfarktes erfolgte durch den Notarzt oder in einem peripheren Zentrum, das keine Interventionsmöglichkeit hat, vor der Zuweisung in das tertiäre Zentrum. Die Randomisierung wurde entsprechend von dem Notarzt oder diensthabenden Arzt des zuweisenden Zentrums durchgeführt. Das gesamte Personal war geblindet in Bezug auf die Behandlung.

Alle Patienten wurden gemäß der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Leitlinien umgehend mit 500mg Acetylsalicylsäure, 5000IE Unfraktioniertem Heparin und 600mg Clopidogrel behandelt.

Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen. In einem doppelblinden Verfahren erhielt das eine Kollektiv eine Medikation mit Tirofiban (25µg/kg Körpergewicht (KG) Bolus und 0,15µg/kg KG /min Erhaltungsinfusion für 18 Stunden) das andere Kollektiv erhielt einen Placebo (Bolus plus Infusion).

3.3.3 Prozedur im Katheterlabor

Im Krankenhaus wurden im Katheterlabor eine Katheteruntersuchung und PCI entsprechend den Leitlinien und Standards durchgeführt. Im Falle eines „Bail out“ konnte sich der Untersucher für eine Tirofiban-Gabe entscheiden (25µg/KG Bolus), sofern die Koronarmorphologie dies erforderte.

3.3.4 Endpunkte der CMR-Substudie

Als Endpunkte der CMR-Substudie galten die errechneten Werte für die EF, die Infarktgröße, das EDV und Endsystolische Volumen (ESV), sowie die „area at risk“.

3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung

Ein Baseline Kardio-MRT wurde 48 Stunden nach Randomisierung von jedem Patienten angefertigt. Ein weiteres Follow up Kardio-MRT folgte nach vier Monaten. Die Untersuchungen wurden multizentrisch im 1,5 Tesla Scanner (Multivendor) (Siemens, Erlangen, Deutschland, Phillips, Best, Niederlande) durchgeführt.

3.4.1 Durchführung der Untersuchung

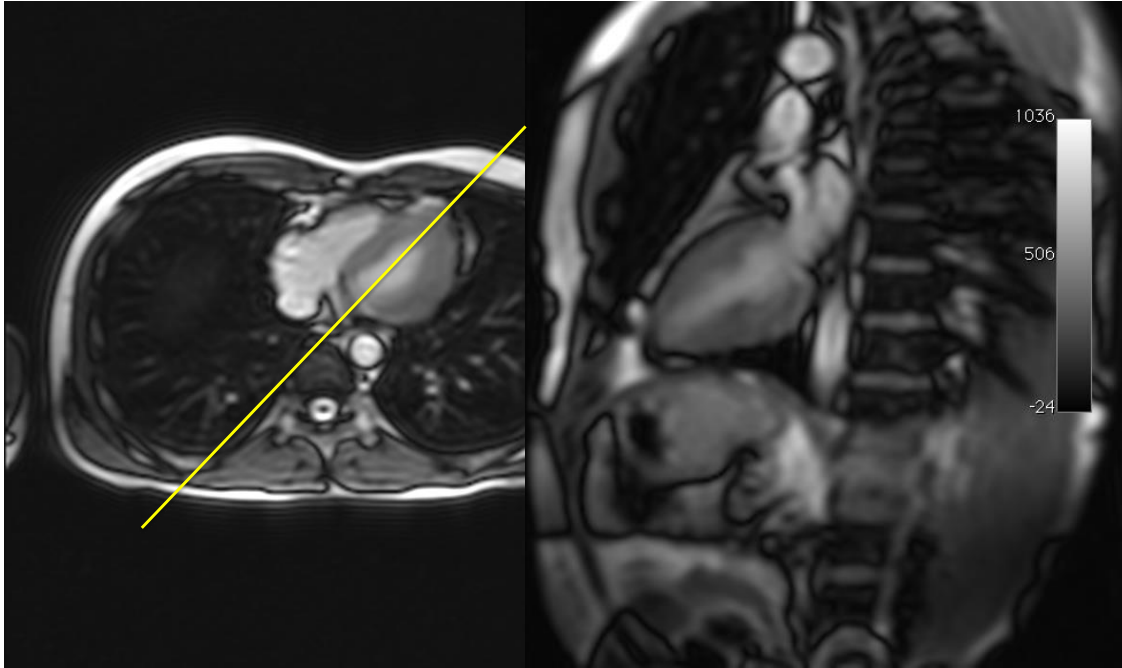
Jeder Patient der keine der oben genannten Kontraindikationen erfüllte, wurde noch einmal über die MRT-Untersuchung aufgeklärt und erteilte sein schriftliches Einverständnis. Während des Aufklärungsgesprächs wurden die Patienten explizit nach bekannten Allergien, bradykarden Herzrhythmusstörungen und Asthma bronchiale sowie inkompatiblen metallischen Fremdkörpern befragt.

In Vorbereitung der Untersuchung wurden zwei kubitale Venen punktiert und je eine 18-20G Venenverweilkanüle platziert, um unabhängig voneinander Gd-DTPA und Adenosin infundieren zu können. Zur Überwachung und zum Triggern der Sequenz wurde allen Patienten ein MRT taugliches 4-Kanal EKG angelegt. Die Patienten wurden instruiert die Luft anzuhalten und haben die Atemmanöver und Kommandos dreimal vor jeder Untersuchung mit dem Untersucher geprobt. Die Untersuchungen wurden in Rückenlage mit Vorwärts-Position des Kopfes akquiriert. Die Applikation des Kontrastmittels erfolgte automatisch durch einen Injektor MR Spectris der Firma Medrad® auf Knopfdruck durch den Untersucher, wenn ein ausreichendes Ansprechen des Patienten auf Adenosin erkennbar war.

3.4.2 Bildplanung

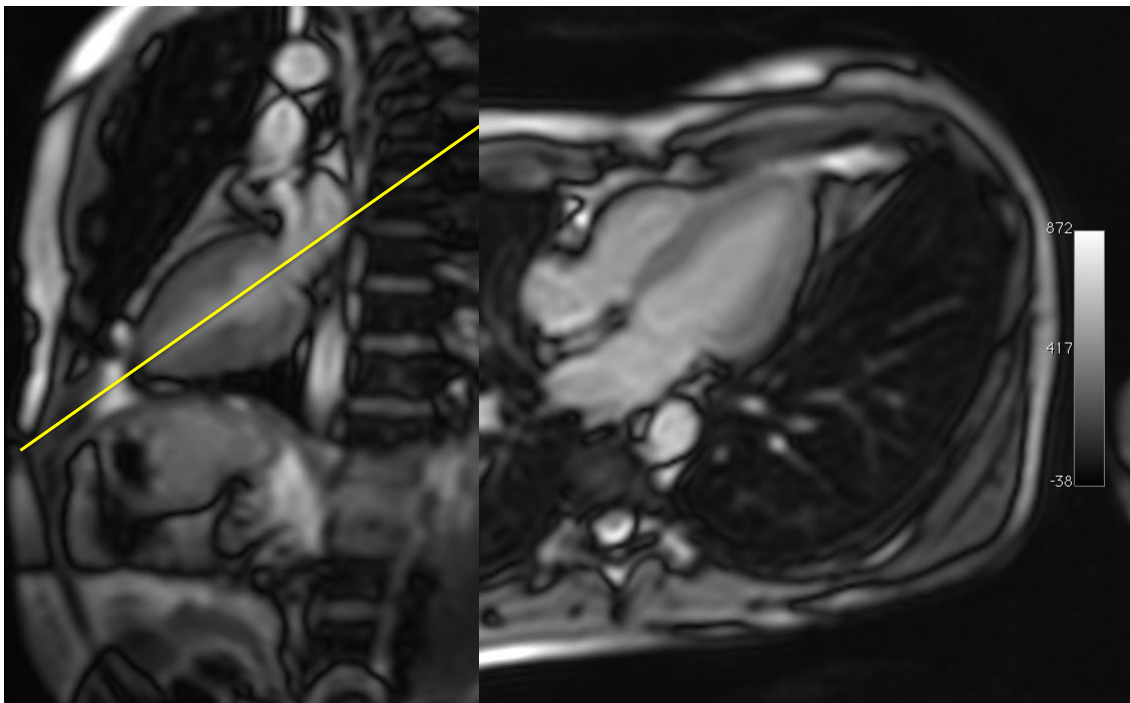
Den verschiedenen Studienzentren der OnTIME-Studie war ein dediziertes Protokoll vorgegeben, das in einem Multivendor Setting bequem an die jeweiligen Scanner verschiedener Hersteller angepasst werden konnte.

Zu Beginn der Untersuchung werden Scout Localizer Images in transversaler, koronarer und sagittaler Orientierung durchgeführt (SSFP Sequenz, Schichtdicke 8mm, Flip Winkel 55°, TR (Repetitionszeit) 2,7ms, TE (Echozeit) 0,97ms, Matrix 256 x 256, FOV (Field of view) 400mm). Auf dem transversalen Localizer wird ein Vertical Long Axis Scout geplant. Grafik 3 zeigt den transversalen Localizer und das resultierende Bild.



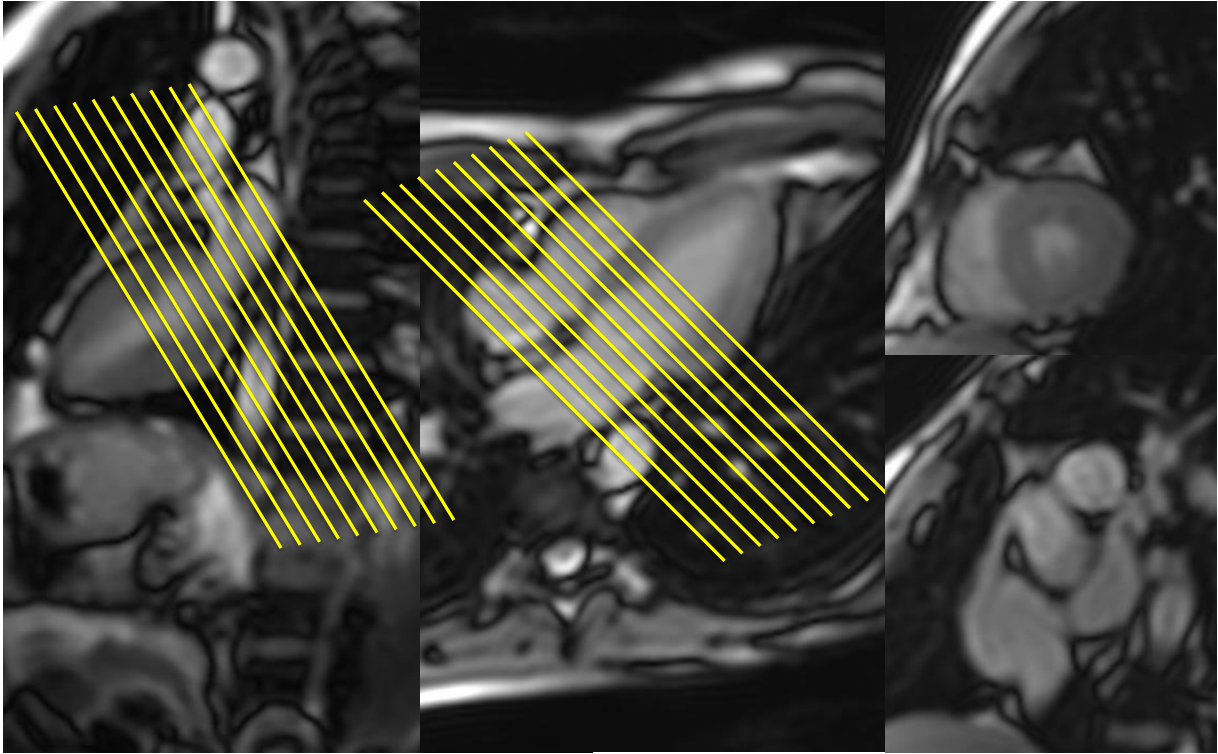
Grafik 3: Vertikaler Langachsen Scout

Auf dem vertikalen Langachsen Localizer wird der horizontale Langachsenlocalizer geplant.



Grafik 4: Horizontale Langachsen Scout

Auf Basis des horizontalen und vertikalen Langachsen Localizers werden 10 Kurzachsen Scouts geplant. Dabei werden die Kurzachsen mittig zum Mitralling, senkrecht auf beide Langachsen gelegt, vgl. Grafik 5.



