

Aus der Abteilung für Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie
des Klinikums Braunschweig
Chefarzt Prof. Dr. M. Heintzen

Revaskularisationsstrategien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Verbund von
kardiologischem Zentrum, Notarzt und Krankenhaus ohne Herzkatheterlabor

Eine Untersuchung anhand des Patientengutes des Klinikums Braunschweig 2004- 06

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Jan Hinrichs

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Heintzen

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rump

Danksagung

Diese Dissertation widme ich meiner Frau Birgit, ohne deren Verständnis, Geduld und sanften Druck es mir nicht Möglich gewesen wäre, diese Arbeit neben der Vollzeitbeschäftigung als Assistenzarzt fertig zu stellen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Vater Peter, der nie müde geworden ist mich zu fragen wie weit meine Arbeit fortgeschritten sei, und der mich den Wert kurzer Sätze gelehrt hat.

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Heintzen, für die Chance diese Arbeit zu schreiben. Seine Anregungen und Hilfe machten deren Abschluss erst möglich.

Außerdem bedanke ich mich herzlich beim Team des Herzkatheterlabors des Klinikums Braunschweig, die mir bei der Datenbeschaffung stets behilflich waren.

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einführung in die Thematik	1
1.2	Fragestellung	3
2.	Patientenselektion	4
3.	Methodik	5
3.1	Datenerfassung	5
3.2	Anamnestische Angaben	5
3.2.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	5
3.2.2	Zurückliegende Kardiale Ereignisse	6
3.2.3	Medikamentenanamnese	6
3.2.4	Thrombolysetherapie	6
3.2.5	Adjuvante Therapie	6
3.2.6	Beschwerdebeginn	7
3.2.7	Beschwerdecharakter bei Beginn der PCI	7
3.3	Elektrokardiogramm	7
3.4	Echokardiographie	7
3.5	Angiographische Daten	8
3.5.1	TIMI- Perfusionsgrad	8
3.5.2	Koronarstatus	8
3.5.3	Intervention	9
3.6	Verlaufsbeobachtung	9
3.7	Laborwerte	9
3.8	Statistische Auswertung	10

3.8.1	Aufbereitung	10
3.8.2	Statistik	10
3.9	Vorgehen	11
4.	Ergebnisse	12
4.1	Patientencharakteristika	12
4.1.1	Geschlecht	12
4.1.2	Alter	12
4.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	14
4.1.4	Medikamente	15
4.1.5	Intervall Beschwerdebeginn bis Intervention	16
4.1.6	Beschwerdecharakter bei PCI- Beginn	18
4.2	EKG	20
4.3	Echokardiographie	20
4.4	Angiographische Daten	21
4.4.1	Koronarstatus	21
4.4.2	Akutgefäß	22
4.4.3	TIMI- Perfusionsgrad	23
4.4.4	Stents	26
4.4.5	Medikamente während der Intervention	28
4.4.6	Durchleuchtungszeit	28
4.4.7	Kontrastmittelmenge	29
4.4.8	Komplikationen während der Intervention	29

4.4.9	PCI- Dauer	30
4.5	Komplikationen während des stationären Aufenthaltes	31
4.6	Laborwerte	31
4.6.1	Enzymverlauf	31
4.6.2	Lipidwerte	34
4.6.3	Kreatinin	34
4.6.4	Blutzuckerwerte	35
5.	Diskussion	36
5.1	Allgemeines zum akuten Myokardinfarkt	36
5.1.1	Ätiologie	36
5.1.2	Prognosebeeinflussende Faktoren nach Myokardinfarkt	36
5.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	36
5.2	Therapie	37
5.3	PCI nach Thrombolyse	38
5.3.1	Studien	39
5.3.2	ASSENT 4	42
5.4	Ergebnisse unserer Untersuchung	44
5.4.1	Gruppenzusammensetzung	45
5.4.2	Medikamentenanamnese	45
	Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Behandlungsbeginn	45
5.1.1	EKG	47
5.1.2	Echokardiographie	47
5.1.3	Angiographische Daten	47

5.1.3.1	Koronarmorphologie	47
5.1.3.2	Akutgefäß	47
5.1.3.3	Details von Koronarangiographie und Intervention	48
5.4.7	Komplikationen während des stationären Aufenthaltes	50
5.4.8	Laborwerte	50
6.	Zusammenfassung	52
7.	Schlussfolgerungen	54
8.	Literaturverzeichnis	56
9.	Abkürzungsverzeichnis	63

1.1 Einführung in die Thematik

Die koronare Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt gehören zu den häufigsten Erkrankungen in den Industrienationen. In den letzten 30 Jahren haben sich in der Therapie und Prävention erhebliche Fortschritte ergeben. Dies hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt (1). Beim akuten Herzinfarkt liegt ein frischer thrombotischer Verschluss einer Koronararterie vor. Dieser führt zur Unterbrechung des Blutflusses und damit zum Untergang des nachgeschalteten Myokardgewebes (2,3).

Erklärtes Ziel der Behandlung des akuten Myokardinfarktes ist die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes und damit die Reperfusion des betroffenen Myokardareales, um den Gewebeuntergang zu minimieren.

Es gibt zwei etablierte Verfahren, diese Reperfusion herbeizuführen: Die Thrombolyse und die perkutane koronare Intervention (PCI) mit Stenteinlage.

Bei einer Thrombolyse wird über einen intravenösen Zugang eine fibrinolytische Substanz appliziert, die zu einer Auflösung des intrakoronaren Thrombus führt. Aufgrund der flächendeckenden Anwendbarkeit und der raschen Verfügbarkeit ist sie als Therapie der Wahl weiterhin anerkannt (4,5). Der Nachteil der Methode liegt auf der Hand: Die Koronarsklerose, die über die Oberflächenveränderung der Koronarien erst zur Thrombenanlagerung geführt hat, bleibt von der Lyse unbeeinflusst. Des Weiteren ist sie bei erhöhtem Blutungsrisiko- zumindest relativ- kontraindiziert (6).

Bei einer PCI wird über einen peripher arteriellen Zugang, meist die A. femoralis, eine kathetergestützte direkte Koronarangiographie mittels Röntgenkontrastmittel unter Durchleuchtung durchgeführt. Das erlaubt die Darstellung der Koronarmorphologie. Im Anschluss daran wird -bei nachgewiesener Stenose- der aufgepfropfte Thrombus zusammen mit dem arteriosklerotischen Material komprimiert und fragmentiert. Durch die Dehnung der elastischen Anteile der Gefäßwand wird das Gefäßlumen erweitert und so der Blutfluss wieder hergestellt (7). Durch die Dilatation kann es zu einer Dissektion der Gefäßwand kommen. Dabei wird die Perfusion der Koronararterie durch frei flottierende Membranen behindert. Dies geschieht in ca. 15- 20% der Interventionen (6,8,9,10). Um dies zu vermeiden, wurden sogenannte Stents entwickelt. Es handelt sich bei ihnen um speziell präparierte Edelmetallgerüste, die über einen Ballon expandiert werden und dazu führen, dass das betroffene Gefäß länger offen gehalten wird (7). Des Weiteren wird ein erneuter Verschluss durch eine Dissektion vermieden (11-15). Am Erfolg der Stents in der Therapie des akuten Myokardinfarktes ist die Thrombozytenaggregationshemmung durch Aspirin und Ticlopidin bzw. Clopidogrel wesentlich beteiligt. Erst durch deren kombinierten Einsatz gelang es, die Reokklusionsraten der Stents entscheidend zu senken und gute Ergebnisse zu erzielen (16,17,18).

Im Verlauf der letzten Jahre gab es viele Studien, die versucht haben, einen Vorteil der einen gegenüber der anderen Methode zu belegen. 2002 publizierte das Norwegian

Center for Health Technology Assessment eine Metaanalyse von 17 Studien, die von 1989-2001 durchgeführt wurden. In dieser Analyse wurde das Überleben und die Komplikationsrate von Patienten mit akuten Herzinfarkten untersucht, die per PCI und Stentimplantation oder per Thrombolyse behandelt wurden. Das Ergebnis dieser Metaanalyse ist:

- Die primäre PCI ist effektiver als eine Lysetherapie, wenn die Patienten in einem Haus mit Katheterinterventionsmöglichkeit aufgenommen werden.
- Die Primäre PCI führt zu niedrigerer Mortalität, weniger Reinfarkten und Schlaganfällen. Ein derartiges Ereignis wird bei jedem sechzehnten Patienten vermieden, der statt mit einer Thrombolyse per PCI behandelt wird.
- Patienten, die in einem Krankenhaus ohne die Möglichkeit der Katheterintervention aufgenommen werden, haben eine bessere Prognose, wenn sie in ein Zentrum verlegt werden, um einer primären PCI zugeführt zu werden, als wenn sie im aufnehmenden Haus sofort lysiert würden. Dies gilt für Transferzeiten unter drei Stunden.
- Der Transfer von Patienten im akuten Myokardinfarkt beinhaltet kein hohes Risiko.
- Der Zeitverlust bis zur Therapie hat auf das Überleben und die Folgeschäden sowohl der per PCI versorgten als auch der lysierten Patienten einen negativen Einfluss. Dieser ist stärker ausgeprägt in der Thrombolysegruppe.
- Medikamentöse Therapie vor PCI kann einen positiven Einfluss auf deren Prognose haben. Die beste Kombination ist noch nicht bekannt.

Es stellt sich also die Frage, welche Form der medikamentösen Therapie vor der PCI und in der unmittelbaren Erstkontaktsituation des Patienten mit dem Gesundheitssystem die richtige ist, um ein offenes Infarktgefäß vor Beginn der Katheterintervention zu erreichen. Das Konzept des pharmakologisch eröffneten Akutgefäßes unmittelbar vor der geplanten Katheterintervention wird als **facilitated PCI** bezeichnet (19). Besonders wichtig ist das Erreichen dieses Zustandes vor einer Verlegung in ein Zentrum zur Vermeidung des weiteren Unterganges von Myokardzellen, da die geforderte Zeit vom Erstkontakt mit dem Gesundheitssystem bis zur Gefäßpunktion im Katheterlabor von 90 Minuten nur in den seltensten Fällen eingehalten werden kann (20).

Studien zum Thema Thrombolyse mit anschließender PCI lieferten einige Hinweise auf mögliche Vorteile dieser Kombination. Es gab Hinweise auf einen möglichen Vorteil durch frühe Katheterintervention unmittelbar nach einer durchgeführten Lyse (21, 22). Es fanden sich verbesserte klinische und angiographische Ergebnisse bei PCI nach vorhergehender Thrombolyse (24,25,26). Ein TIMI III - Fluss nach Thrombolyse war assoziiert mit signifikant besserer Pumpfunktion des linken Ventrikels (LVEF) im Verlauf (23) und einer höheren Überlebensrate (27,28).

Im Klinikum Braunschweig werden seit Jahren Herzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit akuten Myokardinfarkten durchgeführt. In Kooperation mit dem Rettungsdienst der Stadt wurde ein Konzept zur Behandlung von Patienten mit akutem

Myokardinfarkt entwickelt. Dieses beinhaltet die Einführung der präklinischen Thrombolysetherapie mit anschließender interventioneller Therapie, die Intervention nach erfolgter Thrombolyse in einem primär aufnehmenden Krankenhaus ohne Katheterlabor und die direkte Intervention ohne vorherige Lyse.

1.2 Fragestellung

Es soll in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden, wie dieses Konzept in die klinische Routine integriert werden kann. Dabei interessierte uns besonders, welche Patienten von welchem Therapiekonzept profitieren.

Untersucht wurden:

1. die unmittelbare Herzfunktion dargestellt per Echokardiographie,
2. der präinterventionelle Koronarfluss nach der TIMI- Klassifikation,
3. der Verlauf der infarktassoziierten Laborwerte,
4. Komplikationen während oder nach der Intervention,
5. erforderliche Kontrastmittelmengen und Durchleuchtungszeit,
6. EKG- Verläufe nach der Intervention,
7. der Zeitpunkt vom tatsächlichen Schmerzbeginn bis zur Intervention per Lyse oder PCI.

Pathophysiologisch erscheint es zweifelhaft, dass eine Verlegung zur Intervention mit verschlossenem Gefäß weniger Myokardzellen das Leben kosten soll als eine sofortige Lyse mit anschließender Intervention. Es erscheint deshalb sinnvoll, so frühzeitig wie möglich die Wiedereröffnung eines Koronarverschlusses anzustreben. Die einzig bisher belegte effektive Möglichkeit- neben der PTCA- hierzu ist die Lyse.

Ist es besser, einen unkalkulierbaren Zeitverlust bis zur Behebung der Stenose und damit auch den prolongierten Verlust von Myokardzellen in Kauf zu nehmen und einen Patienten mit akutem Myokardinfarkt in ein Interventionszentrum zu verlegen?

Ist eine präklinische Lyse des akuten Myokardinfarktes auch sinnvoll, wenn der Transportweg kurz ist?

2. Patientenselektion

Im Zeitraum von November 2004 bis Februar 2006 wurden insgesamt 50 Patienten erfasst. Kriterium für die Aufnahme in die Untersuchung war der akute Myokardinfarkt, der definiert wurde als eine Kombination von typischen Angina Pectoris - Symptomen mit relevanten ST-Strecken Hebungen im EKG von über 0,1 mV in mindestens zwei Ableitungen. Beides musste über mehr als 30 Minuten persistieren und zum Zeitpunkt des Erstkontaktes mit einem Arzt in einer Klinik oder per Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) Bestand haben. Außerdem durften die Beschwerden und die ST- Elevationen auf die Gabe von Nitroglycerin nicht sistieren.

Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe, bestehend aus 17 Patienten, wurde präklinisch vom Notarzt lysiert und dann zur Akutintervention zu uns verbracht (**NAW- Gruppe**). Die zweite Gruppe, bestehend aus 17 Patienten, wurde nach einer durchgeführten Thrombolyse aus einem Krankenhaus ohne Katheterinterventionsmöglichkeit zur Akutintervention zu uns verlegt (**KH-Gruppe**). Die dritte Gruppe, bestehend aus 16 Patienten, wurde ohne vorhergehende Thrombolyse direkt zur PCI aufgenommen oder aus einem anderen Krankenhaus verlegt (**Primär-Gruppe**).

Weiteres Aufnahmekriterium war, dass unsere Patienten vorher keinen Herzinfarkt gehabt haben durften, damit die Enzymverläufe durch erneute Infarzierungen in vorgeschädigten Versorgungsarealen nicht verfälscht wurden. Diesbezüglich haben wir die Eigenanamnese als Kriterium definiert. Patienten nach einer cardiopulmonalen Reanimation oder nach mehrfacher Defibrillation in Folge eines akuten Infarktes wurden wegen der potentiell nicht verwertbaren Enzymverläufe ebenfalls nicht erfasst.

3. Methodik

Die Studie wurde angelegt als Verlaufsbeobachtung von Patienten, die auf der medizinischen Intensivstation des Klinikums Braunschweig im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes aufgenommen wurden. Primär wollten wir den Erfolg der präklinischen Thrombolyse im NAW untersuchen. Als limitierender Faktor für diesen Ansatz erwies sich die geringe Anzahl dieser Patienten (17) im Zeitraum zwischen November 04 und Februar 2006. Deshalb erweiterten wir die Untersuchung um Patienten, die in einem auswärtigen Krankenhaus thrombolysiert wurden (17) und Patienten, die primär in unserem Haus aufgenommen worden waren (16). Die Gruppen wurden dann miteinander verglichen.

3.1 Datenerfassung

Die klinischen Daten wurden aus den Aufnahmeuntersuchungen anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst und gezielt durch persönliche Interviews ergänzt. Die Laborwerte aller Patienten des Klinikums werden zentral computergestützt gespeichert und wurden nach Entlassung der Patienten in das Protokoll übertragen. Während des Intensivaufenthaltes wurde darauf geachtet, dass sich die Kontrollen zeitlich möglichst entsprachen.

Die echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchungen wurden entweder direkt erfasst oder aus den gespeicherten Daten der Krankenakte entnommen. Die Beurteilung der angiographischen Daten sowie der Durchleuchtungszeiten und Kontrastmittelmengen wurden den Angiographieprotokollen entnommen und ggf. ergänzt. Die Beurteilung der Komplikationshäufigkeit erfolgte aus den aufgezeichneten Daten in der Krankenakte sowie nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten.

3.2 Anamnestische Angaben

Zum Zwecke der Standardisierung der Aufnahmedaten wurde vor Beginn der Studie ein spezieller Aufnahmebogen für die medizinische Intensivstation erstellt. Damit sollte sichergestellt werden, dass unabhängig von der Person des aufnehmenden Arztes die studienrelevanten Daten erfasst wurden. Dieser Anamnesebogen wurde bei jedem Patienten der Studiengruppe ausgefüllt.

3.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Wir registrierten:

1. Ob die Patienten einen Diabetes Mellitus hatten und ob dieser behandelt war oder nicht.
2. Ob eine familiäre Disposition bestand (definiert als cerebrovaskuläres oder kardiales Ereignis bei Verwandten ersten Grades ab einem Alter unter 60 Jahren).
3. Ob ein arterieller Hypertonus vorhanden war (definiert als dem Patienten bekannt oder bei spezifischer antihypertensiver Medikation).
4. Ob eine Dyslipoproteinämie vorlag (definiert als dem Patienten bekannt oder medikamentös behandelt).
5. Ob ein Nikotinabusus vorlag (als Nikotinabusus wurde gegenwärtiges oder in den letzten 10 Jahren betriebenes Rauchen gewertet).

3.2.2 Zurückliegende kardiale Ereignisse

Ein zurückliegender Myokardinfarkt bedeutete den Ausschluss aus der Studie. Als Kriterium wurde hier die Eigenanamnese genommen, die bei allen Patienten diesbezüglich erhoben wurde. Patienten nach Bypassoperation wurden aus der Studie ausgeschlossen, auch wenn ihnen kein Myokardinfarkt Erinnerung war. Eine stattgehabte PTCA führte als Hinweis auf eine abgelaufene Myokardischämie ebenfalls zum Studienausschluss.

3.2.3 Medikamentenanamnese

Erfasst wurden alle eingenommenen Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme.

3.2.4 Thrombolysetherapie

Bei Aufnahme der Patienten auf der medizinischen Intensivstation unseres Hauses war entweder bereits eine Thrombolysetherapie durchgeführt worden oder nicht. Dieses wurde anamnestisch erfasst und die Patienten dann den beschriebenen Studiengruppen zugeteilt. Als Mittel zur Thrombolyse musste Tenecteplase benutzt worden sein.

3.2.5 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie bestand bei allen Patienten aus 500 mg Aspirin und 5000 IE unfractioniertem Heparin, als Bolus gegeben, jeweils unmittelbar nach der Diagnosestellung. Bei Aufnahme auf der Intensivstation unseres Hauses bekamen alle Patienten zusätzlich 300 mg Clopidogrel. Weitere verwendete Medikamente waren Metoprolol, Morphin und Nitroglycerin.

3.2.6 Beschwerdebeginn

Besonders wurde darauf geachtet, dass bei jedem Patienten der Zeitpunkt des Beginns der Beschwerden erfasst wurde. Definiert wurde dieser als der erinnerliche Zeitpunkt, an dem die Beschwerdeintensität ihr Maximum erreicht hatte und an dem sich eine spontane Besserung nicht mehr einstellte.

Erfasst wurde das Zeitintervall vom Beginn der Beschwerden bis zur Einleitung der Thrombolysebehandlung und bis zum Beginn der PCI. Ohne thrombolytische Therapie wurde das Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und PCI erfasst.

3.2.7 Beschwerdecharakter bei Beginn der PCI

Es wurde untersucht, ob die Patienten bei Beginn der Katheterintervention beschwerdefrei waren. Dies wurde definiert als das vollständige Fehlen von Angina Pectoris - Beschwerden oder vegetativer Begleitsymptomatik und deutlich rückläufige oder vollständig verschwundene ST- Strecken Elevationen im EKG. Dabei durfte keine analgetische Behandlung erfolgt sein. Die Qualität der Beschwerden wurde nicht differenziert. Die beschwerdefreien Patienten nach Thrombolyse wurden in die Untergruppe **facilitated** eingestuft, die nicht beschwerdefreien in die Untergruppe **rescue**.

3.3 Elektrokardiogramm

Die initiale Diagnose wurde anhand der Beschwerdesymptomatik und anhand der definierten EKG- Veränderungen gestellt. Als Kontroll- EKG wurde das letzte vor klinischer Entlassung erfasst. Da Patienten auch wieder in das erstaufnehmende Krankenhaus zurückverlegt wurden, stammen diese aus einem Zeitrahmen zwischen 48 und 168 Stunden nach Aufnahme auf unserer Intensivstation. Erfasst wurden typische Veränderungen in Folge eines akuten Myokardinfarktes. Diese Veränderungen wurden definiert als Ausbildung einer Q- Zacke, Verlust der R- Zacke, Ausbildung persistierender ST-Streckenhebungen und Auftreten neuer Leitungsblockierungen. Wenn wir von normalem EKG sprechen, ist dies definiert als das Vorliegen eines nach elektrophysiologischen Kriterien unauffälligen EKG.

