

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Prof. Dr. W. Rottbauer

**Prädiktiver Wert der kardialen
Magnetresonanztomographie bei Patienten
mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Nils Dyckmanns
Geburtsort Hagen
2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Bernhardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Beer

Tag der Promotion: 22.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	- 1 -
1.1. Akutes Koronarsyndrom und Nicht-ST-Hebungsinfarkt.....	- 1 -
1.1.1. Definition, Epidemiologie und klinisches Bild	- 1 -
1.1.2. Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen	- 4 -
1.1.3. Prognose.....	- 4 -
1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie	- 6 -
1.3. Ziel der Studie.....	- 12 -
2. Material und Methoden	- 13 -
2.1. Studienprotokoll.....	- 13 -
2.2. Protokoll kardiale Magnetresonanztomographie	- 16 -
2.3. Statistik	- 20 -
3. Ergebnisse.....	- 21 -
3.1. Patientenpopulation.....	- 21 -
3.2. Parameter der kardialen Magnetresonanztomographie	- 24 -
3.3. Nachbeobachtungsperiode	- 28 -
4. Diskussion	- 36 -
4.1. Schlussfolgerung.....	- 40 -
5. Zusammenfassung.....	- 41 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 43 -
7. Lebenslauf.....	- 50 -

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
bSSFP	balanced Steady State Free Precession
CI	Konfidenzintervall
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GRACE Score	Score der Global Registry of Acute Coronary Events
HF	Hochfrequenzimpuls
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartilrange
Kardio-MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
LAD	Left anterior descending artery
LCX	Left circumflex artery
LGE	Late Gadolinum Enhancement
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
MACE	Major Acute Cardiovascular Events
MO/MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Myocardial Salvage Index
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCA	Right coronary artery
RVEDVI	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
SCMR	Society of Cardiovascular Magnetic Resonance
SSFP	Steady State Free Precession
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TIMI Score	Score der Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group

1. Einleitung

1.1. Akutes Koronarsyndrom und Nicht-ST-Hebungsinfarkt

1.1.1. Definition, Epidemiologie und klinisches Bild

Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) werden die akuten Ereignisse einer zugrundeliegenden koronaren Herzerkrankung zusammengefasst. Das akute Koronarsyndrom umfasst ein weites Spektrum an klinischen Manifestationen, geht aber auf ein gemeinsames pathophysiologisches Substrat zurück. Die Ruptur oder die Erosion einer koronaren, atherosklerotischen Plaque führt in unterschiedlichem Ausmaß zur Thrombose und distalen Embolisation mit nachfolgender myokardialer Minderperfusion. Die jährliche Inzidenz des ACS liegt bei circa 3 pro 1000 Einwohnern mit länderabhängiger Variation.[16] Die koronare Herzerkrankung ist weltweit führende Ursache für Morbidität und Mortalität.[39] Daten aus Registern zeigen eine erhöhte Inzidenz von akuten Koronarsyndromen ohne ST-Hebungen im Vergleich zum ACS mit ST-Hebungen.[46]

Unter das akute Koronarsyndrom fallen die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt, als auch der plötzliche Herztod. Leitsymptom für alle Formen des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz, insbesondere retrosternal mit Ausstrahlung in Hals, Kiefer, Nacken und linken Arm oft einhergehend mit vegetativer Begleitsymptomatik wie Dyspnoe und Schweißausbruch.[1] Die Angina pectoris-Symptomatik kann sich erstmals oder als Verstärkung einer bisher stabilen Beschwerdesituation entwickeln. Typisch für das ACS ist das neue Auftreten von Ruhebeschwerden über mehr als 20 Minuten anhaltend. Es können jedoch auch atypische Beschwerden auftreten, insbesondere bei Diabetikern und Frauen ist der Schmerz häufig unspezifisch. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und für ein ACS. Die klinische Untersuchung gehört zur Erstevaluierung des Patienten und dient insbesondere der Evaluation von Differentialdiagnosen, da die Beschwerdesymptomatik allein wenig spezifisch für ein ACS ist.

Zur Unterscheidung der klinisch nicht zu differenzierenden Formen erfolgt zunächst eine Einteilung anhand von EKG-Kriterien in Patientengruppen mit ST-Streckenhebungen (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina pectoris). Die Unterscheidung zwischen NSTEMI und instabiler Angina pectoris erfolgt durch die Bestimmung kardialer Biomarker, insbesondere Troponin I und T.[42] Für die Definition eines NSTEMI wird neben der klinische Symptomatik ein Anstieg oder Abfall der kardialen Biomarker Troponin I oder T mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes eines Normalkollektivs gefordert.[42] Mittels des hochsensitiven Troponinassays (hsTroponin) als Biomarker ist die Diagnosestellung innerhalb von drei Stunden und somit eine frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten im sogenannten „Fast-Track“-Algorithmus möglich.

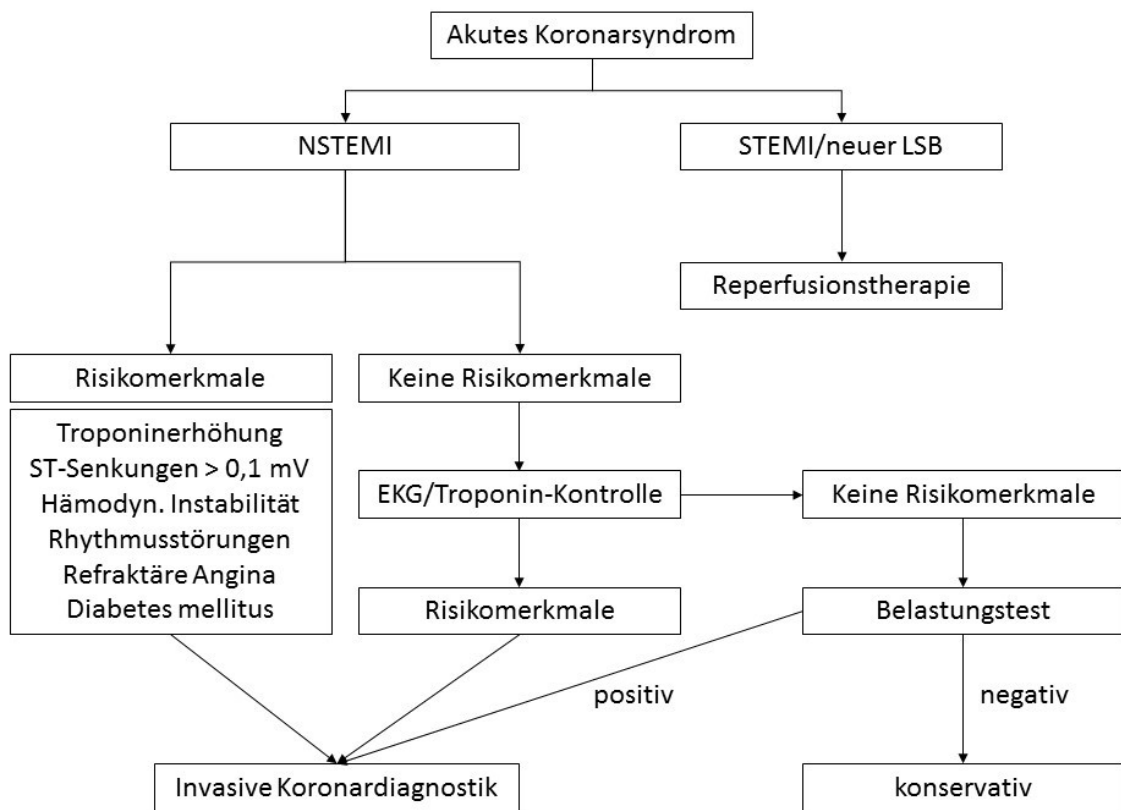


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik und Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndrom. [41]

NSTEMI – Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt, STEMI – ST-Strecken-Hebungsinfarkt, LSB – Linksschenkelblock, EKG – Elektrokardiogramm, mV - Millivolt

1.1.2. Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen

Die Therapie und Überwachung des Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Krankenhaus dient der Symptomlinderung und der Risikostratifizierung zur Vermeidung von Komplikationen und zur Verbesserung der Langzeitprognose. Nach initialer Diagnosestellung erfolgt zunächst die medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren, Antikoagulantien, Beta-Blockern und antiischämischer Medikation wie Nitraten zur Symptomreduktion. Nach Risikostratifizierung anhand von validierten Scores für die kurz- und mittelfristige Prognose wie dem GRACE-Score oder dem TIMI-Score erfolgt die Durchführung der invasiven Diagnostik und der Revaskularisation.[17,2,16]

Primäre Indikation zur perkutanen Koronarintervention (PCI) sind relevante Veränderungen des Biomarkers Troponin nach oben oder unten im Ausmaß abhängig vom verwendeten Assay und dynamische Veränderungen der ST-Strecken oder T-Welle im EKG. Ein Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz, das Vorliegen einer Postinfarkt-Angina, die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion als auch anamnestische Ereignisse wie zurückliegende PCI oder operative Myokardrevaskularisation gelten neben einem mittleren bis hohen GRACE-Score als sekundäre Indikation für ein invasives Vorgehen. Eine dringliche Indikation für eine invasive Diagnostik innerhalb von zwei Stunden stellen die anhaltende Angina pectoris-Symptomatik, eine symptomatische Herzinsuffizienz, das Auftreten von relevanten Herzrhythmusstörungen und die hämodynamische Instabilität dar. Innerhalb von 24 Stunden gilt die invasive Diagnostik als indiziert bei einem GRACE-Score größer als 140 oder dem Vorliegen eines primären Kriteriums für die invasive Diagnostik. Darüber hinaus ist eine invasive Diagnostik innerhalb von 72 Stunden bei wiederkehrenden Symptomen empfohlen.[19]

1.1.3. Prognose

Bekannte Risikofaktoren sind neben der klinischen Präsentation vorliegenden Komorbiditäten, wie ein Diabetes mellitus oder chronische Nierenerkrankungen, sowie das Alter des Patienten. Patienten mit Symptomen ausschließlich unter körperlicher Belastung haben eine bessere Prognose als Patienten mit

Ruhebeschwerden.[2] Ein Anstieg des Biomarkers Troponin ist darüber hinaus unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer schlechteren Prognose verbunden, dies gilt auch für den Langzeitverlauf.[22] Für die Langzeitprognose relevant sind Komplikationen während des stationären Aufenthaltes, eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion, der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung und der Nachweis einer residuellen Ischämie durch nichtinvasive Bildgebung wie zum Beispiel mittels kardialer Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT).[9] Für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt konnte die erhebliche Bedeutung des prognostischen Wertes der LVEF bestimmt mittels kardialer Magnetresonanztomographie auf unerwünschte klinische Ereignisse gezeigt werden.[26]

1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf den Eigenbewegungen der Wasserstoffatomkerne, den sogenannten Kernspins, die ein magnetisches Moment erzeugen. Durch ein externes Magnetfeld kommt es zu einer kreiselförmigen Ausgleichsbewegung der Kerne um ihre Längsachse. Diese Bewegung bezeichnet man als Präzessionsbewegung. Die charakteristische Frequenz dieser Bewegung ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Bei paralleler beziehungsweise antiparalleler Ausrichtung der Kerne entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 ist die Gesamtmagnetisierung nicht messbar. Zur Generierung eines Signals ist die Auslenkung der Magnetisierung, die sogenannte Anregung durch einen Hochfrequenz (HF)-Impuls mit der Larmorfrequenz notwendig. Dauer und Amplitude des HF-Impulses bestimmen den Winkel der Auslenkung der Magnetisierung. Bei einer Auslenkung um 90° geht die Längsmagnetisierung M_z in eine Quermagnetisierung M_{xy} über. Die Bewegung von M_{xy} induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist und generiert so ein MR-Signal (Vgl. Abbildung 2).