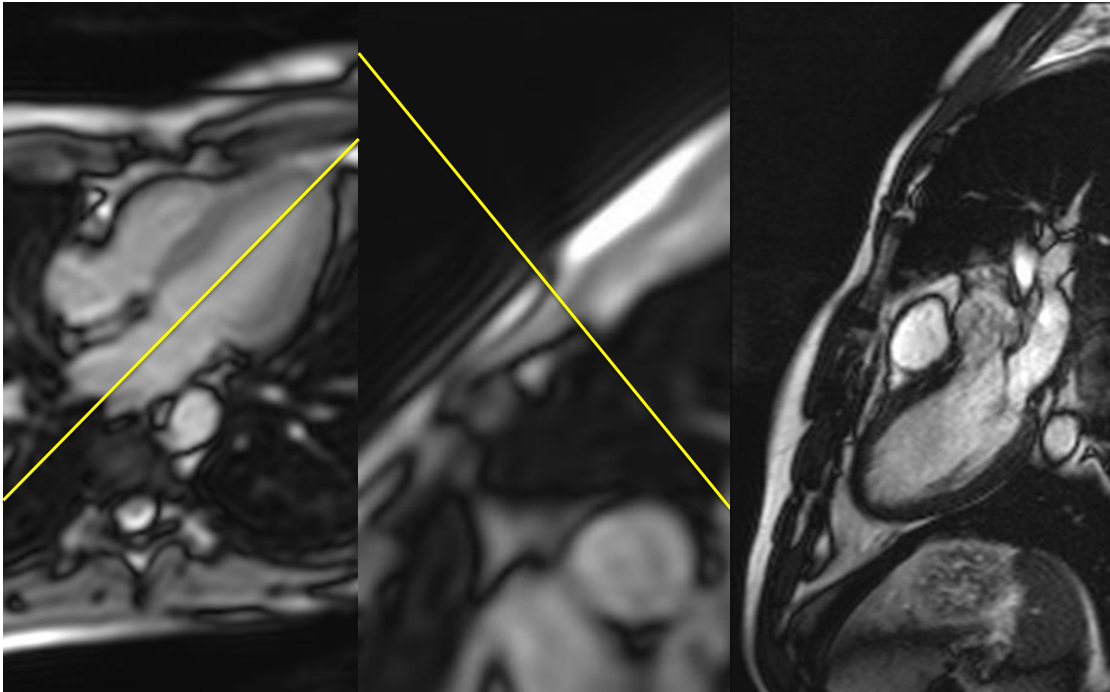
Grafik 5: Kurzachsen Scouts

Der Kurzachsen Localizer dient zur Planung der Cine Sequenzen.

3.4.3 SSFP (Steady-state free precession) Cine Sequenzen

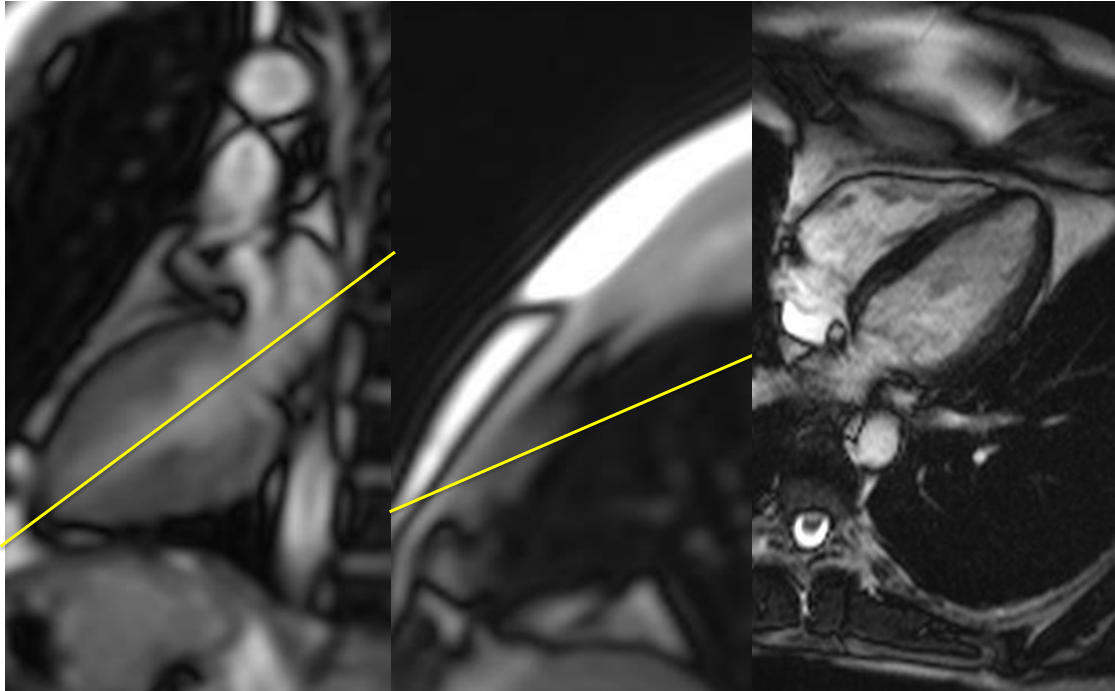
Die Cine Sequenz basieren generisch ebenso wie die Localizer auf SSFP Sequenzen, es wird eine zeitliche Auflösung von mindestens 40ms gefordert. Typischerweise werden folgende Sequenzparameter verwendet: Schichtdicke 8mm, Flip Angle 75, TR 3ms, TE 1,5ms, Matrix 256 x 192, FOV 380mm.

Auf der jeweiligen basalen Kurzachse des Localizers, auf der die Aorta und der linke Vorhof abgebildet sind, wird der Dreikammerblick geplant, vgl. Grafik 6. Zur Darstellung kommen hier der linke Vorhof, der linke Ventrikel und der linksventrikuläre Ausflusstrakt mit Aortenwurzel.



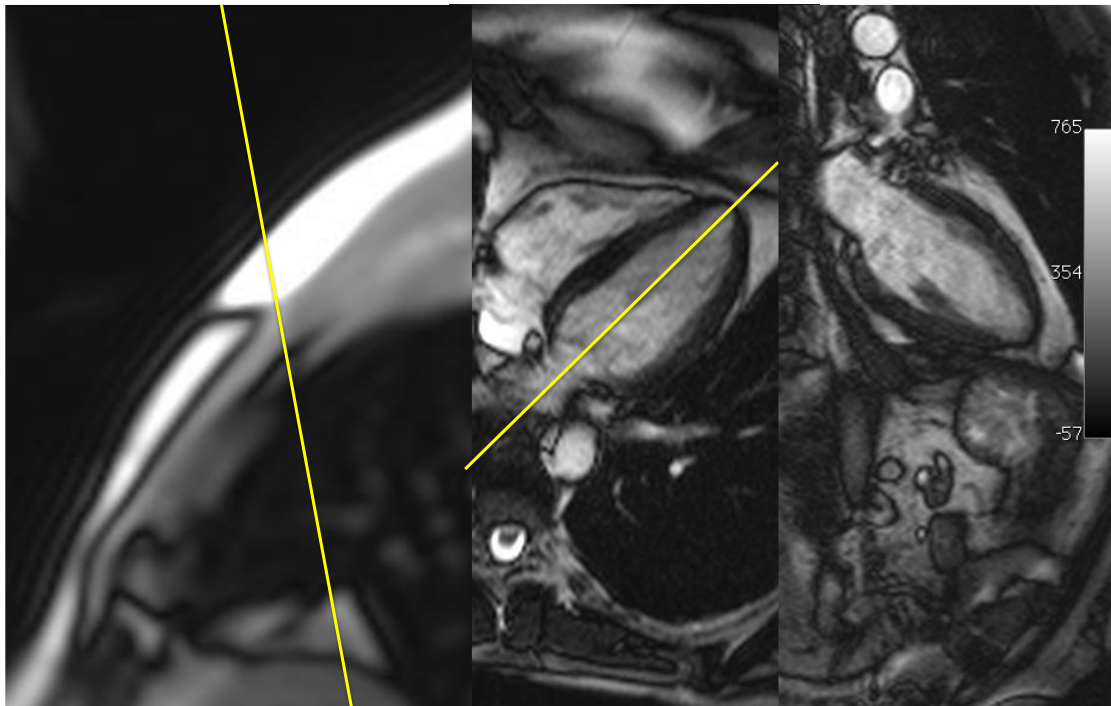
Grafik 6: Planung des Dreikammerblickes

Auf Basis des Kurzachsen Localizers und des Zweikammer Localizers wird der Vierkammerblick geplant. Die Referenzlinien werden so positioniert, dass das laterale Dreieck des rechten Ventrikels und der linke Ventrikel in der Mitte geschnitten werden. Auf dem Zweikammer Localizer soll die Referenzlinie die Herzspitze und die Mitte der Mitralklappenebene schneiden, vgl. Grafik 7.



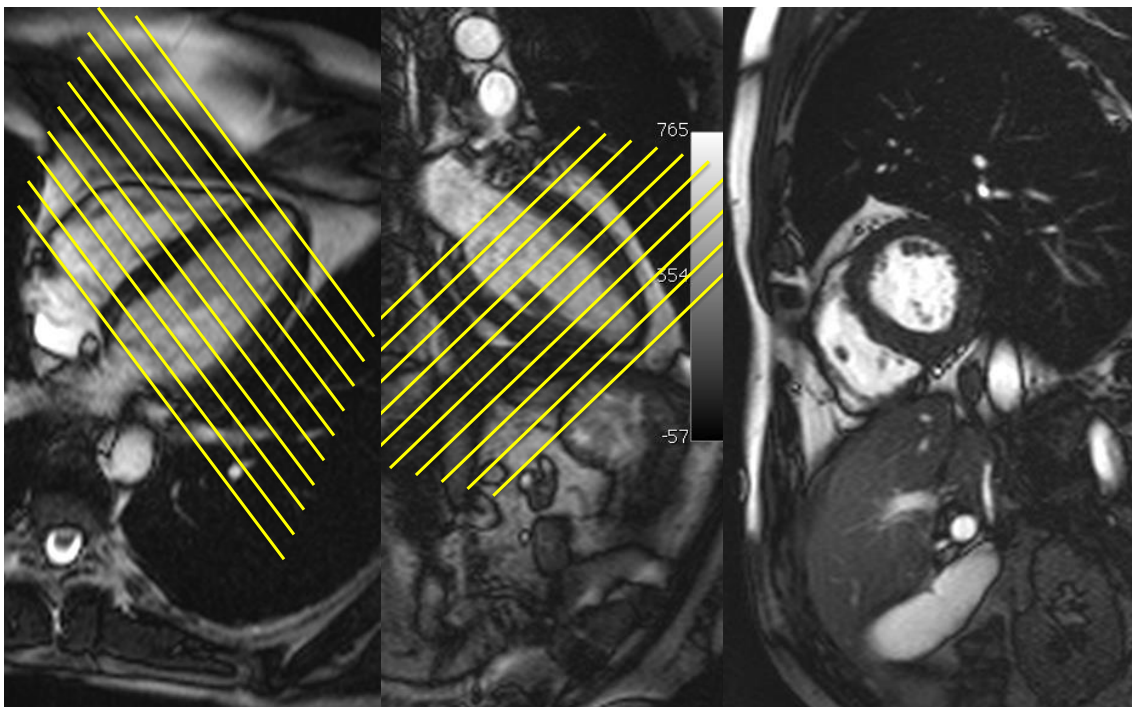
Grafik 7: Planung des Cine Vierkammerblickes

Der Cine Zweikammerblick wird auf Basis des Cine Vierkammerblickes und des Kurzachsen Localizers geplant. Zunächst wird die Referenzlinie parallel zu den anterioren und inferioren Insertionspunkten des rechten und linken Ventrikels ausgerichtet und dann im Vierkammerblick parallel zum Septum, vgl. Grafik 8.



Grafik 8: Planung des Cine Zweikammerblickes

Zur Volumetrie und Bestimmung der linksventrikulären EF muss der gesamte linke Ventrikel von der Basis in Höhe des Mitralringes bis zur Spitze lückenlos mit Kurzachsenschnitten abgedeckt werden. Unter Verwendung der gleichen Sequenzparameter wie für die langen Achsen, werden in der Regel zehn Kurzachsenschnitte geplant. Die Schichtdicke ist hierbei 8mm mit einem Interslice-gap von 2mm. Durch Verwendung des Interslice-gaps können ein bis zwei Schichten und damit Untersuchungszeit und Atemkommandos eingespart werden. Durch Begrenzung der Schichtdicke wird der Partialvolumeneffekt verringert, der insbesondere die Kontourierung der spitzennahen Schichten erschwert, vgl. Grafik 9.



Grafik 9: Planung der Kurzachsenschnitte

3.4.4 T2w Ödem Imaging

Für die Darstellung des Ödems wurden Kurzachsenschnitte in gleicher Orientierung wie in den Cine Sequenzen gefahren, so dass die Infarktregion komplett abgedeckt war. Diese Triple Inversion Recovery Sequenz ist eine T2 gewichtete Turbo Spin Echo Sequenz. Folgende Sequenzparameter wurden typischerweise gewählt: TE 67ms, Schichtdicke 8-10mm, Interslice-gap 0-2mm, Matrix 256x224/192 Pixel, TR: zwei RR-Abständen, TI (Inversionszeit) 150ms.

3.4.5 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

15 bis 20 Minuten nach intravenöser Gabe von Gd-DTPA Kontrastmittel wurden die Bilder des Late Gadolinium Enhancement in T1 gewichteten Bildern aufgenommen. Sie wurden in frühe Sequenzen mit fixer TI und späte Sequenzen mit variabler TI unterschieden.

Es wurden 0,2mmol Gd-DTPA pro kg KG verabreicht.

Die Multi Slice Single Shot non breathhold SSFP Inversion Recovery Sequenzen (TruFISP/Balanced FFE/FIESTA) mit fixer TI wurden auf mittleren Kurzachsen dargestellt, von der Arterioventrikular (AV)-Ebene bis zur Herzspitze. Es lag eine Schichtdicke von 8mm und eine Interslice gap von 2mm vor. Weitere Sequenzparameter waren hier grundlegend (TR 3, TE 1,1ms, Flip Winkel 45-50°, Trigger Pulse 3 wenn HF < 70/min, 4 wenn HF \geq 70/min, Matrix 192 (frequency encoding) x 128, TI 600ms).

Die Sequenzen mit variabler TI deckten ebenfalls den gesamten Ventrikel ab. Sie wurden in Zwei- und Vierkammerblicken und auf den Kurzachsenschnitten durchgeführt mit einer zeitlichen Auflösung unter 200ms sowie einer räumlichen Auflösung von 1,9 x 1,4 x 8mm. Der Flip Winkel betrug ca. 25° und die Messung erfolgte in der Mid-Diastole. Der Triggerpuls 2 bei Zykluslängen lag unter 650ms und die TI wurde so gewählt, dass eine optimale Nullung des Myokards erreicht wurde.