3.4 Echokardiographie

Es sollte zum Aufnahmezeitpunkt und kurz vor der Entlassung eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um den Verlauf der Kontraktionseinschränkung nach stattgehabtem Myokardinfarkt zu erfassen. Als Kriterium für den Aufnahmebefund wurde eine Untersuchung innerhalb der ersten drei Stunden in unserer Klinik genommen. In auswärtigen Häusern durchgeführte Untersuchungen wurden nicht einbezogen. Beurteilt wurde jeweils die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

3.5 Angiographische Daten

Unter angiographischen Daten fassen wir sämtliche per Katheter erhobenen Befunde zusammen. Dazu zählen sowohl die Morphologie der Läsionen und der Gefäße als auch die TIMI - Flussraten vor und nach der Intervention. Erfasst wurden Medikamente, die während der Untersuchung gegeben wurden, die Untersuchungsdauer, die verwendeten Kontrastmittelmengen, die Durchleuchtungszeit und Komplikationen, die während der Untersuchung auftraten. Zur Erfassung der weiteren Daten wurden die Katheterprotokolle sowie die diktierten Briefe zu jeder Untersuchung ausgewertet.

3.5.1 TIMI- Perfusionsgrad

Die Koronarperfusion haben wir semiquantitativ nach der TIMI- Klassifizierung abgeschätzt. TIMI 0 bedeutet einen völligen Gefäßabbruch, TIMI 1 entspricht einer hochgradigen Stenose mit partieller poststenotischer Gefäßfüllung, TIMI 2 bedeutet ein vollständig perfundiertes poststenotisches Gefäß mit verlangsamtem Fluss und TIMI 3 entspricht einem normal durchblutetem Gefäß. Es wurden die Flüsse vor und nach der Intervention erfasst. Als perfundiertes Gefäß wurde ein (mindestens) TIMI 2 - Fluss definiert. Hatten die Patienten nach Thrombolyse oder adjuvanter medikamentöser Therapie einen TIMI - Fluss von 0 oder 1, wurde von einem Nichtansprechen auf die Therapie ausgegangen.

3.5.2 Koronarstatus

Als erstes wurde bestimmt, ob die Morphologie der Läsion einer interventionellen Therapie zugänglich war oder nicht. Konnte nicht katheterinterventionell behandelt werden, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Dann wurde erfasst, ob es sich um eine koronare Ein-, Zwei- oder Drei- Gefäßerkrankung handelte. Als Kriterium hierfür galt eine Gefäßläsion von mindestens 50% Lumenreduktion in einem oder mehreren Gefäßen. Es wurde das jeweils zum akuten Myokardinfarkt führende Gefäß erfasst. Als Kriterium diente die Einschätzung des Untersuchers. Nach Einschätzung des Untersuchers wurde die Läsion in komplex oder einfach unterteilt. Als Kriterien hierfür wurden die Länge, die Darstellbarkeit und die Zugänglichkeit per Führungsdraht und Ballon gewertet. Weiterhin wurde beurteilt ob es sich um eine solitäre oder um multiple aufeinander folgende Engstellen handelte. Außerdem wurde erfasst, ob es sich um eine thrombenhaltige Läsion handelte oder nicht.

3.5.3 Intervention

Erfasst wurden:

- die zur Dilatation benutzten Ballons,
- die eingesetzten Stents in Länge, Größe und Menge und ob Drug- Eluting- Stents verwendet wurden,
- ob außer an dem Akutgefäß in einer Sitzung weitere Stenosen interventionell angegangen wurden,
- die applizierte Menge an Kontrastmittel,
- die Durchleuchtungszeit,
- die Untersuchungsdauer in Minuten vom Beginn der PCI bis zur Beendigung,
- ob die Untersuchung während des regulären Betriebes des Herzkatheterlabors oder im Bereitschaftsdienst durchgeführt wurde,
- die Komplikationen, die sich während der Untersuchung ergaben.

Als schwerwiegende Komplikationen wurden Tod, Myokardinfarkt unter der Intervention, Schlaganfälle oder Reanimationspflichtigkeit gewertet. Als weniger schwerwiegende Komplikationen wurden Vasospasmen, Bradykardien, Koronargefäßdissektionen und durch einmaliges Defibrillieren behebbares Kammerflimmern eingeschätzt.

3.6 Verlaufsbeobachtung

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden infarkt-, thrombolyse- oder katheter-assoziiierbare Komplikationen wie

- Herzrhythmusstörungen,
- Blutungskomplikationen,
- die Notwendigkeit einer erneuten PCI oder Bypassoperation,
- Reinfarkte,
- Gefäßkomplikationen,
- cerebrovaskuläre Ereignisse,
- kardial bedingte Todesfälle,

erfasst.

3.7 Laborwerte

Erfasst wurden:

- die direkt mit dem Untergang von Myokardgewebe assoziierten Werte der Gesamtkreatinkinase (CK), der CK- MB, der GOT und der LDH,
- das CRP,
- die Blutfette Cholesterin, Triglyceride, HDL und LDL,
- das Kreatinin,
- der Blutzucker
- und die Thrombozytenzahlen.

Die Werte wurden zu definierten Zeitpunkten abgenommen, die mit Beginn der Beschwerdesymptomatik wie oben beschrieben begannen. Um Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten, sollten sie

2h	5h	12h	18h	29h	37h	48h	60h	80h	100h
----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

nach Beginn der Beschwerden abgenommen werden.

Die Blutzuckerwerte wurden bei Aufnahme sowie im Verlauf nüchtern gemessen. Als Zielgröße wurden Nüchternwerte von 80- 120 mg/dl mit einer Normoglykämie gleichgesetzt. Pathologische Werte in der akuten Krankheitsphase wurden nur als diabetogene Stoffwechsellage interpretiert, wenn sie sich im Verlauf bestätigten.

Als Risikofaktor für eine KHK wurden Lipidwerte von < 60 U/l HDL und > 100 U/l LDL angenommen.

3.8 Statistische Auswertung

3.8.1 Aufbereitung

Die erhobenen Variablen der Grundgesamtheit wurden als Datenreihen in einer Tabelle zusammengefasst. Die Grundgesamtheit wurde in drei Stichproben unterteilt.

3.8.2 Statistik

Die Untersuchungsergebnisse werden explorativ bzw. deskriptiv, d.h., im Hinblick auf Auffälligkeiten, analysiert. Da die Patientenstichprobe insgesamt klein ist und in drei Untergruppen aufgegliedert wird, kann mit den Daten mittels Verfahren der schließenden Statistik auf die Grundgesamtheit nicht geschlossen werden. Als Instrument der analytischen Statistik wird der T-TEST als exploratives Maß verwendet. Mit dem daraus ermittelnden p-Wert werden Zusammenhänge bei den untersuchten Patienten beschreiben. Die Verallgemeinerung (Schluss von Stichprobe auf Grundgesamtheit) ist nicht möglich, da der Fehler 1. Art aufgrund des notwendigen multiplen Testens viel zu groß werden würde.

Die Darstellung erfolgt in Tabellen in Form von Ratioskalen (Verhältnisskalen). Visualisiert werden die Daten in Diagrammen. Die Einflussfaktoren werden aufgeschlüsselt und Zusammenhänge werden analysiert.

Als Maßzahlen der zentralen Tendenz werden Median, Mittelwert und als Streuungsmaß die Standardabweichung verwendet.

In der Auswertung wird besonderer Wert darauf gelegt, die biologische Relevanz der Variablen herauszuarbeiten.

Für sämtliche statistischen Auswertungen wurde die Software Microsoft® Excel verwendet.

3.9 Vorgehen

Alle Patienten hatten entweder vom Notarzt oder im erstaufnehmenden Krankenhaus einen Bolus von 5000 IE Heparin und 500mg Aspisol erhalten. Additiv wurde eine Dauerantikoagulation mit Heparin 10000 IE/50 ml in unterschiedlichen Dosen und abhängig von der Begleitmedikation (GP IIb/IIIa Antagonist oder Tenecteplase) gegeben. Jeder Patient erhielt noch vor der Katheteruntersuchung 300 mg Clopidogrel. Bei nicht thrombolysierten Patienten, die nicht beschwerdefrei waren, begannen wir vor der Untersuchung mit einer gewichtsadaptierten Aggrastat®- Therapie.

Nach Einschätzung des Untersuchers wurden die Patienten peri- oder post-interventionell mit Aggrastat® in gewichtsadaptierter Dosis behandelt. Dann gaben wir standardmäßig 10000IE Heparin/24h für die Dauer der GP IIb/IIIa Hemmer- Infusion. Danach wurde perfusorgesteuert vollheparinisiert. Wurde kein Aggrastat® gegeben, bekamen die Patienten eine perfusorgesteuerte Vollheparinisierung mit Ziel- PTT 60. Nach Entfernung der Schleuse stellten wir im Verlauf die Antikoagulation auf gewichtsadaptiertes niedermolekulares Heparin s.c. um. Jeder Patient erhielt 1x täglich 100 mg Aspirin und 75 mg Clopidogrel. Zum Magenschutz gaben wir 1x 40 mg Pantozol. Die nach Entfernung der Schleuse angelegten Druckverbände blieben bei allen Patienten zwölf Stunden liegen. Während dieser Zeit waren die Patienten gehalten, flach auf dem Rücken liegen zu bleiben. Zur Prophylaxe von Kontrastmittelnebenwirkungen wurde ein standardisiertes Regime angewandt. Die Patienten bekamen nach der Katheteruntersuchung bis zum Zeitpunkt der Abnahme des Druckverbandes 100 ml NaCl 0,9%/h infundiert.

Alle Patienten wurden über die rechte Arteria femoralis untersucht, es wurden Schleusen von fünf oder sechs French eingebracht.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 50 Patienten in die Studie aufgenommen. Jeder hatte einen akuten Myokardinfarkt und wurde in diesem Zusammenhang in der kardiologischen Abteilung des Klinikums Braunschweig invasiv untersucht und im Verlauf dieser Untersuchung mit einem oder mehreren Stents versorgt. Alle wurden nur einmal während des Akutaufenthaltes koronarangiographiert. Akute Restenosen traten in dieser Patientenpopulation nicht auf. Aus der Gesamtgruppe wurden die drei Untergruppen **NAW**, **KH** und **Primär** gebildet.

Keiner der Patienten hatte vor dem erfassten Akutereignis einen Myokardinfarkt erlitten, keiner war vorher koronarangiographiert oder bypassoperiert worden.

4.1.1 Geschlecht

76% der Gesamtgruppe waren männlich, absolut waren das 38 Patienten. 12 Patienten der Gesamtgruppe waren weiblich. Insgesamt findet sich eine homogene Verteilung der Geschlechter in allen Untergruppen.

4.1.2 Alter

Die jüngste Patientin war 34, der älteste Patient 81 Jahre alt. Der Altersmedian der Gesamtgruppe liegt bei 59 Jahren.

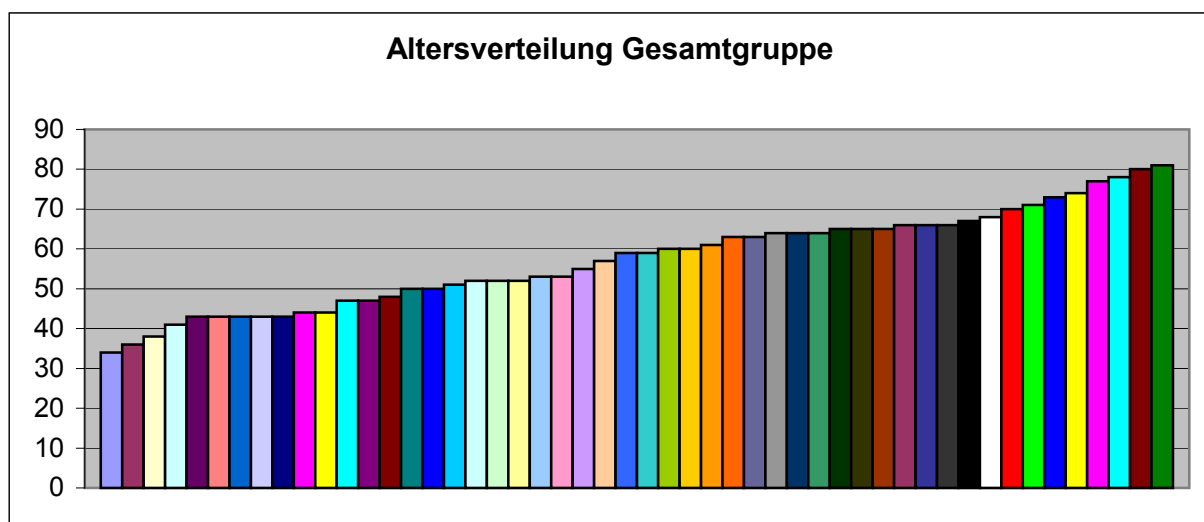


Diagramm 4.1: Altersverteilung der Patienten der Gesamtgruppe (n= 50)

Der Altersmedian der **NAW**- Gruppe betrug 57 Jahre. Der jüngste Patient war 43, der älteste 80 Jahre alt.

Der Altersmedian der **KH**- Gruppe betrug 52. Der jüngste Patient war 34, der älteste 77 Jahre alt.

Der Altersmedian der **Primär**- Gruppe betrug 59,5 Jahre. Der jüngste Patient war 36, der älteste 81 Jahre alt.

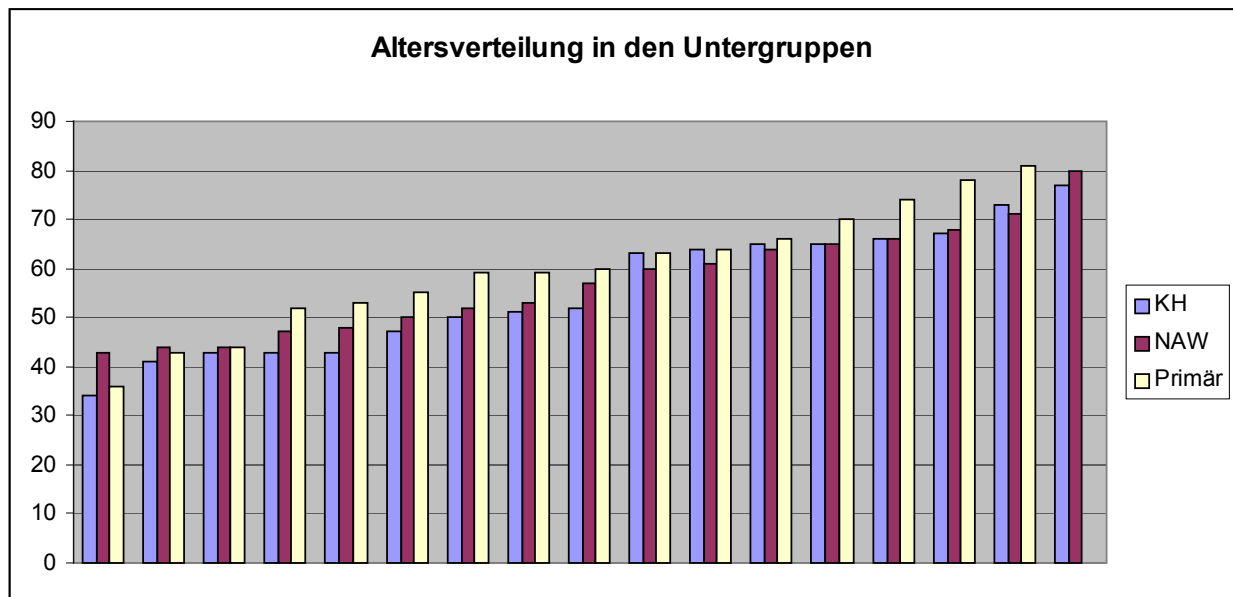


Diagramm 4.2: Altersverteilung der Patienten in den Untergruppen (n= 50)

Die jeweiligen Gruppen sind bezüglich der Altersverteilung vergleichbar. In der statistischen Analyse zeigt sich keine Relevanz der Unterschiede.

4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Gesamtgruppe fand sich ein hoher Anteil an Rauchern (39/50 $\cong$ 78%). Zweithäufigster Risikofaktor war der arterielle Hypertonus, den 21 Patienten angaben ($\cong$ 42%). Die Dyslipoproteinämie war 18 Patienten bekannt ($\cong$ 26%). Eine familiäre Belastung bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse gaben 13 Patienten an ($\cong$ 26%). Ein Diabetes Mellitus war 11 Patienten bekannt ($\cong$ 22%).

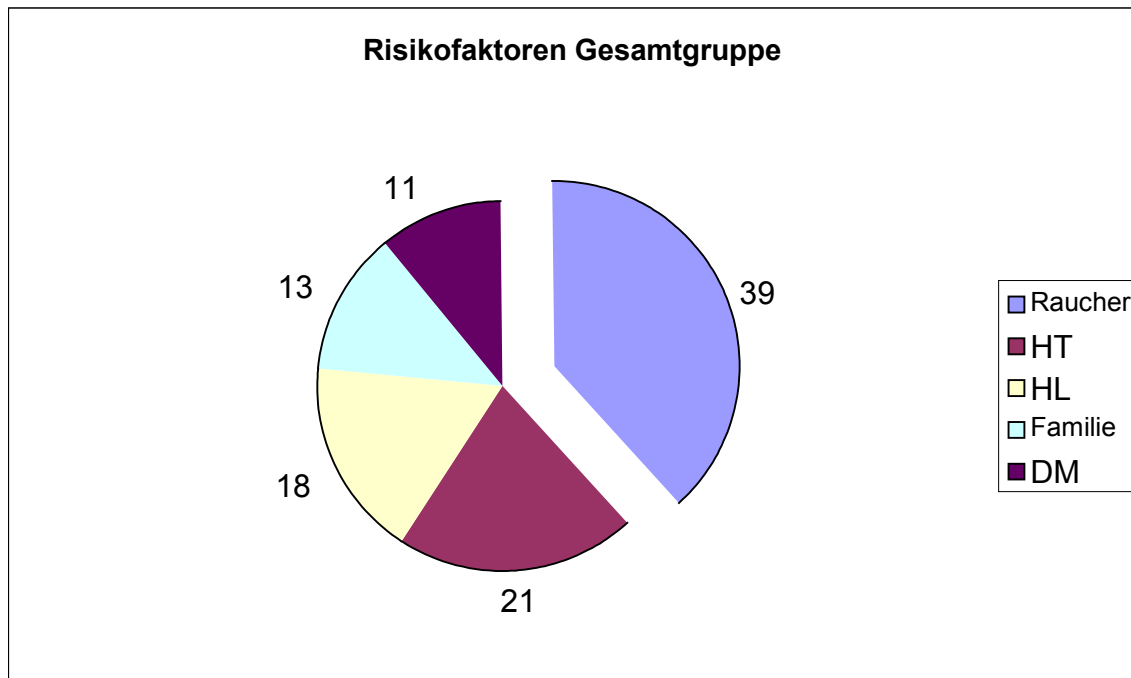


Diagramm 4.3: Absoluter Anteil der Risikofaktoren in der Gesamtgruppe (n=50)

In den jeweiligen Untergruppen fand sich der entsprechende hohe Anteil an Rauchern. Die familiäre Belastung findet sich in allen Untergruppen nahezu identisch. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf relevante Unterschiede.

Während der Anteil der Diabetiker in den Gruppen **NAW** und **KH** identisch war, fiel auf, dass in der Gruppe **Primär** weniger Patienten einen Diabetes Mellitus hatten.

Überanteilig erschien tendenziell der Anteil der Patienten mit einem bekannten arteriellen Hypertonus in der Gruppe **KH**, wohingegen ein arterieller Hypertonus in den Gruppen **NAW** und **Primär** in nahezu identischer Häufigkeit auftrat.

Dyslipoproteinämie war tendenziell häufiger in der Gruppe **KH** bekannt und fand sich in den Gruppen **NAW** und **Primär** anteilsgleich.

In der statistischen Analyse zeigen sich keine Zusammenhänge.

Risikofaktor	NAW (n=17)		Primär (n=16)		KH (n=17)	
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual
Nikotinabusus	15	88%	11	69%	13	76%
Diabetes Mellitus	5	29%	1	6%	5	29%
Arterieller Hypertonus	6	35%	6	37%	9	53%
Dyslipoproteinämie	5	29%	5	31%	8	47%
Familiäre Belastung	4	23%	4	25%	5	29%

Tabelle 4.1: Risikofaktorenverteilung in den Untergruppen prozentual und absolut (p=ns)

4.1.4 Medikamente

Es wurden nur die Präparate ausgewertet, die einen direkten oder indirekten Einfluss auf das koronare Risikoprofil haben und in der Gesamtgruppe vor dem akuten Infarkt eingenommen wurden.