Der Prozess der T1-Relaxation beruht auf der Wiedereinnahme der Ursprunglage der Kerne nach Auslenkung durch einen Hochfrequenzimpuls aus der M_{xy} -Ebene in Richtung Längsmagnetisierung M_z . Dies bezeichnet man auch als Spin-Gitter-Relaxation. Dabei wird die Zeit von der Anregung bis zum Erreichen des Ausgangswertes als longitudinale Relaxationszeit T1 bezeichnet. Diese T1-Zeit ist abhängig von der Magnetfeldstärke B_0 und dem jeweiligen Gewebe.[33,5]

Durch Dephasierung der Kernspinbewegungen aufgrund von Wechselwirkungen der Protonen untereinander kommt es zur Abnahme der Quermagnetisierung, dies bezeichnet man als T2-Relaxation oder auch als Spin-Spin-Wechselwirkung. Nach der Anregung der Kerne durch einen HF-Impuls präzedieren alle Spins synchron und befinden sich somit in einer Phase (Phasenkohärenz). Durch die Spin-Spin-Interaktion kommt es im Verlauf durch Wechselwirkung zu einer Dephasierung mit unterschiedlicher Präzession, hieraus resultiert die Reduktion der Quermagnetisierung. Die Zeit der Abnahme der Quermagnetisierung zu einem

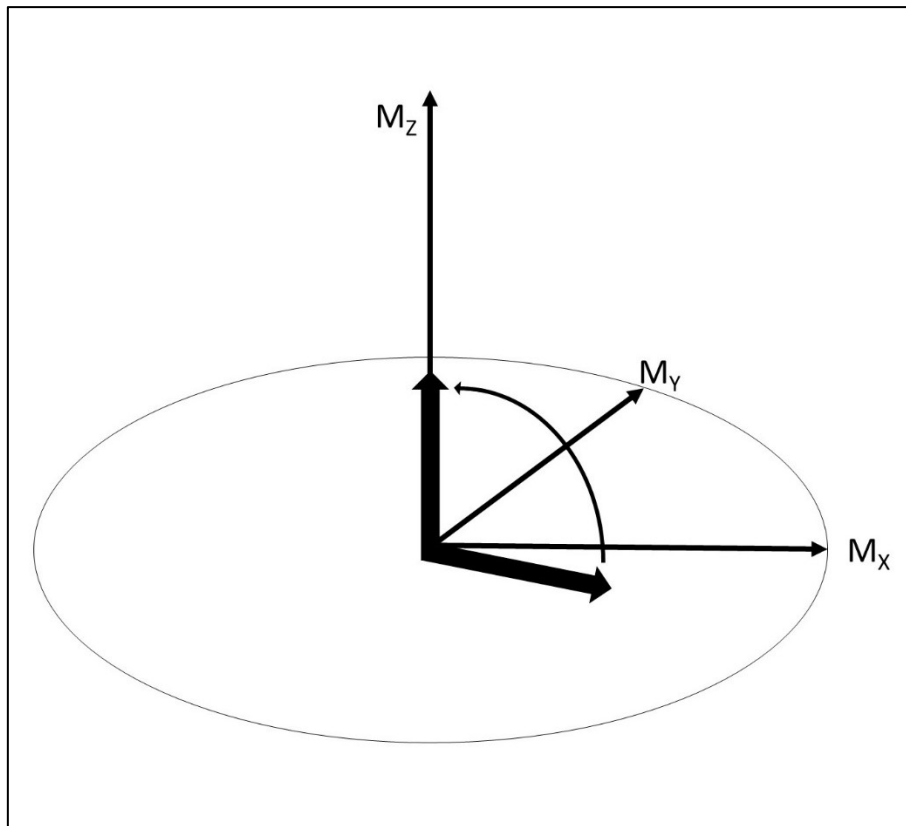


Abbildung 2: Darstellung der Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z in die Quermagnetisierung M_{xy} durch einen Hochfrequenzimpuls, sowie die Darstellung der Relaxation mit langsamer Abnahme der Quermagnetisierung M_{xy} und dem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung M_z , Universitätsklinikum Ulm, 2015

gewissen Zeitpunkt wird als transversale Relaxationszeit T_2 bezeichnet und ist ebenfalls gewebeabhängig. Die Zeitkonstante T_2 ist unabhängig von der Magnetfeldstärke B_0 . Zusätzliche Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 bedingen die Zeitkonstante T_2^* . Die Relaxationszeit T_2^* ist aufgrund dieser Inhomogenitäten und dem schnelleren Verlust der Quermagnetisierung in der Regel kürzer als die T_2 -Zeit. Beide Prozesse der Relaxation T_1 und T_2 laufen unabhängig voneinander und zeitgleich ab.[33,5]

Zur Erzeugung eines MR-Bildes aus den verschiedenen Signalen ist eine Ortskodierung notwendig, um jedes Signal einem bestimmten Ort in dem Messobjekt zu zuordnen. Hierzu werden Gradientenfelder in drei verschiedenen Anordnungen benötigt (G_x , G_y und G_z). Hierbei erfolgt die Schichtwahl über G_z , sowie die Phasen- und Frequenzkodierung (G_y und G_x) zur Ortskodierung. Die selektive Schichtanregung erfolgt über einen Gradienten in einer bestimmten Richtung während des HF-Impulses. Bei Akquirierung eines Bildes in einer transversalen Schicht ist dieser Gradient in z-Richtung, also in Längsrichtung ausgerichtet. Dies führt zu einer Inhomogenität des Magnetfeldes entlang der z-Richtung und resultiert damit in einer schichtabhängigen, individuellen Larmorfrequenz. Die Anregung durch einen HF-Impuls erfolgte entsprechend der Resonanzbedingung mit exakt dieser Larmorfrequenz und ist damit spezifisch für diese eine Schicht. Die Position der Schicht wird entsprechend durch eine Änderung der Frequenz des HF-Impulses verändert. Die Schichtdicke wird dabei durch die Gradientenstärke beeinflusst, so erzeugt eine niedrigere Gradientenstärke größere Schichtdicken. Durch Phasen- und Frequenzkodierung erfolgt die Ortskodierung des MR-Signals. In y-Richtung geschieht dies durch die so genannte Phasenkodierung mit Hilfe eines Gradienten (G_y). Hierdurch erhält jede horizontale Zeile einen Phasenvorsprung der sie eindeutig identifiziert. Wird das Gradientenfeld abgestellt, rotieren alle Spins mit der gleichen Frequenz weiter, der Phasenvorsprung bleibt jedoch bestehen. Über diesen Phasenvorsprung ist die Identifikation einer bestimmten Zeile möglich. Durch den Gradienten (G_x) in x-Richtung erfolgte eine Frequenzkodierung. Dies führt zu unterschiedlichen Frequenzen und ermöglicht eine spaltenweise Zuordnung des Signales. Frequenz- und Phasenkodierung ermöglichen so die eindeutige Charakterisierung eines Volumenelementes (Voxel).[33,5]

Die Rohdaten der Signale werden digital im so genannten k-Raum abgelegt. Der k-Raum stellt somit die digitale Repräsentation der MRT-Rohdaten vor der Fourier-Transformation dar. Ein einzelner Datenpunkt des MR-Signals bedingt eine bestimmte Eigenschaft des Bildes. Im Gegensatz dazu kann ein einzelnes Pixel des Bildes aus mehreren Eigenschaften von vielen MR-Signalen zusammengesetzt sein.

Durch die Fourier-Transformation entsteht das eigentliche zweidimensionale MR-Bild bestehend aus vielen einzelnen Pixeln unterschiedlicher Graustufen.

In der kardialen MRT-Bildgebungstechniken wird mit Hilfe von Radiofrequenz- und Gradientenimpulsen ein magnetisches Moment induziert und mit Hilfe eines Signals der resultierenden longitudinalen (T1) und transversalen (T2/T2*) Relaxation ein Bild generiert. Die Signalintensität ist dabei abhängig vom jeweiligen Gewebe. Eine unterschiedliche Gewichtung der Bilder ermöglicht eine Verstärkung der relativen Differenzen in verschiedenen Geweben. T1-Wichtung wird durch Veränderung von Parametern erzielt, die eine relative Differenz der longitudinalen Magnetisierung verstärken, wie eine kurze Wiederholungs- und Echozeit. Eine T2 oder T2*-Wichtung wird hingegen durch eine längere Wiederholungs- und Echozeit erzielt.

Die Verwendung von Kontrastmittel kann zu einer Veränderung der T1 und T2 Eigenschaften der Gewebe führen. Das am häufigsten eingesetzte Kontrastmittel ist ein Gadolinium-basiertes, paramagnetisches Kontrastmittel welches sich primär im Interstitium ansammelt und intakte Zellmembranen nicht durchdringt.[5,33] Paramagnetische Kontrastmittel besitzen ungepaarte Elektronen in der äußeren Hülle des Metallions. Durch ein externes Magnetfeld kommt es zu einer temporären Magnetisierung. Gadolinium ist dabei stark paramagnetisch wirksam mit insgesamt sieben ungepaarten Elektronen in der äußeren Hülle. Durch Interaktionen der lokalen Felder zwischen den ungepaarten Elektronen und Wasserstoffatomen der anhängenden Wassermoleküle kommt es zu einer Reduktion von T1 und T2 im umgebenden Gewebe. Das Gadolinium-basierte Kontrastmittel führt somit zu einer Verkürzung der T1-Zeit, bewirkt eine Signalanhebung in T1-gewichteten Sequenzen und führt zu einer Erhöhung des Bildkontrastes.

In der kardialen MRT-Bildgebung zu unterscheiden sind dabei zwei Bildgebungstechniken, die Spinecho- und die Gradientenecho-Technik. Gradientenecho-basierte Sequenzen verwenden Anregungspulse mit einem Winkel $< 90^\circ$, sowie bipolare Gradienten zur Generierung eines Echos. Der geringere Anregungswinkel des Radiofrequenzimpulses resultiert in einer kürzeren Erholungszeit der longitudinalen Magnetisierung, ermöglicht die Verwendung

kürzerer Wiederholungszeiten und reduziert damit die Zeit der Bildakquirierung. Charakteristisch für die Gradientenecho-Sequenz ist die Weißblutdarstellung („Bright blood“), die aus der größeren longitudinalen Relaxation von fließendem Blut aufgrund der fehlenden Sättigung im Vergleich zu wiederholt angeregtem, stationärem Gewebe resultiert.

Die Spinecho-Sequenz basiert auf der Verwendung eines 180° Refokussierungsimpulses, um die Effekte der Magnetfeldinhomogenität zu reduzieren und somit eher T2- als T2*-gewichtete, Spin-spin interaktionsabhängige Signale zu erzielen. Charakteristisch für eine Spinecho-Sequenz ist die dunkle Darstellung von Blut („Black blood“), aufgrund der nicht angeregten Spins des in die Schicht einfließenden, frischen Blutes.[5,33]

In der kardialen MRT-Bildgebung erfolgt die Aufnahme typischerweise in endexpiratorischer Atemanhalte-technik („breath-hold“) um respiratorisch bedingte Bewegungen und somit Artefakte zu reduzieren. Diese Technik wird hauptsächlich für anatomische, funktionelle und Perfusionsbildgebung, sowie die Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik verwendet. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Bildakquirierung mittels einer MR-Navigator-Technik, die sich in der kardialen MRT-Bildgebung als robust gezeigt hat. Hierbei wird ein säulenförmiges, senkrecht zum Diaphragma stehendes Gewebe mittels Radiofrequenzimpuls angeregt. Das rekonstruierte Signal zeigt eine deutliche Abgrenzung zwischen Lunge und Leber und ermöglicht die Detektierung der Zwerchfellposition. Befindet sich die vor jeder MR-Signalaufnahme detektierte Zwerchfellposition in einem vordefinierten Akzeptanzintervall werden die Daten zur Bildrekonstruktion akzeptiert. Die kardiale Bildgebung erfolgt zudem EKG synchronisiert, die Datenregistrierung erfolgt typischerweise pro R-R-Intervall. Ein hochaufgelöstes Bild entsteht über die Rekonstruktion von Daten aus multiplen Herzzyklen.

Für die Funktionsaufnahmen werden üblicherweise Cine Imaging-Techniken verwendet. Der Film entsteht durch die Darstellung einer einzelnen Schicht des Herzens in jeder Phase des Herzzyklus. Hierfür sind kurze Wiederholungszeiten notwendig, so dass dies ausschließlich mit Gradientenecho-Sequenzen und hier vor allem durch Fast/Turbo Gradient Echo- oder balanced Steady State Free

Precession-Techniken (bSSFP) erzielt werden kann. Bei den bSSFP-Sequenzen wird die Restmagnetisierung durch re- und dephasierende Gradienten erhalten, hieraus resultiert ein guter Kontrast zwischen Blut und Myokard sowie eine hohe Signal-to-noise Ratio.[5,33]

Zur Darstellung von Narben im Myokard kommen sogenannte Late Gadolinium Enhancement Aufnahmen zur Anwendung. Im Infarktareal des Myokards kommt es zur verstärkten Akkumulation des MR-Kontrastmittels Gadolinium und führt somit zu einer Signalanhebung in den Spätaufnahmen 10 bis 15 Minuten nach Kontrastmittelapplikation. Während in gesundem Myokard die Kontrastmittelkonzentration nach fünf Minuten bereits wieder abnimmt, erreicht sie im infarzierten Bereich ab diesem Zeitpunkt ihr Maximum. Die erhöhte Kontrastmittelkonzentration korreliert dabei sehr gut mit einer irreversiblen, ischämischen Schädigung des Myokards. Late Enhancement Aufnahmen ermöglichen somit die Darstellung von Lokalisation und Ausmaß eines Myokardinfarktes.[24,32]

1.3. Ziel der Studie

Die kardiale MRT hat an Relevanz zur nicht-invasiven Diagnostik bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung gewonnen. Mittels einer Untersuchung mit hoher temporärer und räumlicher Auflösung ohne Verwendung von radioaktiver Strahlung können Information über die linksventrikuläre Funktion und Volumina, die Infarktgröße, die mikrovaskuläre Obstruktion (MO, microvascular obstruction) und den Myocardial Salvage Index (MSI) gewonnen werden. Die mittels Kardio-MRT erhobenen Parameter Myocardial Salvage index und mikrovaskulärer Obstruktion, als auch die Infarktgröße liefern bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt eine unabhängige, prognostische Information in Bezug auf die klinische Ereignisrate.[7,11,26,45]

In Bezug auf Patienten mit dem ersten Nicht-ST-Hebungsinfarkt ist die prognostische Bedeutung des Kardio-MRT weniger untersucht. Die Mortalität im Krankenhaus ist bei Patienten mit STEMI im Vergleich zum NSTEMI erhöht, nach sechs Monaten gleichen sich die Mortalitätsraten der beiden Patientengruppen jedoch auf 12 % beziehungsweise 13 % an.[28,35]

Mit dem Hintergrund von ähnlich großen klinischen Ereignisraten zwischen STEMI und NSTEMI zeigt sich die Bedeutung einer Risikostratifizierung auch für NSTEMI Patienten, insbesondere für den Langzeitverlauf. Ziel der Studie war daher die weitere Evaluierung prognostisch relevanter Kardio-MRT Parameter zur besseren Risikostratifizierung von Patienten mit dem Erstereignis eines NSTEMI.