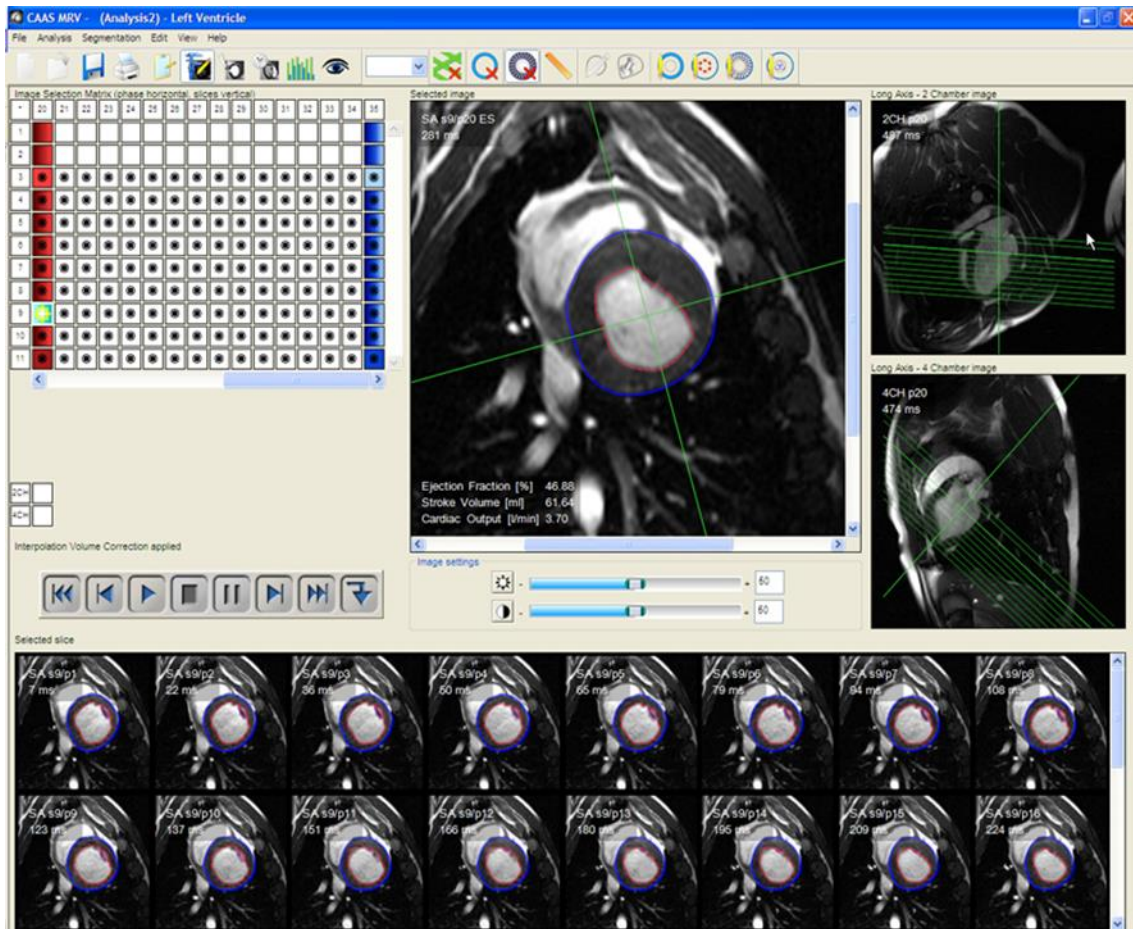
3.5 Auswertung

Zur Auswertung der Sequenzen wurde das Programm CAAS der Firma Pie Medical auf einer dedizierten Workstation eingesetzt (Pie Medical, Maastricht, Niederlande). Die Auswertung der Bilder wurde durch zwei geblindete Untersucher im „consensus reading“ vorgenommen.

3.5.1. Volumetrie

Mit Hilfe der Software CAAS MRV (Magnetic Resonance Ventricular analysis), wurden zunächst in den Kurzachsenschnitten jeder Schicht das Endokard und das Epikard konturiert wie der Grafik 10 zu entnehmen ist. Die Papillarmuskeln wurden dabei dem

Volumen der Herzkammer zugeordnet. Die Markierungen erfolgten jeweils am Anfang und am Ende der Systole und Diastole.



Grafik 10: Volumetrie

Nach erfolgter Kontourierung des Ventrikels wurden die globalen Parameter von EDV, ESV, Schlagvolumen (SV) und EF nach der Simpsonregel errechnet.(51, 64) Hierbei werden die endokardialen Flächen der Kurzachsenschnitte mit der Schichtdicke multipliziert. Diese Werte wurden dann zum jeweiligen Gesamtvolumen der entsprechenden Phase aufaddiert. Außerdem wurde die regionäre Kontraktilität basierend auf dem 16-Segment-Modell als absolute und relative Wandstärkenzunahme angegeben.

Folgend die Formel zu Berechnung der Ejektionsfraktion:

$$EF = \frac{EDV - ESV \times 100}{EDV}$$

Formel 1: Berechnung der Ejektionsfraktion, EDV= Enddiastolisches Volumen, ESV= Endsystolisches Volumen, EF= Ejektionsfraktion

Numerisches Messergebnis und geographische Ergebnisse wurden auf der Ergebnisseite dargestellt.

Total Results			
	Value		Normal value
EF	46.52	%	[49.00-73.00]
ED Volume	131.48	ml	[121.00-242.00]
ES Volume	70.32	ml	[62.00-120.00]
ED Volume Index	65.86	ml/m ²	
ES Volume Index	35.22	ml/m ²	
Stroke Volume	61.16	ml	
Stroke Volume Index	30.64	ml/m ²	
Cardiac Output	3.67	l/min	
Cardiac Index	1.84	l/min/m ²	
ED Myocard Mass	135.09	g	[95.00-177.00]
ES Myocard Mass	151.53	g	[95.00-177.00]
Index Method	BSA		
BSA	2.00	m ²	
Interpolation Volume Correction applied			

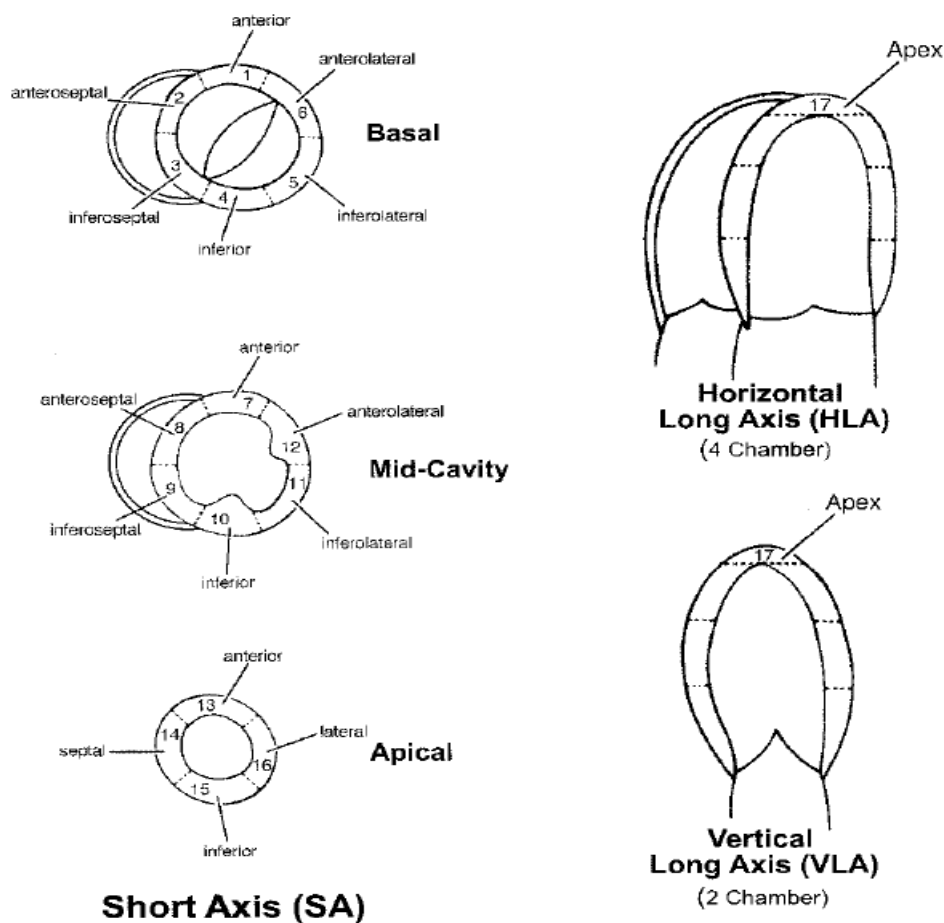
Results per Phase		
Phase		
	20 - [294 ms] - ES	
Epicard	214.64	ml
Endocard	73.12	ml
Blood	70.32	ml
Papillaries	2.80	ml
2CH	174.73	ml
4CH	162.88	ml
Myocard	144.32	ml

DISCLAIMER: Perfusion and Viability Analysis are limited by US law to investigational use only.

Grafik 11: Ergebnisseite

Die Segmentation des linken Ventrikels wurde mit Hilfe des 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) durchgeführt. Die Segmente werden hierbei anhand anatomischer Landmarken eingeteilt.(21) In den Standardaufnahmen wird in der paras-ternalen langen Achse der linke Ventrikel in drei Level geteilt. Die Herzspitze wird durch das apicale Segment dargestellt, der mittlere Teil wird als midcavitär und der Be-

reich der Herzbasis als basaler Teil bezeichnet. Das basale Level ist in sechs Segmente von jeweils 60° unterteilt. Die Segmente werden nach ihrer anatomischen Lage benannt: basal anterior, basal anteroseptal, basal inferoseptal, basal inferior, basal inferolateral und basal anterolateral. Die mittleren sechs Segmente werden ebenfalls in 60° Abschnitte geteilt: mid anterior, mid anteroseptal, mid inferoseptal, mid inferior, mid inferolateral und mid anterolateral. Die Herzspitze ist in nur vier Segmente von jeweils 90° eingeteilt: apical anterior, apical septal, apical inferior und apical lateral. Der Apex, die muskuläre Herzspitze wird im 17-Segment-Modell mit einbezogen. Das Cavum reicht jedoch nicht bis in dieses Segment hinein.



Grafik 12: Das 17-Segment-Modell der American Heart Association (21)

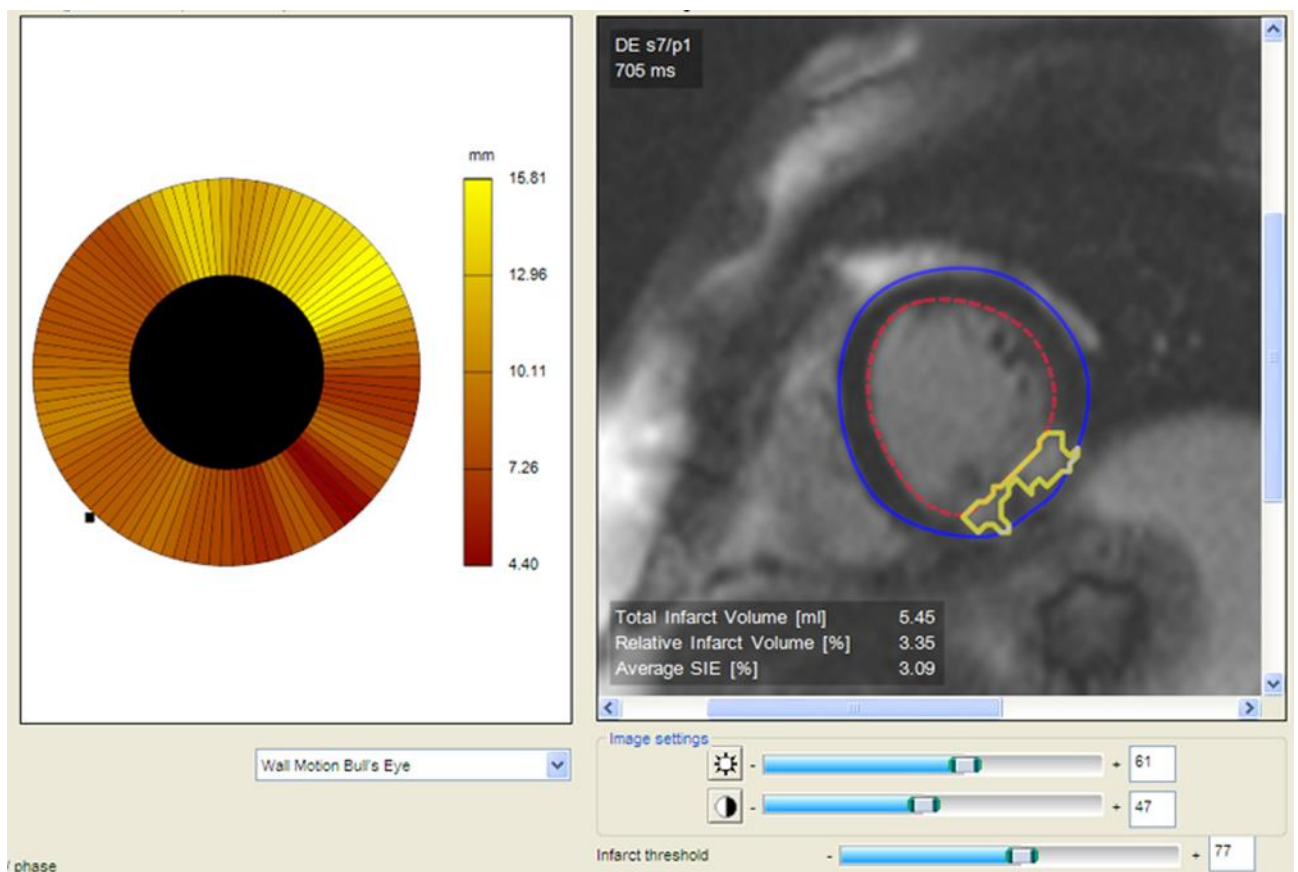
3.5.2 Ödemquantifizierung

Für die Darstellung des Ödems wurde auf den Kurzachsenschnitten die Perinfarktzone als Region of interest (ROI) markiert. Dabei wurden der ROI alle Pixel zugeordnet, deren Signalintensität zwei Standardabweichungen über dem mittleren Signal der „remo-

te“ Zone lagen. Es wurden nur Zonen von wenigstens 6 zusammenhängenden hyperintensiven Pixeln markiert. Die oberhalb der Detektionsschwelle liegenden Pixel wurden außerdem visuell gegenkontrolliert um Pixel auszuschließen die artefaktbedingt waren.