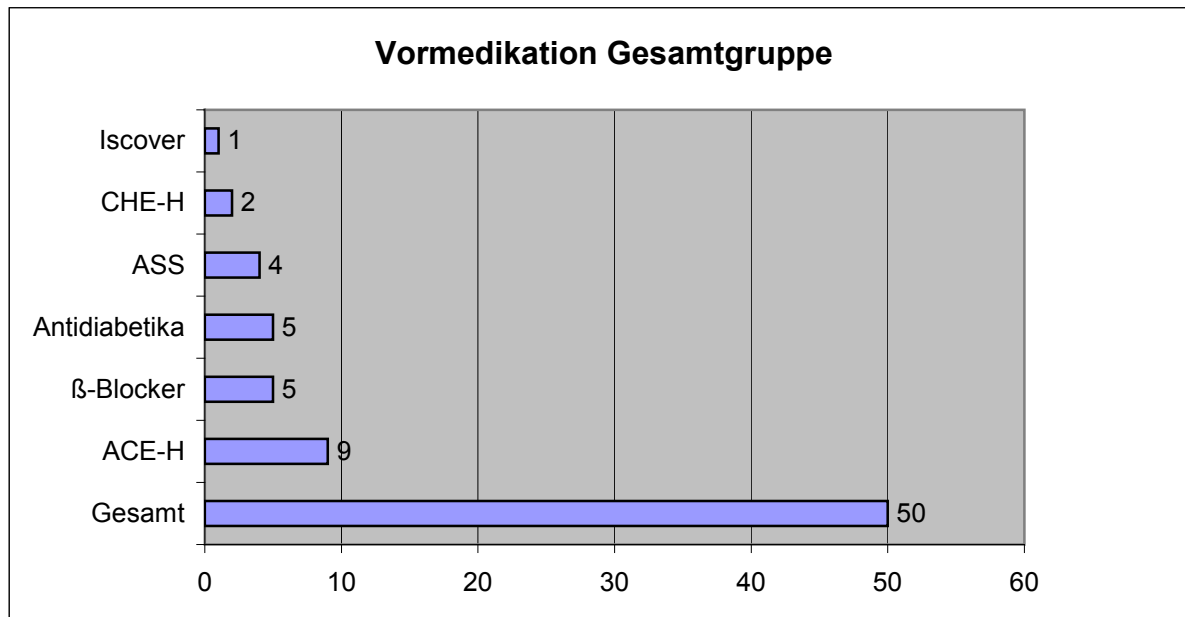


Diagramm 4.4: Absolutverteilung der Vormedikation der Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe nahm der überwiegende Teil vor dem Infarkt ereignis keine koronarprotektiven Medikamente ein. Insgesamt nur drei der in die Studie eingeschlossenen Patienten nahmen drei verschiedene Medikamente ein; keiner mehr als drei.

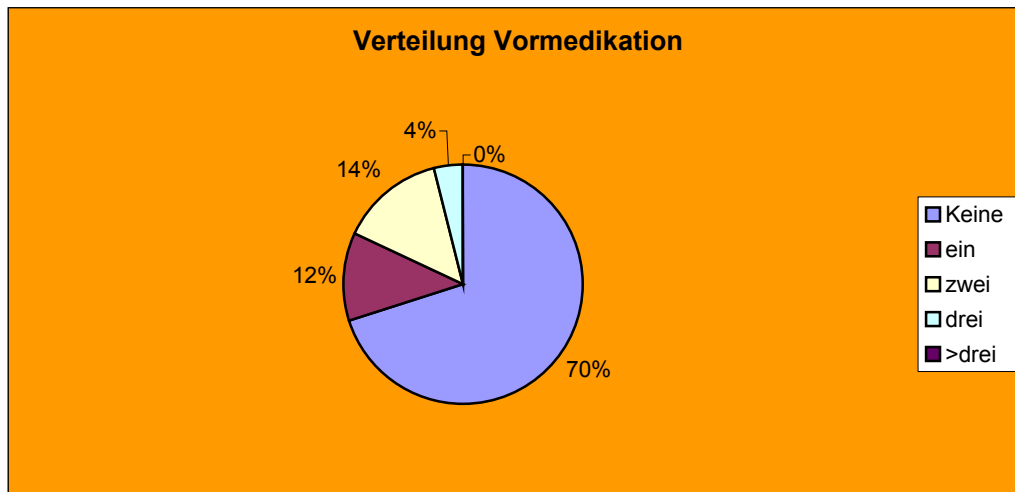


Diagramm 4.5: Prozentuale Verteilung der koronarprotektiven Medikation in der Gesamtgruppe (n=50)

Entsprechend der insgesamt geringen Verteilung der Vormedikation ergibt sich auch in den Untergruppen eine geringe Durchsetzung an vorbehandelten Patienten. Dabei treten keine signifikanten Verteilungsunterschiede auf.

4.1.5 Intervall Beschwerdebeginn bis Intervention

Gruppe	Mittelwert/min bis Thrombolyse	Standardabweichung
NAW	90,1	75,3
Primär	-	-
KH	227,4	309,5
	Mittelwert/min bis PCI	Standardabweichung
NAW	299,4	1187,2
Primär	247,4	135,4
KH	508,5	467,3

Tabelle 4.2: Dauer in Minuten von Beginn der Infarktbeschwerden bis zur Einleitung einer Thrombolysetherapie bzw. vom Beschwerdebeginn bis zum Beginn der PCI

Sieht man sich die absoluten Zeiten an, so fällt auf, dass- bis auf einen- jeder einzelne Patient der **KH**- Gruppe früher behandelt wurde als der vergleichbare Patient der Gruppe **Primär**. Dass der Mittelwert trotzdem nur so knapp voneinander abweicht, liegt an einem Ausreißer in der **KH**- Gruppe. Der Beginn der Beschwerdesymptomatik dieses Patienten wurde mit 1330 Minuten vor Beginn der thrombolytischen Therapie angegeben. Da er trotzdem thrombolysiert wurde und zu diesem Zeitpunkt nachweislich im EKG einen akuten ST- Streckenhebungsinfarkt hatte, muss an der Richtigkeit dieser Zeitangabe gezweifelt werden.

Korrigiert man diesen Patienten aus dem Mittelwert der **KH**- Gruppe heraus, und zur Wahrung des Verhältnisses auch die jeweils mit dem längsten Intervall zwischen Beschwerde- und Therapiebeginn der beiden anderen Gruppen, erhält man einen noch wesentlich deutlicheren Zeitvorteil vom Beschwerdebeginn bis zum Therapiebeginn für die Gruppen **KH** und **NAW**. In der Gruppe **NAW** beträgt dieser Zeitvorteil jetzt 149 Minuten und in der Gruppe **KH** jetzt 70 Minuten.

Der Zeitvorteil bis zur PCI der **Primär**- Gruppe besteht weiter, beträgt aber nur noch 40 Minuten gegenüber der **NAW**- Gruppe und 172 gegenüber der **KH**- Gruppe.

Die hohe Standardabweichung der **NAW**- Gruppe (Tabelle 4.2) besteht jetzt nicht mehr.

Für **alle** folgenden Berechnungen wird dieser Ausreißer- Patient **nicht** mehr berücksichtigt!

Gruppe	Mittelwert/min bis Thrombolyse	Standardabweichung
NAW (n=17)	78,8	61,2
Primär (n=16)	-	-
KH (n=16)	158,4	126,7
	Mittelwert/min bis PCI	Standardabweichung
NAW (n=17)	268,2	140,4
Primär (n=16)	228,5	116,5
KH (n=16)	399,9	228,8

Tabelle 4.3: Korrigierte Dauer in Minuten von Beginn der Infarktbeschwerden bis zur Einleitung einer Thrombolysetherapie und vom Beschwerdebeginn bis zum Beginn der PCI im Vergleich der Einzelgruppen

In der statistischen Analyse ergibt sich für die Zeitunterschiede kein Zusammenhang.

Die Patienten der Gruppe **NAW** wurden im Median bereits 60 Minuten nach Beginn der akuten Beschwerden thrombolysiert.

Das verschaffte ihnen einen Zeitvorteil von 60 Minuten gegenüber dem Behandlungsbeginn in der **KH**- Gruppe (Median 120 Minuten) und von 137 Minuten gegenüber der **Primär**- Gruppe (Median 197 Minuten).

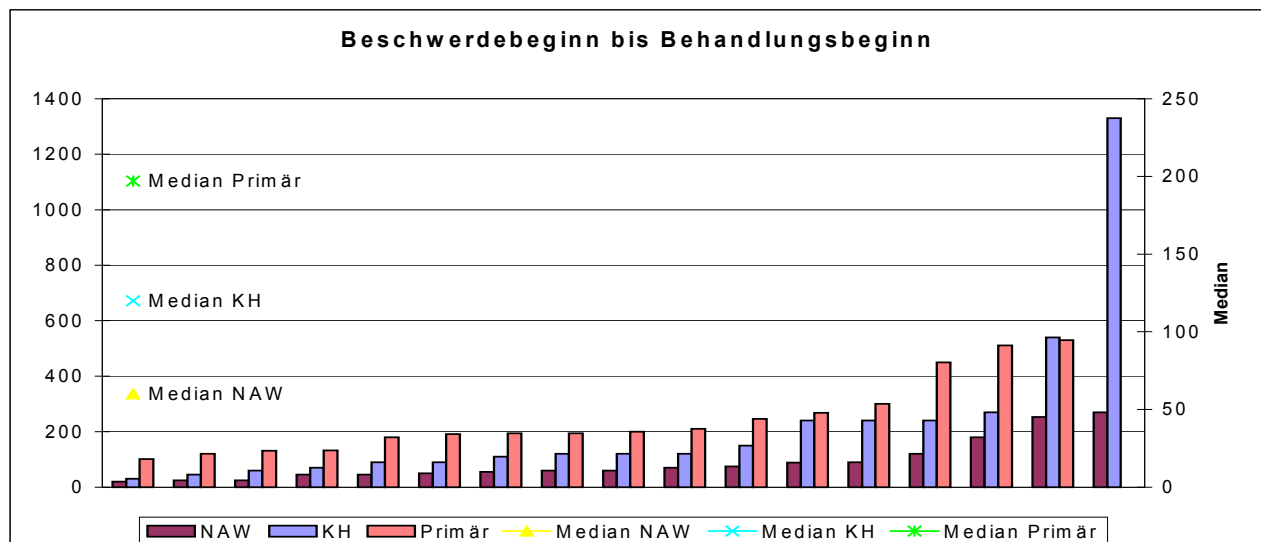


Diagramm 4.6: Vergleich der Zeiten aller Patienten der Untergruppen von Beschwerdebeginn bis Therapiebeginn und der jeweilige Median

In Anbetracht der Einzelverteilungen der Behandlungsintervalle spiegeln diese Werte die realistischen Gegebenheiten in unserem Einzugsgebiet wieder. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Zusammenhang.

4.1.6 Beschwerdecharakter bei PCI- Beginn

In der **NAW**- Gruppe waren 6 Patienten nach der Lyse bei Aufnahme im Krankenhaus beschwerdefrei. 11 Patienten hatten weiter Beschwerden. In der **KH**- Gruppe waren 5 Patienten beschwerdefrei, 11 hatten nach der Lyse weiter Beschwerden. Es zeigt sich, dass die beschwerdefreien Patienten in der Gruppe **NAW** im Mittelwert mehr als 20 Minuten früher (ausgehend vom Beginn der Beschwerdesymptomatik) thrombolysiert wurden als die Gesamtgruppe und 50 Minuten früher als die nicht beschwerdefreien Patienten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der hohen Standardabweichung ergibt sich aus diesen Zahlen in der statistischen Analyse kein Hinweis auf einen relevanten Zusammenhang.

Die beschwerdefreien Patienten der **NAW**- Gruppe wurden im Mittelwert 80 Minuten später invasiv untersucht als die nicht beschwerdefreien Patienten der gleichen Gruppe.

Diese Tendenz bestätigt sich in der **KH**- Gruppe mit geringeren Zeitintervallen. Die nach Thrombolyse beschwerdefreien Patienten der **KH**- Gruppe wurden im Mittelwert 13 Minuten früher lysiert als die nicht beschwerdefreien aber auch 14 Minuten früher koronarangiographiert. Letzteres ist sicher zufällig, die Standardabweichung beträgt plus/minus 245,8 Minuten.

Gruppe	Mittelwert/min Thrombolyse	bis	Standardabweichung	Statistische Analyse
NAW (n=17)	78,8		61,2	Kein Zusammenhang
KH (n=16)	158,4		126,7	Kein Zusammenhang
	Mittelwert/min PCI	bis	Standardabweichung	
NAW (n=17)	268,2		140,4	Kein Zusammenhang
KH (n=16)	399,9		228,8	Kein Zusammenhang
Gruppe	Mittelwert/min Thrombolyse	bis	Standardabweichung	
NAW facilitated (n=6)	57,5		32,7	Kein Zusammenhang
KH facilitated (n=5)	149		101,1	Kein Zusammenhang
	Mittelwert/min PCI	bis	Standardabweichung	
NAW facilitated (n=6)	352,3		271,1	Kein Zusammenhang
KH facilitated (n=5)	398		189	Kein Zusammenhang
Gruppe	Mittelwert/min Thrombolyse	bis	Standardabweichung	
NAW rescue (n=10)	107,8		86,8	Kein Zusammenhang
KH rescue (n=11)	162,7		141,3	Kein Zusammenhang
	Mittelwert/min PCI	bis	Standardabweichung	
NAW rescue (n=10)	270,5		129,4	Kein Zusammenhang
KH rescue (n=11)	412,3		245,8	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.4: Die Patienten der thrombolysierten Untergruppen aufgeteilt nach Beschwerdesymptomatik (**facilitated** = keine Beschwerden, **rescue**= Beschwerden)

bei Aufnahme in unserer Klinik und dazugehörige Zeitintervalle zwischen Beschwerdebeginn und Thrombolyse- bzw. PCI- Beginn.

4.2 EKG

In der Gesamtgruppe ergab sich nach elektrokardiographischen Kriterien 18-mal das Bild eines Vorderwandinfarktes ($\cong 36\%$). 32 Patienten hatten einen Hinterwandinfarkt ($\cong 64\%$).

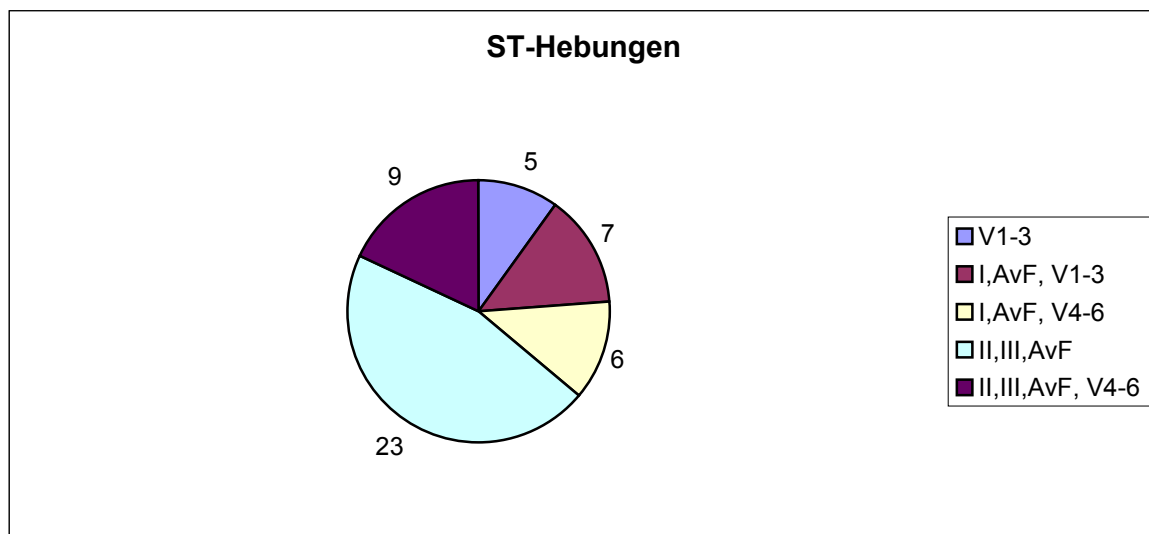


Diagramm 4.7: Absolute Verteilung der ST- Strecken- Hebungen im akuten Herzinfarkt der Gesamtgruppe (n=50)

Die Verteilung in den Untergruppen zeigt keine relevanten Unterschiede.

Es wurden nicht von allen Patienten Verlaufsuntersuchungen erfasst. In der **NAW**-Gruppe waren die meisten Patienten mit einem unauffälligen Postinfarkt- EKG zu finden. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

4.3 Echokardiographie

In der **NAW**- Gruppe wurden 7 Patienten unmittelbar bei Aufnahme echokardiographisch untersucht, 10 nach erfolgreicher Stentimplantation und Normalisierung der Infarktenzyme im Verlauf. In der **KH**- Gruppe wurden 8 primär, 11 im Verlauf untersucht, in der **Primär**- Gruppe 6 bei Aufnahme 6 im Verlauf.

Gruppe	EF Aufnahme % MW	EF Aufnahme % STABW	EF Verlauf % MW	EF Verlauf % STABW
NAW	52	18	58	12
KH	46	15	56	10
Primär	48	11	51	17

Tabelle 4.5: Mittelwert und Standardabweichung der echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Auswurffraktion in Prozent aufgeschlüsselt für die jeweiligen Untergruppen

Bei Aufnahme finden sich keine relevanten Unterschiede in den Gruppen.

In allen Gruppen zeigt sich eine Tendenz zu einer verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion nach erfolgreicher Therapie. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

4.4 Angiographische Daten

4.6.5 Koronarstatus

In der Gesamtgruppe zeigt sich eine nahezu gleiche Verteilung bei 24 Patienten ($\cong 48\%$) mit einer KHK 1 und bei 26 ($\cong 52\%$) mit einer Mehrgefäß- KHK.

Aufgeschlüsselt in die Untergruppen findet sich in der **NAW**- Gruppe mit 70% eine deutliche Überzahl an Eingefäßerkrankten. Der Anteil von Eingefäßerkrankungen in den Gruppen **Primär** und **KH** ist mit 37% bzw. 35% dagegen nahezu identisch. In beiden Gruppen überwiegen die Mehrgefäßkranken deutlich.

Gruppe	KHK 1 Absolut	Mehrgefäß KHK Absolut	KHK 1 Prozentual	KHK1 Prozentual
NAW (n=17)	12	5	70%	30%
KH (n=17)	6	11	35%	65%
Primär (n=16)	6	10	37%	63%

Tabelle 4.6: Absolute und Prozentuale Verteilung der KHK1 und Mehrgefäß KHK aufgeschlüsselt in den Untergruppen

Der Myokardinfarkt war jeweils einem klar definierten Akutgefäß zuordbar, so dass die Häufigkeitsverteilung der Mehrgefäß- KHK keine Rolle bei der PCI und Stentimplantation spielte.

Insgesamt wurden 16 Läsionen als komplex bezeichnet; das entspricht 32% der Gesamtgruppe. In den Untergruppen verteilen sich diese komplexen Läsionen nahezu gleich. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

In der Gesamtgruppe fanden sich bei 26 Patienten Thromben im Infarktgefäß. Das Ergebnis der Untergruppen zeigt in der **Primär**- Gruppe einen sowohl absolut als auch prozentual deutlich erhöhten Anteil an thrombenhaltigen Läsionen.

Gruppe	Thrombenhaltige Läsionen Absolut	Thrombenhaltige Läsionen Prozentual
NAW (n=17)	8	47%
KH (n=17)	7	41%
Primär (n=16)	11	69%

Tabelle 4.7: Anteil absolut und in Prozent der thrombenhaltigen Läsionen in den Untergruppen

In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

4.6.6 Akutgefäß

Es wurden in der Gesamtgruppe - per Elektrokardiogramm - 18 Vorderwandinfarkte und 32 Hinterwandinfarkte diagnostiziert. In der Angiographie wurde die LAD 17-mal als das Akutgefäß identifiziert, die RCA 28-mal und die CX 5-mal. Die circumflexe Koronararterie verursachte einmal das elektrische Bild eines Vorderwandinfarktes, ansonsten waren die EKG- Veränderungen spezifisch für das Infarktgefäß.

In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf relevante Zusammenhänge in der Verteilung auf die Untergruppen.

4.6.7 TIMI- Perfusionsgrad

6 Patienten der Gesamtgruppe hatten einen TIMI 3- Fluss vor der Intervention, 19 einen TIMI 2- Fluss, 12 einen TIMI 1 und 13 einen vollständig unterbrochenen Fluss im Infarktgefäß (TIMI 0). Bei 50 % der Patienten war bereits vor der PCI wieder eine Perfusion im Versorgungsgebiet des Akutgefäßes erreicht worden.

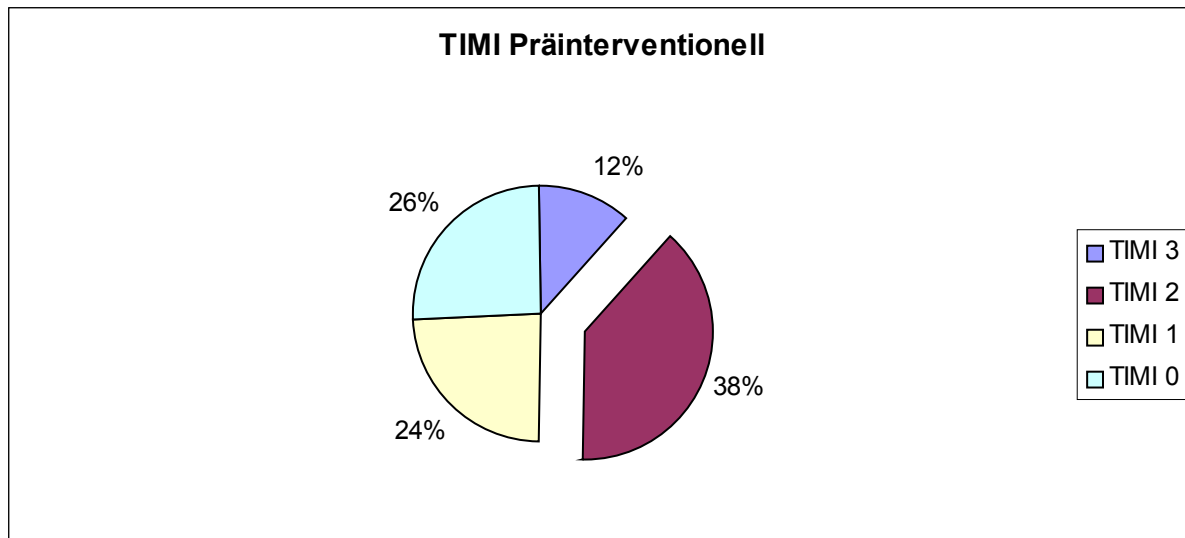


Diagramm 4.8: Prozentuale Verteilung der Perfusionsraten im Infarktgefäß vor der PCI nach der TIMI- Klassifikation in der Gesamtgruppe (n=50)

In der Gruppenunterteilung zeigt sich, dass sich die 25 Patienten mit einem TIMI- Fluss von 2 oder 3 ausschließlich in den Gruppen mit vorangegangener Thrombolyse befinden. In der **Primär**- Gruppe haben 11 Patienten einen vollständig unterbrochenen Fluss im Akutgefäß und 5 einen TIMI 1- Fluss. Es finden sich in den Gruppen **NAW** und **KH** nur 2 Patienten mit einem TIMI 0 und 7 mit TIMI 1- Fluss.