2. Material und Methoden

2.1. Studienprotokoll

Patienten mit Erstereignis eines NSTEMI wurden nach perkutaner Koronarrevaskularisation zum Einschluss überprüft. Ausschlusskriterien waren die bekannten Kontraindikationen für eine Kardio-MRT Untersuchung wie zum Beispiel ein implantierter Herzschrittmacher, ein Cochlear-Implantat, ferromagnetische oder unbekannte kraniale Aneurysma-Clips oder eine stark eingeschränkte Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KÖF}$) aufgrund des Risikos einer nephrogenen systemischen Fibrose nach Verabreichung eines Gadolinium basierten Kontrastmittels.[27] ST-Hebungen nach der Definition des Konsensreports der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology als auch hämodynamische Instabilität nach Revaskularisation wurden als Ausschlusskriterium definiert. Ein NSTEMI wurde entsprechend der aktuellen Empfehlungen der „Task Force for the Universal Definition of myocardial infarction“ mit neuen horizontalen oder deszendierenden ST-Senkungen von mehr als 0,05 mV in mindestens zwei angrenzenden Ableitungen oder T-Negativierungen von mehr als 0,1 mV in zwei zusammenhängenden Ableitungen mit prominenter R-Welle oder einem R/S-Verhältnis größer als 1 definiert.[42] Zu dem wurden bei allen Patienten elektrokardiographisch neben dem standardmäßig durchgeführten 12-Kanal-EKG die Ableitung V3R bis V6R und die Ableitungen V7 bis V9 erfasst, um die Sensitivität zur Diagnose eines STEMI in den posterioren und rechtsventrikulären Regionen des Herzmuskels im Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus und der rechten Koronararterie zu erhöhen.[47,37]

Innerhalb von 36 bis 96 Stunden nach dem Erstereignis und der anschließenden Revaskularisation wurde eine Kardio-MRT-Untersuchung zur Erhebung der kardialen Funktionsparameter und der Gewebecharakteristika wie myokardiales Ödem, mikrovaskuläre Obstruktion und Infarktausmaß durchgeführt. Vor der ersten kardialen MRT Untersuchung wurden alle Studienpatienten schriftlich über das Forschungsprojekt informiert. Ein Votum der zuständigen Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor (Aktenzeichen 200/09). Alle Patienten wurden nach den aktuellen Leitlinien der ACC/AHA behandelt und innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn und entsprechender Risikostratifizierung einer invasiven,

diagnostischen Herzkatheteruntersuchung zugeführt.[44] Anschließend erfolgte eine perkutane Koronarintervention der Zielläsion im Infarktgefäß.

Innerhalb einer Periode von drei Jahren nach dem Erstereignis erfolgte die Erhebung unerwünschter klinischer Ereignisse als gemischter Endpunkt (Major acute cardiovascular events, MACE) definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles. Die Definition eines akuten Koronarsyndrom erfolgte entsprechend der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie.[19] Ein Schlaganfall wurde entsprechend den Empfehlungen der American Stroke Association definiert.[34] Die Erhebung der Daten erfolgte auf Basis von Krankenhausakten, Telefoninterviews mit Patienten und/oder behandelnden niedergelassenen Ärzten.

Um Mehrfachnennungen von Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis zu vermeiden wurde jeder Patient nur einmalig in die Endpunktanalyse einbezogen. Im Rahmen der Ergebnisauswertung werden die Patienten zudem nach dem Revaskularisierungszeitpunkt in eine Gruppe mit früher Revaskularisation innerhalb von weniger als 12 Stunden und eine Gruppe mit später Revaskularisierung zwischen 12 und 72 Stunden eingeteilt, um den Einfluss auf die unerwünschten klinischen Ereignisse zu beurteilen.

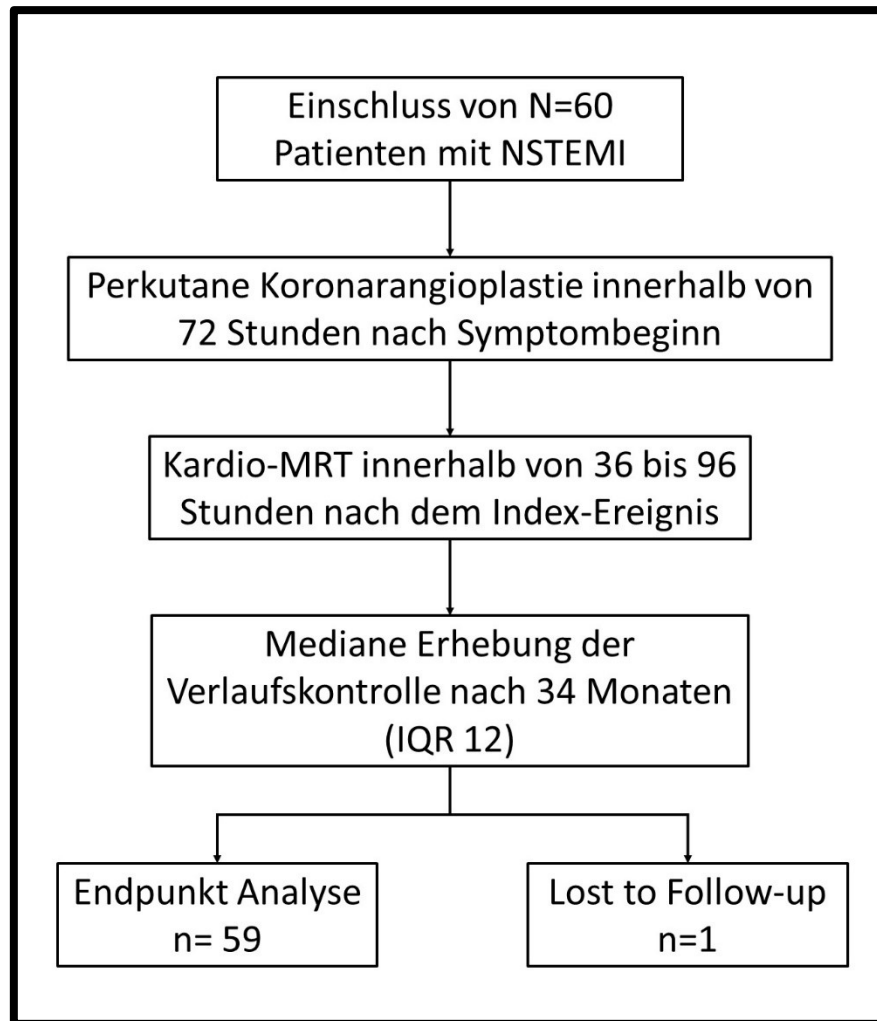


Abbildung 3: Flow Chart des Studienprotokolls zur Ermittlung des prädiktiven Wertes des Kardio-MRT bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, Universitätsklinikum Ulm, 2015

NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt, IQR – Interquartilrange, MRT – Magnetresonanztomographie, Lost to Follow-up – in der Nachbeobachtung verloren gegangene Patienten

2.2. Protokoll kardiale Magnetresonanztomographie

Die Kardio-MRT Untersuchung erfolgt innerhalb eines Zeitfensters von vier Tagen nach Symptombeginn auf einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Scanner (Intera 1.5 T, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) unter Verwendung einer kardialen 32-Kanal-Oberflächenspule. Die Durchführung und Interpretation der Kardio-MRT Untersuchung erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) und wurde bereits in früheren Studien in der Forschungsgruppe etabliert.[25,38,4]

Die Beurteilung der links- und rechtsventrikulären Volumina und Funktionsparameter erfolgt auf Basis einer steady-state free-precession Sequenz (SSFP) in Kurzachsengeometrie über den gesamten linken und rechten Ventrikel (Wiederholungszeit 3,4 ms, Echozeit 1,7 ms, Voxelgröße 1,9 x 1,9 mm, Anregungswinkel $\alpha = 55^\circ$, Schichtdicke 8 mm ohne Abstand zwischen den einzelnen Schichten). Die Bildakquirierung erfolgt in expiratorischer Atemanhaltelage mit 40 Phasen pro Herzzyklus.[10]

Zur Visualisierung eines myokardialen Ödems wird eine T2-gewichtete, fettgesättigte Schwarzblut („black-blood“) Spin-Echo Sequenz in Kurzachsengeometrie verwendet (Wiederholungszeit 2 ms, Echozeit 42,8 ms, Voxelgröße 1,7 x 1,7 mm, Anregungswinkel $\alpha=55^\circ$, Schichtdicke 8 mm ohne Abstand zwischen den einzelnen Schichten, Atemnavigator-basiert).

Die Late Gadolinium Enhancement Sequenzen werden 12 bis 15 Minuten nach Gabe von 0,2 mmol/kg Gadolinium haltigem Kontrastmittel (Dotarem, Guerbet, Villepinte, France) mittels einer T1 gewichteten Phasen-sensitiven Inversion Recovery Sequenz in kontinuierlicher Kurzachsengeometrie in der drei aus fünf Schichten-Methode erfasst (Wiederholungszeit 5,2 ms, Echozeit 2,5 ms, Voxelgröße 1,7 x 1,7 mm, Anregungswinkel $\alpha = 15^\circ$, individuelle Anpassung der Vorpulsverzögerung, Schichtdicke 8 mm, Navigator-basiert). Die Inversionzeit wurde individuell angepasst zur Nullung des vitalen Myokards. Die Late Enhancement Bilder werden zur Bestimmung des Infarktareals und der mikrovaskulären Obstruktion verwendet.

Die Planung der Untersuchung und der Standardachsen erfolgte durch zwei erfahrene Medizinisch-technische Assistentinnen. Die Untersuchungen erfolgten unter kontinuierlichem EKG- und Blutdruckmonitoring. Die Analyse der Bilder erfolgt Offline im Konsens durch zwei verblindete Untersucher mittels einer kommerziell verfügbaren Software (cmr42 3.4.1, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada). Auf den einzelnen Schichten der enddiastolisch und endsystolisch aufgenommen Bilder der Steady-state free precession Funktionsaufnahmen werden die endo- und epikardialen Konturen manuell markiert zur Berechnung der Fläche des ventrikulären Lumens und des Myokards. Durch Multiplikation der Flächen der einzelnen Schichten mit der Schichtdicke berechnet sich das Volumen einer einzelnen Schicht. Die Summation der Volumina ergibt die enddiastolischen und endsystolischen Volumina der Ventrikel. Die Papillarmuskeln werden bei der Markierung der endokardialen Grenzen ausgespart und somit dem linksventrikulären Volumen zugeordnet. Die Myokardmasse berechnet sich ebenfalls aus der Scheibchensummationsmethode nach Berechnung der Differenz von enddiastolisch bestimmter epikardialer und endokardialer Volumina multipliziert mit dem spezifischen Gewicht des Myokards von 1,05 g/cm³. [29] Das links- und rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen wird zur Berechnung der Volumenindizes (LVEDVI – Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex und RVEDVI – Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex) auf die Körperoberfläche adjustiert. Die Körperoberfläche berechnet sich nach der Dubois-Formel. [36,14] Die Berechnung der Ejektionsfraktion ist in Formel 1 dargestellt:

$$EF \text{ (in \%)} = \left(\frac{\text{Enddiastolisches Volumen} - \text{Endsystolisches Volumen}}{\text{Enddiastolisches Volumen}} \right) * 100$$

Formel 1: Berechnung der Ejektionsfraktion (EF)

Zur Ermittlung des myokardialen Ödems werden in den T2 gewichteten Sequenzen die endokardialen und epikardialen linksventrikulären Konturen eingezeichnet. Anschließend wird mittels einer semiautomatischen Quantifizierungsmethode das Risikoareal (Area at risk) bestimmt. Ein bestehendes myokardiales Ödem (hyperintens) wird in der Auswertung als eine Signalintensitätszunahme von mehr als zwei Standardabweichungen im Vergleich zum Referenzwert des normalen Myokards in zumindest zehn zusammenhängenden Pixeln definiert.[18] Das Risikoareal berechnet sich als Verhältnis des Volumens des myokardialen Ödems zum Volumen des linksventrikulären Myokards angegeben in Prozent.