3.5.3 Infarktdarstellung

Die Infarktgröße und Infarktlokalisierung wurde anhand der LGE Sequenzen in allen erfassten Ebenen des Ventrikels berechnet. Das Infarktgebiet entspricht den signalreichen Arealen. Mit Hilfe der Software CAAS erfolgte die Markierung und Volumenberechnung des Infarktareals. Sie konnte manuell korrigiert werden. Die Infarktanzählung wurde definiert als Signalintensität von mehr als 2 Standardabweichungen des umliegenden Myokards. Auch diese Ergebnisse wurden anhand des 16-Segment-Modells der AHA beurteilt. Ein „Bull’s Eye“ mit abgestuft gefärbten Bereichen visualisierte den jeweiligen Befund.



Grafik 13: Infarktdarstellung

3.6 Statistik

Kategoriale Variablen werden als absolute Häufigkeiten oder Prozentwerte (in Klammern) angegeben. Unterschiedshypothesen kategorialer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat oder Fisher´s exaktem Test gerechnet. Metrisch skalierte Variablen werden als $\text{mean} \pm \text{Standardabweichung}$ angegeben. Unterschiedshypothesen beider Gruppen in Bezug auf metrisch skalierte Variablen wurden mittels ANOVA getestet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

35 Patienten, 27 Männer und 8 Frauen, mit akutem STEMI wurden in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim im Rahmen der Studie analysiert. Die Darstellung der demographischen Daten wird tabellarisch präsentiert.

	Tirofiban n=17	Placebo n=18	p-Wert
Alter (Jahren)	60,4±10	59,3±14	0,79
Männlich (no.(%))	13 (76)	14 (78)	0,62
Größe (cm)	171,9	174,9	0,42
Gewicht (kg)	78,9	81,3	0,24
Hypertonie (no.(%))	17 (100)	18 (100)	1
Hyperlipidämie (no.(%))	7 (41)	12 (66)	0,12
Diabetes (no.(%))	2 (12)	1 (5)	0,48
IDDM (no.(%))	1 (5)	1 (5)	1
Raucher (no.(%))	12 (71)	7 (39)	0,06
KHK in der Familienanamnese (no.(%))	2 (12)	5 (27)	0,23
Vorausgegangener MI (no.(%))	3 (18)	4 (22)	0,74
Vorausgegangene PCI (no.(%))	2 (12)	3 (17)	0,53
1-VD (no.(%))	10 (59)	12 (66)	0,58
2-VD (no.(%))	4 (24)	1 (5)	0,15
3-VD (no.(%))	3 (18)	5 (27)	0,38

Tabelle 1: Demographische Patientendaten; IDDM= insulin dependent diabetes mellitus, MI= Myocardinfarkt, VD= Vessel disease

Die Baseline-Charakteristika in Bezug auf Risikofaktoren, Medikation und Vorgeschichte des Patienten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. In keinem der Parameter konnte ein signifikanter Unterschied der Gruppen gezeigt werden.

Insgesamt erhielten 17 Patienten 25µg/kg Tirofiban als Bolus und 0,15µg/kg/min Erhaltungsinfusion Tirofiban für 18 Stunden. 18 Patienten wurde ein Placebo als Bolus, sowie eine NaCl-Infusion verabreicht.

Die Prozeduralen Daten sind in Tabelle 2 aufgetragen, auch hier konnte kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Baseline-Daten der Patienten.

Charakteristik	Tirofiban	Placebo	p-Wert
	n=17	n=18	
Infarkt zugehöriges Gefäß (no (%))			
LAD	10 (59)	4 (22)	0,06
LCX	1 (5)	3 (17)	0,48
RCA	6 (35)	11 (61)	0,11
TIMI flow grade vor PCI (mean(SD))	1,6 (1,3)	1,4 (1,4)	0,71
TIMI flow grade nach PCI (mean(SD))	3,0 (0)	2,8 (0,8)	0,21
Ischämie Zeit min. (mean (SD)) (vom Symptom bis zum Beginn der Reperfusion)	519,3 (789)	217,7 (139,2)	0,13
Killip Class >1 (mean (SD))	1 (0)	0,94 (0,24)	0,34
GPIIb/IIIa inhibitor/Placebo als bail out (no. (%))	1(5)	2 (11)	0,52
Stent Implantation ja (no. (%))	17 (100)	17 (94)	0,51
BMS (no. (%))	8 (47)	12 (66)	0,1
DES (no. (%))	9 (53)	5 (27)	0,1
Primärer Erfolg ja (no. (%))	17 (100)	18 (100)	1

Tabelle 2: Baseline-Daten; LAD= Left Anterior Descending (Artery), LCX= Left Ramus Circumflexus, RCA= Right Coronary Artery, TIMI= Thrombolysis in myocardial Infarction- Klassifikation , SD= Standard deviation , BMS= Bare metal stent, DES= Drug eluting stent

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die eingenommenen Medikamente der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Medikamente	Tirofiban	Placebo
	n=17	n=18
ASA (no(%))	0 (0)	0 (0)
Clopidogrel (no(%))	0 (0)	0 (0)
ACE Hemmer (no(%))	2 (12)	2 (11)
Beta Blocker (no(%))	4 (24)	7 (41)
ARB (no (%))	1 (5)	2 (11)
Calcium Antagonist (no(%))	1 (5)	3 (17)
Diuretika (no(%))	0 (0)	5 (27)
Digitalis (no(%))	0 (0)	0 (0)
Aldosteron Antagonisten (no(%))	0 (0)	0(0)
Statine (no(%))	3 (18)	5 (27)

Tabelle 3: Patientenmedikation; ASA= Acetylsalicylic Acid , ARB= Angiotensin Rezeptor Blocker

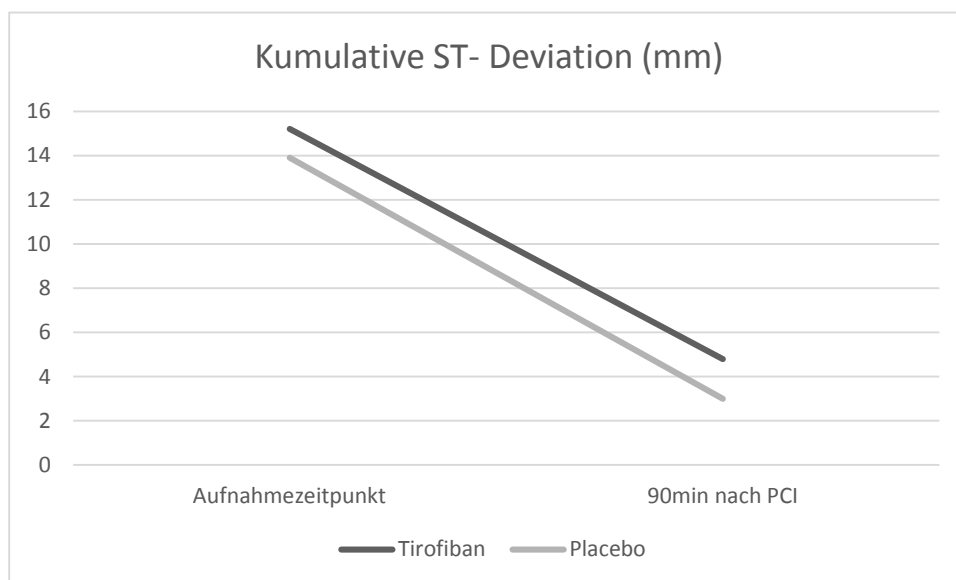
Eine Prozedurale Komplikation trat lediglich in der Tirofiban-Gruppe auf, in der ein Patient wegen anhaltender Ventrikuläre Tachykardie (VT) einmalig kardiovertiert werden musste.

Die klinischen Daten innerhalb der ersten 30 Tage ergaben, dass eine Person der Placebo-Gruppe einen Schlaganfall erlitt, eine Person verstarb und sich eine Person einer Koronaren Bypass Operation unterziehen musste. Demgegenüber trat keine dieser Ereignisse in der Tirofiban-Gruppe auf. In 24% der Fälle zeigte sich in dieser Gruppe jedoch eine Blutung. In der Placebo-Gruppe zeigte sich in keinem Fall eine Blutung. Eine wiederholte PCI oder PCI eines anderen Gefäßes wurde in keiner Gruppe durchgeführt.

Klinische Daten	Tirofiban	Placebo	p-Wert
	n=17	n=18	
frühe Ereignisse 30 Tage			
Tod (no(%))	0 (0)	1 (5)	0,51
Blutung (no(%))	4 (24)	0 (0)	0,045
CABG (no(%))	0 (0)	1 (5)	0,51
PCI (no(%))	0 (0)	0 (0)	1
target lesion			
Schlaganfall	0 (0)	1 (5)	0,51

Tabelle 4: Klinische Daten

Die ST-Streckenhebungen der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme und 90 Minuten nach PCI zeigen keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen kommt es zu einer Resolution der ST-Strecke.



Grafik 14: Kumulative ST-Deviation in mm (mean(SD))

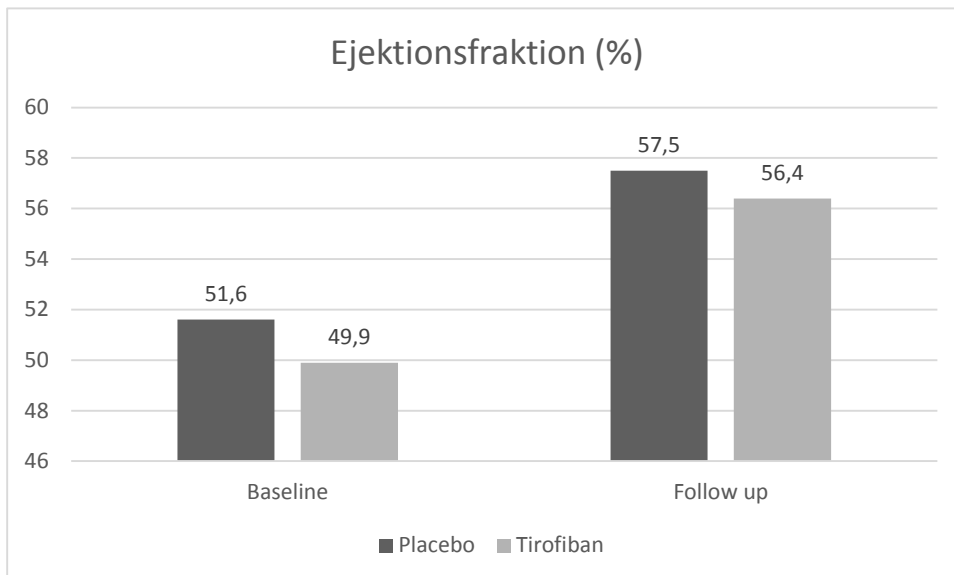
Tirofiban: Aufnahmezeitpunkt: 15,2mm (10,6); 90min nach PCI: 4,8mm (5,0)

Placebo: Aufnahmezeitpunkt: 13,9mm (5,5); 90min nach PCI: 3mm (2,6)

4.2 Primäre Endpunkte

Hinsichtlich der Ejektionsfraktion, des Enddiastolischen Volumens und des Endsystolischen Volumens wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Tirofiban-Gruppe gefunden.

Die Ejektionsfraktion stieg in beiden Gruppen 4 Monate nach der Baseline-Untersuchung an. Die Baseline Daten ergaben einen Wert von $51,6 \pm 2,4\%$ für die Placebo-Gruppe und $49,9 \pm 2,4\%$ für die Tirofiban-Gruppe. Daraus ergibt sich ein p-Wert von $p=0,6$. Im Durchschnitt stieg die Ejektionsfraktion bei der Tirofiban-Gruppe stärker an, nämlich auf $56,4 \pm 3,0\%$. Die Placebo-Gruppe erreichte Werte von $57,5 \pm 3,0\%$. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht ($p=0,7$).