TIMI Flussrate	NAW (n=17)		KH (n=17)		Primär (n=16)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
3	4	24	2	12	0	0
2	8	47	11	65	0	0
1	4	23	3	17	5	31
0	1	6	1	6	11	69

Tabelle 4.8: TIMI Flussraten vor PCI in den Infarktgefäßen aufgeschlüsselt für die Untergruppen prozentual und absolut

Im Mittelwert hatten die Patienten der **NAW**- Gruppe einen TIMI- Perfusionsgrad von 1,88 (Standardabweichung von 0,86). Die Patienten der **KH**- Gruppe hatten einen Mittelwert von 1,8 (Standardabweichung von 0,7). Die Patienten der **Primär**- Gruppe hatten einen Mittelwert von 0,31 (Standardabweichung 0,48). Die Patienten der **NAW**- Gruppe hatten einen deutlich besseren TIMI- Fluss als die der Primärgruppe (In der statistischen Analyse ergibt sich, für die untersuchten Patienten, ein Zusammenhang, $p= 0,04$). Im Vergleich der **KH**- Gruppe zur **Primär**- Gruppe findet sich ebenfalls ein besserer TIMI- Fluss in der **KH**- Gruppe (In der statistischen Analyse ergibt sich, für die untersuchten Patienten, die Tendenz zu einem Zusammenhang, $p= 0,07$).

Kein Patient in der **Primär**- Gruppe profitierte bezüglich der Offenheit seines Infarktgefäßes von der zuvor gegebenen Standardmedikation. Der einzige Patient, der in dieser Gruppe außer Aspirin, Heparin und Clopidogrel zusätzlich den GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban vor Verlegung bekommen hatte, wies angiographisch einen TIMI 1- Fluss auf.

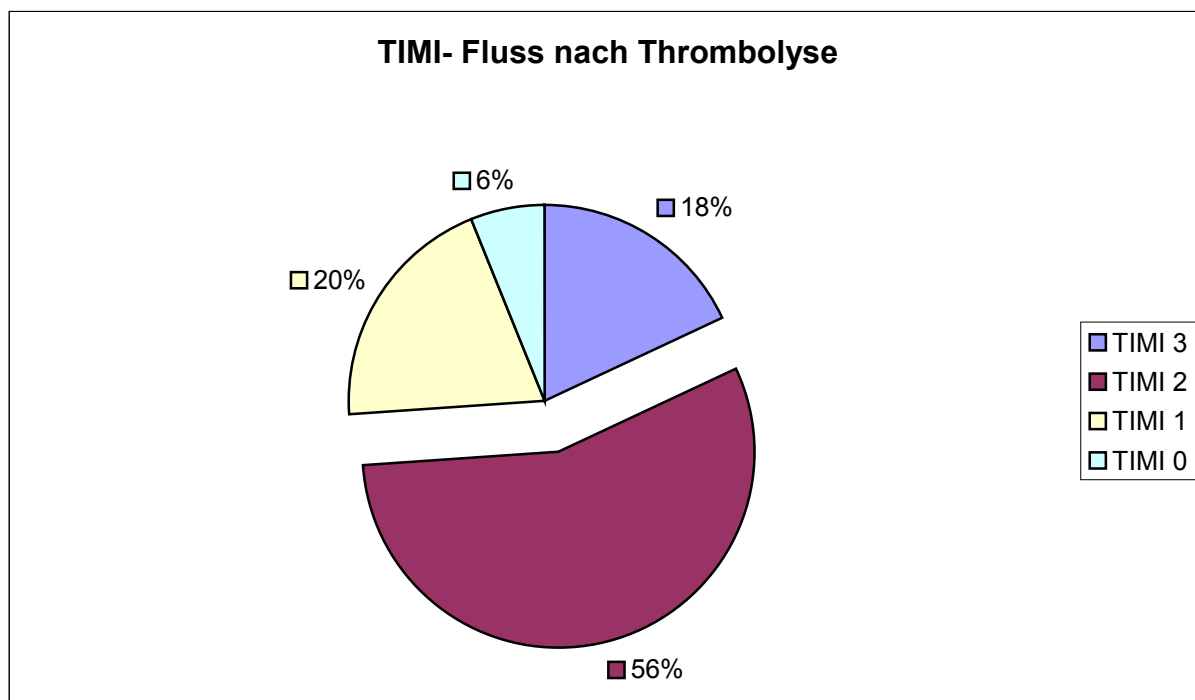


Diagramm 4.9: Prozentuale Verteilung der TIMI Flussraten im Akutgefäß bei allen thrombolytisch Behandelten Patienten vor PCI

5 Patienten der Gruppe **NAW** und 4 der Gruppe **KH** profitierten, zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung, angiographisch nicht von der Thrombolyse ($\cong 26\%$ der thrombolysierten Patienten mit TIMI- Fluss 0-1). Aus den Angiographiedaten ergibt sich kein Hinweis darauf, warum diese Patienten nicht auf die Therapie ansprachen.

Mehrfäßkrankungen traten gehäuft auf. Die thrombolysierten Patienten mit einem TIMI 0 hatten beide Läsionen, die nicht als komplex bewertet wurden. Einmal war die RCA das betroffene Gefäß und einmal die LAD. Die Unterschiede in den Gruppen geben in der statistischen Analyse keinen Hinweis auf einen Zusammenhang.

Weder die Morphologie der Läsion noch das betroffene Akutgefäß waren mit dem Nichterfolg einer Lyse in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Gruppe	TIMI präinterventionell	KHK 1	Mehrfäß KHK	Akutgefäß	Komplex	Thrombenhaltig
NAW	1	x		RCA	X	x
NAW	1		X	RCA		
NAW	1		X	LAD	X	
NAW	1	X		LAD		
NAW	0		X	LAD		X
KH	1		X	RCA		
KH	1		X	LAD		
KH	1		X	LAD	x	X
KH	0	x		RCA		X

Tabelle 4.9: Angiographische Merkmalsverteilung der Patienten in den Gruppen **NAW** und **KH**, bei denen die Thrombolyse (beurteilt nach dem TIMI- Fluss) keinen Erfolg zeigte

Setzt man die angiographischen Daten der Patienten mit Lyseversagen in Beziehung zur Zeit zwischen Schmerzbeginn und Beginn der Lysetherapie, so findet sich auch hier kein ersichtlicher Grund, warum die Thrombolyse nicht das erhoffte Resultat zeigte.

Die meisten Patienten wurden deutlich innerhalb des meist geforderten 3-Stunden - Intervalls seit Schmerzbeginn thrombolytisch behandelt.

Postinterventionell stellte sich bei allen 50 Patienten ein TIMI 3- Fluss dar.

4.6.8 Stents

Für die Dilatation vor Stentimplantation wurden Ballondurchmesser zwischen 2,5 und 4,0 mm verwendet. Die Insuflationsdrücke betrugen zwischen 10- und 18 bar über im Schnitt 60 Sekunden.

Es wurde insgesamt nur bei einem Patienten ein Taxus (drug- eluting- stent)- Stent eingesetzt.

Von den 17 Patienten der NAW- Gruppe wurden bei 7 die ersten Stents ohne vorhergehende Ballondilatation direkt eingesetzt. In der KH- Gruppe gelang dies bei 6 von 17 Patienten. Bei keinem der 16 Patienten der Primärgruppe konnte ein Stent ohne vorhergehende Dilatation implantiert werden.

Es wurden insgesamt 74 Stents bei den 50 Patienten der Gesamtgruppe implantiert. 16 Patienten erhielten einen zweiten Stent, 6 einen dritten und einer erhielt 4 Stents.

In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang dieser Häufigkeitsverteilung in der Gesamtgruppe.

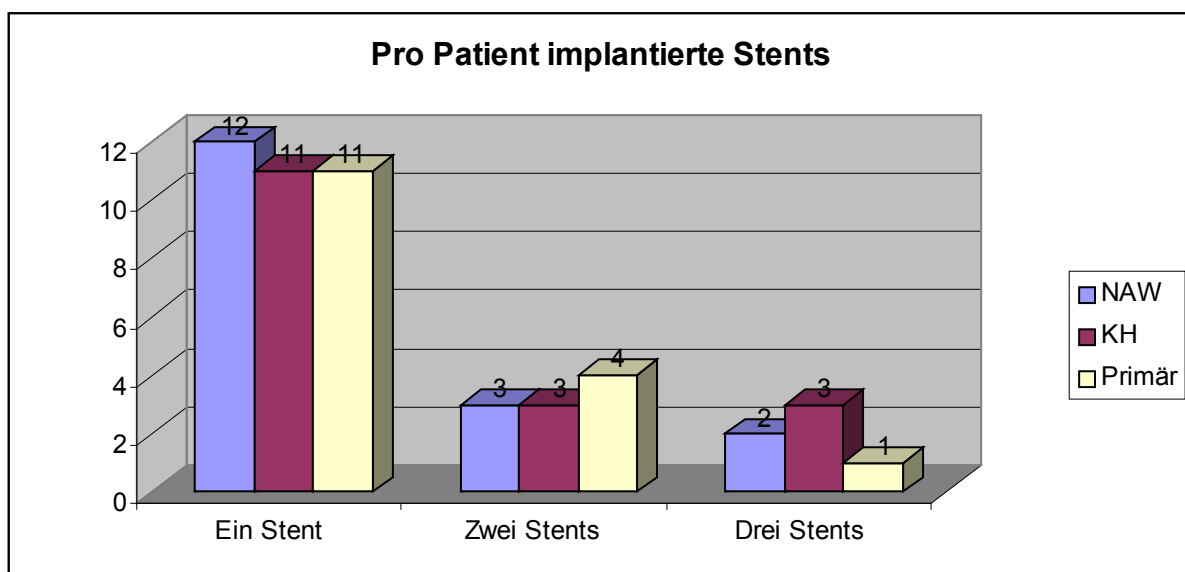


Diagramm 4.10: Häufigkeit der Stents pro Patient in den Untergruppen

Auch in der statistischen Analyse der Einzelgruppen ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

In der **NAW**- Gruppe wurden primär die - im Mittelwert - kürzesten Stents verwendet, gefolgt von der **KH**- Gruppe. Die im Mittelwert deutlich längsten ersten Stents wurden in der **Primär**- Gruppe implantiert. Der als zweites implantierte Stent in der Gruppe **Primär** war - im Mittelwert - genauso lang wie der erste. Die zweiten Stents in den

Gruppen **NAW** und **KH** waren dagegen kürzer und nähern sich im Mittelwert ihrer Länge einander an. In der statistischen Analyse ergibt sich ein relevanter Zusammenhang für die untersuchten Patienten ($p = 0,007 - 0,04$).

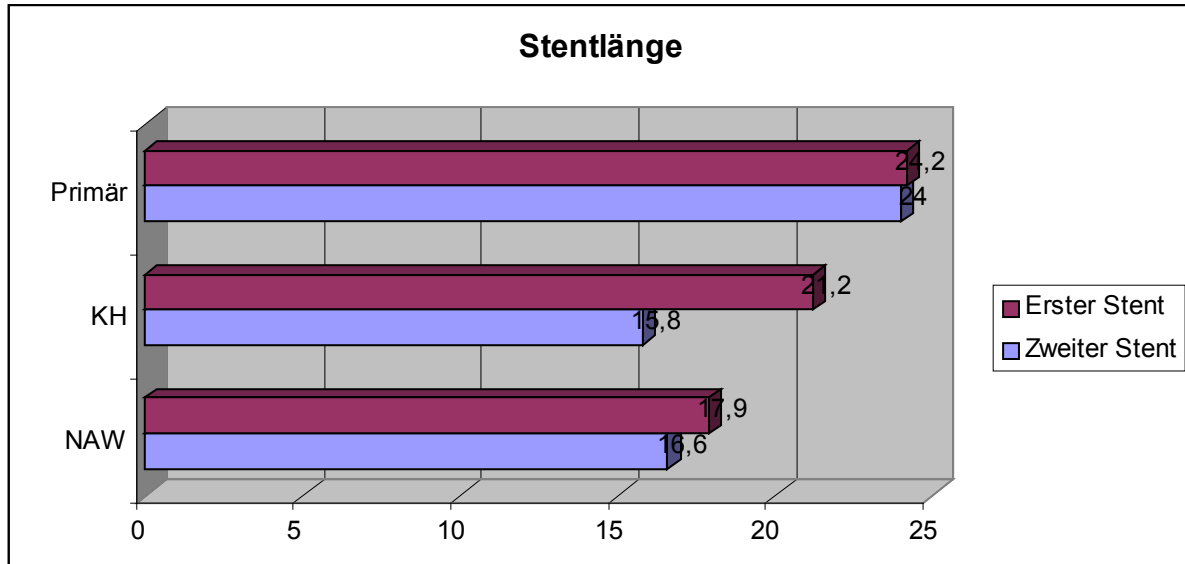


Diagramm 4.11: Länge des ersten und zweiten implantierten Stents in den Einzelgruppen

Gruppe	1.Stentlänge		Gruppe	1.Stentlänge		Statistische Analyse
	MW	STABW		MW	STABW	
NAW (n=17)	17,94	3,91	Primär (n=16)	24,19	7,55	$p = 0,007$
KH (n=17)	21,24	7,28	Primär (n=16)	24,19	7,55	$p = 0,2$
NAW (n=17)	17,94	3,91	KH (n=17)	21,24	7,28	$p = 0,04$
	2.Stentlänge			2.Stentlänge		
	MW	STABW		MW	STABW	
NAW (n=5)	16,6	4,93	Primär (n=5)	24	4,95	$p = 0,04$
KH (n=6)	15,83	2,93	Primär (n=5)	24	4,95	$p = 0,01$
NAW (n=5)	16,6	4,93	KH (n=6)	15,83	2,93	$p = 0,7$

Tabelle 4.10: Längenunterschiede der implantierten Stents in den Untergruppen

4.6.9 Medikamente während der Intervention

Es wurden Nitroglycerin und/oder Tirofiban gegeben.

Gruppe	Nitro			Tirofiban		
	Mittlere Dosis(mg)	Patienten	Höchstdosis (mg)	Mittlere Dosis(ml)	Patienten	Höchstdosis (ml)
NAW (n=17)	0,32	6	0,6	20,5	2	25
KH (n=17)	0,31	8	0,9	18	1	18
Primär (n=16)	0,36	7	0,6	24,1	8	40

Tabelle 4.11: Mittlere Dosen der intracoronar gegebenen Medikamente und die Patienten pro Gruppe die diese erhielten

Die Patienten der **Primär**- Gruppe erhielten deutlich häufiger Tirofiban als in den anderen Gruppen. Auch die Höchst- und Mittel- Dosis war deutlich größer.

4.6.10 Durchleuchtungszeit

Die Patienten der **NAW**- Gruppe waren im Mittelwert über die kürzeste Zeit Röntgenstrahlen ausgesetzt, die der **Primär**- Gruppe am längsten.

Gruppe	Durchleuchtungszeit (min)		Statistische Analyse
	MW	STABW	
NAW (n=17)	6,8	4,4	Kein Zusammenhang
KH (n=17)	7	7,4	Kein Zusammenhang
Primär (n=16)	7,8	3,8	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.12: Mittelwert und Standardabweichungen der Durchleuchtungszeit pro Patient der Untergruppen

4.6.11 Kontrastmittelmenge

Die Patienten der **NAW**- Gruppe bekamen - im Mittelwert - 34 ml weniger Kontrastmittel während der Koronarangiographie gespritzt als die Patienten der **KH**- Gruppe, und diese noch einmal 21 ml weniger als die Patienten der **Primär**- Gruppe.

Gruppe	Kontrastmittelmenge (ml)		Statistische Analyse
	MW	STABW	
NAW (n=17)	127,9	46,5	Kein Zusammenhang
KH (n=17)	152,4	96,2	Kein Zusammenhang
Primär (n=16)	173,2	105,7	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.13: Mittelwert und Standardabweichungen der Kontrastmittelmengen pro Patient der Untergruppen

4.6.12 Komplikationen während der Intervention

Schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf.

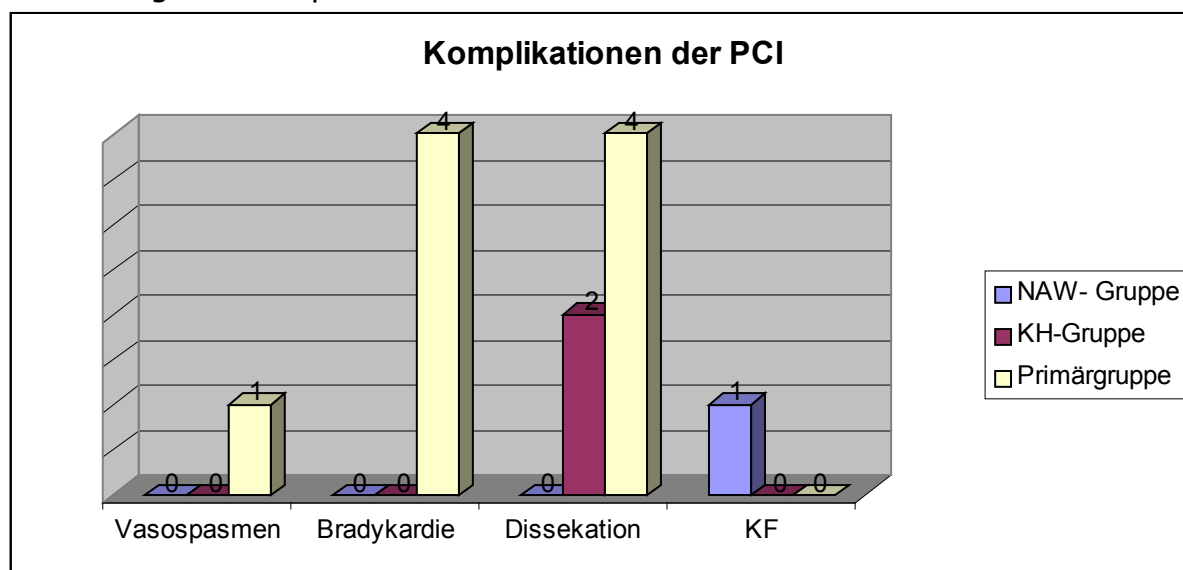


Diagramm 4.12: Komplikationshäufigkeit und Art der Komplikationen während der PCI in den Untergruppen

Bei 56% der Patienten der Primärgruppe kam es während der PCI zu nicht schwerwiegenden Komplikationen. In der NAW- Gruppe bei 6%, und in der KH- Gruppe bei 12%.

4.6.13 PCI- Dauer

22 von 50 Patienten wurden während des Bereitschaftsdienstes zwischen 17 und 7 Uhr morgens untersucht und behandelt ($\cong 44\%$). In den Untergruppen finden sich entsprechende Verteilungen, in der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

Im Mittelwert wurde die Gesamtgruppe 31 Minuten untersucht. Die kürzeste Untersuchungszeit in den Untergruppen hatte die **NAW**- Gruppe mit im Mittel 28,6 Minuten, gefolgt von der **KH**- Gruppe mit 31,9 Minuten, und der **Primär**-Gruppe mit 32,7 Minuten. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer im Bereitschaftsdienst war länger als während des regulären Dienstbetriebes (Gesamtgruppe 32,2 Minuten im Bereitschaftsdienst vs. 28,7 Minuten im regulären Betrieb.)

In den Untergruppen **NAW** und **Primär** finden sich entsprechende Verteilungen.

In der **KH**- Gruppe sind die Verhältnisse umgekehrt, hier wurde während der Bereitschaftszeit schneller untersucht. Es fällt aber auf, dass die Standardabweichung während des regulären Betriebes in der **KH**- Gruppe deutlich höher ist als in der Gesamtgruppe.

Gruppe	Dauer PCI Gesamt		Dauer PCI Regulär		Dauer PCI Bereitschaft		Statistische Analyse
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
Gesamt (n=50)	31,0	15,8	28,7	17,4	32,2	13,4	Kein Zusammenhang
NAW (n=17)	28,6	14,4	23,1	13,6	34,8	18,0	Kein Zusammenhang
KH (n=17)	31,9	19,8	33,3	24,5	30,0	11,6	Kein Zusammenhang
Primär (n=16)	32,7	9,9	29,2	9,7	37,1	9,0	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.14: Mittelwerte und Standardabweichungen der PCI- Dauer insgesamt und unterteilt nach Therapie während der regulären Arbeitszeit und des Bereitschaftsdienstes

4.7 Komplikationen während des stationären Aufenthaltes

In der Gesamtgruppe traten Komplikationen sehr selten auf. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf signifikante Verteilungsunterschiede in den Untergruppen. Blutungskomplikationen traten bei den thrombolysierten Patienten nicht häufiger auf als in der **Primär**- Gruppe.