Die Late Gadolinium Enhancement Sequenzen werden auf Basis eines semiautomatischen Algorithmus ausgewertet unter Verwendung der Definition für eine Narbe mit Signalintensitätsanstieg um mehr als fünf Standardabweichungen im Vergleich zum Referenzmyokard in mindestens 10 zusammenhängenden Pixeln. Die Infarktgröße berechnet sich als Verhältnis aus den Volumina des Late Gadolinium Enhancement in Relation zur gesamten Myokardmasse angegeben in Prozent. Bei Vorliegen einer hypointensen Regionen innerhalb der hyperintens Region des Late Gadolinium Enhancement wird dies als mikrovaskuläre Obstruktion, in der Literatur häufig auch als persistierende mikrovaskuläre Obstruktion bezeichnet, definiert und qualitativ abgegrenzt und ebenfalls in Relation zur Myokardmasse gesetzt.[3] Das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktionen wird bei der Bestimmung des infarzierten Myokards miteinbezogen.

Der Myocardial Salvage Index zur Beurteilung des Myokardanteils der durch die Koronarrevaskularisation vor irreversibler Infarzierung gerettet werden konnte berechnet sich wie in Formel 2 dargestellt.[18,23]

$$\text{Myocardial salvage index (MSI)} = \frac{\text{Risikoareal (T2)} - \text{Infarktgröße (LGE)}}{\text{Risikoareal (T2)}}$$

Formel 2: Berechnung des Myocardial Salvage Index

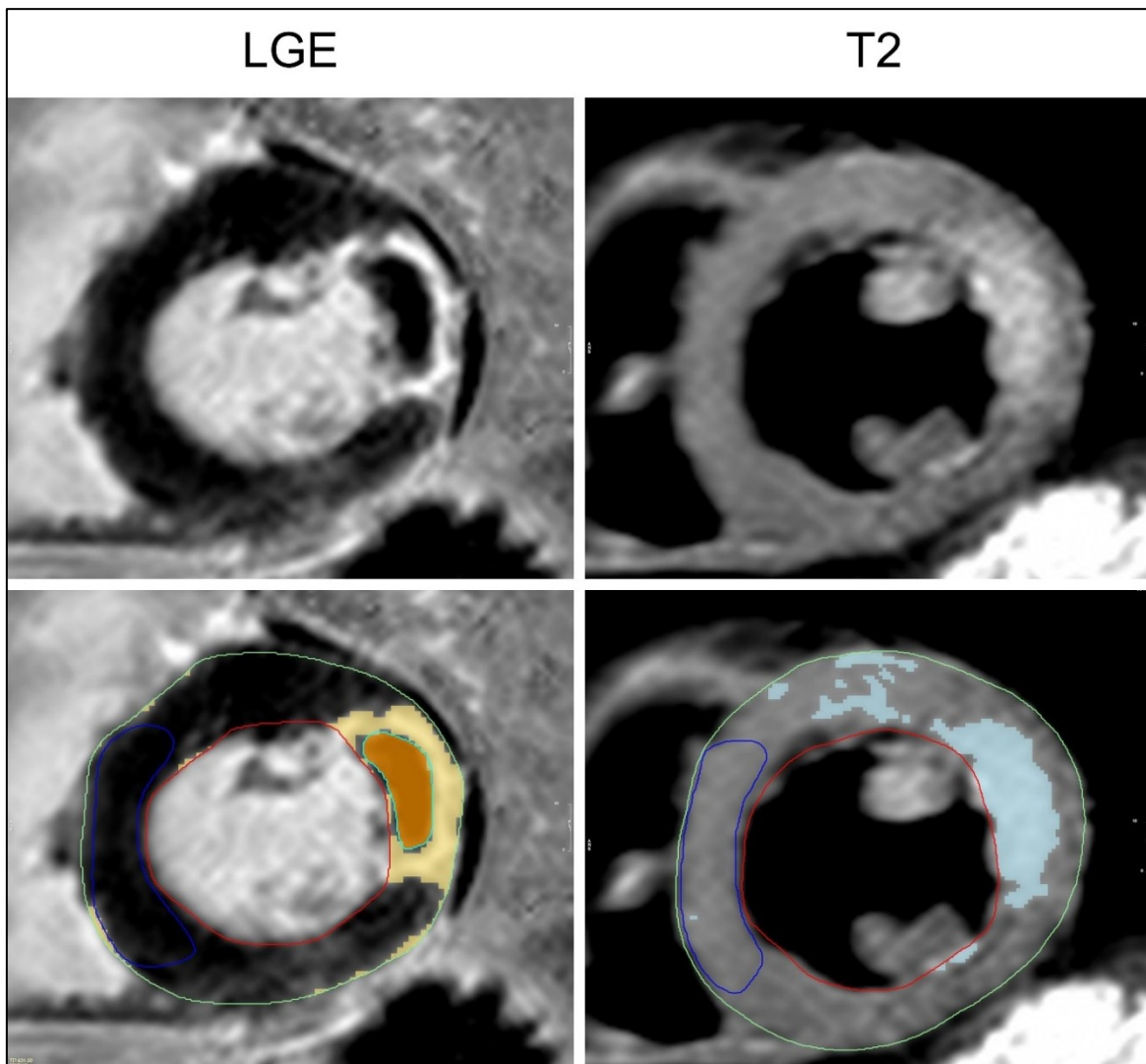


Abbildung 4: Beispiel einer semiquantitativen CMR-Auswertung eines Patienten mit Seitenwandinfarkt, Universitätsklinikum Ulm, 2015.

Die Bilder zeigen die Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Aufnahmen und die T2-gewichteten Ödemsequenzen (T2) eines Patienten mit Seitenwandinfarkt. In der oberen Zeile sind die Nativbilder zusehen. Die untere Zeile illustriert die Quantifizierung der Area at risk (Risikoareal berechnet als Verhältnis des Volumens des myokardialen Ödems zum Volumen des linksventrikulären Myokards, in Prozent) in der T2-gewichteten Sequenz (hellblau) und die Infarktgröße (gelb), sowie die mikrovaskuläre Obstruktion (orange) in der Late Gadolinium Enhancement Sequenz. Mit dunkelblauen und roten Linien sind Referenzregionen im Myokard und linksventrikulären Cavum dargestellt. CMR - kardiale Magnetresonanztomographie.

2.3. Statistik

Alle kontinuierlichen Variablen werden sofern nicht anders kenntlich gemacht als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Der Kolmogorov-Smirnov Test wurde zur Überprüfung der Normalverteilung angewendet. Die statistische Analyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte anschließend mittels unabhängigem *t*-Test oder mit dem Wilcoxon Rank Sum Test bei nicht-normalverteilten Parametern. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen und in Prozent (%) angegeben. Kategorische Variablen werden mit dem χ^2 -Test oder Fisher's exact-Test verglichen sofern indiziert. Anhand der unerwünschten Ereignisse der Nachbeobachtungsperiode werden Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens generiert. Ein Vergleich des ereignisfreien Überlebens erfolgt mittels Log rank Test. Eine univariate Cox-Regressionsanalyse erfolgt zur Bestimmung der prognostischen Relevanz von MRT-Parametern mit Angabe der Hazard ratio (HR) und dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) zum Vergleich des ereignisfreien Überlebens. Die Korrelationsanalyse erfolgt mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman. Korrelationen werden durch Streudiagramm und Regressionsgerade dargestellt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde bei allen Tests als statistisch signifikant definiert. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistics 21 Version 21.0.0.0. (IBM®, Armonk, USA).

3. Ergebnisse

3.1. *Patientenpopulation*

Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden insgesamt 60 Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt in die Studie eingeschlossen. Die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. 73,3 % der Patienten sind männlich (44 Patienten) und 26,7 % weiblich (16 Patientinnen). Hierbei handelt es sich um ein für Patienten mit koronarer Herzerkrankung typisches Kollektiv mit entsprechenden Risikofaktoren. Bei 29 Patienten (48,3 %) war das Infarktgefäß die linke Koronararterie (LAD, left anterior descending), bei 17 Patienten (28,3 %) der Ramus circumflexus der linken Koronararterie (LCX, left circumflex) und bei 14 Patienten (23,3 %) die rechte Koronararterie (RCA). Die mittlere Zeit von Schmerzbeginn bis zur Revaskularisation betrug 1212 ± 976 Minuten. 21 Patienten (35 %) wurden innerhalb von 12 Stunden einer akuten Koronarrevaskularisation zugeführt, bei 32 Patienten (53 %) erfolgte die PCI innerhalb von 72 Stunden. Bei sieben Patienten (11,7 %) konnte die Dauer von Schmerzbeginn bis zur Koronarintervention nicht eruiert werden. Die Kardio-MRT Untersuchung erfolgte im Mittel $58,6 \pm 22,6$ Stunden nach der perkutanen Koronarrevaskularisation.

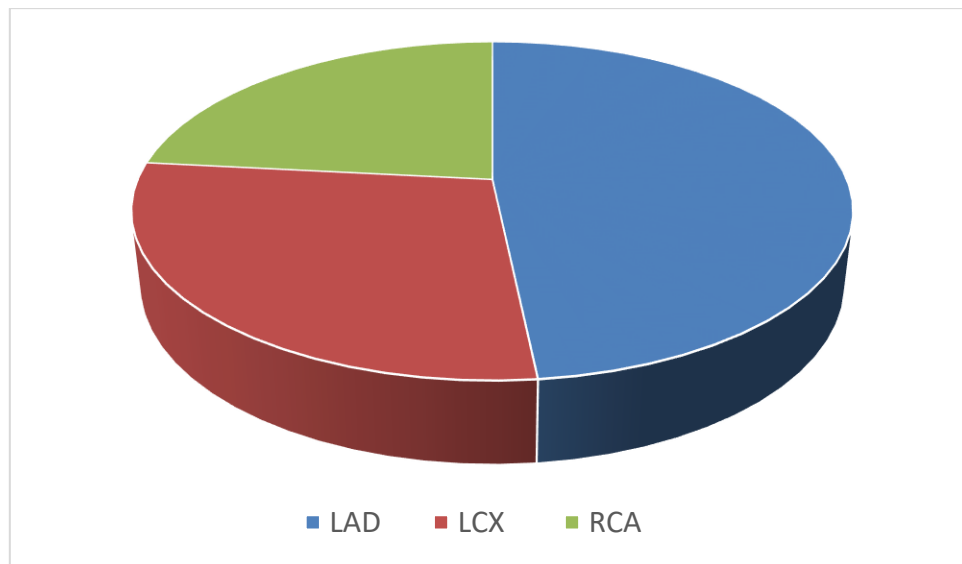


Abbildung 5: Verteilung des hauptsächlich betroffenen Infarktgefäßes bei Studieneinschluss, Universitätsklinikum Ulm, 2010-2011.

Verteilung des hauptsächlich betroffenen Herzkranzgefäßes („culprit lesion“), erhoben mittels Koronarangiographie innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn bei Studieneinschluss der 60 Patienten mit Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarkt. LAD – Left anterior descending (48,3 %), LCX – Left circumflex artery (28,3 %), RCA – Right coronary artery (23,3 %).

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten bei Studieneinschluss nach Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarkt, Universitätsklinikum Ulm, 2010-2011

HbA1c – Glykosyliertes Hämoglobin, ACE – Angiotensin-Converting Enzyme, Door-to-balloon time – Zeit von Krankenhauserstkontakt bis zur perkutanen Koronarangioplastie

	Patienten (n= 60)
Alter, Jahre	62,9 ± 13,8
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, N (%)</i>	
Hypertonie	40 (66,7)
Diabetes mellitus	11 (18,3)
Hyperlipidämie	26 (43,3)
Raucher	27 (45)
Positive Familienanamnese	19 (32,2)
Body mass index, kg/m²	26,7 ± 3,6
HbA1c, %	6,1 ± 0,8
Low density lipoprotein (LDL), mmol/l	3,2 ± 0,8
Troponin T maximal, ng/l (Normalwert ≤14)	407 ± 471
<i>Medikation, N (%)</i>	
Beta-Blocker	60 (100)
ACE-Inhibitor/Angiotensin-1 Antagonist	60 (100)
Statin	60 (100)
Plättchenhemmung	60 (100)
<i>Killip Klasse, N (%)</i>	
1	49 (81,7)
2	7 (11,7)
3	4 (6,7)
4	0 (0)
Door-to-balloon time, min.	458 ± 357
<i>Infarktgefäß</i>	
Hauptgefäß, N (%)	50 (83,3)
Seitast, N (%)	10 (16,7)
Kollaterale, N (%)	6 (10)

3.2. *Parameter der kardialen Magnetresonanztomographie*

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Funktionsparameter betrug im Mittel $61,09 \pm 13,07 \%$. Der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVI) lag bei $83,92 \pm 23,99 \text{ ml/m}^2$ Körperoberfläche. Es zeigte sich eine linksventrikuläre myokardiale Masse von $106,35 \pm 34,97 \text{ g}$. Eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 55% zeigte sich bei 15 Patienten (25%). Die rechtsventrikuläre Funktion zeigte sich im Mittel normwertig mit einer Ejektionsfraktion von $60,28 \pm 11,92 \%$. Rechtsventrikulär zeigte sich ein enddiastolischer Volumenindex (RVEDVI) von $132,67 \pm 37,77 \text{ ml/m}^2$.