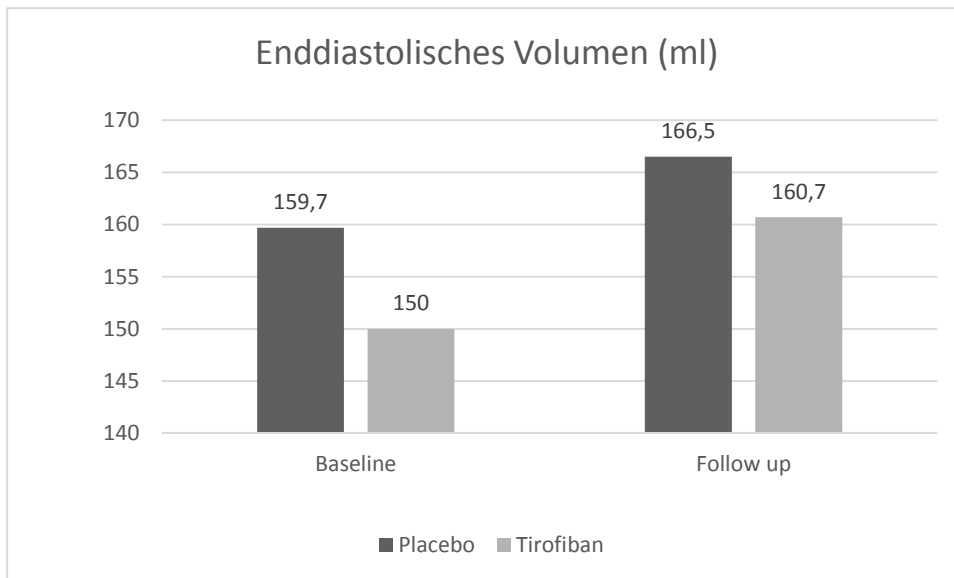


Grafik 15: Ejektionsfraktion (%)

Baseline EF: Placebo: $51,6 \pm 2,4\%$; Tirofiban: $49,9 \pm 2,4\%$, $p=0,6$

Follow up EF: Placebo: $57,5 \pm 3,0\%$; Tirofiban $56,4 \pm 3,0\%$, $p=0,7$

Das Enddiastolische Volumen stieg in beiden Gruppen geringfügig, aber nicht klinisch relevant und nicht statistisch signifikant an. Die Baseline-Daten ergaben einen Wert von $159,7 \pm 7,6\text{ml}$ für die Placebo-Gruppe und für die Tirofiban-Gruppe $150,0 \pm 7,7\text{ml}$, $p=0,4$. In der Follow up-Untersuchung zeigen sich folgende Werte: Placebo: $166,5 \pm 12,3\text{ml}$ und Tirofiban $160,7 \pm 12,3\text{ml}$. Hieraus ergibt sich $p=0,7$.

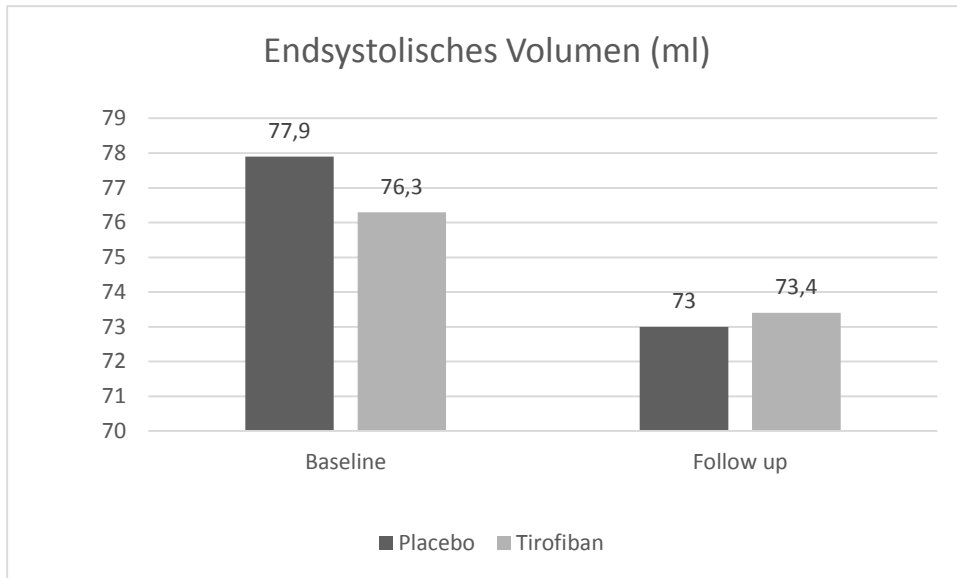


Grafik 16: Enddiastolisches Volumen (ml)

Baseline EDV: Placebo: $159,7 \pm 7,6\text{ml}$; Tirofiban: $150,0 \pm 7,7\text{ml}$, $p=0,4$

Follow up EDV: Placebo: $166,5 \pm 12,3\text{ml}$; Tirofiban $160,7 \pm 12,3\text{ml}$, $p=0,7$

Das Endsystolische Volumen sinkt bei den Patienten, die Tirofiban erhielten, von $76,3 \pm 6,4$ ml auf $73,4 \pm 10,6$ ml. Die Placebo-Gruppe zeigt ausgehend Werte von $77,9 \pm 6,4$ ml und 4 Monate später von $73,0 \pm 10,6$ ml. Im Vergleich ergibt sich so ein p-Wert in der Baseline-Untersuchung von $p=0,85$ und im Follow up $p=0,97$. Ein statistischer Unterschied kann hier ebenfalls nicht festgemacht werden.



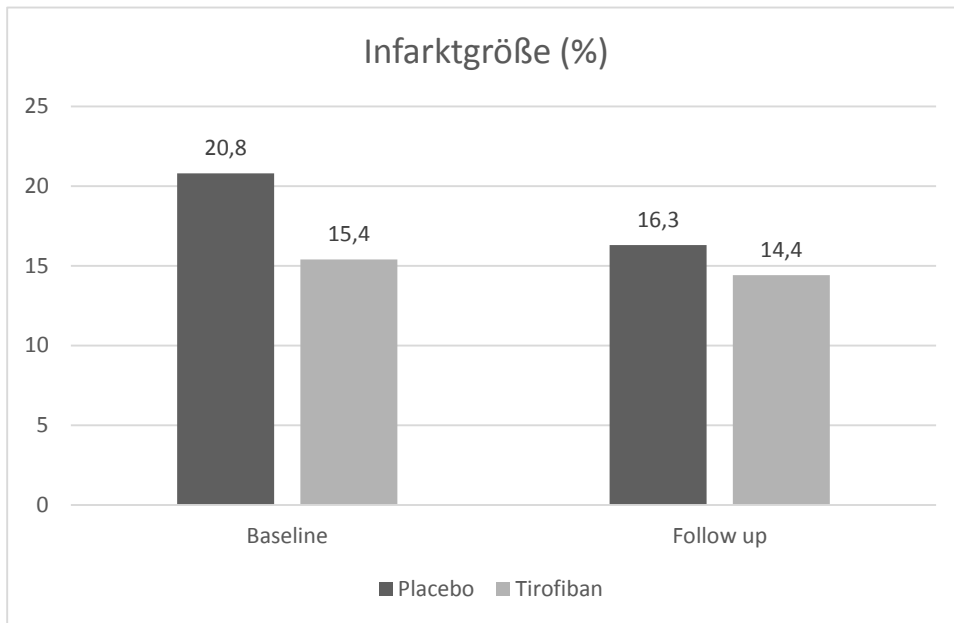
Grafik 17: Endsystolisches Volume (ml)

Baseline ESV: Placebo: $77,9 \pm 6,4$ ml; Tirofiban: $76,3 \pm 6,4$ ml, $p=0,85$

Follow up ESV: Placebo: $73,0 \pm 10,6$ ml; Tirofiban $73,4 \pm 10,6$ ml, $p=0,97$

Unter der Behandlung mit Tirofiban zeigt sich eine signifikant kleinere Infarktgröße in der Baseline-Untersuchung als in der Placebo-Gruppe. Die Untersuchung der Placebo-Gruppe ergab eine Infarktgröße von $20,8 \pm 3,7\%$ im Gegensatz zu $15,4 \pm 3,4\%$ in der Tirofiban-Gruppe. Der p-Wert beträgt somit 0,05.

Auch im Follow up ergab sich dies bezüglich ein Unterschied, der jedoch nicht mehr statistisch signifikant nachweisbar war, $p=0,6$.

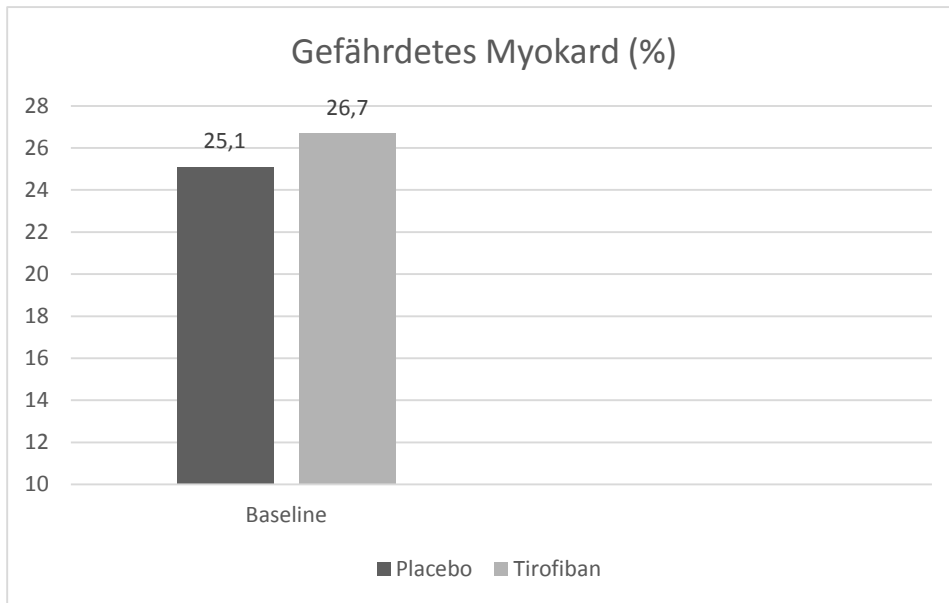


Grafik 18: Infarktgröße

Baseline Infarktgröße: Placebo $20,8 \pm 3,7\%$; Tirofiban $15,4 \pm 3,4\%$, $p \leq 0,05$

Follow up Infarktgröße: Placebo $16,3 \pm 2,8$; Tirofiban $14,4 \pm 2,6$ $p = 0,6$.

Die Ausdehnung der ischämischen aber noch nicht nekrotischen Bereiche des Myokards sind hingegen vergleichbar: $25,1 \pm 4,0\%$ in der Placebo-Gruppe und $26,7 \pm 4,1\%$ in der Tirofiban-Gruppe. Diese Ödem Messung wurde nur in der Baseline-Untersuchung durchgeführt.



Grafik 19: Gefährdetes Myokard

Baseline Gefährdetes Myokard: Placebo: $25,1 \pm 4,0\%$; Tirofiban: $26,7 \pm 4,1$

5. Diskussion

In dieser Arbeit sind Durchführung und Resultate der randomisierten und kontrollierten CMR Subgruppenstudie der OnTIME-Studie aufgeführt.(89) Es wird die Auswirkung der prähospitalen Tirofiban-Gabe nach einem ST-Hebungsinfarkt auf die Infarktgröße und Ventrikelfunktion gemessen. Tirofiban wurde zusätzlich zu Aspirin, Heparin und Hochdosis Clopidogrel verabreicht. Die Patienten unterzogen sich einer kardialen Magnetresonanztomographie. Durch diese Untersuchung konnten die primären Endpunkte (EF, EDV, ESV, Infarktgröße und „area at risk“) ermittelt werden. Unser Hauptergebnis zeigt, dass in der Baseline-Untersuchung die Tirofiban Behandlung im Gegensatz zur Placebo Medikation signifikant die Infarktgröße verringern kann ($p \leq 0,05$). Somit wurde die vermutete positive Wirkung von Tirofiban in der STEMI-Behandlung bestätigt.

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

5.1.1 Diskussion der Methode

Die Magnetresonanztomographie zu medizinischen Zwecken wird seit Anfang der 1970er Jahre im klinischen Alltag durchgeführt. Der Vorteil der kardialen MRT ist eine nichtinvasive, nichtionisierende Darstellung des Herzens. Neben den Volumina kann auch die Ausbreitung des Infarktes mittels Late Gadolinium Enhancement-Sequenzen und die „area at risk“ mit T2 gewichteten Sequenzen sichtbar gemacht und so verifiziert werden. Die Reproduzierbarkeit ist sehr gut.(80) Die LGE-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe ermöglichen durch den Kontrastunterschied des infarzierten und des nicht-infarzierten Gewebes eine sehr genaue Abgrenzung des Infarktareals.(12) Ein weiterer Vorteil ist die anatomisch freie Wahl der Schnittebene, da auf die nicht parallele Achsenlagen zwischen Herz und Körper des Menschen eingegangen werden kann.

Patienten mit ausgeprägter Adipositas per magna oder nicht-MRT-kompatiblen metallischen Fremdkörpern können jedoch nicht in einem MRT-Gerät untersucht werden. Auch die räumliche Enge und die Notwendigkeit über einen gewissen Zeitraum ruhig zu liegen kann als nachteilig aufgeführt werden, genauso wie der erhöhte technische Aufwand.