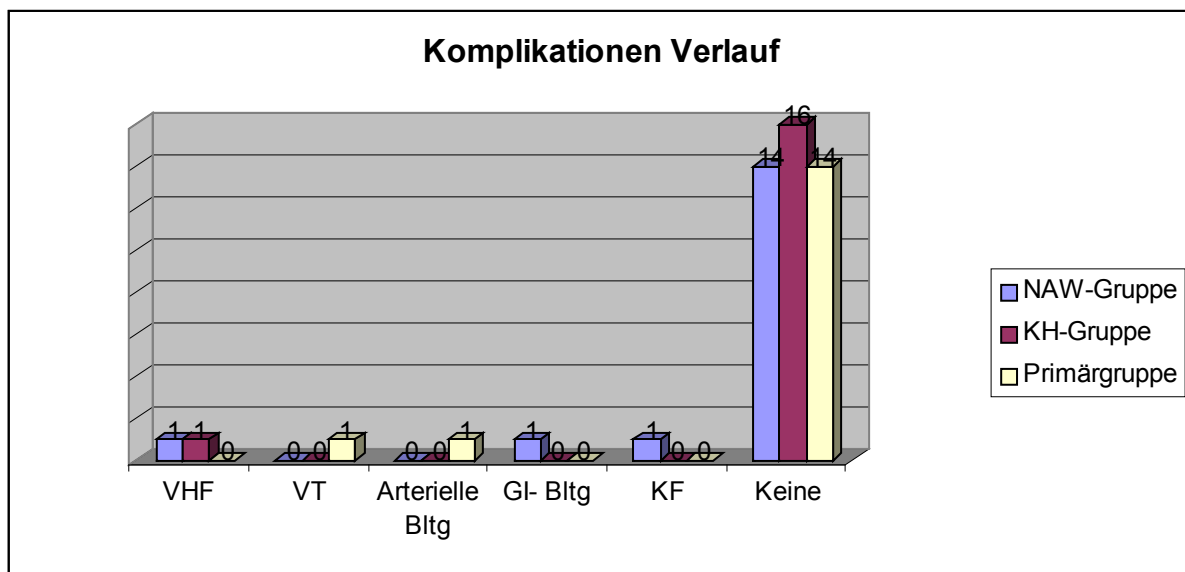


Diagramm 4.13: Komplikationen im Verlauf nach PCI und oder Thrombolyse verteilt auf die Untergruppen

4.8 Laborwerte

4.8.1 Enzymverlauf

Aus der **KH**- Gruppe wurden die Werte des Patienten gestrichen, der zwei Stunden nach Schmerzbeginn bereits eine CK von über 4000 hatte, was unrealistisch ist. Das höchste Maximum der CK (Mittelwert) wird in der **Primär**- Gruppe erreicht.

In der **NAW**- Gruppe findet sich der im Vergleich langsamste Anstieg der CK zum insgesamt im Mittelwert niedrigsten Maximum nach 18 Stunden. Die CK- Werte fallen in der **NAW**- Gruppe tendenziell langsamer ab als in den Vergleichsgruppen.

Im Verlauf der **KH**- Gruppe fällt auf, dass das Maximum aus dem linearen Kurvenverlauf nach oben ausbricht. Wäre dies nicht so, würde die Kurve den geringsten Gesamtanstieg aufweisen.

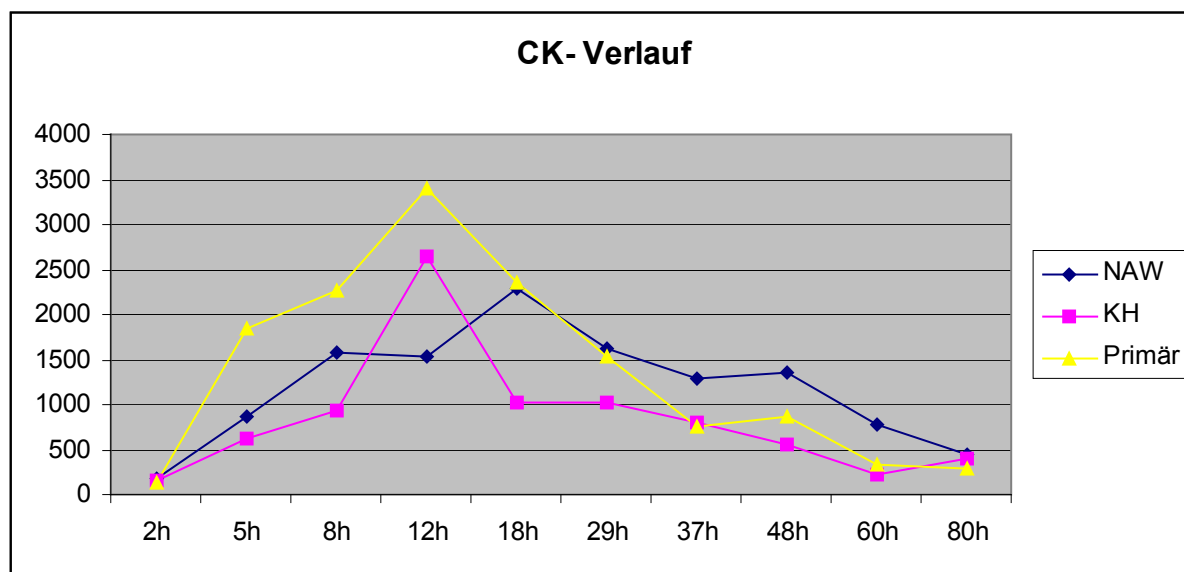


Diagramm 4.14: CK- Verläufe (U/l) in den Untergruppen

Gruppe	CK-Maximum Mittelwert(U/l)	CK- Maximum STABW(U/l)	Statistische Analyse
NAW	2294	2555	Kein Zusammenhang
KH	2644	1919	Kein Zusammenhang
Primär	3400	1541	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.15: CK- Maximum in Mittelwert und Standardableitung in den einzelnen Gruppen

Der Verlauf der CK- MB bestätigt das höchste Maximum in der **Primär**-Gruppe. In der **NAW**- Gruppe findet sich ein Verlauf zwischen dem Maximum der **Primär**-Gruppe und dem minimalen Anstieg in der **KH**- Gruppe. Der CK-MB- Anstieg zeigt einen linearen Kurvenverlauf ohne Ausreißer nach oben oder unten. Auch die CK-MB fällt im Gruppenvergleich in der **NAW**- Gruppe am langsamsten ab. Ab ca. 48h nach dem Infarkt haben sich die Werte in den Einzelgruppen angeglichen und normalisiert.

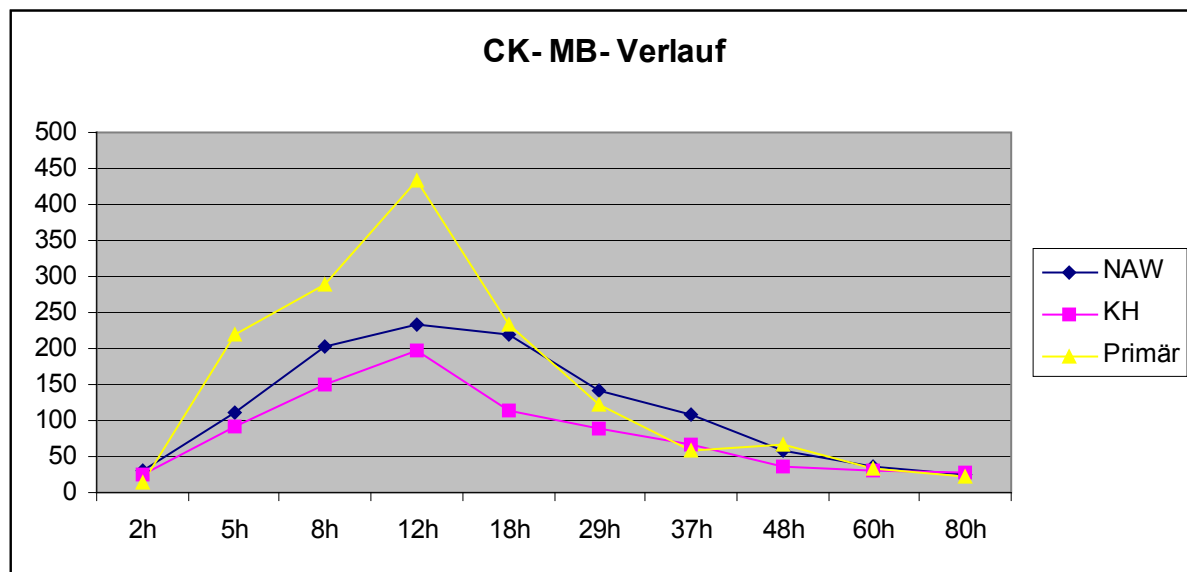


Diagramm 4.15: CK- MB Verläufe (U/l) in den Untergruppen

Gruppe	CK-MB Maximum Mittelwert(U/l)	CK- Maximum STABW(U/l)	MB Statistische Analyse
NAW	233	174	Kein Zusammenhang
KH	196	88	Kein Zusammenhang
Primär	433	222	Kein Zusammenhang

Tabelle 4.16: CK- Maximum in Mittelwert und Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Insgesamt wurden zu wenige Werte für die GOT oder die LDH abgenommen um im gesamten Verlauf repräsentativ zu sein. Der Trend der vorliegenden Werte bestätigt den CK- Verlauf. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

4.8.2 Lipidwerte

Es findet sich in allen Gruppen die als Risikofaktor erwartete Verteilung von < 60 U/l HDL und > 100 U/l LDL.

Gruppe	Cholesterin U/l		HDL U/l		LDL U/l		Triglyzeride U/l	
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW
Gesamt (n=50)	186	48	52	16	118	47	158	71
NAW (n=17)	192	47	61	20	116	45	150	54
KH (n=17)	190	34	44	9	129	39	180	101
Primär (n=16)	172	65	48	10	109	62	144	47

Tabelle 4.17: Lipoproteinverteilung in der Gesamtgruppe und in den Einzelgruppen

In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen relevanten Verteilungsunterschied.

4.8.3 Kreatinin

In der Gruppenverteilung fällt auf, dass die Patienten der **KH**- Gruppe die im Mittelwert höchsten Eingangswerte des Serumkreatinins hatten. Die Patienten der **Primär**- und der **NAW**- Gruppe wurden mit vergleichbaren Ausgangswerten gemessen. Im Verlauf nähern sich die Werte in der **Primär**-Gruppe und der **KH**- Gruppe an. Die Werte der **Primär**-Gruppe sind nach 48 und 60 Stunden dann konstant höher als die der **KH**-Gruppe. Im Mittel steigen die Serumkreatininwerte der Patienten der Primärgruppe um 0,16 mg/dl; die der **NAW**- Gruppe um 0,04 mg/dl und die der **KH**- Gruppe fallen um 0,11 mg/dl. In der statistischen Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang der Veränderungen.

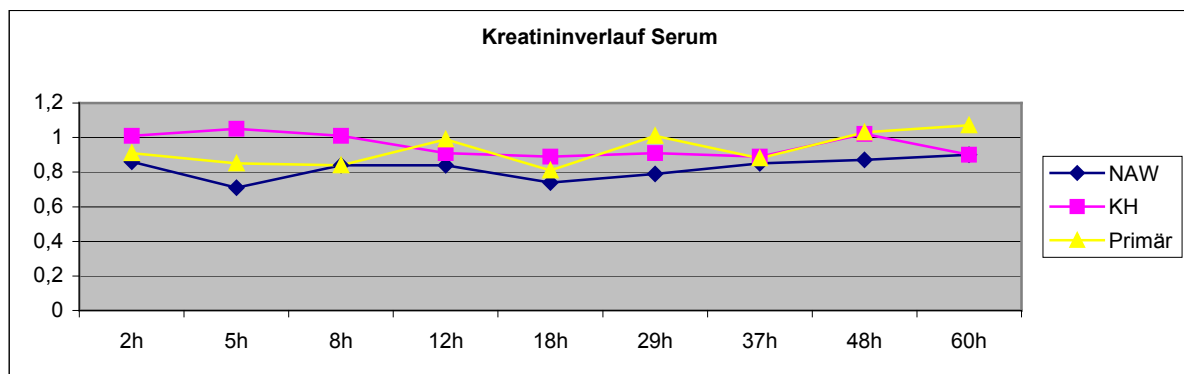


Diagramm 4.16: Mittelwertverlauf des Serumkreatinins in den Untergruppen

4.8.4 Blutzuckerwerte

Es zeigt sich ein initial deutlich überhöhter Blutzucker in allen Gruppen, am ausgeprägtesten in der **NAW**- Gruppe. Nach 6 Stunden haben sich die Werte in den einzelnen Gruppen weitestgehend angeglichen. Ab dem zweiten Tag des stationären Aufenthaltes normalisieren sich die Blutzuckerwerte.

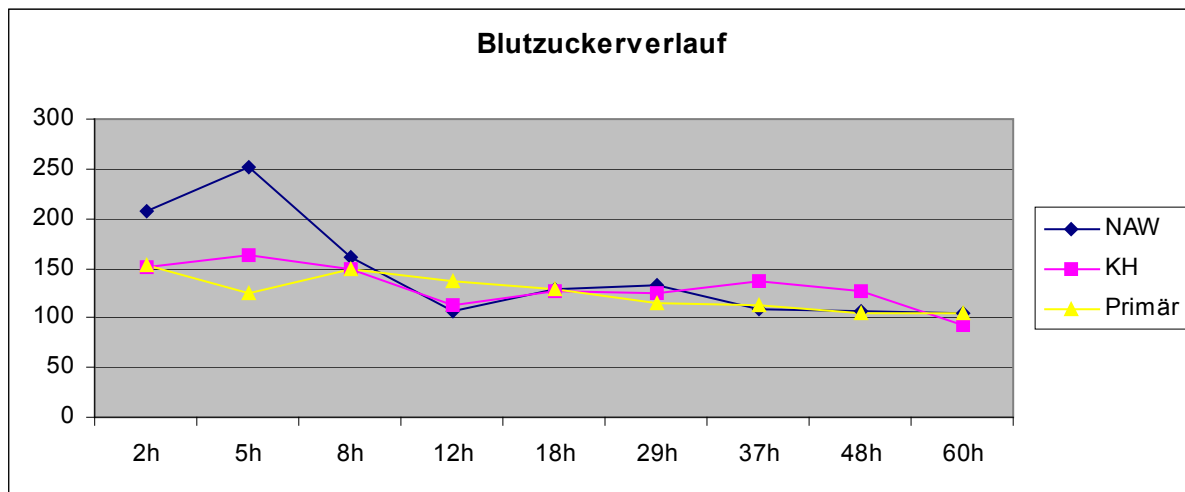


Diagramm 4.17: Blutzuckerwerte im Verlauf in den Untergruppen

Die Aussagekraft dieses Verlaufsdiagramms ist eingeschränkt, da nicht erfasst wurde, ob medikamentös interveniert wurde oder sich die Werte von allein normalisierten.

Gruppe	Bekannte Diabetiker	Behandelte Diabetiker	Manifeste Diabetiker	Niedrigster Eingangs Wert BZ- mit gesicherten pathologischen Verlaufswerten
Gesamt (n=50)	10	4	23	133 mg/dl
NAW (n=17)	4	1	9	139 mg/dl
KH (n=17)	5	3	9	133 mg/dl
Primär (n=16)	1	0	5	138 mg/dl

Tabelle 4.18: Manifeste Diabetiker in den Gruppen

Auffällig ist die Zahl der deutlich pathologischen BZ- Werte im Verlauf unter Insulintherapie. In der statistischen Analyse für die Untergruppen ergaben sich keine Zusammenhänge.

5. Diskussion

1.2 Allgemeines zum akuten Myokardinfarkt

1.2.1 Ätiologie

Der akute Myokardinfarkt entsteht in Folge der Ruptur eines vorbestehenden arteriosklerotischen Plaques in einer Koronararterie. Als Folge der dadurch veränderten Oberflächestruktur der `Gefäßwand` kommt es zur Thrombozytenadhäsion und Koronarthrombose mit einer Unterbrechung der Perfusion der nachgeschalteten Herzmuskelareale. Wird deren Ischämietoleranz überschritten, kommt es zu irreversiblen Untergang von Myokardzellen. Meistens besteht schon vor der Ruptur durch die intraluminale Ausdehnung des Plaques eine hochgradige Koronarstenose, die oftmals vor dem Ereignis in Form von pectanginösen Beschwerden symptomatisch wird. Dies ist Ausdruck der unter Belastung und damit erhöhter Herzleistung unzureichenden myokardialen Sauerstoffversorgung. Die hochgradig lumenreduzierte Koronararterie kann sich an die geforderte Mehrdurchblutung durch Dilatation nicht mehr anpassen (3).

1.2.2 Prognosebeeinflussende Faktoren nach Myokardinfarkt

Es sind mehrere Faktoren bekannt, die in der Langzeitprognose des akuten Myokardinfarktes günstig wirken (30, 31).

1. Ein möglichst kurzes Intervall zwischen akutem Gefäßverschluss und dessen Wiedereröffnung, um den Untergang größerer Herzmuskelareale zu verhindern.
2. Eine effektive und lang anhaltende Wiedereröffnung der akut verschlossenen Koronararterie.
3. Die Eindämmung der in Folge eines Myokardzellenunterganges einsetzenden Umbauprozesse, die nekrotisches Gewebe mit Bindegewebe ersetzen, was zu Gefügedilatation und Verlust von Kontraktilität des Herzmuskels führt.
4. Die Beherrschung rhythmogener Komplikationen.

1.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die relevantesten Risikofaktoren, die das Auftreten und Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit verursachen, sind der unzureichend eingestellte Diabetes Mellitus, der unzureichend eingestellte arterielle Hypertonus, die Dyslipoproteinämie, der chronische Nikotinabusus, eine familiäre Disposition, Stress, Bewegungsmangel und Fehlernährung. Die Therapieerfolgsrate und Prognose hängt wesentlich von der Beeinflussung des individuellen Risikoprofils ab (32,33).

1.3 Therapie

Wesentlich für die Prognose des akuten Myokardinfarktes scheint das schnellstmögliche Wiederherstellen eines vollständigen Koronarflusses im Infarktgefäß zu sein. Untersuchungen zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen Mortalitätsrate nach akutem ST- Streckenhebungsinfarkt und der Fähigkeit einen TIMI 3- Fluss herzustellen besteht (35).

Die effektivste Therapie des akuten ST- Strecken Hebungsinfarktes ist die primäre PCI (34). Die primäre PCI hat Erfolgsraten > 90% in der Wiederherstellung eines TIMI 3- Flusses (36). Dieses Resultat lässt sich auch in späten Stadien eines Myokardinfarktes erzielen (35). Die primäre PCI hat gegenüber der Thrombolyse geringere Raten erneut auftretender Ischämiezeichen und weniger tatsächliche Reverschlüsse im Infarktgefäß (36). Durch das zusätzliche Implantieren intrakoronarer Stents in das Infarktgefäß konnte die Reocclusionsrate der PCI um weitere 5% gesenkt werden (44, 45).

Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass sich das Ergebnis der PCI und Stent-Versorgung möglicherweise durch direktes Stenting ohne Vordilatation noch verbessern lässt. Der Mechanismus ist noch unklar. Möglicherweise wird der Myokardzellschaden durch weniger Embolisation, weil weniger Plaque mobilisiert wird, begrenzt (46).

Die zweite etablierte Therapie des akuten Myokardinfarktes ist die Thrombolyse (5).

Die thrombolytische Therapie des akuten Myokardinfarktes führt nur in 50-60% der Gefäße zu einem TIMI 3- Fluss, zu 80% wird aber ein Fluss von mindestens TIMI 2 erzeugt (4,37). Nachteilig gegenüber der PCI ist, dass die Effektivität der Thrombolyse mit zunehmendem Zeitintervall zum Beschwerdebeginn deutlich abnimmt. Wenn der akute Myokardinfarkt über sechs Stunden andauert, lässt die Wirkung der Thrombolyse deutlich nach (36).

Außerdem werden Raten von 40-50% primären Versagens der thrombolytischen Therapie beschrieben (4, 37, 48). Nach initial erfolgreicher Thrombolyse kommt es - nach klinischen Kriterien - in 20-30% der Fälle zu erneuter Ischämie, definiert als ST- Strecken- Hebungen oder -Bewegungen sowie erneut auftretende AP- Beschwerden (38,39). Bei 5-15% kommt es zu einem angiographisch nachweisbaren koronaren Reverschluss (4). Bei 3-5% zu einem Reinfarkt, der mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht (40,41,42). Wenn man aber mit einer Thrombolyse einen TIMI 3- Fluss im Infarktgefäß herstellen kann, bedeutet das einen Überlebensvorteil (37, 43).

Ein Nachteil der thrombolytischen Therapie ist, dass sie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht anwendbar ist und zu einer erhöhten Rate von Blutungskomplikationen führt (35,36). Beschrieben ist, dass es bei 3 von 1000 Patienten zu relevanten Blutungen kommt (47).