Die mittels Kardio-MRT in den LGE-Aufnahmen bestimmte mittlere Infarktgröße betrug $18,4 \pm 13,5 \%$ des linksventrikulären Myokardvolumens. Bei 53 Patienten ($88,3 \%$) konnte nach akutem Infarkt ein Narbenareal im LGE nachgewiesen werden. Bei sieben Patienten ($11,7 \%$) ließ sich in den LGE-Aufnahmen keine Narbe abgrenzen. Diese Patienten hatten im Vergleich zu Patienten mit Nachweis einer Narbe eine signifikant bessere rechtsventrikuläre Funktion (RV-EF $70,3 \pm 6,4 \%$ vs. $59,0 \pm 11,9 \%$, $p = 0,017$). Die linksventrikuläre Funktion zeigte sich bei Nachweis einer Narbe ebenfalls vermindert ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (LV-EF $70,0 \pm 5,5 \%$ vs. $59,9 \pm 13,4 \%$, $p = 0,05$). In beiden Gruppen zeigten sich jedoch jeweils normwertige links- als auch rechtsventrikuläre Funktionen unabhängig vom Vorhandensein einer Narbe. Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen Infarktgröße und linksventrikulärer Funktion wie in Abbildung 4 dargestellt.

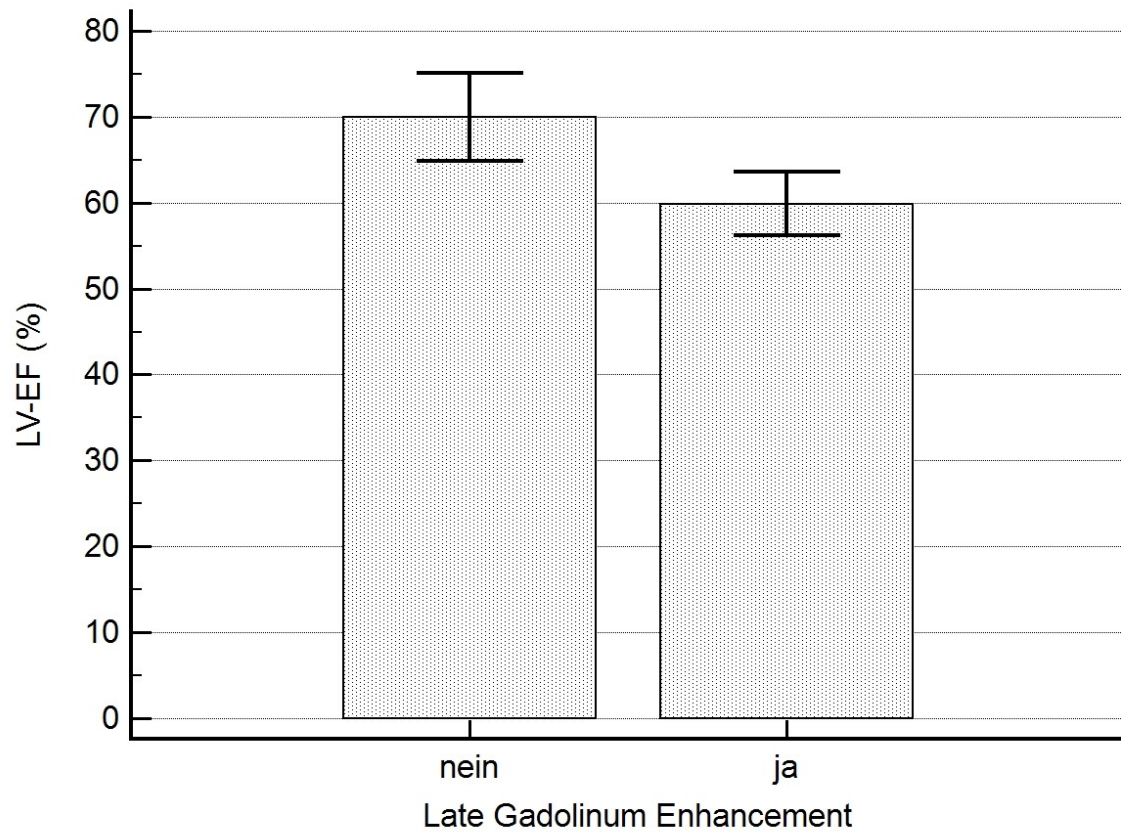


Abbildung 6: Linksventrikuläre Funktion des Patientenkollektivs (n = 60) nach Erstereignis eines NSTEMI in Abhängigkeit vom Nachweis einer Narbe (Enhancement in den Late Gadolinium Sequenzen) im Kardio-MRT (LV-EF 70,0 ± 5,5 % vs. 59,9 ± 13,4 %, p = 0,05), Universitätsklinikum Ulm, 2011.

LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt

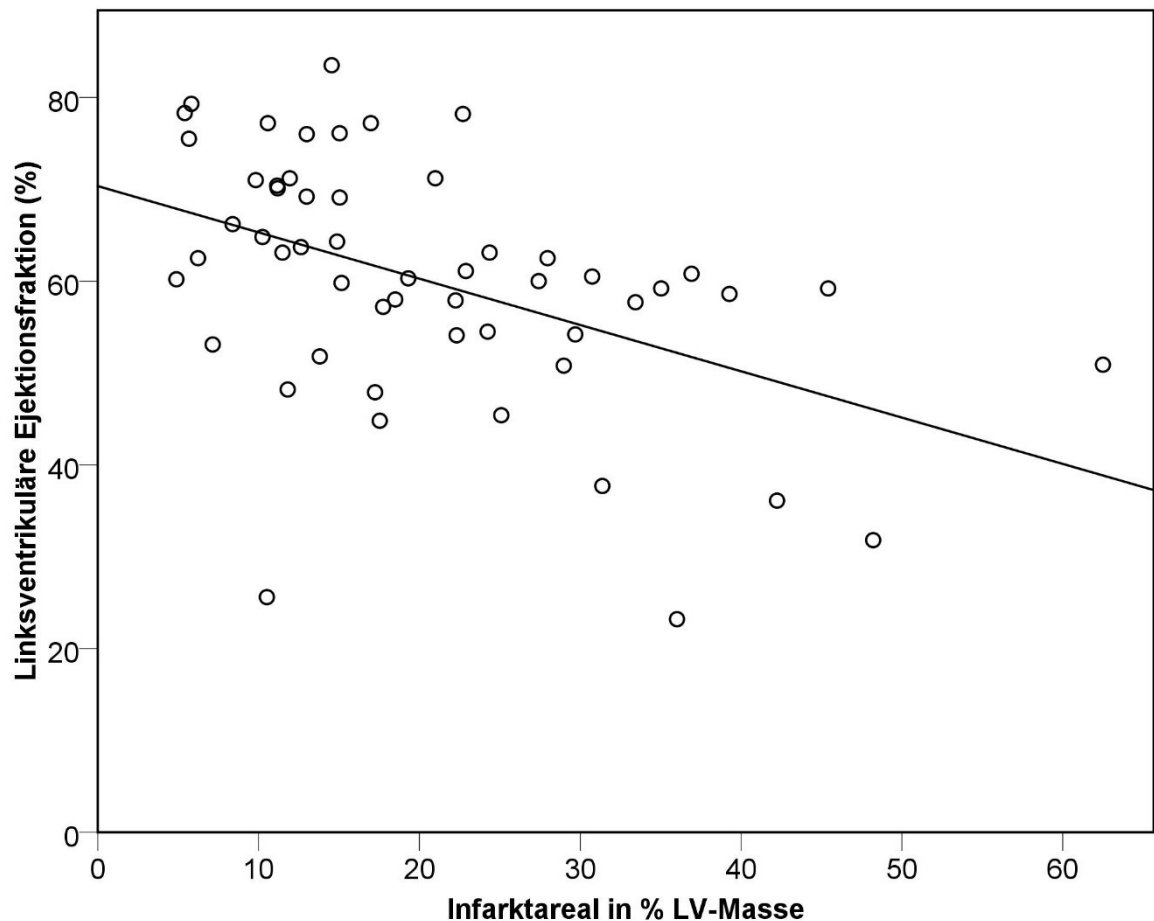


Abbildung 7: Inverse Korrelation zwischen Infarktareal in % der LV-Masse und linksventrikulärer Funktion mit Darstellung der Regressionsgerade (Pearson $r = -0,520$, $p < 0,0001$) im Patientenkollektiv ($n = 60$) nach Erstereignis eines NSTEMI, Universitätsklinikum Ulm, 2011.

LV-Masse – linksventrikuläre Masse, NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Der im Rahmen des Infarktes durch die Koronarrevaskularisation gerettete Anteil an Myokardmasse (Myocardial salvage index, MSI) lag bei $34,2 \pm 30,4$ %. Bei 23 Patienten (38,3 %) konnte eine mikrovaskuläre Obstruktion nachgewiesen werden. Der Anteil der persistierenden mikrovaskulären Obstruktion betrug $1,30 \pm 3,18$ g bzw. $1,0 \pm 2,2$ % des linksventrikulären Volumens. Patienten mit mikrovaskulärer Obstruktion wiesen signifikant größere Infarktareale als Patienten ohne mikrovaskuläre Obstruktion auf ($24,4 \pm 14,4$ % vs. $14,6 \pm 11,6$ %, $p = 0,005$). Das Infarktausmaß zeigte sich in der Gruppe mit später Revaskularisation mehr als 12 Stunden nach Schmerzbeginn tendenziell größer ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen ($22,0 \pm 15,9$ vs. $16,0 \pm 12,0$ %, $p = 0,12$). In der Gruppe mit früher Revaskularisation ließen sich bei 19 (90,5 %) Patienten eine Narbe abgrenzen gegenüber 28 (87,5 %) Patienten in der Gruppe mit später Revaskularisation ($p = 0,74$). In beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf mikrovaskuläre Obstruktion ($1,3 \pm 2,9$ % vs. $0,9 \pm 1,9$ %, $p = 0,54$) und den Myocardial Salvage Index ($35,8 \pm 29,7$ vs. $34,4 \pm 32,6$ %, $p = 0,88$).

3.3. Nachbeobachtungsperiode

Von den initial 60 eingeschlossenen Patienten konnte bei 59 Patienten eine Endpunkterhebung innerhalb der Nachbeobachtungsperiode erfolgen. Ein Patient konnte im Laufe der Nachsorge nicht kontaktiert werden, so dass keine Endpunkterhebung erfolgte. Der mediane Zeitraum innerhalb der die unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden, betrug 34 Monate (IQR 12). Während der gesamten Beobachtungsperiode ereigneten sich insgesamt bei 12 Patienten (20,0 %) unerwünschte Ereignisse. Insgesamt sieben Patienten (11,7 %) erlitten im Verlauf ein erneutes akutes Koronarsyndrom. Ein Schlaganfall (1,7 %) und sieben Todesfälle (11,7 %) traten während der Nachbeobachtungsperiode auf. Von den sieben Todesfällen waren drei (5 % bzw. 42,9 %) kardial bedingte Todesfälle. Vier Patienten (6,7 %) wurden nach dem Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode einer operativen Myokardrevaskularisation zugeführt. Drei Patienten (5 %) erhielten eine erneute perkutane Koronarangioplastie bei residuellen Stenosen oder nicht-invasivem Ischämienachweis. Die jährliche Ereignisrate lag bei 14 % im ersten Jahr, 4 % im zweiten Jahr und 3 % im dritten Jahr.

In Bezug auf die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, das Geschlecht und das Infarktgefäße zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne unerwünschtes Ereignis (vgl. Tabelle 2). Das Patientenalter zeigte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse als signifikanter Einflussfaktor auf das ereignisfreie Überleben (HR 1,07; CI 1,02 – 1,12; $p = 0,01$).

Bei allen 12 Patienten mit Nachweis eines unerwünschten Ereignisses in der Nachbeobachtungsperiode ließ sich eine Narbe in den LGE-Aufnahmen abgrenzen. Bei 40 Patienten mit Nachweis einer Narbe kam es im Verlauf nicht zum Ereignis, so dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nachweis einer Narbe und Ereignisauftreten zeigte ($p = 0,15$).

Tabelle 2: Vergleich der Basischarakteristika Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Infarktgefäß in Bezug zum Ereignisaufreten der Patienten nach Erstereignis eines NSTEMI innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von im Median 34 Monaten (IQR 12), Universitätsklinikum Ulm, 2015

LAD – Left anterior descending artery, LCX – Left circumflexus artery, RCA – right coronary artery, MACE – Major acute cardiovascular events (definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles), NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt

	MACE (n= 12)	Kein MACE (n= 47)	p-Wert
Geschlecht weiblich, n (%)	5 (31,3)	11 (23,9)	0,20
Alter, Jahre	70,0 ± 17,5	61,7 ± 11,7	0,05
Hypertonie, n (%)	7 (58,3)	32 (68,1)	0,52
Diabetes mellitus, n (%)	1 (8,3)	10 (21,3)	0,30
Hyperlipidämie, n (%)	6 (50,0)	22 (46,8)	0,84
Raucheranamnese, n (%)	6 (50,0)	21 (44,7)	0,74
Positive Familienanamnese, n (%)	3 (25,0)	16 (34,0)	0,55
LAD, n (%)	6 (50,0)	23 (48,9)	0,95
LCX, n (%)	4 (33,3)	12 (25,5)	0,59
RCA, n (%)	2 (16,7)	12 (25,5)	0,52
Troponin T maximal, ng/l	474 ± 662	381 ± 418	0,55

Tabelle 3: Vergleich der mittels Kardio-MRT erhobenen Parameter in Bezug zum Ereignisaufreten der Patienten nach Erstereignis eines NSTEMI innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von im Median 34 Monaten (IQR 12), Universitätsklinikum Ulm, 2015

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RV-EF – rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDVI – linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, RVEDVI – rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, MVO – mikrovaskuläre Obstruktion, MSI – Myocardial Salvage Index, MACE – Major acute cardiovascular events (definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles), Area at risk – Risikoareal berechnet als Verhältnis des Volumens des myokardialen Ödems zum Volumen des linksventrikulären Myokards angegeben in Prozent, MRT - Magnetresonanztomographie

	MACE (n= 12)	Kein MACE (n= 47)	p-Wert
LV-EF, %	56,4 ± 17,8	62,5 ± 11,5	0,16
RV-EF, %	54,7 ± 16,0	61,8 ± 10,5	0,07
LVEDVI, ml/m²	84,4 ± 19,6	83,5 ± 25,3	0,91
RVEDVI, ml/m²	126,0 ± 37,8	133,4 ± 37,9	0,55
Nachweis von MVO, n (%)	4 (33,3)	19 (40,4)	0,65
MVO, % LV	0,4 ± 0,7	1,2 ± 2,4	0,30
Infarktgröße, % LV	19,7 ± 11,9	17,8 ± 14,0	0,67
Area at Risk, % LV	28,9 ± 13,9	28,1 ± 13,5	0,87
MSI, %	28,8 ± 26,3	36,1 ± 31,6	0,46

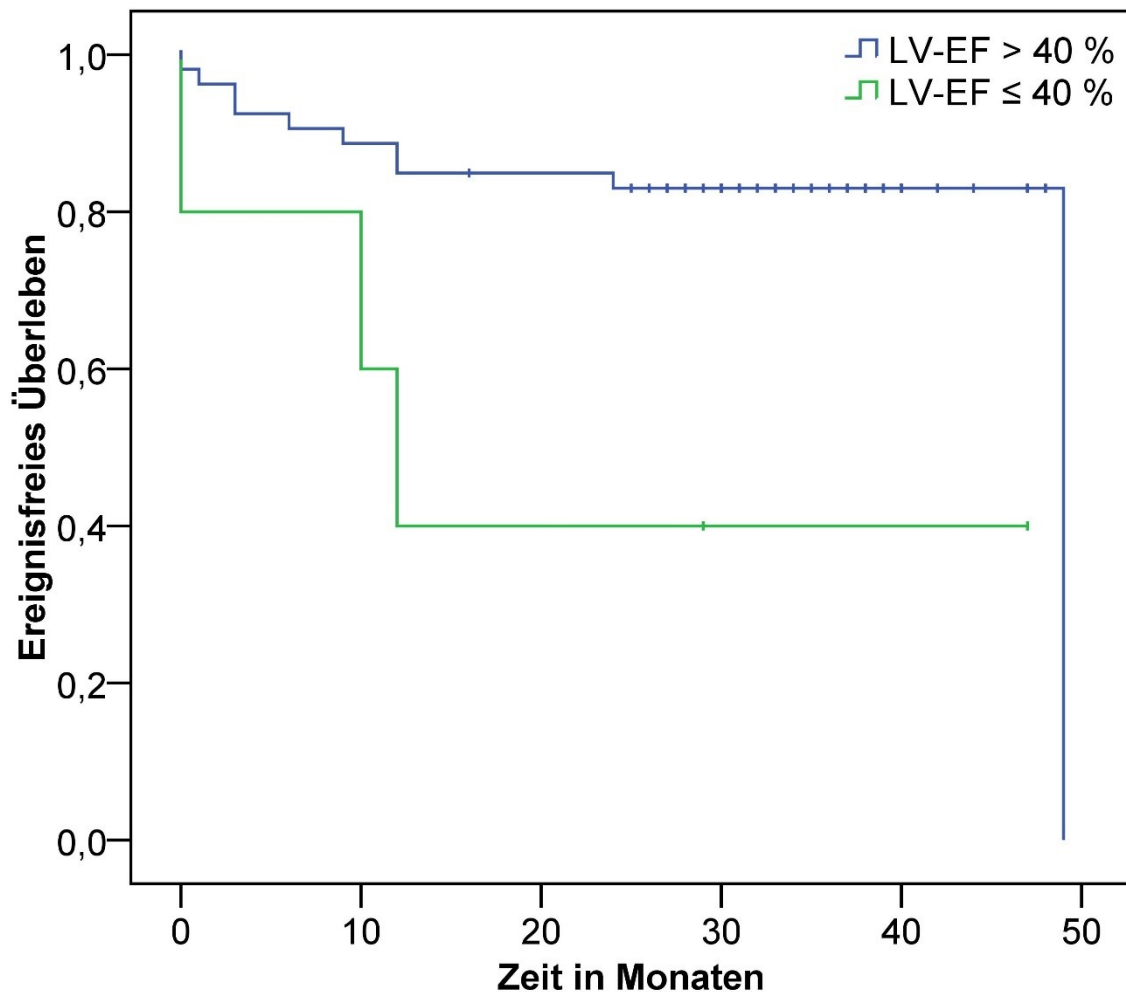
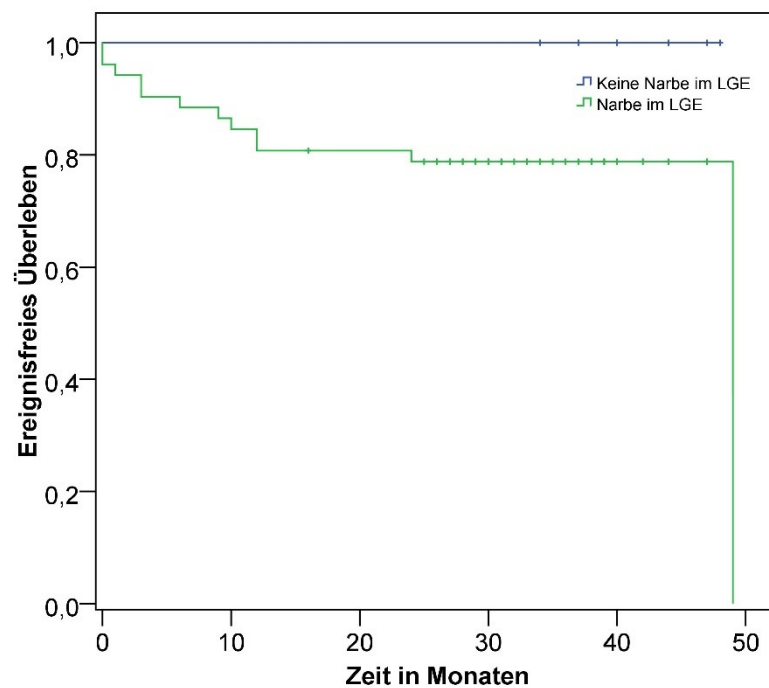


Abbildung 8: Kumuliertes ereignisfreies Überleben nach Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion (Log rank: $p = 0,009$) innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von im Median 34 Monaten (IQR 12), Universitätsklinikum Ulm, 2015

Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles (MACE – Major acute cardiovascular events), LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Beim Vergleich des ereignisfreien Überlebens mittels Log rank Test, zeigte sich eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ als signifikante Variable ($p = 0,009$). Das kumulierte ereignisfreie Kaplan-Meier 3-Jahres-Überleben lag bei einer LVEF $> 40\%$ bei 85 % gegenüber 40 % bei einer eingeschränkten LVEF $\leq 40\%$ ($p = 0,016$). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich eine LVEF $\leq 40\%$ (HR 4,9; CI 1,3 – 18,7; $p = 0,019$) assoziiert mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die jährliche Ereignisrate bei Nachweis einer eingeschränkten LVEF $\leq 40\%$ lag im ersten Jahr bei 40 % und bei 33 % im zweiten Jahr nach dem Indexereignis gegenüber 11 % bzw. 2 % bei einer LVEF $> 40\%$. Patienten mit einem unerwünschten Ereignis in der Nachbeobachtungsperiode hatten signifikant häufiger eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis eines unerwünschten Ereignisses ($p = 0,021$; $\chi^2 = 5,30$). Bei Verwendung der LVEF als stetige Variable zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das ereignisfreie Überleben (HR 0,97; CI 0,93 – 1,01; $p = 0,17$). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich der Nachweis einer Narbe (HR 1,0; CI 1,0 – 1,1; $p = 0,69$), einer mikrovaskulären Obstruktion (HR 0,9; CI 0,3 – 3,0; $p = 0,84$) und der Myocardial Salvage Index (HR 1,0; CI 0,9 – 1,0; $p = 0,67$) in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben nicht als signifikanter Einflussfaktor im vorliegenden Kollektiv.

A



B

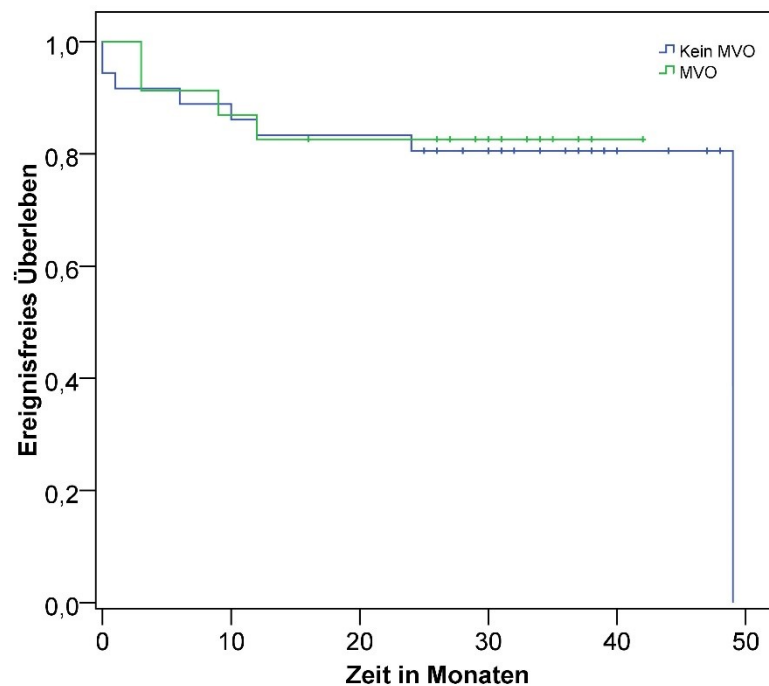


Abbildung 9 A/B: Kumuliertes ereignisfreies Überleben nach Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarkt in Abhängigkeit vom Nachweis einer Narbe in den LGE Sequenzen (A, Log rank: $p = 0,20$) und dem Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion (B, Log rank: $p = 0,84$) innerhalb der

**Nachbeobachtungsperiode von im Median 34 Monaten (IQR 12),
Universitätsklinikum Ulm, 2015**

Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles (MACE – Major acute cardiovascular events), LGE – Late Gadolinum Enhancement, MVO – Mikrovaskuläre Obstruktion

Tabelle 4: Darstellung der unerwünschten Ereignisse in Abhängigkeit der linksventrikulären Funktion nach Erstereignis eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von im Median 34 Monaten (IQR 12), Universitätsklinikum Ulm, 2015

Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles (MACE – Major acute cardiovascular events), ACS – Akutes Koronarsyndrom, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	LVEF ≤ 40 % (n = 5)	LVEF > 40 % (n = 54)	p-Wert
Erneutes ACS, n (%)	2 (40)	5 (9,3)	0,557
Tod jeder Ursache, n (%)	3 (60)	4 (7,4)	0,001
Kardiovaskulärer Tod, n (%)	1 (20)	2 (3,7)	0,11
Schlaganfall, n (%)	1 (20)	0 (0)	0,001

Es zeigt sich kein Unterschied des ereignisfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Revaskularisationszeitpunkt. In der Gruppe mit früher Revaskularisation traten fünf (23,8 %) unerwünschte Ereignisse gegenüber sechs (18,8 %) unerwünschten Ereignissen in der Gruppe mit später Revaskularisation nach mehr als zwölf Stunden auf (p = 0,66). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich kein Unterschied

bei Einteilung in eine Gruppe mit früher und später Revaskularisation (Log rank: $p = 0,99$) Die Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Koronarrevaskularisierung bei Verwendung als stetiges Merkmal zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (HR 1,03; CI 0,99 – 1,06; $p = 0,15$).

4. Diskussion

Die koronare Herzerkrankungen ist weltweit führende Ursache für Morbidität und Mortalität.[39] Die jährliche Inzidenz des akuten Koronarsyndroms liegt bei circa 3 pro 1000 Einwohnern mit länderabhängiger Variation.[16] Der Nicht-ST-Hebungsinfarkt ist dabei häufiger als der ST-Hebungsinfarkt und die Mortalität nach sechs Monaten zwischen den Patientengruppen ähnlich hoch mit Mortalitätsraten von 12 % beziehungsweise 13 %.[28,35,46] Die mittels Kardio-MRT erhobenen Parameter Myocardial Salvage Index und mikrovaskuläre Obstruktion als auch die Infarktgröße liefern bei STEMI Patienten eine unabhängige, prognostische Information in Bezug auf die klinische Ereignisrate.[7,45,11] Für Patienten mit NSTEMI liegen bisher wenige Untersuchungen zum prädiktiven Wert des Kardio-MRT vor. Vor dem Hintergrund ähnlich hoher klinischer Ereignisraten zwischen STEMI und NSTEMI zeigt sich die Bedeutung einer Risikostratifizierung für NSTEMI Patienten.

Als wesentliche Feststellung der Untersuchung zeigte sich eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ als signifikante prognostische Variable in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (Log rank: $p = 0,009$). Eine LVEF $\leq 40\%$ zeigt sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse assoziiert mit dem Auftreten von unerwünschten klinischen Ereignissen (HR 4,9; CI 1,3 – 18,7; $p = 0,019$). Während der Beobachtungsperiode dieser Studie ereigneten sich insgesamt bei 12 Patienten (20,0 %) unerwünschte Ereignisse. Sieben Patienten (11,7 %) erlitten im Verlauf ein erneutes akutes Koronarsyndrom und sieben Todesfälle (11,7 %), davon drei (5 % bzw. 42,9 %) kardial bedingt, traten auf. Diese Feststellung deckt sich mit einer großen, multizentrischen Studie zu Patienten mit ST-Hebungsinfarkt, die die erhebliche Bedeutung des prognostischen Wertes der LVEF auf unerwünschte klinische Ereignisse belegen konnte.[26]

In den letzten Jahren hat die kardiale MRT an Relevanz zur nicht-invasiven Diagnostik bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung gewonnen. Die Kardio-MRT Untersuchung mit hoher temporärer und räumlicher Auflösung ohne Notwendigkeit der Verwendung von radioaktiver Strahlung liefert Information über die linksventrikuläre Funktion und Volumina, die Infarktgröße, die mikrovaskuläre

Obstruktion und den Myocardial Salvage Index.[8] Für die stabile koronare Herzerkrankung ist der prädiktive Wert dieser nicht invasiven Untersuchungsmethode unter zusätzlicher Verwendung einer Perfusionsuntersuchung mittels Adenosin bereits gut belegt.[6,31,40,21,9] Untersuchungen zeigen zudem, dass das Ausmaß der myokardialen Schädigung und die nachfolgende Einschränkung der linksventrikulären Funktion relevante prognostische Parameter für Patienten mit akutem STEMI sind.[26] Die aus Untersuchungen an Patienten mit STEMI bereits etablierten Kardio-MRT Parameter zeigten im vorliegenden NSTEMI Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben. Bei 23 Patienten (38,3 %) konnte eine mikrovaskuläre Obstruktion nachgewiesen werden, die bei STEMI Patienten mit einer erhöhten kardialen Mortalität assoziiert ist.[26] Der Anteil der persistierenden mikrovaskulären Obstruktion war gering und betrug $1,30 \pm 3,18 \text{ g/m}^2$ bzw. $1,0 \pm 2,2 \text{ %}$ des linksventrikulären Volumens. Patienten mit mikrovaskulärer Obstruktion wiesen signifikant größere Infarktareale als Patienten ohne mikrovaskuläre Obstruktion auf ($24,4 \pm 14,4 \text{ %}$ vs. $14,6 \pm 11,6 \text{ %}$, $p = 0,005$). Jedoch zeigte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse der Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion (HR 0,9; CI 0,3 – 3,0; $p = 0,84$) nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die klinische Ereignisrate. Auch der Nachweis einer Narbe (HR 1,0; CI 1,0 – 1,1; $p = 0,69$) und der Myocardial Salvage Index (HR 1,0; CI 0,9 – 1,0; $p = 0,67$) zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse nicht als signifikanter Prognosefaktor.

Es zeigte sich jedoch eine signifikante inverse Korrelation zwischen Infarktgröße und linksventrikulärer Funktion (Pearson $r = -0,520$, $p < 0,0001$), die somit in Zusammenschau der zuvor beschriebenen Ergebnisse eine prognostische Bedeutung der Parameter MVO und Infarktgröße vermuten lässt. Im Vergleich zu den bisher untersuchten STEMI Kollektiven war der Anteil an Patienten mit Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion in der aktuellen Untersuchung jedoch deutlich geringer (38 % vs. 58 %), was den fehlenden prognostischen Zusammenhang möglicherweise erklären könnte.[26] So scheint der Anteil an MVO bei NSTEMI Patienten geringer als bei STEMI Patienten. Zur Bestätigung dieses Ergebnis sind jedoch weitere, möglichst multizentrische Studien mit größerem Patientenumfang notwendig.

Eine einzige, veröffentlichte monozentrische Studie zum NSTEMI mit ähnlich großem Patientenkollektiv konnte einen signifikanten Einfluss des Parameters MVO auf unerwünschte klinische Ereignisse zeigen.[12] Hierbei war die Endpunktdefinition jedoch nicht ausschließlich auf harte klinische Endpunkte begrenzt, da Patienten mit Rehospitalisierung auf Grund von kardialer Dekompensation ebenfalls in die Endpunkterhebung einbezogen wurden.[12] Die Prävalenz der mikrovaskulären Obstruktion zeigte sich vergleichbar in den Untersuchungen mit 28 % bzw. 32 % gegenüber 38 % in der aktuellen Studie.[12,30] Die Infarktgröße zeigte sich aktuell mit $18,4 \pm 13,5$ % größer als in der vergleichbaren NSTEMI-Studie mit $9,1 \pm 8,5$ %. Es zeigte sich jedoch trotz größerem Infarktareal keine statistische Signifikanz bezüglich MACE. Die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungen ist jedoch insoweit eingeschränkt, dass die Untersuchung von Cochet et. al auf einem 3 Tesla-Scanner erfolgte gegenüber dem standardisierten Verfahren wie hier angewendet auf einem 1,5 Tesla-Gerät.[12] Die Follow-up Dauer der früheren Untersuchung lag bei einem Jahr gegenüber einem medianen Zeitraum von 34 Monaten (IQR 12) in der aktuellen Studie. Somit stellt die aktuelle Untersuchung für Patienten mit NSTEMI die längste Nachbeobachtungszeit in Hinblick auf die Beurteilung von Kardio-MRT Parametern dar.[12]

Darüber hinaus zeigte diese frühere Studie von Cochet et. al die Wertigkeit der Erhebung des Anteils der mikrovaskulären Obstruktion in den Late Gadolinum Enhancement Sequenzen im Vergleich zu First-pass Bildern.[12] Die Untersuchung zeigte, dass die persistierende mikrovaskuläre Obstruktion ein stärkerer Prädiktor für unerwünschte kardiale Ereignisse ist im Vergleich zu der Erhebung in den First-pass Bildern. Daher erfolgte die Erhebung in der aktuellen Untersuchung ebenfalls in den LGE Sequenzen.

Die Daten des vorliegenden Kollektivs sind in Bezug auf die Patientencharakteristika als auch in Hinblick auf die Ereignishäufigkeit vergleichbar mit großen Untersuchung zu Patienten mit koronarer Herzerkrankung. So konnte eine $LVEF < 35$ % als unabhängiger prognostischer Faktor mit jährlichen

Mortalitätsraten von mehr als drei Prozent gezeigt werden.[43] Die 12-Jahres-Überlebensrate bei schwerer koronarer Herzerkrankung liegt bei einer eingeschränkten LVEF < 35 % bei 21 %.[15] Dabei ist zu bemerken, dass die Bestimmung der LVEF im Kardio-MRT aktuell als Methode der Wahl gilt und sich im Vergleich zur Simpson-Methode mittels Echokardiographie als valider gezeigt hat. Daher ist der prädiktive Wert der LVEF-Bestimmung mittels Kardio-MRT höher anzusehen als mittels Echokardiographie.[13,20]

Nach Studieneinschluss und erfolgter perkutaner Koronarrevaskularisation konnten die Patienten in eine Gruppe mit früher Revaskularisation von weniger als 12 Stunden und eine Gruppe mit später Revaskularisation zwischen 12 und 72 Stunden nach Schmerzbeginn unterteilt werden. Die Revaskularisation innerhalb von 72 Stunden entspricht den aktuellen Leitlinien.[19] In der durchgeführten Kardio-MRT Untersuchung zeigte sich das Infarktausmaß in der Gruppe mit später Revaskularisation tendenziell größer ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen ($22,0 \pm 15,9$ vs. $16,0 \pm 12,0$ %, $p = 0,12$). Auch in der Nachbeobachtungsperiode zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben, so traten in der Gruppe mit früher Revaskularisation fünf unerwünschte Ereignisse gegenüber sechs unerwünschten Ereignissen in der Gruppe mit später Revaskularisation ($p = 0,66$). Dieses Ergebnis bestätigt somit die Gültigkeit der aktuellen Leitlinien da weder die Gewebecharakteristika noch das Auftreten unerwünschter klinischer Ereignisse in beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zeigten. Dennoch sollte dies keine Rechtfertigung für eine spätere Revaskularisation sein, sondern der Zeitpunkt der Koronarangiographie weiterhin entsprechend der Risikostratifizierung mittels anerkannter Scores wie dem GRACE-Score erfolgen und Symptomatik, EKG-Veränderungen und Anstieg der myokardialen Biomarker berücksichtigen.[19]

Limitierend zeigt sich in dieser Untersuchung die Größe der Patientenpopulation, die nur eine univariate Analyse der Daten zulässt. Gerade in Hinblick auf die Heterogenität der Patienten mit NSTEMI sind weitere Untersuchungen mit größerem, möglichst multizentrischem Patientenkollektiv zur Validierung der prognostischen Relevanz von Kardio-MRT Parametern notwendig. Darüber hinaus

bleibt die Bestimmung von Infarktgröße und MVO eine manuelle beziehungsweise semiquantitative und somit untersucherabhängige Analysemethode. Eine exakte, quantitative Bestimmung der Parameter ist zum Zeitpunkt der Studie bisher nicht etabliert.

4.1. Schlussfolgerung

Das Ergebnis der Arbeit steht in Kontroverse zu vorherigen Studien die einen prädiktiven Wert der Parameter MVO und Infarktgröße für NSTEMI Patienten zeigen konnten. Als wesentliche Feststellung der Untersuchung zeigt sich eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ als signifikante prognostische Variable in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben nach NSTEMI. Aufgrund der hier gezeigten inversen Korrelation zwischen Infarktgröße und LVEF, sowie dem signifikant größeren Infarktareal bei Nachweis von MVO könnten auch die Parameter Infarktgröße und MVO einen prädiktiven Wert liefern. In der aktuellen Untersuchung mit kleinem Patientenkollektiv zeigt sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Parameter MVO und Infarktgröße auf die klinische Ereignisrate. Die bisher vorliegenden Ergebnisse mit Nachweis einer statistischen Signifikanz dieser Parameter kommen jeweils aus kleinen, monozentrischen Studien. Daher sind, insbesondere aufgrund der Heterogenität des NSTEMI Patientenkollektivs, weitere, möglichst multizentrische Studien notwendig um eine endgültige Antwort zu finden. Der bekannte prognostische Parameter LVEF zeigt sich hier als auch in vielen anderen Kardio-MRT- und Echokardiographie-Studien weiterhin als relevantester prädiktiver Wert für Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Die mittels kardialer Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) erhobenen Parameter Myocardial Salvage Index (MSI) und mikrovaskuläre Obstruktion (MO) als auch die Infarktgröße liefern bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) eine unabhängige, prognostische Information in Bezug auf die klinische Ereignisrate. Für Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) liegen bisher wenige Untersuchungen zum prädiktiven Wert des Kardio-MRT vor. Vor dem Hintergrund ähnlich hoher klinischer Ereignisraten zwischen STEMI und NSTEMI zeigt sich die Bedeutung einer Risikostratifizierung für NSTEMI Patienten. Ziel der Studie ist es die prognostische Bedeutung des Kardio-MRT bei Patienten mit dem Erstereignis eines NSTEMI zu untersuchen.

Methoden

60 Patienten mit NSTEMI wurden innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn und nach der akuten Koronarrevaskularisation einer Kardio-MRT-Untersuchung in einem 1,5 T Kardio-MRT System zugeführt. Es erfolgten funktionelle und volumetrische Analysen mittels Standard steady-state free precession Sequenzen, T2-gewichteten fettgesättigten Spin-echo Sequenzen zur Darstellung von myokardialem Ödem und Late Gadolinium Enhancement Sequenzen zur Quantifizierung der Infarktgröße. Innerhalb einer Periode von drei Jahren nach dem Erstereignis erfolgte die Erhebung unerwünschter klinischer Ereignisse als gemischter Endpunkt (Major acute cardiovascular events, MACE) definiert als Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles.

Ergebnisse

Die mediane Follow-up Dauer lag bei 34 Monaten (IQR 12) nach dem Indexereignis. Während der Follow-up Periode traten bei insgesamt 12 Patienten unerwünschte klinische Ereignisse auf. Die mittels Kardio-MRT bestimmte mittlere Infarktgröße in den LGE-Aufnahmen lag bei $18,4 \pm 13,5$ % der linksventrikulären Masse, der Myocardial Salvage Index lag im Mittel bei $34,2 \pm 30,4$ %. Es zeigte sich eine

mikrovaskuläre Obstruktion von $1,0 \pm 2,2$ % der LV-Masse. Als wesentliche Feststellung der Untersuchung zeigte sich eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ als signifikante prognostische Variable assoziiert mit dem Auftreten von unerwünschten klinischen Ereignissen (HR 4,9; CI 1,3 – 18,7; $p = 0,019$). Infarktgröße, mikrovaskuläre Obstruktion und MSI zeigten keine prognostische Bedeutung.

Schlussfolgerung

Die Patientengruppe mit Erstereignis eines NSTEMI ist heterogen in Bezug auf unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Als wesentliche Feststellung der Untersuchung zeigt sich eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $\leq 40\%$ als signifikante prognostische Variable in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben nach NSTEMI. In der aktuellen Untersuchung zeigt sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Parameter MO und Infarktgröße auf die klinische Ereignisrate. Basierend auf diesen Ergebnissen bleibt die prognostische Bedeutung der mittels Kardio-MRT erhobenen Gewebeparameter unklar. Weitere Untersuchungen sind notwendig zur Beurteilung des prädiktiven Wertes des Kardio-MRT in der heterogenen Gruppe der Patienten mit NSTEMI.

6. Literaturverzeichnis

1. Achenbach S., Szardien S., Zeymer U., Gielen S., Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiol* 2012;6:283–301.
2. Antman EM., Cohen M., Bernink PJ., McCabe CH., Horacek T., Papuchis G., Mautner B., Corbalan R., Radley D., Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–42.
3. Beek AM., Kühl HP., Bondarenko O., Twisk JWR., Hofman MBM., van Dockum WG., Visser CA., van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;895–901.
4. Bernhardt P., Spiess J., Levenson B., Pilz G., Höfling B., Hombach V., Strohm O. Combined Assessment of Myocardial Perfusion and Late Gadolinium Enhancement in Patients After Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Grafts. A Multicenter Study of an Integrated Cardiovascular Magnetic Resonance Protocol. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1292–300.
5. Biglands JD., Radjenovic A., Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:66.
6. Bingham SE., Hachamovitch R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. *Circulation* 2011;123:1509–18.
7. Bodi V., Sanchis J., Nunez J., Mainar L., Lopez-Lereu MP., Monmeneu J V., Rumiz E., Chaustre F., Trapero I., Husser O., Forteza MJ., Chorro FJ., Llacer A. Prognostic Value of a Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Assessment Soon After a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:835–42.
8. Bruder O., Wagner A., Lombardi M., Schwitter J., van Rossum A., Pilz G.,

- Nothnagel D., Steen H., Petersen S., Nagel E., Prasad S., Schumm J., Greulich S., Cagnolo A., Monney P., Deluigi CC., Dill T., Frank H., Sabin G., Schneider S., Mahrholdt H. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:9.
9. Buckert D., Dewes P., Walcher T., Rottbauer W., Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: A prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:56–63.
 10. Buckert D., Mariyadas M., Walcher T., Rasche V., Wöhrle J., Rottbauer W., Bernhardt P. Angiographic validation of magnetic resonance assessment of myocardium at risk in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1295–301.
 11. Cochet A a., Lorgis L., Lalande A., Zeller M., Beer JC., Walker PM., Touzery C., Wolf JE., Brunotte F., Cottin Y. Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. *Eur Radiol* 2009;19:2117–26.
 12. Cochet A., Lalande A., Lorgis L., Zeller M., Beer J-C., Walker PM., Touzery C., Wolf J-E., Cottin Y., Brunotte F. Prognostic value of microvascular damage determined by cardiac magnetic resonance in non ST-segment elevation myocardial infarction: comparison between first-pass and late gadolinium-enhanced images. *Invest Radiol* 2010;45:725–32.
 13. Cranney GB., Lotan CS., Dean L., Baxley W., Bouchard a., Pohost GM. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation* 1990;82:154–63.
 14. Dubois D., Dubois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–871.
 15. Emond M., Mock MB., Davis KB., Fisher LD., Holmes DR., Chaitman BR., Kaiser GC., Alderman E., Killip T. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–57.

16. Fox KAA., Eagle KA., Gore JM., Steg PG., Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart* 2010;96:1095–101.
17. Fox KAA., Dabbous OH., Goldberg RJ., Pieper KS., Eagle KA., Van de Werf F., Avezum A., Goodman SG., Flather MD., Anderson FA., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
18. Friedrich MG., Abdel-Aty H., Taylor A., Schulz-Menger J., Messroghli D., Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1581–7.
19. Hamm CW., Bassand J-P., Agewall S., Bax JJ., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie MC., Sonntag F., Uva MS., Storey RF., Wijns W., Zahger D., Auricchio A., Baumgartner H., Ceconi C., Dean V., Deaton C., Fagard R., Funck-Brentano C., Hasdai D., Hoes A., Knuuti J., Kolh P., McDonagh T., Moulin C., Poldermans D., Popescu B a., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes PA., Torbicki A., Vahanian A., Windecker S., Achenbach S., Badimon L., Bertrand M., Bøtker HE., Collet J-P., Crea F., Danchin N., Falk E., Goudevenos J., Gulba D., Hambrecht R., Herrmann J., Kastrati A., Kjeldsen K., Kristensen SD., Lancellotti P., Mehilli J., Merkely B., Montalescot G., Neumann F-J., Neyses L., Perk J., Roffi M., Romeo F., Ruda M., Swahn E., Valgimigli M., Vrints CJ., Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio. *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
20. Hoffmann R., Von Bardeleben S., Ten Cate F., Borges AC., Kasprzak J., Firschke C., Lafitte S., Al-Saadi N., Kuntz-Hehner S., Engelhardt M., Becher H., Vanoverschelde JL. Assessment of systolic left ventricular function: A multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J* 2005;26:607–16.
21. Jahnke C., Nagel E., Gebker R., Kokocinski T., Kelle S., Manka R., Fleck E.,

- Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: Adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769–76.
22. James SK., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M., Venge P., Armstrong P., Barnathan ES., Califf R., Topol EJ., Simoons ML., Wallentin L. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2003;108:275–81.
 23. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Schricke U., Neervere J., Pache J., Martinoff S., Neumann FJ., Nekolla S., Blasini R., Seyfarth M., Schwaiger M., Schömig A. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:920–5.
 24. Kim RJ., Fieno DS., Parrish TB., Harris K., Chen E., Simonetti O., Bundy J., Finn JP., Klocke FJ., Judd RM. Irreversible Injury , Infarct Age , and Contractile Function 1999:1992–2003.
 25. Kramer CM., Barkhausen J., Flamm SD., Kim RJ., Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91.
 26. van Kranenburg M., Magro M., Thiele H., Waha S de., Eitel I., Cochet A., Cottin Y., Atar D., Buser P., Wu E., Lee D., Bodi V., Klug G., Metzler B., Delewi R., Bernhardt P., Rottbauer W., Boersma E., Zijlstra F., van Geuns R-J. Prognostic Value of Microvascular Obstruction and Infarct Size as Measured by CMR in STEMI Patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7.
 27. Kribben A., Witzke O., Hillen U., Barkhausen J., Daul AE., Erbel R. Nephrogenic Systemic Fibrosis. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621–8.
 28. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G., Gitt A., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Van De Werf F., Wallentin L., Behar S. The second euro heart survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;2285–93.
 29. Masshoff W., Scheidt D., Reimers HF. Quantitative determination of adipose

- and myocardial tissue in cadaver hearts. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1967;342(2):184–9.
30. Mewton N., Bonnefoy E., Revel D., Ovize M., Kirkorian G., Croisille P. Presence and extent of cardiac magnetic resonance microvascular obstruction in reperfused Non-ST-elevated myocardial infarction and correlation with infarct size and myocardial enzyme release. *Cardiology* 2009;113:50–8.
 31. Pilz G., Jeske A., Klos M., Ali E., Hoefling B., Scheck R., Bernhardt P. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2008;101:1408–12.
 32. Rehwald WG., Fieno DS., Chen E., Kim RJ., Judd RM. Myocardial Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Concentrations After Reversible and Irreversible Ischemic Injury 2002.
 33. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:71.
 34. Sacco RL., Kasner SE., Broderick JP., Caplan LR., Connors JJ., Culebras A., Elkind MS V., George MG., Hamdan AD., Higashida RT., Hoh BL., Janis LS., Kase CS., Kleindorfer DO., Lee JM., Moseley ME., Peterson ED., Turan TN., Valderrama AL., Vinters H V. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2013;44:2064–89.
 35. Savonitto S., Ardissino D., Granger CB., Morando G., Prando MD., Mafrici A., Cavallini C., Melandri G., Thompson TD., Vahanian A., Ohman EM., Califf RM., Van de Werf F., Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–13.
 36. Sawyer M., Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001;19:171–7.
 37. Schmitt C., Lehmann G., Schmieder S., Karch M., Neumann FJ., Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: Limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest* 2001;120:1540–6.
 38. Schulz-Menger J., Bluemke DA., Bremerich J., Flamm SD., Fogel MA., Friedrich MG., Kim RJ., Knobelsdorff-Brenkenhoff F von., Kramer CM.,

- Pennell DJ., Plein S., Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
39. Shay CM., Ning H., Daniels SR., Rooks CR., Gidding SS., Lloyd-Jones DM. Status of cardiovascular health in US adolescents: Prevalence estimates from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2005-2010. *Circulation* 2013;127:1369–76.
 40. Steel K., Broderick R., Gandla V., Larose E., Resnic F., Jerosch-Herold M., Brown KA., Kwong RY. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 2009;120:1390–400.
 41. Strasser RH., Andresen D., Ertl G., De Haan F., Hamm CW., Mudra H., Osterspey A., Werden K., Arnold AG., Behrenbeck D., Fleck E., Trappe HJ., Arntz HR., Bode C., Giannitsis E., Katus H., Leebson B., Nordt T., Neumann FJ., Tebbe U., Zahn R. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiologie* 2004;93:72–90.
 42. Thygesen K., Alpert JS., Jaffe a S., Simoons ML., Chaitman BR., White HD., Infarction WG on B of the JESCA a H a WHFTF for the UD of M. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
 43. Weiner DA., Ryan TJ., McCabe CH. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J AM COLL CARDIOL* 1984;7:72–9.
 44. Wright RS., Anderson JL., Adams CD., Bridges CR., Casey DE., Ettinger SM., Fesmire FM., Ganiats TG., Jneid H., Lincoff a. M., Peterson ED., Philippides GJ., Theroux P., Wenger NK., Zidar JP. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215–367.
 45. Wu KC., Zerhouni E a., Judd RM., Lugo-Olivieri CH., Barouch L a., Schulman SP., Blumenthal RS., Lima J a. Prognostic significance of microvascular

- obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765–72.
46. Yeh RW., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J V., Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155–65.
47. Zalenski RJ., Rydman RJ., Sloan EP., Hahn KH., Cooke D., Fagan J., Fligner DJ., Hessions W., Justis D., Kampe LM., Shah S., Tucker J., Zwicke D. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:1579–85.

7. Lebenslauf

Dr. med. univ. Nils Dyckmanns

geboren am 14. April 1985 in Hagen, verheiratet

Ärztliche Weiterbildung

Seit 02/2016 St. Johannes Hospital Dortmund,
Klinik für Innere Medizin I
Kardiologie, Rhythmologie, Intensivmedizin, Nephrologie
Prof. Dr. H. Möllmann

11/2012 - 12/2015 Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Sport- und
Rehabilitationsmedizin
Prof. Dr. W. Rottbauer

Akademische Ausbildung

10/2006 - 08/2012 Medizinische Universität Wien
Diplomstudium Humanmedizin N202
Abschluss Dr. med. univ. (06.08.2012)

01/2011 - 05/2011 University of Eastern Finland
Kuopio University Hospital

Wissenschaftliche Tätigkeit

10/2013 - 12/2015 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm
Leitung Prof. Dr. P. Bernhardt

10/2013 - 12/2015 Klinische Studien
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm
Leitung Prof. Dr. P. Bernhardt

- Diplomarbeit *Testing novel treatment options for T-cell acute lymphoblastic leukemia*
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische
 Universität Wien
 Betreuung: Ass.-Prof. Mag. Dr. Katrina Vanura und Prof. Dr.
 Ulrich Jäger
- 02/2009 - 01/2011 Novel chalcone derivatives for cancer treatment
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische
 Universität Wien
 Leitung Prof. Dr. Ulrich Jäger

Mitgliedschaften und Preise

- Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- 2014 Sven-Effert-Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für
 Kardiologie