Im klinischen Alltag wird häufig in der akuten Situation, ggf. bei unklarer Diagnose, eine Notfall-Echokardiographie durchgeführt. Diese Untersuchung ist relativ unkompliziert.

ziert durchführbar, unterliegt jedoch einer erhöhten Untersuchervariabilität.(77) Auch die Perfusions-Szintigraphie ist eine durch Studien gut untersuchte bildgebende Möglichkeit. Sie kann vor allem Aussagen treffen über die Vitalität des Gewebes und auch kleinere Bereiche eines Myokardinfarktes erkennen.(77)

5.1.2 Diskussion der Studienlage

2012 veröffentlichte die European Society of Cardiology eine neue Leitlinie für das Management von Patienten mit einem Akuten ST-Strecken Hebungsinfarkt.(77) Die Indikation für GPIIb/IIIa-Antagonisten wird hier für drei verschiedene klinische Situationen im Rahmen einer geplanten PCI neu definiert. Eine Klasse IIa und Level C Empfehlung erhalten die GPIIb/IIIa-Antagonisten im Falle eines „Bail out“, wenn angiographisch ein massiver Thrombus, eine thrombotische Komplikation, ein „slow-“ oder „no-reflow“ dargestellt wird. Die routinemäßige Gabe von dieser Medikamentengruppe wird im Rahmen einer PCI zusammen mit UFH bei Patienten ohne Kontraindikationen als möglich erachtet (Klasse IIb/ Level B). Die „Upstream“ Gabe, im Gegensatz zur Gabe während der PCI, kann ebenfalls bei Patienten, die erst zu einem Zentrum mit Katheterlabor transportiert werden müssen, in Betracht gezogen werden (Klasse IIb/ Level B). Abciximab (Level A) hat hier im Gegensatz zu Eptifibatid und Tirofiban (Level B) die bessere Datenlage.

Mandelzweig et al. veröffentlichten bereits 2006, dass nur 19,6 bis 30,7% aller STEMI Patienten mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten behandelt wurden.(48) Überregionale Erhebungen ergaben, dass trotz des Vorhandenseins von Leitlinien deutliche geographische Unterschiede in der Anwendung der Medikamente erkennbar waren und dass gut etablierte Medikamente, wie GPIIb/IIIa-Antagonisten in suboptimaler Weise angewendet werden.(18)

Seit Einführung der GPIIb/IIIa-Antagonisten in den 1980er Jahren wurden eine ganze Reihe von Studien mit verschiedenen klinischen Szenarien an zehntausenden Patienten durchgeführt.(17)

1997 konnte die RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restonosis) -Studie zwar feststellen, dass Tirofiban vor frühen akuten thrombotischen kardialen Ereignissen im Rahmen einer PCI nach einem Akutem Koronarsyndrom (ACS) schützt, doch 30 Tage nach dem Ereignis keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Tirofiban und einem Placebo ausmacht.(3)

Erst die PRISM-Studie zeigte, dass Tirofiban im direkten Vergleich mit Heparin bei Patienten mit ischämischen Symptomen einer instabilen Angina sehr gut toleriert wird. Hier wurden in einem Studienarm Aspirin in Kombination mit Tirofiban gegeben, während die Patienten im anderen Studienarm Aspirin plus Heparin erhielten. Die Inzidenz der primären Endpunkte Tod, refraktäre Ischämie und Myokardinfarkt war nach Tirofiban Gabe 32% niedriger nach 48 Stunden als nach einer Behandlung mit Heparin. In Bezug auf die Mortalität zeigte sich nach 30 Tagen ein Trend für Tirofiban.(4)

Die PRISM PLUS-Studie verglich die Gabe von Aspirin, Tirofiban und Heparin mit der alleinigen Gabe von Aspirin und Heparin. Hier zeigte sich in der Tirofiban plus Heparin Gruppe eine 27%ige Reduktion der Mortalität oder einem nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt nach 30 Tagen.(9) Ein zu Beginn der Studie geplanter dritte Arm, der die Gabe von Aspirin und Tirofiban vorsah, musste abgebrochen werden, da diese Kombination eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate als die anderen Studienarme nach sieben Tagen aufwies. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der PRISM-Studie. Die Investigatoren vermuteten einen Heparin „Rebound“ oder ein zufälliges Auftreten.(4)

Zwar hat Abciximab den am höchsten eingestuften Empfehlungsgrad, doch bieten die kleineren Moleküle Tirofiban und Eptifibatid neben dem finanziellen Aspekt, den Vorteil einer kompetitiven, selektiven Hemmung des Rezeptors und einer wesentlich kürzeren Halbwertszeit.(17)

Topol et al. verglichen die Gabe von Abciximab mit Tirofiban bevor eine PCI begonnen wurde. Sie fanden heraus, dass Abciximab einen besseren Schutz vor relevanten ischämischen Ereignissen bietet als Tirofiban.(85)

Schneider et al. zufolge stellten jedoch die Ergebnisse von Topol et al. in Frage. Sie glaubten, dass Tirofiban in suboptimaler Weise gegeben wurde. Die beste Plättcheninhibition könne durch eine Hochdosis-Tirofiban-Gabe in der ersten Stunde nach Symptombeginn erreicht werden.(70)

In einer im gleichen Jahr entstandenen Metanalyse wurde ebenfalls empfohlen, dass die Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten vor allem früh nach der Aufnahme im Krankenhaus bei Hochrisiko-Patienten begonnen werden soll.(15)

Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine möglichst frühe, ausreichend dosierte GPIIb/IIIa-Antagonisten-Therapie durchgeführt werden sollte. Aufgrund dieser bereits publizierten Studienprotokolle untersuchten wir ebenfalls die Auswirkungen der frühen Tirofiban-Applikation direkt nach dem ersten medizinischen Kontakt noch in der

Prähospitalphase. Die im Rahmen der OnTIME-Studie untersuchten Patienten erhielten eine höhere Dosierung von $25\mu\text{g}/\text{kg}$ als Bolus und $0,15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über 18 Stunden.

Aus unseren theoretischen Überlegungen heraus schließen wir, dass ein wesentlicher Effekt der Tirofiban-Therapie auf die sehr frühe Gabe zurückzuführen ist. Die erste Stunde nach Behandlungsbeginn ist ein kritischer Zeitpunkt, in dem die Gefäßverletzung ein hohes thrombotisches Potential besitzt.(70)

GPIIb/IIIa-Antagonisten verhindern die Endstrecke der Thrombozytenaggregation, so dass eine Gabe die zu einem späteren Zeitpunkt einsetzt durch die Wirkungsweise den gewünschten Effekt und somit die weiteren thromboembolischen Komplikationen nicht mehr erreichen kann.

In aktuellen Studien wurde ausschließlich die Hochdosis-Tirofiban-Therapie untersucht. So rekrutierte die MULTISTRATEGY-Studie 745 Patienten mit einem STEMI.(88) Sie verglich die Hochdosis-Tirofiban-Therapie mit der von Abciximab und Sirolimus-eluting Stents mit Bare Metal Stents. Initiale Ergebnisse bezüglich der untersuchten Medikamente bewiesen, dass Tirofiban dem Abciximab nicht unterlegen ist in Bezug auf die ST-Segment-Abweichung nach PCI. Im 3-Jahres Follow up war kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten bezüglich der Mortalität oder eines Reinfarktes in der Tirofiban- oder Abciximab-Gruppe.

Die TENACITY (Tirofiban Novel Dosing vs. Abciximab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study) Studie sollte an 8000 Patienten Abciximab mit Tirofiban vergleichen.(14) Sie wurde aus finanziellen Gründen vorzeitig beendet, so dass nur 383 Patienten rekrutiert wurden. Erste Ergebnisse zeigten ebenfalls, dass Hochdosis-Tirofiban dem Abciximab nicht unterlegen ist.

5.2 Eigene Ergebnisse im Kontext der Literatur

5.2.1 Ejektionsfraktion

Die durchschnittliche Ejektionsfraktion eines gesunden männlichen Probanden derselben Altersklasse, der in dieser Studie untersuchten Männer, beträgt laut Cain et al. im Durchschnitt 64%.(20) In dieser Arbeit wurden zum Zeitpunkt des Akuten Myokardinfarktes eine Ejektionsfraktion von $49,9\pm 2,4\%$ und $51,6\pm 2,4\%$ respektive in Tirofiban- und Placebo-Gruppe bestimmt. Ähnliche Werte konnten in anderen Studien ebenfalls erhoben werden.(12, 72)

Es besteht somit eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion und verminderte Herzleistung unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt.

In der Follow up-Untersuchung wurde in beiden Gruppen eine Erhöhung der Ejektionsfraktion ermittelt. Der Wert stieg in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 5,9% und in der Tirofiban-Gruppe um durchschnittlich 6,5% an. Eine Steigerung der Ejektionsfraktion spricht für eine Verbesserung der Herzleistung und der Langzeitprognose.(24)

In beiden Gruppen konnte dies innerhalb von 4 Monaten durch die Therapie erreicht werden. Die Ejektionsfraktion stieg zwar tendenziell in der Tirofiban-Gruppe stärker an, erreichte jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Montalescot et al. untersuchten 2001 300 Patienten die einen Herzinfarkt erlitten. Die eine Gruppe erhielt vor der Koronarangiographie Abciximab, die andere einen Placebo. Die Arbeitsgruppe konnte feststellen, dass bei den mit Abciximab behandelten Patienten die Ejektionsfraktion innerhalb von 6 Monaten nach dem Ereignis um durchschnittlich 4,1% anstieg. Während sich der Wert der EF im selben Zeitraum in der Placebo-Gruppe nur um 3,1% verbesserte.(53)

Diese auf die Ejektionsfraktion bezogenen Ergebnisse unterstützen die These, dass GPIIb/IIIa- Inhibitoren die Evolution des Infarktes günstig beeinflussen können.

5.2.2 Linksventrikuläre Volumina

Die in dieser Subgruppenstudie erhobenen Daten zeigen, dass es innerhalb von 4 Monaten zu einer Abnahme der Endsystolischen Volumina in beiden Gruppen kam. In der Placebo-Gruppe sank der Wert um 4,9ml, während in der Tirofiban-Gruppe eine Minderung um 2,9ml gemessen wurde. Das Endsystolische Volumen stellt laut White et al. den stärksten prognostische Indikator in Bezug auf die Entwicklung zu einer chronischen Herzinsuffizienz dar. Dieser negative Effekt ist verstärkt, wenn neben einem erhöhten ESV eine erniedrigte EF auftritt.(91)

Zwar sinkt das ESV, jedoch kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die leitliniengerechte Therapie, der sich die Patienten unterzogen, hat somit einen positiven Effekt gezeigt, unabhängig von der Studienmedikation. Die Tirofiban-Gruppe zeigt keine signifikant besseren Werte als die Placebo-Gruppe. Möglicherweise liegt der fehlende Nachweis eines signifikanten Effektes in den schon zu Studieneinschluss relativ geringen Endsystolischen Volumina bei relativ

guter EF, so dass primär in beiden Gruppen mit einer positiven Entwicklung zu rechnen war.

Cohn et al. schreiben dem EDV keinen höheren prognostischen Wert zu als dem ESV. Ein hohes EDV könne trotzdem einen negativ prädiktiven Wert besitzen.(24)

Das Enddiastolische Volumen reflektiert das strukturelle Remodeling und die diastolische Füllung. Dadurch beeinflusst es das ESV. Die Werte des EDV der mit Tirofiban behandelten Patienten nehmen um durchschnittlich 10,7ml zu, gegenüber der Placebo Gruppe mit 6,8ml. Ein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen zum Zeitpunkt des Follow up konnte nicht gezeigt werden. Klinisch dürfte dieser geringe Anstieg kaum von Bedeutung sein, zumal auch die höheren Werte nach 4 Monaten noch im Normbereich lagen. Auch hier ist die relativ gute Baseline EF sicherlich die Erklärung dafür, dass bei kleiner Studiengruppe kein signifikanter Vorteil bezüglich des Remodelings erkennbar war.

5.2.3 Infarktgröße

Wu et al. untersuchten 82 Patienten und fanden heraus, dass die Größe und die transmurale Ausbreitung eines Akuten und bereits in der Heilung befindlichen Myokardinfarktes mittels einer Kontrastmitteluntersuchung im MRT genau festgestellt werden kann.(92) Vergleichbare wissenschaftliche Arbeiten konnten ebenfalls den Infarkt, die Infarktgröße, die Ausbreitung und eine Abnahme der Infarktgröße im MRT nachweisen.(41)

Kelle et al. führten 2009 mit 177 Patienten, die unter einer KHK litten und mit bereits nachgewiesenem Narbengewebe eines chronischen Myokardinfarktes im MRT, eine Studie durch. Sie verglichen den klinischen Voraussagewert für Event-freies Langzeitüberleben der im LGE-MRT dargestellten Infarkt Narbe mit der kontraktilen Reserve in einem Dobutamin-Stress-MRT. Sie konnten belegen, dass die Infarktgröße einen stärkeren Voraussagewert in Bezug auf kardiale Ereignisse hat, als die im Dobutamin-Stress-MRT erhobenen Ergebnisse für die Ejektionsfraktion und das ESV. Auch in Bezug auf die kontraktile Reserve verfügt die Infarktgröße über einen stärkeren Voraussagewert. Dies galt für alle Patienten die bei chronischem Myokardinfarkt medikamentös behandelt wurden.(39)

Weitere Studien bestätigen, dass die Infarktgröße einen guten primären Endpunkt darstellt und erläutern, dass die Infarktgröße mit der Linksventrikulären Funktion und der Mortalität korrelieren.(30)

Die Infarktgröße der Tirofiban-Gruppe ist in dieser Subgruppenstudie der OnTIME-Studie mit $15,4 \pm 3,4\%$ signifikant kleiner als die Infarktgröße der Placebo Gruppe mit $20,8 \pm 3,7\%$ ($p \leq 0,05$). Dieses Ergebnis zeigt, dass eine Behandlung mit Tirofiban zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontaktes Myokardgewebe rettet und die Infarktgröße reduziert. Die signifikant kleinere Infarktnarbe belegt den positiven Nutzen der Tirofiban Behandlung.