Wenn man nur diese Fakten rekapituliert, kommt man zu der Erkenntnis, dass die primäre PCI mit Stentimplantation die optimale Therapie des akuten Myokardinfarktes ist. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die besten Ergebnisse, also das schnellste Öffnen des Infarktgefäßes mit Wiederherstellen eines TIMI 3- Flusses und Reperfusion des Infarktareals, mit der primären PCI dann erzielt wird, wenn sie

innerhalb von 90 Minuten nach Beschwerdebeginn von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wird (50). Das ist nur in den seltensten Fällen möglich.

In einer amerikanischen Untersuchung wurden nur 4,2% der Patienten innerhalb der 90 Minuten- Frist behandelt (20). Im deutschen Ärzteblatt Nummer 20 vom 19.05.2006 sind die aktuellen Daten des Deutschen Herzinfarkt- Registers MITRA plus (Maximale Individuelle Therapie beim Akuten Myokardinfarkt- plus- Register) für die Prähospitalzeit (Zeit zwischen Beschwerdebeginn und Eintreffen des Patienten im Krankenhaus) veröffentlicht. Danach betrug die Durchschnittszeit zwischen Beschwerdebeginn und stationärer Aufnahme in einem Krankenhaus für einen deutschen Herzinfarktpatienten in 2001-02 192 Minuten. Die Tendenz ist seit dem Jahre 1994 stetig zunehmend. Die Kollegen gehen hier von einem optimalen therapeutischen Intervall von kleiner 60 Minuten zwischen Beschwerdebeginn und stationärer Aufnahme aus (49). Je länger das Intervall zwischen Schmerzbeginn und Intervention ist, umso höher wird die Mortalität. Dies gilt sowohl für die Thrombolyse als auch für die PCI (51).

Offensichtlich ist ein PCI- Beginn innerhalb der optimalen 90 Minuten unrealistisch. Außerdem ist es in vielen Fällen nicht möglich, sofort nach KH- Aufnahme des Patienten mit der PCI zu beginnen. Faktoren wie die Auslastung der Katheterplätze und Bereitschaftsdienste, die mit verlängerter Intrahospitalzeit bis zum tatsächlichen Beginn der Untersuchung einhergehen, bringen weiteren Zeitverlust.

Eine Thrombolysetherapie kann dagegen überall ohne wesentlichen Zeitverlust schnell begonnen werden.

1.4 PCI nach Thrombolyse

Dass die PCI der Thrombolyse sowohl in der frühen Phase als auch den Langzeitergebnissen im direkten Vergleich überlegen ist, wurde in vielen Studien belegt (52-57). Ein wesentlicher Grund dafür, neben den geringeren Raten von TIMI 3- Fluss nach Thrombolyse, ist die erhöhte Häufigkeit des erneuten Myokardinfarktes nach Lyse. In einer retrospektiven Auswertung von 76000 Patienten der GUSTO I, III, TIMI I+ II Studien hatten 4,3% der thrombolysierten Patienten im Mittel 2-3 Tage nach der Lyse einen Reinfarkt. Das resultierte in einer höheren Sterblichkeit (40, 42).

Die Frage - Thrombolyse oder PCI – ist bezüglich der Akut- und Langzeitresultate beantwortet. Das Augenmerk richtet sich aktuell auf die Frage, ob eine primäre Thrombolyse vor anschließender PCI sinnvoll ist. Dies besonders dann, wenn der Patient erst von einem Gebiet ohne Möglichkeit der Katheterintervention in ein Zentrum transportiert werden muss. Ziel dieses Ansatzes ist, das Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Therapie zu optimieren. Es existieren verschiedene Begriffsdefinitionen für diese Kombination zweier effektiver Therapien. Diese Definitionen entstammen dem englischen Sprachgebrauch, sind aber in der Kardiologie geläufig, und werden hier deshalb nicht übersetzt sondern nur erklärt.

- **Rescue PCI:** Nach Lyseversagen wird die PCI zur Rettung des betroffenen Myokardareales möglichst schnell angeschlossen.
- **Urgent PCI:** Schnellstmögliche Katheterintervention nach vorheriger erfolgreicher Thrombolyse bei drohendem Reverschluß oder hämodynamischer Instabilität.
- **Facilitated PCI:** Vor geplanter PCI wird medikamentös versucht, das Infarktgefäß vor Ankunft im Katheterlabor zu öffnen. Dazu werden die Thrombolyse, ein GIIb/IIIa Rezeptorantagonist oder verschiedene Kombinationen beider pharmakologischen Ansätze eingesetzt.
- **Adjunctive PCI:** Die PCI wird innerhalb von Stunden nach der erfolgreichen Thrombolyse am beschwerdefreien Patienten durchgeführt.
- **Early elective PCI:** Die PCI wird innerhalb einiger Tage nach erfolgreicher Thrombolyse durchgeführt, meistens wegen erneuter Ischämiezeichen des Patienten.
- **Late PCI:** Nach abgelaufenem Infarkt erfolgt die PCI mit dem Ziel, das Herzkranzgefäß zu öffnen (19).

1.4.1 Studien

Es existieren wenige Studien, in denen Patienten mit akuten ST-Streckenhebungsinfarkten erst thrombolysiert und im Anschluss immer koronarangiographiert und mit einem Stent versorgt wurden.

Viele der existierenden Studien beinhalten Patienten, die nach einer Thrombolyse nicht invasiv untersucht wurden oder nicht interventionell angegangen wurden.

Name oder Ort	Erst- Autor	Land	Zeitraum	Patienten	PCI	Thrombolyse	Stent %	Lyse
Zwolle 1	Zijlstra 1993 (51), Zijlstra 1999(52)	Netherlands	1990-93	301	152	149	0%	Streptokinase
PAMI-I	Grines 1993 (53), Nunn 1999 (54)	Several	1990-92	395	195	200	0%	t-PA
Gusto IIb	Anon 1997 (59)	USA	1994-96	1138	565	573	5%	t-PA
STAT	Le May 2001 (62)	Canada	1997-99	123	62	61	100%	t-PA
PRAGUE	Widimsky 2000 (63)	Czech Rep.	1997-99	200	101	99	79%	Streptokinase
DANAMI-2	Anon 2002 (64)	Denmark	1997-01	1572	790	782	93%	t-PA
CAPTIM	Bonnefoy 2002 (65)	France	1997-00	840	421	419	83%	Altepiase
PRAGUE-2	Anon 2002 (66)	Czech Rep.		850	429	421	?	Streptokinase

Tabelle 6.1: Auswahl einiger Studien, die Thrombolyse mit PCI verglichen haben

Aus den meisten dieser Untersuchungen wurde ein Vorteil der primären PCI in der Therapie des akuten Myokardinfarktes abgeleitet. Aus einigen Studien ergeben sich aber auch Erkenntnisse, die für eine Kombinationstherapie von Thrombolyse und anschließender PCI sprechen.

Die folgenden Studien verglichen die primäre PCI und die Thrombolyse ohne anschließende PCI hinsichtlich der kombinierten Endpunkte Tod, erneuter Myokardinfarkt und Schlaganfall. Sie fanden Vorteile der PCI gegenüber der alleinigen Thrombolyse.

In der **GUSTOIIb**- Studie kam es, nach klinisch erfolgreicher Thrombolyse, in 20-30% zu erneuter Ischämie (klinisch ausgedrückt als AP oder ST- Streckenhebungen). Die kombinierten Endpunkte hatten 78 von 573 Patienten der Thrombolysegruppe und 54 von 565 der PCI- Gruppe. 37 Patienten der Thrombolyse- Gruppe und 25 der PCI- Gruppe hatten einen Reinfarkt. Weder die Einzelpunkte noch die kombinierten Endpunkte erreichten statistische Signifikanz.

In der **PRAGUE**- Studie trat bei 1 von 101 Patienten der PCI- Gruppe und bei 10 von 99 in der Thrombolyse- Gruppe ein Reinfarkt auf. Schlaganfälle traten gleich häufig auf. Tod trat bei 8 Patienten der PCI- und bei 23 Patienten der Thrombolyse- Gruppe ein.

In der **PRAGUE 2**- Studie kam es bei 29 von 429 Patienten der PCI- und bei 42 von 421 Patienten der Thrombolyse- Gruppe zu Todesfällen. Bei 36 Patienten in der PCI- und bei 64 Patienten in der Thrombolyse- Gruppe trat der kombinierte Endpunkt (Tod, Schlaganfall und Reinfarkt) auf (statistisch signifikant). Hier wurde die Reinfarktrate nicht aufgeschlüsselt.

In der **DANAMI 2**- Studie kam es bei 52 von 790 Patienten der PCI- und bei 59 von 782 Patienten der Thrombolyse- Gruppe zum Tod. Die Rate von Schlaganfällen war vergleichbar. In der Thrombolyse- Gruppe hatten 49 Patienten und in der PCI- Gruppe 13 Patienten einen Reinfarkt. Dadurch ergeben sich auch für die kombinierten Endpunkte deutlich mehr Ereignisse in der Thrombolysegruppe.

In diesen Studien wird beschrieben, dass eine Thrombolyse mit einer erhöhten Rate an Schlaganfällen einhergeht. Auffällig dabei ist, dass diese meist nicht in Folge einer Blutung auftreten. Auch die PCI ohne Thrombolyse zeigt ein erhöhtes Auftreten von Schlaganfällen unter Intervention oder im Anschluss daran. **Fuchs et al** untersuchten dieses Phänomen retrospektiv anhand von 9662 Patienten, die eine PCI erhielten. Sie fanden, dass besondere Risikofaktoren ein höheres Alter 72+/-11, eine reduzierte LVEF 42+/-12, ein Diabetes Mellitus (39% vs 27%), eine höhere Rate intraproceduraler Komplikationen und besonders die IABP (23,3% vs 3,3%) waren. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass nicht die Form der Akutintervention sondern die Ausprägung der Krankheitssymptomatik, das Patientenalter und die Risikofaktoren den Endpunkt

Schlaganfall wesentlich beeinflussen könnten (59). Dazu passend tritt der Endpunkt Schlaganfall in keiner der genannten Studien signifikant unterschiedlich häufig auf.

In allen Studien macht die Zahl der Reinfarkte den entscheidenden Anteil an den kombinierten Endpunkten aus. In keiner Studie wurden die Patienten im Anschluss an eine Thrombolyse immer koronarangiographiert und mit einem Stent versorgt. In der **DANAMI 2** wurden Patienten mit einem Reinfarkt in der Thrombolysegruppe teilweise sogar erneut lysiert und nicht per PTCA und Stent als Rescuemassnahme versorgt. Es ist mehrfach bewiesen, dass das Reinfarktrisiko nach alleiniger Thrombolyse erhöht ist.

Es besteht eine realistische Chance, dass Ergebnis der thrombolysierten Patienten durch eine anschließende PCI mit definitiver Versorgung der Läsion zu verbessern. Da der Reinfarkt mit einer erhöhten Rate an Todesfällen einhergeht, müsste dies auch zu reduzierter Mortalität führen.

Die folgenden Studien liefern Hinweise auf die Richtigkeit dieser Hypothese und auf mögliche Verbesserungen der Infarkttherapie durch das Konzept der Thrombolyse vor PCI.

In der **PACT-** Studie (23) wurden 606 Patienten mit einem akuten ST Hebungsinfarkt ausgewertet. Es wurde 50 mg Alteplase oder Placebo innerhalb von 60 Minuten vor PCI gegeben. Wenn dann ein TIMI 3- Fluss in der Angiographie vorlag, wurden weitere 50 mg gegeben und nicht interveniert. Bei TIMI 0-2 wurde interveniert. Im Ergebnis fand sich ein TIMI 3- Fluss bei 33% der mit Alteplase behandelten Patienten. Das Post- PCI-Angiogramm war gleich. Es fand sich eine signifikant höhere LVEF bei Patienten mit TIMI 3 in der initialen Angiographie oder wenn die PCI innerhalb einer Stunde nach dem Bolus durchgeführt wurde. Keinen Unterschied gab es bei den Komplikationen.

In der **SIAM III-** Studie (60) bekamen 197 Patienten mit einem akuten ST Hebungsinfarkt Reteplase. Die Hälfte wurde innerhalb von 6h danach koronarangiographiert und die andere nach im Mittel 11,7 Tagen.

Die Frühinterventionsgruppe hatte eine signifikant höhere LVEF nach 6 Monaten.

Kombinierte Endpunkte traten in der Frühinterventionsgruppe deutlich weniger auf. In der Frühinterventionsgruppe traten nur 5, in der Spätinterventionsgruppe 28 Reinfarkte auf.

In der **CAPTIM-** Studie fanden die Untersucher, dass Patienten, die innerhalb von 2h nach Schmerzbeginn thrombolysiert wurden, eine 30 Tage Mortalität von 2,2% hatten. Patienten, die zur primären PCI transportiert wurden, hatten im gleichen Zeitraum eine Mortalität von 5,7% (p 0,058). Wurde die Thrombolyse mehr als 2h nach Beginn der Beschwerden appliziert, gab es keinen Unterschied mehr. Ein kardiogener Schock trat signifikant seltener bei den Patienten auf, die innerhalb von 2h lysiert wurden (1,3% vs 5,3% bei Transport zur PCI, p= 0,032). Bei einer Lyse später als 2h nach

Beschwerdebeginn fand sich kein Behandlungsvorteil mehr. 26% der lysierten Patienten mussten wegen eines Lyseversagens einer Rescue- PCI unterzogen werden.

Eine sehr interessante Studie, die den Einsatz der PCI nach Thrombolyse tatsächlich dahingehend untersuchte, dass alle Patienten koronarangiographiert wurden und einen Stent erhielten, ist die **STAT**, die den intrahospitalen Verlauf der beiden Gruppen miteinander verglich. Es wurden 62 Patienten primär koronarangiographiert und 61 Patienten nach vorhergehender Thrombolyse.

In den primären Endpunkten finden sich hier keine Unterschiede, insbesondere die Reinfarktrate war nahezu identisch. Daraus kann man ableiten, dass die zuvor aufgestellte Hypothese stimmt: Versorgt man alle Patienten nach der Thrombolyse mit einem Stent, haben sie keine erhöhte Rate an Reinfarkten mehr und damit auch keine erhöhte Mortalität.

1.4.2 ASSENT 4

In der kürzlich publizierten ASSENT 4- Studie (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction- 64) wurde untersucht, unter welchen Umständen Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt von einer Thrombolyse vor PCI profitieren. Die Patienten erhielten entweder eine volle Dosis Tenecteplase plus PCI (facilitated PCI- Gruppe) oder es erfolgte eine primäre PCI mit unfraktioniertem Heparin. Die PCI sollte innerhalb von 60- 180 Minuten nach der Randomisation erfolgen. GP IIb/IIIa Inhibitoren wurden eingesetzt bei Lyseversagen oder nach Untersucherentscheidung im Anschluß an die PCI. Clopidogrel wurde nur nach Stentimplantation gegeben. Ziel der Studie war es, 4000 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zu erfassen. Der primäre Endpunkt sollte Tod, kardiogener Schock oder Herzversagen innerhalb von 90 Tagen sein.

Die Studie wurde nach 1667 Patienten (829 PCI nach Thrombolyse/838 PCI allein) vom Data and Safety Monitoring Board abgebrochen, weil zunächst die Thrombolysegruppe eine statistisch signifikant höhere Mortalität zu haben schien und der kombinierter Endpunkt Tod, Reinfarkt und das Auftreten einer Herzinsuffizienz bis zum Tag 90 häufiger auftrat. Die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und Randomisation war in beiden Gruppen ähnlich (135 Minuten facilitated- PCI Gruppe vs. 140 Minuten PCI- Gruppe, $p = 0.55$). Die Patienten in der PCI- Gruppe wurden im Mittelwert 7 Minuten früher ballondilatiert, was statistisch nicht signifikant war. Signifikant war, dass in der PCI- Gruppe deutlich mehr Patienten mit GP IIb/IIIa Inhibitoren während der PCI behandelt wurden (50.4% vs. 9.5%, $p < .0001$).

Der kombinierte primäre Endpunkt war in der facilitated PCI- Gruppe signifikant häufiger. Die endgültige Berechnung nach 90 Tagen zeigte aber, dass sich die initial erhöhte Mortalität der facilitated PCI- Gruppe nicht bestätigen ließ.

Tab. Individuelle Endpunkte in ASSENT-4 nach 90 Tagen				1
Endpunkt	TNK + PCI (n = 829)	PCI allein (n = 838)	p-Wert	
Tod (%)	6,7	5,0	0,14	
Herzinsuffizienz (%)	12,1	9,4	0,08	
Kardiogener Schock (%)	6,1	4,8	0,27	
Reinfarkt (%)	6,1	3,5	0,02	
Erneute Zielgefäßrevaskularisation (%)	6,6	3,6	0,006	
Rehospitalisierung wegen kardiogenen Schocks (%)	0	0,1	1	
Rehospitalisierung aus anderer kardialer Ursache (%)	10,5	11	0,75	
Schlaganfall (%)	1,81	0	0,004	
Intrakranielle Blutung (%)	0,97	0	0,03	
Ischämischer Schlaganfall (%)	0,6	0	<0,0001	
TNK = Tenecteplase				

Tabelle 6.2: Individuelle Endpunkte der ASSENT 4 Studie nach 90 Tagen

Zusätzlich fanden sich in beiden Gruppen vergleichbare Raten von schweren Blutungskomplikationen (5.7% vs 4.3%). In der facilitated PCI- Gruppe traten signifikant häufiger unbedeutende kleinere Blutungen auf (25.2% vs 18.9%, $p = .002 - 62$).

Ein normaler Koronarfluss bei der ersten Angioplastie wurde bei 43.5% der Patienten der facilitated PCI- Gruppe beobachtet und bei 15.1% der Patienten, die eine primäre PCI erhielten. Die Patienten, die nach Randomisierung direkt im NAW behandelt wurden hatten die höchste Rate an TIMI 3 Flüssen (55%). Die Studie beinhaltete auch Patienten, die eine Thrombolyse nach Ankunft in einem Zentrum mit Herzkatheterlabor erhielten. Diese Patienten hatten die niedrigste Rate an TIMI 3- Fluss aller thrombolysierten Patienten (33%). Nach der PCI hatten in beiden Gruppen 88% der Patienten einen TIMI 3- Fluss (63).

Die Patienten der facilitated PCI- Gruppe wurden im Mittelwert 10 Minuten nach Randomisation behandelt, die Patienten der primären PCI- Gruppe nach 107 Minuten (63,64).

In der facilitated PCI- Gruppe war die Mortalität zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studie identisch mit der nach 30 und 90 Tagen. In der primären PCI- Gruppe stieg die Mortalität in der 30 Tage Analyse und noch mal zum 90 Tage Analysezeitpunkt an. Deshalb fand sich in der endgültigen Berechnung auch keine signifikant erhöhte Mortalität der facilitated PCI- Gruppe mehr (63, 64).

Die Mortalitätsverteilung war in beiden Gruppen altersunabhängig.

Mögliche Erklärungen, warum die Ergebnisse schlechter als erwartet waren:

- In der Thrombolysegruppe scheinen mehr Patienten einer höheren Risikogruppe gewesen zu sein.

- Die Wartezeit zwischen Thrombolyse und PCI war zu kurz, um den Sinn dieses Ansatzes zu belegen. PCI innerhalb von 100 Minuten nach Thrombolyse scheint ein höheres Risiko zu bedeuten.
- Nur 43% erreichten einen TIMI 3- Fluss.
- Aus Angst vor Blutungen war der Einsatz von antithrombotischen und gerinnungshemmenden Substanzen nicht optimal. Es wurde nicht frühzeitig Clopidogrel gegeben, was möglicherweise die Reinfarktrate der Lysegruppe negativ beeinflusst hat. Es wurde keine Dauerinfusion von Heparin gegeben. Auch das kann die schlechten Ergebnisse mit frühen Reverschlüssen in der Lysegruppe begünstigt haben (64, 65).

Es hat sich in ASSENT-4 gezeigt, dass insbesondere Patienten, die in ein Krankenhaus mit PCI- Möglichkeit aufgenommen wurden, nicht von der vorhergehenden Lyse profitiert haben (Sterblichkeit 8,5 % nach 90 Tagen).

Patienten, die prähospital lysiert wurden und dann eine "facilitated PCI" bekamen, hatten mit 3,1 % die niedrigste Sterblichkeit der ganzen Studie.

1.5 Ergebnisse unserer Untersuchung

Abweichend von den meisten anderen Untersuchungen wurde unsere Studie bewusst so gestaltet, dass alle drei Stichproben einander und der Grundgesamtheit in den unveränderlichen Merkmalen wie Alters- und Geschlechts- Verteilung, Verteilung des Infarktareals, Vorerkrankungen und Vormedikation u.a. weitgehend entsprachen und damit wirklich vergleichbar waren. In keiner Gruppe gab es einen überwiegenden Anteil an Hochrisiko- Patienten. Kardiogener Schock, Reanimationspflichtigkeit oder kardiale Dekompensation traten in identischer Verteilungshäufigkeit in allen Untergruppen auf. Kriterium unserer Untersuchung war nicht der kombinierte Endpunkt Tod, kardiogener Schock oder kardiale Dekompensation, Reinfarkt oder cerebrovaskuläre Ereignisse. Komplikationen wurden vollständig erfasst.

Wir wollten in unserer Untersuchung ermitteln, ob es auch bei kleinen Patientenzahlen unter identischen Eingangsvoraussetzungen klinisch relevante Vorteile einer Thrombolyse vor einer anschließenden PCI gibt.