Mehilli et al. untersuchten im Rahmen der BRAVE 3 (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation) -Studie 800 Patienten die einen STEMI erlitten. Sie wurden vor der PCI mit 600mg Clopidogrel vorbehandelt. Die eine Gruppe erhielt zusätzlich Abciximab und die andere einen Placebo. Sie konnten jedoch keine Reduzierung der Infarktgröße nach „Upstream“ Gabe von Abciximab nachweisen.(50)

Demgegenüber zeigte die ADMIRAL-Studie den positiven Effekt der Abciximab-Therapie und belegt somit die frühe Applikation der GPIIb/IIIa-Gabe.(53)

In dem Zeitpunkt der Medikamentengabe könnte der fehlende positive Effekt der Abciximab Therapie in der BRAVE 3-Studie liegen. Die erste Gabe des GPIIb/IIIa-Antagonisten erfolgte im Durchschnitt erst nach 255min.

Dieser Subgruppenstudie wie auch die ADMIRAL-Studie können mit der sehr frühen Gabe den positiven Effekt zeigen.

Die Daten der Haupt-OnTIME-Studie belegen ebenfalls den größten Effekt bei Tirofiban-Gabe direkt zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontaktes.(89)

Die niedrige Rate der Komplikationen lässt auf die Sicherheit der Therapie schließen. Zwar kam es zu einer größeren Anzahl an Blutungskomplikationen, dieser potentielle Nachteil wird aber durch die geringere Anzahl an „Major Adverse Events“ aufgewogen. In der Placebo-Gruppe kam es zu einem Schlaganfall, einem Todesfall und eine Koronararterielle Bypass Operation musste durchgeführt werden, während solche Komplikationen in der Tirofiban-Gruppe nicht zu finden waren.

Bei vier Patienten (24%) der Tirofiban-Gruppe kam es zu Blutungen ($p = 0,045$). Dieses Ereignis trat in der Placebo-Gruppe nicht auf.

Darüber hinaus konnte das erhöhte Blutungsrisiko der Tirofiban-Gruppe in der Haupt-OnTIME-Studie nicht bestätigt werden. Größere Blutungen traten in der Tirofiban-Gruppe nur in 4,0% auf und kleinere Blutungen in 6,1%. Im Gegensatz dazu finden wir in der Placebo-Gruppe größere Blutungen in 2,9% der Fälle und kleinere in 4,4%.⁽⁸⁹⁾

Ein generell erhöhtes Blutungsrisiko durch eine Tirofiban-Medikation im Gegensatz zu der Behandlung mit einem Placebo besteht daher nicht.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Stone et al. die HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) -Studie in der sie die alleinige Gabe von Bivalirudin mit der Gabe von Heparin plus einem GPIIb/IIIa-Inhibitor verglichen. Sie fanden heraus, dass die alleinige Bivalirudin-Medikation bei Patienten, die einen STEMI erlitten und die Indikation zur PCI besaßen, ein reduziertes 30-Tage-Risiko für große Blutungen und weitere relevante klinische Ereignisse aufwiesen.⁽⁷⁹⁾ Die Gabe der GPIIb/IIIa-Inhibitoren erfolgte auch in dieser Studie sehr spät. Im Durchschnitt über zwei Stunden nach Infarktbeginn. Der von uns vermutete positive Effekt der frühen Gabe konnte somit nicht erfolgen.

In dieser magnetresonanztomographischen Substudie wurde eine signifikant kleinere Infarktgröße der Tirofiban-Gruppe festgestellt. Dies Ergebnis konnten wir nur mittels einer MRT-Untersuchung herausfinden. Die Studiengruppe der HORIZONS-AMI-Studie verwendete für ihre Untersuchung keine Bildgebung mittels MRT. Als primäre Endpunkte wurden große Blutungen und weitere relevante klinische Ereignisse definiert. Ein Vergleich in Bezug auf die Infarktgröße ist demnach nicht möglich.

Nur 0,2% der Patienten im Heparin plus GPIIb/IIIa-Arm die eine Katheteruntersuchung erhielten, wurden mit Tirofiban behandelt. 52,0% erhielten Abciximab und 45,6% wurden mit Eptifibatid behandelt. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, kann nur bedingt über Tirofiban geurteilt werden. Die Aussagen dieser Studie sind nicht auf die gesamte Gruppe der GPIIb/IIIa-Inhibitoren zu übertragen.

Des Weiteren wurden 0,1% der Patienten die im Bivalirudin-Arm waren, zusätzlich mit Tirofiban behandelt. Die zusätzliche Gabe eines GPIIb/IIIa-Antagonisten in der Bivalirudin-Gruppe erfolgte nur, wenn im Anschluss an die PCI kein „Reflow“ zu erkennen war oder wenn noch ein großer Thrombus vorhanden war. Die Anzahl der mit Tirofiban behandelten Patienten ist in den zwei verschiedenen Studien-Armen somit nahezu identisch.

In den ESC-Leitlinien von 2012 wird Bivalirudin nun als Mittel der ersten Wahl zur Gerinnungshemmung empfohlen.(77)

Die ST-Strecken-Auflösung im EKG zeigte in beiden Studienarmen eine Regression vom Aufnahmezeitpunkt bis zu 90 min nach PCI. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden. Die ST-Strecken Hebung der beiden Gruppen vermindert sich um nahezu den gleichen Betrag. Zum Aufnahmezeitpunkt betrug die ST-Deviation in der Tirofiban-Gruppe 15,2mm und in der Placebo-Gruppe 13,9mm. Die Werte fielen 90 Minuten nach PCI auf 4,8mm versus 3mm. Ein Vorteil durch die Tirofiban-Therapie kann nicht gezeigt werden.

Im Gegensatz zu den Subgruppendaten kann in der Haupt-OnTIME-Studie als wesentliches Ergebnis eine signifikant kleinere ST-Streckenhebung der Tirofiban-Gruppe gemessen werden.(89)

Dies wiederum belegt neben der kleineren Infarktgröße den Vorteil der Tirofiban-Therapie.

De Luca et al. empfahl in einer Metaanalyse von über 17 randomisierten Studien die Gabe von einem GPIIb/IIIa-Inhibitoren. Es wurde hervorgehoben, dass gerade Hochrisiko-Patienten von einer Therapie mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor profitieren.(45)

2008 veröffentlichten YB Song et al. in einer ähnlich dieser Subgruppenstudie aufgebauten Studie mit 40 Patienten, dass die „Upstream“ Gabe von Tirofiban nicht die Infarktgröße reduziert.(76) Es wurden ebenfalls Patienten mit einem STEMI und nachfolgender PCI randomisiert. Daraufhin erfolgte eine MRT-Untersuchung und hierbei konnte lediglich eine gleichgroße Infarktgröße gemessen werden. Allerdings war der initiale TIMI Fluss besser. Song et al. führten lediglich eine MRT Untersuchung 1 Monat nach der PCI durch. Die Ergebnisse dieser Subgruppenstudie zeigen den signifikanten Unterschied der Infarktgröße im Baseline-MRT, in der Follow up-Untersuchung nach 4 Monaten konnte dies nicht mehr signifikant gezeigt werden. Auch hier wurde Tirofiban nicht beim ersten medizinischen Kontakt gegeben, sondern erst direkt vor der PCI. Es ist zu diskutieren, ob bei einer noch früheren Tirofiban-Gabe und bei einer MRT-Untersuchung zum Zeitpunkt der PCI nicht auch eine signifikant kleinere Infarktgröße messbar gewesen wäre.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die anfängliche Hypothese, einer positiven Wirkung der prähospitalen Tirofiban-Gabe in Bezug auf die Infarktgröße bestätigt werden konnte.

Weiterhin konnte in der Haupt-OnTIME-Studie eine reduzierte Mortalität unter der Behandlung mit Tirofiban belegt werden (2,2 vs 4,1%; $p=0,051$).

Eine reduzierte Infarktgröße stellt einen prognostisch positiven Faktor für alle Patienten mit einem STEMI dar. Die Patienten profitieren von einer möglichst kleinen Infarktgröße.

Die Reduzierung der Infarktgröße ist ein wichtiger Teilschritt in der Optimierung der Behandlungsstrategien der STEMI Patienten. Zwar konnten wir den Effekt nur an einem kleinen Patientenkollektiv darstellen, aber diese vielversprechende Möglichkeit der Behandlung sollte in weiteren Studien an Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt eingehender erforscht werden. Die Behandlung mit einem GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker ist bereits in den Leitlinien empfohlen. Es muss nun durch weitere wissenschaftliche Erkenntnisse der Zeitpunkt der Gabe und das profitierende Patientenkollektiv, abhängig vom Risikoprofil genauer definiert werden.

6. Zusammenfassung

Der Akute Myokardinfarkt und seine Konsequenzen wurden bereits intensiv erforscht. Eine Reihe von effektiven Behandlungsstrategien stehen den Patienten und Ärzten zur Verfügung. Trotz dieser Entwicklungen ist die Mortalität noch immer sehr hoch. Verschlechterungen im Sinne einer ischämischen Kardiomyopathie und Arrhythmie sind die häufigsten Komplikationen.

Tirofiban bindet an den GPIIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. Der GPIIb/IIIa-Rezeptor vermittelt durch Fibrinogen zum Beginn der Hämostase die Quervernetzung zwischen den Thrombozyten. Bindet Tirofiban zu diesem frühen Zeitpunkt an den GPIIb/IIIa-Rezeptor, so kann die Thrombozytenaggregation und der Verschluss des Koronargefäßes limitiert werden. Es kommt zu einer Verminderung der kritischen Ischämie und der myokardialen Nekrose.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Effekt der prähospitalen Tirofiban-Gabe für Patienten, die einen STEMI erlitten, zu belegen. Tirofiban wurde zusammen mit Aspirin, Clopidogrel und Heparin verabreicht. Der Effekt bezog sich auf die Ejektionsfraktion, das Endsystolische Volumen, das Enddiastolische Volumen und die Infarktgröße. Als eine klinische Substudie der OnTIME-Studie wurden die Patienten (n=35) randomisiert und in zwei Studienarme verteilt. Der eine Studienarm erhielt Tirofiban beim ersten medizinischen Kontakt, während der andere Arm einen Placebo erhielt. Allen Patienten wurde die zum damaligen Zeitpunkt übliche Standardmedikation eines STEMI verabreicht.

Die Studienparameter wurden mit Hilfe der Kardialen Magnetresonanztomographie zum Zeitpunkt des Infarktes und 4 Monate später in der Follow up-Untersuchung getestet. Die Analyse der magnetresonanztomographischen Aufnahmen erfolgte mit der Software CAAS MRV der Firma Pie Medical .

In der anschließenden Auswertung der MRT-Bilder konnten folgende Effekte beobachtet werden:

1) Auswirkung auf die Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion stieg in beiden Studien Armen innerhalb des Untersuchungszeitraums an, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied der Untersuchungsergebnisse.

2) Auswirkungen auf das Enddiastolische Volumen

In Bezug auf das Enddiastolische Volumen konnte ebenfalls, weder zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung, noch im Follow up ein signifikanter Unterschied zwischen den Studien Armen festgestellt werden.

3) Auswirkungen auf das Endsystolische Volumen

Auch die Unterschiede im Endsystolischen Volumen erreichten kein Signifikanzniveau.

4) Auswirkungen auf die Infarktgröße

Die Infarktgröße bei Patienten die mit Tirofiban behandelt wurden, war in der Baseline-Untersuchung signifikant kleiner als in der Placebo-Gruppe. Mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ Dieser Unterschied blieb in der Follow Up-Untersuchung erhalten, war allerdings nicht mehr statistisch signifikant ($p=0,6$).

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die prähospital Gabe von Tirofiban signifikant die Infarktgröße verkleinert. Dieses Ergebnis bestätigt die vorausgegangene Hypothese. Es lässt auf eine weitere vielversprechende Behandlungsmöglichkeit schließen und sollte in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Summary

Myocardial infarction and its consequences have already been extensively studied with diverse and effective management strategies being available to patients and physicians. Despite these developments mortality remains high with progress into ischemic cardiomyopathy and arrhythmia as the most common complications.

Activation of GPIIb/IIIa-receptor mediates the aggregation of thrombocytes through fibrinogen at the early stages of hemostasis. Administration of Tirofiban, a GPIIb/IIIa-receptor antagonist, prevents aggregation of thrombocytes and, thus, further occlusion of the coronary vessels. This results to a reduction of critical ischemia and myocardial cell death.

Aim of the above thesis was to assess the effect of first medical contact administration of tirofiban, when combined with aspirin, clopidogrel and heparin, on ejection fraction, endsystolic volume, enddiastolic volume and infarct size in patients with STEMI. As an open clinical substudy of the OnTIME Trial (n=35) we randomized our patients in two study arms. One arm received tirofiban at the point of first medical contact, while the

other arm received placebo. All patients received standard medical care for STEMI. Study parameters were tested through CMR at baseline and after four months and analyzed with the CAAS MRV-Software of the Pie Medical Company.

Following effects were observed in the CMR-evaluation:

- 1) Ejection fraction increased in both arms, however no clinical significance was noted.
- 2) No clinically significant difference between the two arms was detected in relation to the enddiastolic volume, both at baseline and at follow-up.
- 3) Differences on the endsystolic volume reached no level of significance.
- 4) Infarct size of patients under tirofiban therapy was at baseline significantly lower as compared to that of patients receiving placebo ($p \leq 0,05$). This difference was still observed in the follow up but not statistical significant ($p=0,6$).