Es versteht sich, dass Hochrisiko- Patienten per se eine erhöhte Mortalität haben. Wenn in einem Studiendesign ein Arm eine erhöhte Anzahl an schwerstkranken Patienten beinhaltet, wie möglicherweise in der ASSENT 4, lassen sich die Stichproben nur eingeschränkt miteinander vergleichen. Limitiert wird die Aussagekraft unserer Untersuchung durch die geringen Fallzahlen und die fehlende Randomisierung.

1.5.1 Gruppenzusammensetzung

Die Geschlechtsverteilung zeigt 76% Frauen und 24% Männer in der Gesamtgruppe. Diese Verteilung findet sich identisch in den Untergruppen. Das ist in sofern bedeutend, da in der ASSENT 4- Studie die Mortalität der per Thrombolyse und im Anschluss PCI behandelten Frauen in der Gesamtgruppe fast doppelt so hoch war wie in der primären PCI- Gruppe. Das könnte auf ein erhöhtes Thrombolyserisiko bei Frauen hinweisen.

1.5.2 Medikamentenanamnese

Auffällig ist, dass insgesamt 21 Patienten einen arteriellen Hypertonus angaben, aber nur 9 einen ACE- Hemmer einnahmen. 5 nahmen einen β -Blocker, davon 3 in Kombination. Es wurden also nur 11 von 21 Patienten mit bekanntem arteriellen Hypertonus medikamentös behandelt. Von 18 Patienten mit einer anamnestisch bekannten Dyslipoproteinämie wurden nur 2 medikamentös behandelt, von den 11 vorbekannten Diabetikern nur 5.

1.5.3 Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Behandlungsbeginn

Die bei Aufnahme in unserer Klinik beschwerdefreien Patienten beider thrombolysierten Gruppen wurden, im Vergleich zu den nach einer Thrombolyse nicht beschwerdefreien, im Mittelwert früher thrombolysiert. Das bestätigt die Ergebnisse anderer Untersuchungen dahingehend, dass eine möglichst frühzeitige thrombolytische Therapie den besten Erfolg zeigt.

Der genaue zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn der Beschwerden und Zeitpunkt der Thrombolyse wird aus den vorliegenden Daten nicht klar. Beide Patientengruppen wurden innerhalb des drei Stunden Fensters lysiert. Obwohl die Patienten der **KH-** Gruppe in diesem Zeitfenster später thrombolysiert wurden als die der **NAW-** Gruppe, hatten beide Gruppen den gleichen Anteil an beschwerdefreien Patienten nach der Therapie.

Es ergibt sich ein Zeitintervall von 58- 149 Minuten vom Beschwerdebeginn bis zur erfolgreichen Thrombolyse; d.h. innerhalb von drei Stunden. Der längste Zeitraum in der **NAW-** Gruppe war 120 Minuten, in der **KH-** Gruppe 270 Minuten. Daraus ergibt sich ein erfolgversprechendes Lyseintervall von maximal 4,5 Stunden. Das deckt sich mit den Expertenempfehlungen und anderen Studienergebnissen (36,65).

Wir fanden, dass eine Thrombolyse für 11 von 32 Patienten den eindeutigen Vorteil der Beschwerdefreiheit bringt. Unsere Ergebnisse belegen den Zeitvorteil, den eine erfolgreiche Thrombolyse- Behandlung in der definitiven Versorgung bringt. Die Patienten der **NAW-** Gruppe, die klinisch primär erfolgreich thrombolysiert wurden, konnten mit deutlich längerem zeitlichen Intervall invasiv untersucht werden. Das bringt

die Möglichkeit, die PCI außerhalb des Bereitschaftsdienstes zu schieben und das riskante Kombinationsintervall zwischen Thrombolyse und PCI zu umgehen (64).

Dass sich dies in der **KH**-Gruppe nicht so eindeutig darstellt, liegt sicher an den unterschiedlichen Transportwegen zwischen den zuweisenden Krankenhäusern und unserer Klinik. Außerdem hatten die Patienten einen erheblich längeren Zeitraum zwischen Beschwerdebeginn und Behandlungsbeginn. Weiterhin wird die Zeit bis zur Verlegung durch das Vorhandensein eines arztbesetzten Verlegungsfahrzeuges beeinflusst, dass zu diesem Zweck nicht flächendeckend vorgehalten wird. Ein definitiver Vorteil für die Patienten, die präklinisch lysiert wurden, ist der Zeitgewinn bis zum Behandlungsbeginn.

Anders als in unserer Untersuchung wurden in der ASSENT 4 der überwiegende Teil der Patienten in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit zur PCI aufgenommen (49%) und dort trotzdem randomisiert und vor der PCI thrombolysiert. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Intervalle bis zur Therapie in unserer Untersuchung verglichen mit denen in der ASSENT 4 Studie. Da die Patienten die direkt in unserer Klinik aufgenommen wurden in keinem Fall thrombolysiert wurden wird dieser Arm weggelassen.

	Braunschweig	ASSENT 4
Gruppe	Mittelwert/min bis Thrombolyse	Mittelwert/min bis Thrombolyse
NAW	79	115
KH	158	140
	Mittelwert/min bis PCI	Mittelwert/min bis PCI
NAW	268	203
Primär	228	300
KH	399	225

Tabelle 6.3: Vergleich der Therapiefreien Intervalle zwischen der Studie Braunschweig und der ASSENT 4

Es zeigt sich, dass in unserer Untersuchung präklinisch früher thrombolysiert wurde und in den Krankenhäusern ohne Möglichkeit der PCI später als in der ASSENT 4.

Prägnant ist der immense Zeitverlust, der bei den primär in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit zur Katheterintervention aufgenommenen Patienten in der ASSENT Studie auftritt. Diese Patienten wurden 72 Minuten später invasiv untersucht als die Patienten in unserer Studie. Auffällig ist auch, dass die Patienten die in der ASSENT Studie an einem Interventionszentrum aufgenommen wurden und dann thrombolysiert wurden erst nach im Mittelwert 170 Minuten so behandelt wurden. Die Infarkttherapie wurde in den Zentren insgesamt deutlich später begonnen als bei allen anderen Patienten dieser

Studie. In den Gruppen **NAW** und **KH** liegen unsere Zeiten bis zum Beginn der PCI hinter denen der Kollegen zurück. Das liegt sicher an Unterschieden in den Transportwegen aber auch darin, dass die Patienten der ASSENT- Studie innerhalb von maximal 180 Minuten nach der Randomisierung invasiv untersucht werden mussten, wohingegen wir uns nach dem klinischen Erfolg der Thrombolyse richteten.

In diesem Zusammenhang ist die Gruppenverteilung bezüglich der Mortalität in den Untergruppen der ASSENT 4- Studie interessant. Die Mortalität der im NAW erstbehandelten Patienten war geringer in der Gruppe, die lysiert wurde. In der Gruppe, die in einem Krankenhaus mit Herzkatheterlabor vor PCI thrombolysiert wurde, fand sich eine erhöhte Mortalität. In den KH- Gruppen fanden sich nur geringe Unterschiede. Daraus ergibt sich der Schluss, dass eine Thrombolyse bei Patienten, die in einem Zentrum mit der Möglichkeit der PCI aufgenommen werden, nicht sinnvoll ist.

5.4.4 EKG

In der **NAW**- Gruppe zeigten 50% der verlaufskontrollierten EKGs einen Normalbefund. In der **KH**- Gruppe sind dies immer noch 31%, wohingegen in der **Primär**- Gruppe nur bei 9% der Patienten nach durchgemachtem Infarkt und dessen Therapie eine vollständige Normalisierung des elektrischen Ablaufes am Herzen dokumentiert werden konnte. Bei quantitativ vergleichbaren Verlaufsuntersuchungen (82% der Patienten in der **NAW**- Gruppe, 76% in der **KH**- Gruppe und 75% in der **Primär**- Gruppe erhielten ein Kontroll- EKG) muss dies als repräsentativ angesehen werden.

5.4.5 Echokardiographie

Die Patienten der thrombolysierten Gruppen hatten zum Aufnahmezeitpunkt und im Verlauf eine leicht höhere LVEF. Einschränkend muss man hier sagen, dass in der **Primär**- Gruppe nur 37% der Patienten verlaufsuntersucht wurden. In der **NAW**- Gruppe waren es 59% und in der **KH**- Gruppe sogar 65% der Patienten. Die Zahlen reichen nicht aus, um einen Beweis zu führen. Der Trend deckt sich aber mit dem Ergebnis der **PACT**- Studie, in der eine signifikant höhere LVEF gefunden wurde, wenn vermittels einer Thrombolyse ein TIMI 3- Fluss hergestellt werden konnte (23).

5.4.6 Angiographische Daten

5.4.6.1 Koronarmorphologie

Es zeigt sich, dass in beiden thrombolysierten Gruppen der Anteil an Thrombenmaterial im Akutgefäß nach der Lyse in etwa gleich ist und es deutlich weniger thrombenhaltige Läsionen gibt als in der Primär-Gruppe. Dies wurde in den beschriebenen Infarktstudien nicht erwähnt, deckt sich aber mit den Ergebnissen von Studien die zur Untersuchung der Effektivität von Stenteinlagen durchgeführt wurden.

5.4.6.2 TIMI- Perfusionsgrad

43,5% der thrombolysierten Patienten in der ASSENT 4 hatten zum Zeitpunkt der Angiographie einen TIMI 3- Fluss, 15,1% der PCI- Gruppe hatten ebenfalls einen TIMI 3- Fluss. 55% der im NAW lysierten Patienten hatten einen TIMI 3- Fluss. In der BRAVE-Studie an 253 Patienten, bei denen im akuten Myokardinfarkt entweder abciximab oder zusätzlich eine halbe Dosis Reteplase vor der PCI gegeben wurde, fand sich ein TIMI 3- Fluss in 40% der mit Reteplase und in 18% der nur mit abciximab vorbehandelten Patienten (66).

GUSTO und eine Metaanalyse von 4 Studien (4, 37) zeigten, dass sich nach einer Thrombolyse ein TIMI 3- Fluss in 50- 60% einstellt. 80% der thrombolysierten Patienten hatten mindestens einen TIMI 2- Fluss.

Unserer Untersuchung zeigt, dass eine Thrombolyse den TIMI- Fluss vor PCI verbessert. Die thrombolysierten Patienten unserer Studie liegen mit 76% TIMI 2 oder 3 nach der Lyse in etwa im Mittel bekannter Studien. Der Anteil an TIMI 3- Fluss ist in unserer Untersuchung niedriger als in anderen Untersuchungen. Da die TIMI- Klassifikation sehr von subjektiven Einschätzungen abhängig ist, fällt es schwer diese Differenz in den Ergebnissen einzuordnen. Unsere Studie zeigt, dass ein TIMI 3- Fluss nicht erforderlich ist, um einen Patienten mittels einer Thrombolyse beschwerdefrei zu machen. Es profitieren offensichtlich auch Patienten mit einer partiellen Reperfusion (TIMI 2- Fluss) von der Thrombolyse.

24% der thrombolysierten Patienten hatten keinen angiographisch nachweisbaren Vorteil von der Therapie. Aus den Angiographiedaten ergibt sich kein Hinweis darauf, warum diese Patienten nicht von einer Thrombolyse profitierten. Bisher gab es aus anderen Studien keine Informationen über mögliche Ursachen einer nicht erfolgreichen thrombolytischen Behandlung. Weder die Morphologie der Läsion noch das betroffene Akutgefäß scheinen mit dem Nichterfolg einer Lyse in ursächlichem Zusammenhang zu stehen.

Nach der PCI hatten alle unsere Patienten einen TIMI 3- Fluss. In der ASSENT 4 Studie ist dieser für 88% angegeben und als homogen für die Untergruppen. Auch das spricht am ehesten für Definitionsunterschiede bei den einzelnen Untersuchungen.

5.4.6.3 Details von Koronarangiographie und Intervention

In unsere Studie waren die bei der Primär-Gruppe eingesetzten Stents deutlich länger als in den Patientengruppen nach Thrombolyse. Vergleichbare Untersuchungsergebnisse sind nicht bekannt.

Die ersten Stents in der **NAW-** Gruppe sind kürzer als in der Primärgruppe. In der statistischen Analyse zeigt sich ein eindeutiger Zusammenhang. Die ersten Stents in der **KH-** Gruppe sind zwar ebenfalls kürzer, es zeigt sich statistisch aber nur ein Trend. Der Mechanismus dürfte sein, dass die Thrombolyse die Läsionslänge des Akutgefäßes durch

Auflösen des Thrombus verkürzt. Diese Hypothese wird gestützt durch die erheblich höhere Thrombenlast der Patienten in der **Primär**-Gruppe in unserer Untersuchung. Außerdem kann der Untersucher bei einem offenen Infarktgefäß sehr viel besser die notwendige Länge des Stents abschätzen und dadurch kürzere Stents verwenden. Da die Thrombolyse umso effektiver ist, je eher sie appliziert wird, profitieren die Patienten der **KH**- Gruppe etwas weniger.

Klinisch bedeutsam ist, dass durch kürzere Stents weniger Intimaschaden entsteht. Weniger Intimaschaden bedeutet geringeren Proliferationsreiz, was die Rate der Restenosen durch Post- oder Prä- Stent Stenosen senken könnte. Außerdem bedeutet ein kürzerer Stent weniger Drahtlast im Gefäß, was zu geringerem peripheren Schaden führt. Dieser periphere Schaden kann sich bei einer eventuell im Verlauf erforderlichen ACVB- Operation negativ bemerkbar machen, da er die Anschlussmöglichkeiten für einen Bypass behindern könnte. Der Fluss in einem kürzeren Stent ist oft besser als in einem längeren. Dieser langsamere Fluss zusammen mit der hohen Thrombenlast in den nicht thrombolysierten Gefäßen könnte ein Mechanismus der In- Stent- Thrombose sein.

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft ist die direkte Stentversorgung des Infarktgefäßes ohne vorhergehende Ballondilatation erstrebenswert (46). Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine direkte Stentversorgung nur nach vorhergegangener pharmakologischer Reperfusion möglich ist.

Die Patienten der **Primär**- Gruppe wurden im Mittelwert eine Minute länger durchleuchtet als die der **NAW**- Gruppe und 0,8 Minuten länger als die der **KH**- Gruppe. Die beiden thrombolysierten Gruppen hatten fast identische Durchleuchtungszeiten. Bedingt durch den höheren TIMI- Fluss in den Thrombolysegruppen sowie die häufigere Möglichkeit der direkten Stentimplantation können längerdauernde intrakoronare Manöver vermieden werden und die Durchleuchtungszeit damit verkürzt werden.

Auch die applizierte Kontrastmittelmenge ist in der **NAW**- Gruppe am geringsten und in der **Primär**- Gruppe am höchsten. Der höhere TIMI- Fluss der Thrombolysegruppen sowie die Möglichkeit der direkten Stentimplantation ist also auch diesbezüglich von Vorteil.

Die verlängerte Untersuchungsdauer im Bereitschaftsdienst resultiert aus der unterschiedlichen personellen Besetzung des Labors. Während des regulären Betriebes sind einschließlich des Untersuchers 4 Fachkräfte an der Untersuchung beteiligt, während des Bereitschaftsdienstes nur zwei plus maximal ein abteilungsfremder Springer. Eine längere Untersuchungsdauer ist relevant, da sie für den Patienten verlängerten Stress bedeutet. Für unser Konzept spricht in diesem Zusammenhang, dass es durch die Thrombolyse möglich war Patienten beschwerdefrei zu machen. Dadurch könnte, im Erfolgsfall, die Katheteruntersuchung aus dem Bereitschaftsdienst in den regulären Betrieb verlagert werden.

In unserer Studie fand sich eine höhere Komplikationsrate in der Primär- Gruppe. Diese erklärt sich durch die schwieriger einzuschätzende Läsionsmorphologie aufgrund des schlechteren Perfusionsgrades. Keine der Komplikationen war bedeutsam im Sinne eines bleibenden Schadens, aber sie bedeuteten additiven Stress für den Patienten und sind deshalb biologisch relevant.

5.4.7 Komplikationen während des stationären Aufenthaltes

Insgesamt traten Komplikationen selten auf. Bei 33 von 34 thrombolysierten Patienten (97%) trat trotz zusätzlicher Gabe von gerinnungshemmenden Substanzen keine schwere Blutung auf. Anders als in der ASSENT 4- Studie fand sich in unserer Untersuchung kein erhöhter Anteil unbedeutender kleinerer Blutungen nach Thrombolyse.

Insgesamt wurden 30 Patienten postinterventionell mit Aggrastat behandelt. Darunter traten 2 Blutungen auf (6 %). Von allen lysierten Patienten wurden 16 zusätzlich mit Aggrastat behandelt. Von diesen 16 blutete ein Patient, was ebenfalls 6% entspricht. Es gibt auch aus anderen Studien Hinweise darauf, dass in der Kombination Thrombolyse plus GP IIb/IIIa Antagonist ein erhöhtes Blutungsrisiko liegen könnte. In der bereits zitierten BRAVE- Studie (66) gab es einen deutlichen Trend zu mehr signifikanten Blutungen unter der Kombinationstherapie (5,6% vs 1,6%).

5.4.8 Laborwerte

Zu den Laborwerten muss gesagt werden, dass ein genaues Einhalten der Zeiten für jede Laborkontrolle nicht möglich war. Erfasst wurden deshalb alle Werte, die von diesem Zeitfenster nicht mehr als eine Stunde (plus oder minus) abwichen.

Sowohl im Postinfarktverlauf der Gesamt- CK als auch in dem der CK- MB und der GOT zeigt sich ein deutlich höherer Gipfel im Gesamtmittelwert der **Primär-** Gruppe. Die Herzenzyme in der Primär- Gruppe stiegen schneller an und erreichten ein höheres Maximum als in beiden anderen Gruppen. Im Abfall glichen sich die Werte dann wieder an. Wahrscheinlich steht das Ausmaß des Enzymanstieges im Zusammenhang mit dem späteren Therapiebeginn in der Primärgruppe. Ein früherer Therapiebeginn (Lyse) und eine anschließende nachhaltige Öffnung des Infarktgefäßes (PCI) ergab für die beiden anderen Gruppen die besseren Resultate.

In allen Gruppen fanden sich suboptimale Lipidwerte. Die unmittelbar im Anschluss an den Stressstoffwechsel eines akuten Myokardinfarktes gemessenen Lipidwerte sind sicher nur bedingt aussagekräftig. Berücksichtigt man aber die hohe Zahl der Patienten, die anamnestisch eine Fettstoffwechselstörung angegeben hatten, und die wenigen, die diese behandelt bekamen, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass dieser Risikofaktor unzureichend vorbehandelt war. Genauso unterbehandelt war der Risikofaktor Diabetes Mellitus.

Die Patienten der **KH**- Gruppe hatten tendenziell die höchsten Ausgangswerte für Serumkreatinin. Einschränkend muss hier gesagt werden, dass die Interpretation des Serumkreatinins allein nicht geeignet ist die Nierenfunktion, und deren Veränderung im Verlauf durch äußere Einflüsse, zu analysieren. Es ist durchaus denkbar, dass die Werte der Primärgruppenpatienten nur aus physiologischen Gründen erhöht waren. Hier wäre es sinnvoll gewesen stattdessen die glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen (z.B. nach der Cockcroft & Gault Methode). Leider wurde das Körpergewicht der Patienten primär nicht erfasst. Es gelang im Nachhinein nicht die Körpergewichte der Patienten in ausreichender Zahl aus den Akten zu ermitteln. Somit kann der mögliche negative Einfluss der höheren Kontrastmittelmenge die die **Primär**- Gruppe bekam auf die Nierenfunktion nicht belegt werden.

6. Zusammenfassung

Wir untersuchten eine kleine Gruppe von 50 Patienten, die in drei Untergruppen aufgeteilt wurde. Die geringen Fallzahlen bedingen, dass aus unseren Daten keine allgemeingültigen Schlüsse gezogen werden können. Statistische Signifikanz ist aber nicht immer gleichbedeutend mit klinischer Relevanz, was von vielen Statistikern (68,69,70) betont wird. Aus den erhobenen Daten lassen sich klinische relevante Folgerungen ziehen.

Unsere Untergruppen waren in der Altersverteilung und Krankheitsausprägung im Wesentlichen identisch zusammengesetzt. Deshalb halten wir unsere Ergebnisse für besser vergleichbar als in vielen anderen Studien.

Es gab es in unserer Untersuchung Ergebnisse, die sich mit denen anderer Studien decken:

- Der TIMI Fluss nach Thrombolyse ist deutlich höher als ohne Thrombolyse.
- Ein früher verbesserter TIMI- Perfusionsgrad bedeutet eine bessere LVEF im Verlauf.
- Es ist derzeit nicht gewährleistet, dass alle Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt innerhalb von 90 Minuten nach Beschwerdebeginn koronarangiographiert werden.
- Infarktpatienten, die einen NAW bestellen, werden erheblich früher behandelt als die, die sich erst zu ihrem Hausarzt, ärztlichen Notdienst oder in ein KH begeben.