Our results demonstrate that prehospital administration of tirofiban can significantly reduce infarct size in patients with STEMI. New perspectives to diverse management possibilities are presented and should be examined in further clinical studies.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADMIRAL	Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term followup
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ASA	Acetylsalicyl Acid
AV	Arterioventrikular
BRAVE	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CMR	Cardiale Magnetresonanztomographie
DAPT	Duale Antiplatelet Therapy
DES	Drug eluting stent
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
FIESTA	Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glycoprotein

HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left Anterior Descending (artery)
LCX	Left Ramus Circumflexus
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MI	Myokard Infarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetic Resonance Ventricular analysis
MULTISTRATEGY	MULTIcentre evaluation of Single high-dose Bolus Tirofiban versus Abciximab with Sirolimus-eluting STent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study
NaCl	Natrium Chlorid
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
NSTEMI	Nicht ST- Hebungsinfarkt (Non ST Elevation Myocardial Infarction)
OnTIME	Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDGF	Platelet-derived growth factor
PRISM	Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management
PRISM PLUS	Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms
RCA	Right Coronary Artery

RESTORE	Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restonosis
ROI	Region of Interest
SD	Standard deviation
SSFP	Steady-state free precession
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST Elevation Myocardial Infarction)
TE	Echozeit
TENACITY	The Tirofiban evaluation of novel dosing versus Abciximab with Clopidogrel and inhibition of thrombin
TI	Inversionszeit
TIMI	Thrombolysis in myocardial Infarction-Klassifikation
TR	Repititionszeit
VD	Vessel Disease
VT	Ventrikuläre Tachykardie
vWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization

8. Abbildungs-, Formel- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Grafik 1: Interaktion zwischen GPIIb/IIIa-Rezeptoren und Fibrin

Grafik 2: Studienablauf

Grafik 3: Vertikaler Langachsen Scout

Grafik 4: Horizontale Langachsen Scout

Grafik 5: Kurzachsen Scouts

Grafik 6: Planung des Dreikammerblickes

Grafik 7: Planung des Cine Vierkammerblickes

Grafik 8: Planung des Cine Zweikammerblickes

Grafik 9: Planung der Kurzachsenschnitte

Grafik 10: Volumetrie

Grafik 11: Ergebnisseite

Grafik 12: Das 17-Segment-Modell der American Heart Association

Grafik 13: Infarktdarstellung

Grafik 14: Kumulative ST-Deviation in mm (mean(SD))

Grafik 15: Ejektionsfraktion (EF)

Grafik 16: Enddiastolisches Volumen (EDV)

Grafik 17: Endsystolisches Volumen (ESV)

Grafik 18: Infarktgröße

Grafik 19: Gefährdetes Myokard

Formel

Formel 1: Berechnung der Ejektionsfraktion

Tabellen

Tabelle 1: Demographische Patientendaten

Tabelle 2: Baseline Daten

Tabelle 3: Patientenmedikation

Tabelle 4: Klinische Daten

9. Literaturverzeichnis

- 1 WHO Fact sheet N°317. Updated March 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
- 2 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 2 (1988) 349–360.
- 3 Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 96 (1997) 1445–1453.
- 4 A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 1498–1505.
- 5 Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 1488–1497.
- 6 Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG: Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 109 (2004) 2411–2416.
- 7 Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, Oldgren J: Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.* 56 (2010) 470–475.
- 8 Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu L, Gonzalez FM, Hoyt RF, Arai AE: Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 113 (2006) 1865–1870.

- 9 Alexander JH, Harrington RA: Recent antiplatelet drug trials in the acute coronary syndromes. Clinical interpretation of PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON A and PURSUIT. *Drugs* 56 (1998) 965–976.
- 10 Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR: First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 174 (1990) 757–762.
- 11 Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V: Platelet thrombus formation on collagen type I. A model of deep vessel injury. Influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 78 (1988) 1431–1442.
- 12 Beek AM, Kühl HP, Bondarenko O, Twisk JWR, Hofman MBM, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC: Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (2003) 895–901.
- 13 Bennett JS, Vilaire G: Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J. Clin. Invest.* 64 (1979) 1393–1401.
- 14 Berger PB, Williams JB, Hasselblad V, Chiswell K, Pieper KS, Califf RM: Would Tirofiban Have Been Shown Non-Inferior to Abciximab Had the TENACITY Trial Not Been Terminated for Financial Reasons? *J Interv Cardiol* 26 (2013) 123–130.
- 15 Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérooux P, van de Werf F, Torbal A de, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359 (2002) 189–198.
- 16 Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE: Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *AJR Am J Roentgenol* 142 (1984) 625–630.
- 17 Brener SJ: The benefits of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: drug-specific or class effect? *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (2009) 1674–1676.
- 18 Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KAA, Avezum A, Cannon CP, Mazurek T, Flather MD, van de Werf F: Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: in-

sights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 146 (2003) 999–1006.

19 Buja LM: Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc. Pathol.* 14 (2005) 170–175.

20 Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, Arheden H: Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging* 9 (2009) 2.

21 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105 (2002) 539–542.

22 Cheong BYC, Muthupillai R: Nephrogenic systemic fibrosis: a concise review for cardiologists. *Tex Heart Inst J* 37 (2010) 508–515.

23 Chesebro JH, Fuster V: Thrombosis in unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 327 (1992) 192–194.

24 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N: Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000) 569–582.

25 Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G: Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* (2003) CD001560.

26 Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J. Am. Coll. Cardiol.* 23 (1994) 1562–1569.

27 Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, Sardella G, Mancone M, Catalano C, Fedele F, Passariello R, Bogaert J, Agati L: Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and

microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 2145–2153.

28 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.

29 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 310–318.

30 Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF: Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000) 101–108.

31 Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ: Inter-study reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* 147 (2004) 218–223.

32 Hägele J, Simon M: Nephrogene systemische Fibrose (NSF): Auswirkungen strenger Richtlinien zur Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. *Radiologe* 51 (2011) 831–832.

33 Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF: Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 56 (1975) 978–985.

34 Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, Crooks LE: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am. J. Cardiol.* 52 (1983) 184–188.

35 Jennings LK, Phillips DR: Purification of glycoproteins IIb and III from human platelet plasma membranes and characterization of a calcium-dependent glycoprotein IIb-III complex. *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 10458–10466.

36 Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, 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.

- 37 Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361 (2003) 13–20.
- 38 Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 367 (2006) 579–588.
- 39 Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, Roos A de, Fleck E, Bax JJ, Nagel E: Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 1770–1777.
- 40 Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM: Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 100 (1999) 1992–2002.
- 41 Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M: Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 105 (2002) 162–167.
- 42 Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB: Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 278 (1997) 212–216.
- 43 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 1665–1671.
- 44 Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104 (2001) 365–372.
- 45 Luca G de, Navarese E, Marino P: Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 30 (2009) 2705–2713.

- 46 Luca G de, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann F, van de Werf F, Antman EM, Topol EJ: Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293 (2005) 1759–1765.
- 47 Lynch JJ, Cook JJ, Sitko GR, Holahan MA, Ramjit DR, Mellott MJ, Stranieri MT, Stabilito II, Zhang G, Lynch RJ: Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Antithrombotic effects of MK-0383. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272 (1995) 20–32.
- 48 Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, van de Werf F, Wallentin L, Behar S: The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 27 (2006) 2285–2293.
- 49 McNamara MT, Higgins CB, Schechtmann N, Botvinick E, Lipton MJ, Chatterjee K, Amparo EG: Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with use of gated magnetic resonance. *Circulation* 71 (1985) 717–724.
- 50 Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Früangel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A: Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 119 (2009) 1933–1940.
- 51 Møgelvang J, Thomsen C, Mehlsen J, Bräckle G, Stubgaard M, Henriksen O: Evaluation of left ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.* 7 (1986) 1016–1021.
- 52 Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet J, Vicaute E: Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur. Heart J.* 28 (2007) 443–449.
- 53 Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 344 (2001) 1895–1903.

- 54 Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ: Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension* 39 (2002) 750–755.
- 55 Opie LH: *Heart physiology. From cell to circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 56 Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet J, Caterina R de, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann F, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg P, Storey RF, van de Werf F, Verheugt F: Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur. Heart J.* 32 (2011) 2922–2932.
- 57 Peerlinck K, Lepeleire I de, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, Panebianco D, Deckmyn H, Vermynen J, Arnout J: MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 88 (1993) 1512–1517.
- 58 Peerschke EI, Zucker MB, Grant RA, Egan JJ, Johnson MM: Correlation between fibrinogen binding to human platelets and platelet aggregability. *Blood* 55 (1980) 841–847.
- 59 Perazzolo Marra M, Lima JAC, Iliceto S: MRI in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 32 (2011) 284–293.
- 60 Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA: The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 71 (1988) 831–843.
- 61 Pohost GM, Hung L, Doyle M: Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 108 (2003) 647–653.
- 62 Pytela R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH, Plow EF, Ruoslahti E: Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: member of a family of Arg-Gly-Asp--specific adhesion receptors. *Science* 231 (1986) 1559–1562.
- 63 Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am. Heart J.* 117 (1989) 211–221.
- 64 Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NG, Peshock RM: Left ventricular volumes measured by MR imaging. *Radiology* 156 (1985) 717–719.

- 65 Rehwald WG, Fieno DS, Chen E, Kim RJ, Judd RM: Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 105 (2002) 224–229.
- 66 Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56 (1977) 786–794.
- 67 Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340 (1999) 115–126.
- 68 Rutherford JD BECP: Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E (ed) *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* WB Saunders company, Philadelphia, London, Toronto u.a., 1988.
- 69 Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR: Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 100 (1999) 437–444.
- 70 Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Wan Y, Aggarwal A, Kabani SS, DiBattiste PM: Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban. *Am. J. Cardiol.* 90 (2002) 1421–1423.
- 71 Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996) 1084–1089.
- 72 Schroeder AP, Houliand K, Pedersen EM, Nielsen TT, Egeblad H: Serial magnetic resonance imaging of global and regional left ventricular remodeling during 1 year after acute myocardial infarction. *Cardiology* 96 (2001) 106–114.
- 73 Shellock FG, Kanal E: Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 10 (1999) 477–484.
- 74 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 333 (1995) 1301–1307.

- 75 Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA: "Black blood" T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 199 (1996) 49–57.
- 76 Song YB, Hahn J, Gwon H, Kim JH, Lee SY, Choe YH, Choi S, Choi J, Lee SH: Upstream high-dose tirofiban does not reduce myocardial infarct size in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a magnetic resonance imaging pilot study. *Clin Cardiol* 32 (2009) 321–326.
- 77 Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2569–2619.
- 78 Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 296 (2006) 1749–1756.
- 79 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 2218–2230.
- 80 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.
- 81 Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, Wahl A, Schuler G, Fleck E: Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 14 (2001) 362–367.
- 82 Thomson CC, Rigotti NA: Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 45 (2003) 459–479.
- 83 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Under-

wood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, Lemos J de, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR: Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 1581–1598.

84 Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 353 (1999) 227–231.

85 Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 344 (2001) 1888–1894.

86 Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G: A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (2003) 1886–1889.

87 Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, Van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, Berg J ten, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ: Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 31 (2010) 35–49.

88 Valgimigli M, Campo G, Gambetti S, Bolognese L, Ribichini F, Colangelo S, Cesare N de, Rodriguez AE, Russo F, Moreno R, Piva T, Sheiban I, Penzo C, Prati F, Nazzaro MS, Díaz Fernández JF, Vassanelli C, Parrinello G, Ferrari R: Three-year follow-up of the MULTICentre evaluation of Single high-dose Bolus TiRoFiban versus

Abciximab with Sirolimus-eluting STent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY). *Int. J. Cardiol.* 165 (2013) 134–141.

89 Van't Hof AWJ, Berg J ten, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JE, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C: Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372 (2008) 537–546.

90 Wendland MF, Saeed M, Masui T, Derugin N, Moseley ME, Higgins CB: Echoplanar MR imaging of normal and ischemic myocardium with gadodiamide injection. *Radiology* 186 (1993) 535–542.

91 White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 76 (1987) 44–51.

92 Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ: Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 357 (2001) 21–28.

93 Yu KK, Saeed M, Wendland MF, Dae MW, Velasquez-Rocha S, Derugin N, Higgins CB: Comparison of T1-enhancing and magnetic susceptibility magnetic resonance contrast agents for demarcation of the jeopardy area in experimental myocardial infarction. *Invest Radiol* 28 (1993) 1015–1023.

94 Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche J, Heuer H, Schröder R, Kropff S, Bourkaib R, Banik N, Zahn R, Teiger E: Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56 (2010) 463–469.

95 Zijlstra F, Boer MJ de, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H: A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 328 (1993) 680–684.

10. Anhang

10.1 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

10.2 Danksagungen

Ich bedanke mich für die freundliche Überlassung des Themas für diese Promotionsarbeit bei Prof. Dr. med. Thorsten Dill.

Mein ganz besonderer Dank für jede fachliche wie auch menschliche Hilfestellung und außergewöhnliche Betreuung gilt Dr. med. Andreas Rolf.

Weiterhin bedanke ich mich für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit bei Dr. med. Johannes Rixe, Dr. med. Susanne Möllmann, Dr. med. Guido Conradi, Juliane von Dahl, Franziska Brück, Isabell Scholz und Denise Prochotta.

Ich bedanke mich für die vielen schönen und auch anstrengenden Stunden des gemeinsamen Studierens und Lebens und für die stetige Hilfe bei Sara Bialowons, Jessica Schlothauer und Gesche Markus. Für den unerschütterlichen Glauben an die Fertigstellung dieses Projektes bei meinem außerordentlichen Ehemann Jan Schröder und bei meinen lieben Eltern, die mir diesen Weg ermöglicht haben und mich bis heute in jeder Weise unterstützen.