Andere Ergebnisse unserer Untersuchung sind so noch nicht beschrieben. Daraus ergeben sich einige interessante Aspekte:

- Patienten mit Angioplastie nach einer Thrombolyse wurden mit (statistisch signifikant) deutlich kürzeren Stents behandelt als ohne vorhergehende pharmakologische Reperfusion.
- Bei den Patienten beider Lysegruppen verging eine deutlich kürzere Zeit bis zum Beginn der Reperfusionstherapie.
- Nur in den Lysegruppen konnte frühzeitige Beschwerdefreiheit hergestellt werden. Untersuchungen nach erfolgreicher Thrombolyse konnten aus dem Bereitschaftsdienst in die Zeit der Vollbesetzung verschoben werden.
- Die nachfolgende invasive Untersuchungsdauer war nach vorheriger Thrombolyse kürzer.
- In den Thrombolysegruppen gab es weniger Komplikationen während der invasiven Untersuchung.
- Nur in den Lysegruppen fanden sich im Verlauf normalisierte EKG- Befunde.
- Es gab kürzere Durchleuchtungszeiten pro Patient in den Lysegruppen.
- Das direkte Implantieren von Stents, ohne vorherige Ballondilatation, ist nach Thrombolyse deutlich häufiger möglich.
- Es wurde weniger Kontrastmittel pro Patient in den Lysegruppen verwendet.

- Die Patienten nach Thrombolyse hatten eine geringere maximale Herzenzymentwicklung als Ausdruck eines geringeren Myokardzellunterganges. Ein niedrigerer CK- Verlauf erlaubt auch eine raschere Verlegung von der Intensivstation und reduziert die Krankenhausaufenthaltsdauer.

Unsere Analysen beweisen nicht, dass eine Thrombolyse vor einer PCI, sei sie rescue oder facilitated, zwingend erforderlich ist. Die Vielzahl der positiven Effekte sprechen im Trend jedoch eindeutig für diesen Ansatz.

Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Blutungsneigung in den Thrombolysegruppen.

Weitere Aspekte von großer klinischer Relevanz sind eindeutig aus unserem Klientel abzuleiten:

- Die Behandlung bekannter Risikofaktoren ist unzureichend.
- Das Erkennen bestehender Risikofaktoren ist nicht gewährleistet.
- Die Patienten, die zur PCI verlegt werden, sind nicht immer leitliniengerecht vorbehandelt. Besonders Clopidogrel wird selten gegeben.

Aus dem vorliegenden Studienansatz lässt sich für Patienten mit STEMI ein Vorteil für die bereits prähospital thrombolysierten Patienten erkennen. Deshalb wird dieses Therapiekonzept trotz nicht eindeutig positiver Resultate großer Studien (z.B. ASSENT 4) weiterhin zu den wichtigen Methoden der Primärversorgung gehören.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Therapiekonzept für die flächendeckende Behandlung von Infarktpatienten in der Region Braunschweig etabliert ist. Dies setzt bei der präklinischen Diagnostik und Therapie an, ermöglicht den interhospitalen Transport und auch die primäre PCI ist unmittelbar verfügbar.

7. Schlussfolgerungen

Es wäre wünschenswert, dass alle Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt innerhalb von 90 Minuten nach Beschwerdebeginn von einem erfahrenen Untersucher per PCI und Stenteinlage versorgt werden. Dieser Therapieansatz verbindet nach bisheriger Studienlage die besten Resultate mit den geringsten Komplikationen.

Keine der bisherigen Studien konnte aber zeigen, dass diese Zeiten sicher zu erreichen sind. Sowohl in Amerika als auch in Deutschland ist der Prozentsatz der Patienten, die innerhalb dieser Frist behandelt werden, kleiner als 10%. In unserer Studie wurde kein Patient innerhalb von 90 Minuten invasiv untersucht.

Die Thrombolyse ist die einzige effektive Therapie des akuten Myokardinfarktes, die praktisch überall zur Verfügung steht und deshalb aktuell bei ca 50 % aller Patienten mit STEMI eingesetzt wird.

Wenn Patienten mit einem akuten ST- Streckenhebungsinfarkt nicht innerhalb von 90 Minuten nach Beschwerdebeginn im Katheterlabor sein können, aber innerhalb der ersten ein bis zwei Stunden nach Symptombeginn vom Notarzt gesehen werden ist es sinnvoll, eine prähospital Lyse durchzuführen. Dabei müssen Kontraindikationen berücksichtigt werden.

Aus diesem Ansatz heraus ist das Ableiten eines Zwölfkanal EKG vom Notarzt bei jedem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt zwingend zu fordern.

Die präklinische Lyse im NAW hat in mehreren großen Studien keine erhöhte Mortalität gegenüber der primären PCI gezeigt und bringt möglicherweise für die sehr frühe (<2h) einen Überlebensvorteil.

Wenn nicht klar ist, ob ein rascher Transport und die umgehende Intervention innerhalb von 90 Minuten gewährleistet sind, ist die prähospital Lyse zu erwägen.

Der gleiche Ansatz gilt für Patienten mit einem STEMI, die innerhalb von 2 Stunden nach Infarktbeginn primär in einem Krankenhaus ohne die Möglichkeit der Katheterintervention aufgenommen werden und zur PCI verlegt werden müssen. Die in dieser Situation durchgeführte Lyse öffnet mit hoher Wahrscheinlichkeit das Infarktgefäß innerhalb der nächsten 60 Minuten und reduziert so den zu befürchtenden Myokardschaden.

War die Thrombolyse klinisch und im EKG erfolgreich, kann die anschließende PCI in den normalen Tagesbetrieb integriert werden. Besteht der Verdacht auf einen unzureichenden Lyseerfolg oder einen erneuten Verschluss des betroffenen Koronargefäßes, muss schnellstmöglich interveniert werden.

Die im Bolus gegebenen Fibrinolytika (Tenecteplase und Reteplase) sind einfacher zu handhaben und deshalb in der prähospitalen Phase zu bevorzugen (65). Außerdem wird der Zeitverlust durch die Gabe einer Lyse minimiert.

Obligat ist die Gabe von ASS bei jedem Patienten mit Infarktverdacht. Obligat ist auch die Gabe von Heparin. In Verbindung mit der Lyse sollten maximal 4000 Einheiten Heparin gegeben werden.

Es bleibt zu klären, ob bei Patienten, die sehr früh gesehen werden und bei denen nicht innerhalb von 60-90 Minuten eine PCI erfolgen kann, eine Lyse erfolgen sollte oder ob eine Therapie mit GP IIb/ IIIa- Inhibitoren gleichwertig ist. Die bisherigen Studien weisen eher auf einen Vorteil der Thrombolysetherapie hin.

Sinnvoll wäre eine Verbesserung der Strukturen, um die Patienten rascher ins Katheterlabor bringen zu können. Dafür ist erforderlich, dass die Patienten bezüglich der Symptome besser informiert sein müssen (Aufklärungskampagnen, Patientenschulungen). Außerdem müssen logistische Möglichkeiten geschaffen werden, um den Infarkt vor Ort schnell zu diagnostizieren und den Patienten schnell in ein Zentrum mit Möglichkeit zur PCI zu verlegen. Patienten müssen zu jeder Tages- und Nachtzeit in einem dafür qualifizierten Infarkt- Behandlungszentrum sofort untersucht werden.

In diese logistischen Überlegungen muss eine Thrombolysetherapie durch den Notarzt im prästationären Bereich einbezogen werden.

Ein flächendeckendes Netzwerk zur optimalen Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter Einschluss aller Revaskularisationsverfahren muss etabliert werden.

Außerdem gilt es, die Prävention zu intensivieren. Hier gibt es erhebliches Verbesserungspotential.

8. Literaturverzeichnis

1. Vreede JJM, Gorgels APM, Verstraaten GMP, et al (1991); Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A metaanalysis. J Am Coll Cardiol 18: 698-706
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos O, et al (1988); Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 12: 56-62
3. Davies MJ, Thomas AC (1985); Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. Br Heart J 53: 363-373
4. The GUSTO Angiographic Investigators (1993); The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 329: 1615-22
5. Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE (1996); Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt. Internist 37: 585-596
6. Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, et al (1984); Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. Am J Cardiol 53: 77C-81 C
7. Kaweh A (2006); Der Einsatz von Stents im akuten Myokardinfarkt-Beurteilung und Erfolgsanalyse der Therapie im Langzeitverlauf, Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin, Medizinische Fakultät der Universität Düsseldorf.
8. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al (1988); Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 220 patients. J Am Coll Cardiol 12: 616-23
9. Bauters C, Khanoyan P, Mc Fadden EP, et al (1995); Restenosis after delayed coronary angioplasty of the culprit vessel in patients with a recent myocardial infarction treated by thrombolysis. Circulation 91: 1410-8
10. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al (1988); Incidence of restenosis after succesful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3, and 4 months. Circulation 77: 361-71

11. Heintzen MP, Michel CJ, Schluter S, et al (1997); Interventionelle Therapie im akuten Myokardinfarkt. Internist 38 (1): 44-52
12. De Jaegere PPT, Hermans WR, Rensing BJ, et al (1993); Matching based on quantitative coronary angioplasty. A surrogate for randomized studies? Comparison between stent implantation and balloon angioplasty of a native coronary artery lesion. Am Heart J 125: 310-9
13. Ellis SG, Savage M, Fishman O, et al (1992) ; Restenosis after placement of Palmaz- Schatz stents in native coronary arteries: initial results of a multicenter experience. Circulation 86: 1836
14. George BS, Voorhees WO, Roubin GSM, et al (1993); Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatend closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. J Am Coll Cardiol 22: 135-43
15. Roubin GS, Cannon AO, Agrawal SK, et al (1992); Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 85: 916-27
16. Schömig A, Neumann FJ, Walter H, et al (1997); Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: a comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. J Am Coll Cardiol 29: 28-34
17. Mehta RH, Bates ER (1999); Coronary stent implantation in acute myocardial infarction. Am Heart J 137: 603-11
18. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al (1996); Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one- year clinical follow-up of Benestent trial. Am Coll Cardiol 27: 255-61
19. Cannon CP (2005). Efficiency of percutaneous coronary intervention after thrombolysis for acute ST elevation (Q wave) myocardial infarction. UpToDate online 13.2
20. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al (2005); Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myokardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. Circulation 111: 761
21. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al (2002); Relationship of the TIMI myokardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. Circulation 105: 1909

22. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, et al (2001); Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI10B- Timi14 experience). *Am J Cardiol* 88: 831
23. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al (1999); A randomised trial comparing primary angioplastie with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT trial. *J Am Cardiol* 34: 1954
24. LeMay MR, Wells GA, Labinaz M, et al (2005); Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *Am Coll Cardiol* 46: 417-24
25. Fernandez- Aviles F, Alonso JJ, Castro- Beiras A, et al (2005); Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ishaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA I): a randomised controlled trial. *Lancet* 364: 1045-53
26. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al (2003); Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Cardiol* 42: 634-41
27. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al (2001); Normal flow (TIMI III) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. *Circulation* 104: 636-41
28. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al (2004) ; Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 43: 1363-67
29. Stone G, Gersh B (2006); Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet* 367: 543-46
30. Kelm M, Strauer BE (2001); Interventionelle Therapie des akuten Myokardinfarktes. *Internist* 42(5): 686-98
31. Coyne KS, Lundergan CF, Boyle D, et al (2000); Relationship of infarct artery patency and left ventricular ejection fraction to health-related quality of life after myocardial infarction. *Circulation* 102: 1245-51
32. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al (1995); Predictors of 30-day mortality in the era of perfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. *Circulation* 91: 1659-68

33. Silva JA, Ramee SR, White CJ, et al (1999); Primary stenting in acute myocardial infarction: Influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J* 138: 44655
34. Keeley EC, Boura JA, Grines CL, et al (2003); Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 361: 13
35. Grines CL (1996); Clinical debate: primary angioplasty: the strategy of choice. *N Engl J Med* 335: 1313–1317.
36. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW, et al (2003); Fibrinolytic Therapy Is It A Treatment of the Past? *Circulation* 107: 2538
37. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al (1993); An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329: 673
38. Armstrong PW, Fu Y, Chang W-C, et al (1998); Acute coronary syndromes in the GUSTO- Iib trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 31: 783
39. Langer A, Kurcoff MW, Klotwijk P, et al (1998); Prognostic significance of ST-Segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: The GUSTO I ST segment monitoring substudy. *J Am Coll Cardiol* 31: 581
40. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al (2001); Early reinfarction after fibrinolysis. Experience from the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator (Alteplase) for Occlude Coronary Arteries (GUSTO I) and Global Use of Strategies to open Occluded Arteries (GUSTO III) trial. *Circulation* 104: 1229
41. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, et al (2001); Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. An analysis of outcome and treatment choices in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO I) and Assessment of the Safety of a New Thrombolytic (ASSENT 2) Studies. *Circulation* 103: 954
42. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al (2003); Early and long term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 42: 7
43. Ross AM, Coyne KS, Moreya E, et al (1998); Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. *Circulation* 97: 1549

44. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al (1999); Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341: 1949–1956.
45. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al (2002); Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 346: 957–966
46. Ly HQ, Kirtane AJ, Buros J, et al (2005); Angiographic and clinical outcomes associated with direct versus conventional stenting among patients treated with fibrinolytic therapy for ST- elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 95: 383
47. GUSTO V Investigators (2001); Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reducedfibrinolytic therapy and platelet glycoprotein.IIbIIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357: 1905-14
48. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, et al (1994); Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 90: 156-62
49. Mark B, Meinertz T, Fleck E, et al (2006). Stetige Zunahme der Prähospitalzeit beim akuten Herzinfarkt, eine Analyse der Entwicklung im bundesweiten Infarktregister (MITRAplus). *Deutsche Ärzteblatt* 20: 1172-76
50. Willerson JT (2003); Editor's Commentary: One Size Does Not Fit All. *Circulation* 107: 2543
51. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, et al (2001); Impact of prehospital Delay in mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplastie and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 142: 105-11
52. Michels KB, Yusuf S (1995); Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? *Circulation* 91: 476-85
53. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, et al (1993); A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328: 680-4
54. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators (1997); A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336: 1621-8

55. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, et al (1999); Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 341: 1413-9
56. Nunn CM, O'Neili VW, Rothbaum D, et al (1999); Long-term outcome after primary angioplasty: report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) trial. J Am Coll Cardiol 33: 640-6
57. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al (1993); A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 328: 673-9
58. Norwegian Center for Health Technology Assessment (2002); Eine Metaanalyse von 17 Studien die von 1989-2001 durchgeführt wurden und in denen das outcome von akuten Herzinfarkten die per PCI und Stentimplantation vs. derer die lytiert wurden untersucht. SMM5
59. Fuchs S (2002); Stroke complicating percutaneous coronary interventions. Circulation 106: 86
60. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al (2003); Beneficial Effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 42: 634
61. Keeley EC, Boura JA, Grines CL, et al (2003); Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 361: 13-20
62. Van de Werf F (2005); 90 day primary results of ASSENT 4. Presented at the European Society of Cardiology Congress 2005. www.medpagetoday.com
63. Allan M. Ross (2005); compared interventional findings in patients with acute myocardial infarction receiving either thrombolysis or primary angioplasty in ASSENT 4. Presented at the European Society of Cardiology Congress 2005. www.medpagetoday.com
64. Van de Werf F (2006); Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 367: 569-78
65. Zeymer U (2006); Interview zum endgültigen Ergebnis der ASSENT 4 Studie. CARDIOVASC 6(2): 16-17

66. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al (2004); Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. JAMA 291: 947
67. Hamm CW, Arentz HR, Bode C, et al (2004); Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. Z Kardiol 93: 324-41
68. Bender R, Lange ST (2001); Was ist der p- Wert. Dtsch. Med. Wschr. 126: T39-T40
69. Lehmacher W. Grundlagen der medizinischen Statistik. Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität Köln.
70. Lange S (2001); Statistische Signifikanz und klinische Relevanz. Z Hautkr 75:225-7

9. Abkürzungsverzeichnis

Bltg	Blutung
bzw	beziehungsweise
CK	Creatinkinase
CK-MB	Aus dem Myozyten freigesetzter Anteil der Gesamtcreatininkinase
CRP	C- reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
GI- Bltg	Gastrointestinale Blutung
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
Hb	Hämoglobin
HDL	high density Lipoprotein
i.v.	intravenous
KF	Kammerflimmern
KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density Lipoprotein
LV	linksventrikulär/e
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NAW	Notarzwagen
PCI	Perkutane koronare Intervention

s.c.	subcutan
STABW	Standardabweichung
STEMI	ST-Strecken Elevations Myokardinfarkt
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction
VHF	Vorhofflimmern
Vs	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie

Zusammenfassung

Die Revaskularisationsstrategien beim akuten Myokardinfarkt sind derzeit in der Diskussion. Wir untersuchten - in Kooperation mit dem Rettungsdienst der Stadt Braunschweig - ein Konzept zur Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Dieses beinhaltet die interventionelle Therapie nach erfolgter präklinischer Thrombolysebehandlung, die Intervention nach erfolgter Thrombolyse in einem primär aufnehmenden Krankenhaus ohne Katheterlabor und die direkte Intervention ohne vorherige Lyse. Untersucht wurde eine kleine Gruppe von 50 Patienten in den drei Untergruppen NAW (Thrombolyse im Notarzteinsatzfahrzeug), KH (Thrombolyse im Krankenhaus ohne Kathetherinterventionsmöglichkeit) und Primär (Verlegung zur PCI ohne vorherige Thrombolyse). Die Untergruppen waren in der Altersverteilung und Krankheitsausprägung im Wesentlichen identisch zusammengesetzt.

Wir fanden, dass Beschwerdefreiheit präinterventionell nur nach thrombolytischer Therapie zu erreichen war (11 von 33 Patienten nach Thrombolyse waren bei Aufnahme in unserer Klinik beschwerdefrei, keiner von 17 der Primärgruppe). Die Patienten der Thrombolysegruppen wurden nach Beginn der Symptomatik deutlich früher behandelt (NAW nach 80 Minuten, KH nach 160 Minuten im Vergleich zu 230 Minuten der Primärgruppe). Nach elektrophysiologischen Kriterien normale Post-Infarkt EKGs fanden sich häufiger in diesen Gruppen (7 von 17 der Gruppe NAW, 4 von 16 der Gruppe KH und 1 von 17 der Primärgruppe). Während der Katheteruntersuchung fanden sich bei den lysierten Patienten weniger thrombenhaltige Läsionen und ein signifikant besserer TIMI-Fluss (1,88 in der NAW-Gruppe, 1,8 in der KH-Gruppe, 0,31 in der Primärgruppe; $p = 0,04 - 0,07$). Diesen Patienten konnten signifikant kürzere Stents eingesetzt werden (18 mm in der NAW-Gruppe, 21 mm in der KH-Gruppe, 24 mm in der Primärgruppe; $p = 0,007 - 0,04$). Die direkte Stentversorgung ohne PCI war nur nach vorheriger Thrombolyse möglich (13 von 33 Patienten der Thrombolysegruppen, keiner aus der Primärgruppe). Die lysierten Patienten hatten kürzere Durchleuchtungszeiten (NAW 6,8 Minuten, KH 7 Minuten und Primär 7,8 Minuten) und bekamen geringere Kontrastmittelmengen (NAW 128 ml, KH 152 ml und Primär 173 ml). Bei den primär per PCI behandelten Patienten traten während der PCI deutlich häufiger Komplikationen auf (4 Dissektionen (2 in beiden Thrombolysegruppen), 4 Bradykardien (0), 1 Vasospasmus (0)). Im Verlauf des stationären Aufenthaltes fand sich in den drei Gruppen eine identische Komplikationsrate. Blutungen traten in den Lysegruppen nicht häufiger auf. Laborchemisch fand sich in beiden Thrombolysegruppen eine geringere CK-Entwicklung (NAW-CK-Max. 2294 U/l, KH 2644 U/l) als in der Gruppe der nicht thrombolysierten Patienten (CK-Max. 3400 U/l).

Daraus schließen wir, dass die Thrombolyse eine sichere und erfolgreiche Therapie des akuten Myokardinfarktes ist, die auch in Kombination mit einer anschließenden PCI ohne erhöhte Komplikationsrate durchgeführt werden kann. Patienten, die bei einem akuten Myokardinfarkt nicht in einem Zentrum primär gesehen werden, sollten thrombolysiert werden. Unsere Untersuchung zeigt eine Vielzahl von positiven Effekten der thrombolytischen Therapie, die eindeutig für diesen Ansatz sprechen.

Lebenslauf

Name: Jan Hinrichs
Geburtsdatum: 26. April 1967
Geburtsort: Sindelfingen
Familienstand: verheiratet, ein Sohn

Schulische Ausbildung

25.08.1973	Einschulung in die Goethe-Schule, Quickborn
1974/1975	North-Mianus-School, Greenwich, Connecticut, USA
1976-1978	Grundschule Carl-Eitz-Schule, Pinneberg
1978-1986	Theodor-Heuss-Gymnasium, Pinneberg
1986-1989	Hermann-Billing-Gymnasium, Celle
09.05.1989	Abitur

Berufsausbildung

1989/1990	Zivildienst bei der Johanniter-Unfallhilfe Celle
09.12.1990	Ernennung zum Rettungssanitäter
1990/1991	Dezember bis Mai hauptamtliche Tätigkeit im Krankentransport und Rettungsdienst bei der Johanniter-Unfallhilfe Celle
1991- 93	hauptamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst und Krankentransport des DRK Burgdorf, Landkreis Hannover

Studium

1993- 2000	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
23.11.2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Braunschweig

Berufstätigkeit als Arzt

01.03.2001- 31.08.2002	vollzeitig beschäftigt als Arzt im Praktikum im Krankenhaus des Landkreises Peine, Medizinische Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Pulmologie / Prof. Dr. med. O. A. Beck
01.09.2002	Approbation als Arzt
01.09.2002- fortlaufend	vollzeitig beschäftigt als Assistenzarzt der Medizinischen Klinik II, Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, des Klinikums Braunschweig/ Prof. Dr. med. M.P. Heintzen
19.07.2007	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin