

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

---

Die prognostische Wertigkeit des Aufnahmewertes von Troponin T  
bei Patienten im akuten ST-Elevations-Myokardinfarkt  
behandelt durch erfolgreiche direkte perkutane Koronarintervention

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von  
Dirk Killermann  
aus Heidelberg

Lübeck 2008

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Margit Müller-Bardorff

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Bechtel

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Oktober 2008

Zum Druck genehmigt: 30. Oktober 2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

– Dekan der Medizinischen Fakultät –

Meinen Eltern  
und meiner lieben Frau  
in Dankbarkeit

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Risikostratifizierung im akuten Myokardinfarkt .....	7
1.2	Das kardiale Troponin T.....	8
1.3	Kardiales Troponin T als prognostischer Marker.....	9
1.4	Wiedereröffnungsraten und Risikoprädiktion .....	10
1.5	Hypothese der vorliegenden Arbeit.....	11
2	Material und Methoden .....	13
2.1	Studiendesign und Gruppeneinteilung.....	13
2.2	Patienten.....	14
2.2.1	Einschlusskriterien.....	14
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	15
2.3	Laborchemische Analysen.....	15
2.4	Koronarangiographie und Koronarintervention .....	16
2.5	Medikamentöse Begleittherapie.....	17
2.6	Klinische Daten und Nachbeobachtungskriterien .....	18
2.7	Statistische Methoden .....	19
3	Ergebnisse .....	21
3.1	Gesamtkollektiv .....	21
3.2	Basisdaten .....	21
3.3	Charakterisierung der Myokardinfarkte .....	24
3.4	Laborchemische Ergebnisse.....	25
3.5	Angiographische und prozedurale Charakteristika .....	26
3.6	Studienendpunkte in Abhängigkeit vom Troponin T-Status bei Aufnahme .....	28
3.7	Ereignisraten in Abhängigkeit von Troponin T-Status und Infarktlokalisierung.....	33

3.8	Zeitabhängigkeit von Troponin T-Status .....	34
3.9	Prognostische Relevanz des Troponin T bei Aufnahme .....	35
4	Diskussion .....	39
4.1	Risikoprädiktion mittels kardialem Troponin T .....	39
4.2	Stellenwert des Faktors Zeit .....	42
4.3	Wiedereröffnungsraten und Mortalität .....	44
4.4	Epikardialer Fluss versus myokardiale Perfusion .....	46
4.5	Limitationen der vorliegenden Studie .....	48
5	Zusammenfassung .....	50
6	Literaturverzeichnis .....	52
7	Danksagung .....	62
8	Lebenslauf .....	63
9	Veröffentlichungen .....	65

## Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen und Akronyme

BIOMACS	„BIOMarkers in Acute Coronary Syndroms“
CAPTURE	„C7E3 fab AntiPlatelet Therapy in Unstable REfractory angina“
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Isoenzym MB der Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
cTnT	Kardiale Isoform des Troponin T
cTnI	Kardiale Isoform des Troponin I
EKG	Elektrokardiogramm
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FRISC	„FRagmin during InStability in Coronary artery disease“
GP-IIb/IIIa-Ant.	Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonist
GUSTO	„Global Utilization of Strategies To Open occluded coronary arteries“
HR	Hazard ratio
IE	Internationale Einheit
IRA	Infarktassoziertes Gefäß (infarction-related artery)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (left anterior descending artery)
LCX	Ramus circumflexus der linken Kranzarterie (left circumflex artery)
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
PAMI	„Primary Angioplasty in acute Myocardial Infarction“
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty)
pTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCA	Arteria coronaria dextra (right coronary artery)
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
TIMI	„Thrombolysis In Myocardial Infarction“

# 1 Einleitung

## 1.1 Risikostratifizierung im akuten Myokardinfarkt

Die Entwicklung differenzierter Therapieoptionen zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes, wie zum Beispiel neuere Substanzen zur Thrombolyse, fortentwickelte Techniken der koronaren Rekanalisation in der invasiven Kardiologie, wertvolle supportive Therapeutika, wie niedermolekulare Heparine, Thrombininhibitoren oder antithrombozytär wirkende Hemmstoffe des Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors, erfordern eine differenzierte Betrachtung des Krankheitsbildes „Akuter Myokardinfarkt“. Die Entwicklung eines pathophysiologischen Verständnisses dieser Erkrankung als „Akutes Koronarsyndrom“ mit fließenden Übergängen von der instabilen Angina pectoris über den Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) hin zum ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) wird diesem Erfordernis bereits gerecht, da hier in der oben aufgeführten Reihenfolge der Entitäten bereits dem potentiellen Risiko schwerwiegender kardialer Ereignisse Ausdruck verliehen wird. So wurden für die einzelnen Ausprägungen des Akuten Koronarsyndroms in großen repräsentativen Studien gegen Ende der Neunziger Jahre die intrahospitalen Mortalitätsraten mit 1,8 bis 3,9 % für die instabile Angina pectoris und 2,2 bis 6,2 % für den NSTEMI [1, 2] sowie mit 4,2 bis 9,6 % für den STEMI [3, 4] angegeben.

Primär wird die Zuordnung zu einer bestimmten Entität innerhalb des Akuten Koronarsyndroms anhand des Elektrokardiogramms (EKG) vorgenommen. Mit der fortschreitenden Verbreitung der Thrombolyse in der Behandlung des Myokardinfarktes hat sich die ST-Strecken-Elevation als maßgeblicher Parameter für die Indikation dieser Behandlungsform etabliert. Gleichermaßen ist der Rückgang der ST-Streckenhebung (ST-Streckenresolution) ein anerkannter Indikator für den Erfolg der Therapie.

Ein weiteres Kriterium zur Diagnostik und damit auch zur Stratifizierung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen ist der Nachweis erhöhter myokardialer Enzyme im Blut als Ausdruck der infarktbedingten Zellschädigung. Dabei spielen die Creatinkinase (CK)

und das myokardspezifische Isoenzym Creatinkinase-MB (CK-MB) eine gewichtige Rolle. Der Nachweis erhöhter Werte von CK und CK-MB kann auch bei Patienten mit typischen Symptomen, aber ohne eindeutige infarkttypische EKG-Veränderungen die Diagnose eines Myokardinfarktes ermöglichen. Eine wegweisende Entwicklung zur Sicherung der Diagnose einer myokardialen Ischämie mit nachfolgender Nekrose war die Etablierung eines Nachweisverfahrens zur Bestimmung der kardialen Troponine T (cTnT) und I (cTnI). Diese Strukturproteine der Kardiomyozyten sind beim Nachweis erhöhter Werte (verbunden mit einer passenden klinischen Präsentation) hochsensitiv für einen ischämisch bedingten Herzmuskelschaden.

Das erweiterte Verständnis der Pathomechanismen der Freisetzung der Troponine in das Blut und überzeugende klinische Untersuchungen über die hohe Qualität ihrer Vorhersagekraft für schwerwiegende kardiale Ereignisse insbesondere bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne ST-Streckenhebungen führten zu der heute gültigen Einteilung des Akuten Koronarsyndroms in Verläufe ohne Myokardnekrose (instabile Angina), mit Myokardnekrose, aber ohne ST-Elevation im EKG (NSTEMI) und Myokardnekrose mit ST-Elevation (STEMI) [5].

## 1.2 Das kardiale Troponin T

Troponin T ist eines von drei Proteinen des dünnen Filamentes des kontraktiven Apparates des Herzmuskels sowie der quergestreiften Skelettmuskulatur, welches neben Troponin I und Troponin C den regulativen Troponin-Komplex bildet. Es existieren drei durch verschiedene Gene kodierte Isoformen mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz in schneller und langsamer Skelettmuskulatur sowie im Herzmuskel. Die kardiale Isoform des Troponin T (cTnT) ist in Myozyten in hoher Konzentration vorhanden, wobei zwischen einem strukturell an die kontraktiven Elemente gebundenen (94 %) und einem ungebundenen, zytosolischen (6 %) Teil unterschieden wird. Durch Störungen der Zellpermeabilität kommt es zunächst zu einem Austritt des zytosolisch gelösten cTnT, die Freisetzung von Troponin T aus dem strukturell gebundenen Pool setzt eine schwere, irreversible Schädigung mit proteolytischer Desintegration des kontraktiven Apparates

voraus [6, 7]. Das freigesetzte cTnT lässt sich mit Hilfe verschiedener Enzymimmunoassays sowie eines qualitativen Troponin T-Schnelltests messen und weist aufgrund des Nichtvorkommens von Troponin T im Blut Gesunder eine außerordentlich hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität für eine myokardiale Ischämie auf [8-10]. Der Nachweis des cTnT gelingt im akuten Myokardinfarkt deutlich früher, verglichen mit den bekannten Kinetiken der bewährten Ischämie marker Creatinkinase (CK) mit Isoform CK-MB und der Lactatdehydrogenase (LDH), und ist darüber hinaus bis mindestens 140 Stunden nach Symptombeginn erhöht [7].

### 1.3 Kardiales Troponin T als prognostischer Marker

Neben ihrer Bedeutung für die Diagnose eines Akuten Koronarsyndroms haben die kardialen Troponine T (cTnT) und I (cTnI) eine prognostische Relevanz. Diese Strukturproteine des kontraktiven Apparats des Herzmuskels sind sowohl sensitive als auch spezifische Marker für Nekrosen des Kardiomyozyten und weisen damit auch geringste Zellschäden gezielt nach.

Die kardialen Troponine sind nicht nur bedeutsam für die Diagnostik des Akuten Koronarsyndroms, sondern besitzen prognostische Relevanz und sind dadurch auch im Rahmen der Risikostratifizierung der betroffenen Patienten etablierte Parameter.

Die ersten großen wegweisenden Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung des cTnT erfolgten im Jahre 1996 durch die TIMI-Studiengruppe, die FRISC-Studiengruppe und die GUSTO-Studiengruppe bei Patienten mit Instabiler Angina und Akutem Myokardinfarkt [11-13]. Nachfolgende schwerwiegende kardiale Ereignisse, wie z.B. ein erneuter Myokardinfarkt oder kardialer Tod, war in der Gruppe der „Troponin-positiven“ Patienten signifikant häufiger als bei den Patienten, die keinen Troponin-Anstieg aufwiesen. Beispielhaft zeigten Ohman et al. bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und positivem Troponin T-Test bei Aufnahme eine 30-Tages-Mortalität von 11,8 %, wohingegen im gleichen Zeitraum nur 3,9 % der Patienten mit negativem Troponin T-Test verstarben [13]. Die Vorhersagekraft des Troponin-T-Wertes bei Aufnahme scheint auch für Patienten mit ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt zuzutreffen [14, 15]. Diese

ersten Ergebnisse waren insofern bemerkenswert, als dass diese Patienten (dem gängigen pathophysiologischen Verständnis nach) alle einen Myokardzellschaden mit im Verlauf nachweisbarem Troponin T entwickeln.

Nicht sicher ist bisher die pathophysiologische Erklärung, die hinter der prognostischen Relevanz der kardialen Troponine für Patienten im Akuten Koronarsyndrom steht. Diskutiert wird als Ursache der erhöhten Mortalität der bei Aufnahme Troponin-positiven Patienten das Vorliegen größerer Infarktareale oder der spätere Kontakt mit Ärzten und der daraus resultierenden spät einsetzenden gezielten Therapie. Eine weitere Annahme besteht darin, dass in der Gruppe der Troponin-positiven Patienten die Wiedereröffnungsrate des Infarktgefäßes geringer als bei den zunächst Troponin-negativen Patienten sein könnte.

#### 1.4 Wiedereröffnungsraten und Risikoprädiktion

In der Thrombolyse-Ära konnte erstmals eine gezielte Wiedereröffnung von Infarktgefäßen durch die pharmakologische Auflösung des flusslimitierenden Thrombus auf den rupturierten Plaques des infarktassoziierten Koronargefäßes erreicht werden.

Mit dem Ziel einer verbindlichen Beschreibung des Offenheitsgrades eines Infarktgefäßes etablierte die „Thrombolysis In Myocardial Infarction“ (TIMI)-Studien-Gruppe eine Einteilung des angiographisch sichtbar gemachten Koronarflusses in 4 Qualitäten: TIMI Grad 0, 1, 2 und 3. Dabei definiert der TIMI Grad 0-Fluss einen vollständigen Verschluss des Infarktgefäßes, während der TIMI Grad 3-Fluss ein offenes Gefäß mit ungehindertem Abfluss des Kontrastmittels in die Peripherie beschreibt [16].

Bei einer nach Thrombolysetherapie im akuten Myokardinfarkt durchgeführten Koronarangiographie zeigt sich bei 16–46 % der Patienten das Infarktgefäß verschlossen [17, 18]. Erst mit der Entwicklung der mechanischen Rekanalisation durch die perkutane transluminale Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), unterstützt durch die Implantation koronarer Stents, konnte eine sehr hohe Offenheitsrate von etwa 93–96 % erreicht werden [19, 20].

Welche Rolle das Vorliegen eines erfolgreich eröffneten Infarktgefäßes für die Prognose besitzt, wurde durch die Ergebnisse der PAMI-Studien belegt, in denen Stone et al. nachweisen konnten, dass die 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit postprozedural offenem Infarktgefäß 2,6 % beträgt, während 22,2 % der Patienten starben, bei denen das Infarktgefäß verschlossen blieb [21]. Diese Ergebnisse unterstreichen die Tatsache, dass es das Ziel der Therapie des Akuten Myokardinfarktes sein muss, eine vollständige Rekanalisation des Infarktgefäßes zu erreichen.

Der Zusammenhang zwischen dem Troponin T-Status bei Aufnahme und dem Erfolg einer Streptokinase-Lyse bei Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt wurde von Stubbs et al. beschrieben: bei Troponin-positiven Patienten gelang die Reperfusion nur in 50 % der Fälle, während die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes bei 72 % der bei Aufnahme Troponin-negativen Patienten möglich war [22]. Auch eine der vorliegenden Dissertation vorangehende Untersuchung aus der eigenen Klinik zeigte einen vergleichbaren Zusammenhang bei Patienten, die im Akuten Hinterwandinfarkt eine perkutane Koronarintervention erhielten: die Erfolgsrate bei Troponin-positive Patienten lag bei 77,9 % (vs 96,9 % bei den Patienten, die bei Aufnahme Troponin-negativ waren [15]).

## 1.5 Hypothese der vorliegenden Arbeit

Wie bisher dargestellt, besitzen die kardialen Troponine – und hier speziell das cTnT – eine bedeutsame Rolle für die Diagnose und Risikoprädiktion für kardiale Ereignisse bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom. Die genaue pathophysiologische Erklärung, die hinter dieser prognostischen Relevanz des cTnT steht, ist unklar. Ob die Latenz bis zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes die entscheidende Rolle spielt, ist ebenso wenig geklärt, wie der vermutete Zusammenhang zwischen initialem Troponin-Status und prozeduralen Erfolg der Reperfusionstherapie.

Die vorliegende Arbeit wurde konzipiert, um den Zusammenhang zwischen dem Troponin-T-Status bei Aufnahme und der Prognose speziell bei Patienten im ST-

Elevations-Myokardinfarkt, die der sofortigen Katheterintervention als der erfolgreichsten Therapieform der Reperfusion zugeführt wurden, weiter zu untersuchen.

Die Hypothese, die durch die vorliegende Arbeit geklärt werden sollte, lautete: Der Aufnahmezustand des kardialen Troponin T besitzt bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt mit konsekutiver Koronarintervention und nachgewiesener erfolgreicher Rekanalisation des Infarktgefäßes prognostische Relevanz für nachfolgende schwerwiegende kardiale Ereignisse, insbesondere der kardialen Mortalität.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Gruppeneinteilung

Bei der vorliegenden Promotionsarbeit handelt es sich um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie über einen Zweijahreszeitraum vom November 1997 bis zum November 1999 in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Das zu untersuchende Studienkollektiv besteht aus konsekutiv aufgenommenen Patienten mit der gesicherten Diagnose eines akuten ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarktes, die der Behandlung mittels direkter perkutaner Koronarintervention (katheterinterventionelle Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, percutaneous coronary intervention, PCI) zugeführt wurden. Zur Sicherstellung der Akutizität des Infarktes sollten nur Patienten innerhalb eines definierten Zeitfensters zwischen Symptombeginn und Therapie berücksichtigt werden. In der baldmöglichst nach Aufnahme durchgeführten Koronarangiographie sollte ein funktionell verschlossenes und sinnvoll interventionell behandelbares Infarktgefäß identifizierbar sein. Da die Untersuchung des potentiellen prognostischen Wertes des Troponin T bei Aufnahme nicht durch die bekanntermaßen schlechtere Prognose bei nicht erfolgter oder nicht erfolgreicher Rekanalisation gestört werden sollte, wurden in die Studie nur diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen der katheterinterventionelle Eingriff erfolgreich war.

Alle Patienten wurden für mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Als primärer Studienendpunkt wurde der Tod aus kardialer Ursache definiert. Sekundärer Endpunkt war die Kombination aus kardial bedingtem Tod, erneutem Myokardinfarkt und Revaskularisation des Infarktgefäßes (entweder erneute PCI des Infarktgefäßes oder chirurgische Revaskularisation mittels aortokoronarer Bypässe unter Einbeziehung des Infarktgefäßes).

Zur Untersuchung der Hypothese, dass auch bei Patienten im akuten Myokardinfarkt mit erfolgreicher Rekanalisation des Infarktgefäßes der Aufnahme-Troponin T-Status einen prädiktiven Wert für die Mortalität besitzt, sollten die Patienten gemäß dem Status

des Troponin T-Wertes bei Aufnahme in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit einem qualitativ nachweisbaren Troponin T werden der Gruppe »TropT positiv« zugeteilt, Patienten mit einem Troponin T-Wert unterhalb eines definierten Cut-off-Wertes der Gruppe »TropT negativ«.

## 2.2 Patienten

### 2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit Akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, die über die Interdisziplinäre Notaufnahme oder die kardiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Lübeck zur Aufnahme kamen. Dem üblichen Vorgehen bei Patienten mit Thoraxschmerz entsprechend wird innerhalb von 10 Minuten nach Aufnahme ein 12-Kanal-EKG angefertigt. Die Diagnose eines akuten ST-Elevations-Myokardinfarktes erfolgte anhand der klinischen Präsentation und mittels des Aufnahme-EKG in Übereinstimmung mit den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation WHO [23] und gemäß den Einschlusskriterien der GUSTO III-Studie [24].

Im Einzelnen wurden die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie wie folgt festgelegt (alle Punkte mussten erfüllt sein):

- Brustschmerz mit anhaltendem Charakter (für mindestens 20 Minuten) und nicht nitrosensibel,
- ST-Streckenhebungen von mehr als 0,1 Millivolt in zwei oder mehr benachbarten Ableitungen des Elektrokardiogramms,
- Symptombeginn weniger als 12 Stunden vor Aufnahme in die Klinik,
- typischer Verlauf der Creatinkinase über den Normwert mit signifikanter Erhöhung des CK-MB-Anteils auf über 6 Prozent,
- Umgehende Koronarangiographie mit Identifizierung eines Infarktgefäßes mit einem Durchmesser von  $\geq 2,5$  mm,

- Flussminderung im Infarktgefäß mit einem TIMI-Fluss  $\leq$  Grad 2,
- erfolgreiche Rekanalisation des Infarktgefäßes mittels perkutaner Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) mit einer Residualstenose von unter 25 % und eine Wiederherstellung normaler Flussverhältnisse (antegrader TIMI Grad 3-Fluss).

Als generelle Grundlage für den Einschluss der Patienten in die Studie gilt die schriftlich fixierte Zustimmung nach erfolgter Aufklärung in die durchzuführende Koronarangiographie, die konsekutive Koronarintervention mittels Angioplastie und gegebenenfalls Stentinsertion und der folgenden Nachbeobachtung im Rahmen des Studienprotokolls.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Gemäß den vorangestellten Einschlusskriterien wurden von der Studie Patienten bereits prospektiv ausgeschlossen, deren Schmerzereignis oder –beginn länger als 12 Stunden vor Aufnahme in die Klinik zurücklag, die elektrokardiographisch keine ST-Strecken-Elevation aufwiesen und bei denen keine Koronarangiographie und –intervention durchgeführt wurde. Des weiteren wurden keine Patienten berücksichtigt, die generell nicht für den Einschluss in eine klinische Studie geeignet sind, so etwa bei vorliegender Ablehnung der Untersuchung, Nichteinwilligungsfähigkeit oder bei fortgeschrittener, die Prognose limitierender Erkrankung.

Retrospektiv wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die keinen charakteristischen Enzymverlauf im Sinne eines akuten Myokardinfarktes (Anstieg und Abfall der Creatinkinase mit signifikantem CK-MB-Anteil) aufwiesen, die kein eindeutiges zu identifizierendes Infarktgefäß oder ein Infarktgefäß mit einem geringeren Durchmesser als 2,5 mm besaßen oder deren Infarktgefäß bereits spontan rekanalisiert war (TIMI Grad 3-Fluss in der diagnostischen Koronarangiographie vor Intervention).

## 2.3 Laborchemische Analysen

Das kardiale Strukturprotein Troponin T wurde mittels eines bettseitigen („point of care“) Testes direkt nach Aufnahme des Patienten durch Entnahme aus den routinemäßig

abgenommenen Blutproben bestimmt. Dazu wurde entweder ein qualitativer Test mittels Immunoassay-Schnellteststreifen verwendet (TropT sensitive™, Roche-Diagnostics, Mannheim, Deutschland, 150 µl heparinisiertes Vollblut) oder ein quantitativer Test mit dem Schnelltest-Assay der „zweiten Generation“ durchgeführt (Cardiac reader™, Roche-Diagnostics, Mannheim, Deutschland, 150 µl EDTA-Blut). Bei beiden Messverfahren wird laut Hersteller ein vordefinierter Cut-off-Wert von 0,1 µg/l zur Definition eines positiven Ergebnisses angegeben. Die Nachweisgrenze für kardiales Troponin T bei Verwendung des quantitativen Schnelltestes (Cardiac reader™) liegt bei 0,01 µg/l.

Neben der Bestimmung des Aufnahme-Troponin T-Wertes wurden bei allen Patienten serielle Messungen der Aktivität des Enzyms Creatinkinase (oberer Normbereich 80 IE/l für Männer und 70 IE/l für Frauen) und ihrer Isoform CK-MB (oberer Normbereich 9 IE/l) und des Enzyms Lactatdehydrogenase (oberer Normbereich 240 IE/l) auf kommerziellen Kits durchgeführt (Hitachi 717™, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Sowohl die Aufnahmewerte, als auch die im Verlauf erhobenen Maximalwerte wurden dokumentiert. Als zusätzlicher Laborparameter wurden die Aufnahme- und Maximalwerte des C-reaktiven Proteins (CRP, oberer Normbereich 5 mg/l, ebenfalls quantifiziert mittels Hitachi 717™, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) in die Untersuchung einbezogen. Die Bestimmungen für CK, CK-MB, LDH und CRP erfolgten aus den routinemäßig während des Klinikaufenthaltes entnommenen Blutproben. Die Messungen wurden im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie durchgeführt.

## 2.4 Koronarangiographie und Koronarintervention

Mit der auf der klinischen Symptomatik und den typischen EKG-Veränderungen basierenden Verdachtsdiagnose eines akuten Myokardinfarktes und nach Aufklärung der Patienten wurde innerhalb von 90 Minuten nach Aufnahme eine diagnostische Koronarangiographie in Judkins-Technik [25] mit dem Ziel einer nachfolgenden erfolgreichen Rekanalisation des Infarktgefäßes durchgeführt. Diese erfolgte mittels Ballonangioplastie mit oder ohne begleitende Insertion eines Koronarstents. Dabei lag die Entscheidung zur Stentinsertion ebenso wie die supportive Gabe von Glycoprotein-

Iib/IIIa-Antagonisten im Ermessen der behandelnden interventionell tätigen Ärzte im Herzkatheterlabor. Durch Auswertung der Angiogramme wurden Daten über das betroffene Infarktgefäß, Lokalisation und Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, die systolische linksventrikuläre Funktion sowie den Koronarfluss vor und nach Koronarintervention im Infarktgefäß erhoben. Zur Erhebung der linksventrikulären Funktion wurde ein computergestütztes Quantifizierungsverfahren (QCA™, Medis Medical, Leiden, Niederlande) verwendet. Der prä- und postinterventionelle Koronarfluss wurde anhand des TIMI-Graduierungssystems [16] abgeschätzt. Die erfolgreiche Koronarintervention wurde definiert durch das Vorliegen eines postinterventionellen Stenosegrades von  $\leq 25\%$  bei gleichzeitiger Präsenz eines wiederhergestellten normalen antegraden Koronarflusses (TIMI Grad 3-Fluss).

## 2.5 Medikamentöse Begleittherapie

Gemäß den definierten Standards in der Behandlung der akuten Koronarsyndrome und des akuten Myokardinfarktes durch die nationalen und internationalen Fachgesellschaften [26-28] erhielten alle Patienten unmittelbar nach Aufnahme und Diagnosestellung eine parenterale Initialdosis von 500 mg Acetylsalizylsäure (Aspisol®; Bayer Vital AG, Leverkusen, Deutschland) und von 70 IE/kg Körpergewicht eines unfraktionierten Heparins (Liquemin®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) mit anschließender Dauerinfusion von ca. 10–12 IE/kg Körpergewicht/h, gesteuert nach der partiellen Thromboplastinzeit (pTT) mit einer Ziel-pTT vom 1,5- bis 2-fachen der Norm. Die weitere Applikation im akuten Koronarsyndrom üblicher Medikamente, z.B. die Gabe von Nitraten,  $\beta$ -Adrenorezeptoren-Antagonisten und Analgetika, oblag dem initial behandelnden Arzt, in Abhängigkeit der klinischen Präsentation des Patienten.

Die supportive Gabe des Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban (Aggrastat®, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland) während der Koronarangiographie und –intervention lag in der Entscheidung des Untersuchers und basierte auf der Anwesenheit großer sichtbarer intraluminaler Füllungsdefekte im Zielgefäß im Sinne einer hohen Thrombuslast. Dabei orientiert sich die Dosis am Schema der RESTORE-Studie mit einer intravenösen Bolusgabe von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht Tirofiban und einer anschließenden

Dauerinfusion über 36 Stunden von insgesamt weiteren 0,15 µg/kg Körpergewicht/Minute [29].

Kam es zur Insertion eines Koronarstents, so wurde eine orale Startdosis von 500 mg Ticlopidin (Tiklyd<sup>®</sup>, Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin, Deutschland) oder 300 mg Clopidogrel (Iscover<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb AG, München, Deutschland) gegeben, die anschließende mindestens 4-wöchige Therapie erfolgte mit 500 mg Ticlopidin bzw. 75 mg Clopidogrel pro Tag. Die Gabe von Acetylsalizylsäure wurde in einer Dosis von 100 mg täglich dauerhaft fortgesetzt.

Nach Entfernen der arteriellen Schleuse wurde zur weiteren antithrombotischen Therapie entweder unfraktioniertes Heparin in einer pTT-adjustierten Dosis von ca. 10–12 IE/kg Körpergewicht/h oder niedermolekulares Heparin in einer Dosis von 7.500 IE Dalteparin (Fragmin P forte<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH, Karlsruhe, Deutschland) für mindestens 2 Tage und höchstens 5 Tage appliziert.

Die im Anschluss an die akute Infarktphase etablierte dauerhafte Therapie wurde durch die weiterbehandelnden Ärzte verordnet und orientierte sich an den Empfehlungen der Fachgesellschaften [26-28]. In der Hospitalphase umfasste dies neben der oben erwähnten antithrombotischen Therapie mindestens die Gabe eines β-Adrenorezeptor-Antagonisten (z.B. Metoprolol oder Carvedilol), eines Angiotensin-Konversionsenzym-Antagonisten (z.B. Ramipril) oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Candesartan) und eines 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin).

## 2.6 Klinische Daten und Nachbeobachtungskriterien

Für alle eingeschlossenen Patienten wurden klinische Basisdaten erfasst und für die statistische Weiterverarbeitung in geeigneter Form codiert. Die erfassten Daten beinhalteten Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, bereits stattgehabte Myokardinfarkte in der Vorgeschichte und etablierte kardiale Risikofaktoren, namentlich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Übergewicht mit einem Body-Mass-Index von >25 kg/m<sup>2</sup>, Nikotinabusus und die positive Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung.

An infarktassoziierten Daten wurde die elektrokardiographische Lokalisation dokumentiert, wobei hier nur nach anteriorer und nicht-anteriorer Lokalisation dichotomisiert wurde. Nicht-anteriore Infarkte beinhalteten demnach inferiore, inferolaterale und posterolaterale Infarktlokalisationen. Zusätzlich wurde die Zeit von Beginn der Schmerzsymptomatik bis zum Eintreffen in die Klinik erfasst.

Aus diesen Daten wurde unter Hinzunahme der kardialen Marker und der aktuellen klinischen Beschwerden der TIMI-Risk-Score ermittelt [30].

In der Nachbeobachtungsphase wurden mittels klinischer Visiten in der Hospitalphase und mittels telefonischer Kontakte zu den Zeitpunkten Tag 30, Tag 180 und Tag 365 nach Studieneinschluss in der Langzeitbeobachtung bedeutsame kardiale Ereignisse im Sinne der Definitionen der Endpunkte erfasst. Dazu gehörte der Tod des Studienpatienten, differenziert nach kardialer oder nicht-kardialer Genese, der nicht letal verlaufende Reinfarkt und die Revaskularisation des betroffenen Infarktgefäßes entweder durch eine erneute katheterinterventionelle Therapie oder mittels operativer Revaskularisation (aortokoronare Bypassanlage).

## 2.7 Statistische Methoden

Die vorliegenden Daten wurden in einer Datensammlung – generiert mit einer handelsüblichen Datenerfassungssoftware – vorbereitet (Microsoft Excel™, Version 8.0, Microsoft Corp., Redmond, Washington U.S.). Die statistischen Analysen wurden mit einem kommerziellen Statistik-Paket durchgeführt (SPSS für Windows™, Version 8.0, SPSS Corp., Chicago, Illinois U.S.).

Quantitativ stetige Parameter wurden als reelle Zahlen mit den für die gegebene Genauigkeit entsprechenden Dezimalstellen, quantitativ diskrete Merkmale als ganzzahlige Parameter verarbeitet. Für kontinuierliche Daten wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung kalkuliert, absolute und relative Häufigkeiten wurden für diskrete Variablen bestimmt. Differenzen zwischen Gruppen bezüglich dichotomer Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder bei Vorliegen kleiner Stichproben mittels Fisher's-Exact-Test untersucht. Unterschiede hinsichtlich kontinuierlicher Variablen wurden im Falle normalverteilter Daten unter Verwendung des Wilcoxon- oder des

Student's-T-Tests analysiert. Lagen nicht-normalverteilte Daten vor, wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt. Um den unabhängigen Einfluss eines Risikofaktors zu evaluieren, wurden in schrittweisen logistischen Regressionsanalysen univariat signifikant assoziierte Parameter eingeschlossen und gegeneinander getestet. Zur Generierung kumulativer Überlebenskurven bzw. kumulativer Ereigniskurven einzelner Gruppen wurde die Kaplan-Meier-Methode genutzt. Zur Untersuchung auf statistische Unterschiede zwischen verschiedenen mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellten Gruppen wurde der log-rank-Test herangezogen.

Alle statistischen Verfahren wurden auf das Gesamtkollektiv und als Subgruppenanalyse auf die Gruppen »TropT positiv« und »TropT negativ« angewandt.

Ein zweiseitiger p-Wert  $<0,05$  wurde bei allen statistischen Untersuchungen als statistisch signifikant angesehen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkollektiv

Im Zeitraum von November 1997 bis November 1999 wurden an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Lübeck konsekutiv 243 Patienten mit den klinischen und elektrokardiographischen Zeichen eines akuten ST-Strecken-Elevationsinfarktes aufgenommen, deren Symptombeginn innerhalb der vorangegangenen 12 Stunden lag und die einer sofortigen Koronarangiographie zugeführt werden konnten (siehe Einschlusskriterien Kapitel 2.2.1). In diesem Primärkollektiv war bei 17 Patienten (7,0 %) keine erfolgreiche direkte Koronarintervention nach den zuvor beschriebenen Kriterien möglich.

Von den verbleibenden 226 Patienten fielen bis Studienende noch weitere 8 Patienten (3,5 %) wegen fehlender Nachbeobachtung heraus. Somit bildeten 218 Patienten das Kollektiv der vorliegenden Dissertation.

### 3.2 Basisdaten

Die Basisdaten dieses Studienkollektivs von 218 Patienten sowie der Subgruppen der bei Aufnahme Troponin-positiven (»TropT positiv«) und Troponin-negativen (»TropT negativ«) Patienten werden zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Das Gesamtkollektiv hatte einen Anteil männlicher Patienten von 72 % (157 von 218) und ein durchschnittliches Alter von  $62,8 \pm 11,7$  Jahren bei einem Anteil von 26,6 % von Patienten über 70 Jahren (58 von 218).

Unter den Studienpatienten waren 104 Patienten bei Aufnahme in die Klinik Troponin-positiv ( $TnT \geq 0,1 \mu\text{g/l}$ ), und 114 Patienten, die Troponin-negativ waren.

Die Patienten der Gruppe »TropT positiv« waren mit einem mittleren Alter von  $64,5 \pm 12,2$  Jahre signifikant älter als die Patienten der Gruppe »TropT negativ« ( $61,3 \pm 11,0$  Jahre, p-Wert 0,03), ebenso waren signifikant weniger Männer in der Gruppe »TropT positiv« vertreten (64,4 % vs. 78,9 %, p-Wert 0,02). Bezüglich der Körpergröße und des Körpergewichtes bestand in beiden Gruppen kein Unterschied.

In den Gruppen der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten waren die koronaren Risikofaktoren „Arterielle Hypertonie“, „Adipositas“, „Diabetes mellitus“ und „positive Familienanamnese für eine KHK“ gleich häufig. Hingegen waren die Risikofaktoren „Hyperlipidämie“ und „Nikotinabusus“ in der Gruppe der Patienten mit negativem Troponin T-Test häufiger vertreten (Hyperlipidämie 57,9 % vs. 30,8 %,  $p < 0,01$  bzw. Nikotinabusus 70,2 % vs. 51,0 %,  $p = 0,03$ ). Die Anamnese eines vorangegangenen Myokardinfarktes war in beiden Gruppen gleich häufig. Signifikant unterschiedlich wurde das kardiale Risiko anhand des TIMI-Risk-Scores bewertet: Während der mittlere Score in der Gruppe »TropT positiv«  $4,1 \pm 1,1$  betrug, lag dieser in der Gruppe »TropT negativ« bei  $3,5 \pm 1,2$  Punkten ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 1 Basisdaten des Studienkollektivs

	<b>alle Patienten [n=218]</b>	<b>»TropT positiv« [n=104]</b>	<b>»TropT negativ« [n=114]</b>	<b>p-Wert*</b>
Alter (Jahre)	62,8 ± 11,7	64,5 ± 12,2	61,3 ± 11,0	0,03
Alter ≥ 70 Jahre (n)	58 (26,6)	34 (32,7)	24 (21,0)	0,07
Männliches Geschlecht (n)	157 (72,0)	67 (64,4)	90 (78,9)	0,02
Körpergröße (cm)	171,3 ± 8,3	170,6 ± 8,6	171,9 ± 7,9	0,24
Körpergewicht (kg)	79,4 ± 12,5	78,8 ± 12,4	79,9 ± 12,6	0,49
Arterielle Hypertension (n)	117 (53,7)	61 (58,7)	56 (49,1)	0,26
Hyperlipidämie (n)	98 (45,0)	32 (30,8)	66 (57,9)	<0,01
Adipositas (n)	55 (25,2)	26 (25,0)	29 (25,4)	0,92
Diabetes mellitus (n)	39 (17,9)	24 (23,1)	15 (13,2)	0,19
Nikotinabusus (n)	133 (61,0)	53 (51,0)	80 (70,2)	0,03
Positive Familienanamnese für KHK (n) <sup>§</sup>	41 (18,8)	19 (18,3)	22 (19,3)	0,83
Zustand nach Myokardinfarkt (n)	19 (8,7)	8 (7,7)	11 (9,6)	0,61
TIMI-Risk-Score (Punkte)	3,8 ± 1,2	4,1 ± 1,1	3,5 ± 1,2	<0,001

\* p-Wert zwischen Gruppe »TropT positiv« und Gruppe »TropT negativ«

<sup>§</sup> KHK steht für Koronare Herzkrankheit

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

### 3.3 Charakterisierung der Myokardinfarkte

Die Charakterisierung der Myokardinfarkte anhand des EKG bei Aufnahme ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Im Gesamtkollektiv litten nach Lokalisation der ST-Hebungen im EKG 58,7 % der Patienten (128 von 218) an einem nicht-anterioren (inferioren, inferolateralen oder posterolateralen) Infarkt und 41,3 % der Patienten (90 von 218) an einem anterioren (anterioren, anteroseptalen, anterolateralen, lateralen) Myokardinfarkt. Dabei waren in der Gruppe »TropT positiv« im Vergleich zur Gruppe »TropT negativ« überdurchschnittlich häufiger anteriore Infarkte vertreten (50,0 % vs. 33,3 %,  $p=0,01$ ).

Die Patienten, die einen positiven Troponin T-Wert bei Aufnahme hatten, waren deutlich später in die Klinik gekommen, als die bei Aufnahme noch Troponin-negativen Patienten (3,85 Stunden vs. 2,35 Stunden,  $p<0,001$ ). Die durchschnittliche Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in unsere Klinik betrug in der Gesamtpopulation  $3,07 \pm 2,32$  Stunden.

**Tabelle 2** Charakterisierung der Myokardinfarkte bei Aufnahme

	<b>alle Patienten</b> [n=218]	<b>»TropT positiv«</b> [n=104]	<b>»TropT negativ«</b> [n=114]	<b>OR</b> (95 % CI)*	<b>p-Wert*</b>
Anteriore Infarkt (n)	90 (41,3)	52 (50,0)	38 (33,3)	2,0 (1,2–3,5)	0,01
Nicht-anteriore Infarkt (n)	128 (58,7)	52 (50,0)	76 (66,7)	0,5 (0,3–0,9)	0,01
Zeit von Schmerzbeginn bis Aufnahme (Std.)	$3,07 \pm 2,32$	$3,85 \pm 2,81$	$2,35 \pm 1,53$	—	<0,001

\* Odds Ratio (OR) und p-Wert zwischen Gruppe »TropT positiv« und Gruppe »TropT negativ«  
Angabe der Daten in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

### 3.4 Laborchemische Ergebnisse

Die Ergebnisse der klinisch chemischen Untersuchungen bei Aufnahme und deren korrespondierende Maximalwerte für das gesamte Studienkollektiv sowie die Untergruppen der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten werden in der Tabelle 3 dargestellt.

In den Subgruppen gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Aufnahmewerte für Creatinkinase (CK), Creatinkinase-Isoform MB (CK-MB) und Lactatdehydrogenase (LDH). Bei diesen Laborwerten zeigten Patienten mit einem positiven Aufnahme-Troponin T-Test deutlich höhere Aktivitäten (CK  $210,6 \pm 371,1$  IE/l vs.  $75,3 \pm 120,0$  IE/l, CK-MB  $29,7 \pm 41,1$  IE/l vs.  $11,5 \pm 15,3$  IE/l und LDH  $267,4 \pm 179,4$  IE/l vs.  $190,8 \pm 75,4$  IE/l, jeweils  $p < 0,001$ ). Für die Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Aufnahme war kein solcher Effekt nachweisbar ( $12,1 \pm 18,2$  mg/l vs.  $10,5 \pm 19,3$  mg/l), ebenso wenig für die maximal gemessenen Werte des CRP ( $71,6 \pm 80,6$  mg/l vs.  $69,2 \pm 67,4$  mg/l).

Für die Maximalwerte blieb der signifikante Unterschied mit höheren Werten für die Gruppe »TropT positiv« bezüglich der LDH bestehen (LDH  $917,1 \pm 857,9$  IE/l vs.  $630,0 \pm 380,9$  IE/l,  $p = 0,01$ ), für die Maximalwerte der CK und CK-MB bestand ein Trend ohne Signifikanz für höhere Werte in der Gruppe »TropT positiv« (CK  $1215,0 \pm 1275,9$  IE/l vs.  $858,5 \pm 601,3$  IE/l,  $p = 0,16$  und CK-MB  $151,2 \pm 144,1$  IE/l vs.  $106,4 \pm 82,2$  IE/l,  $p = 0,07$ ).

Tabelle 3 Laborchemische Ergebnisse

	alle Patienten [n=218]	»TropT positiv« [n=104]	»TropT negativ« [n=114]	p-Wert*
<b>Aufnahmewerte</b>				
CK (IE/l)	139,9 ± 278,3	210,6 ± 371,1	75,3 ± 120,0	<0,001
CK-MB (IE/l)	20,2 ± 31,7	29,7 ± 41,1	11,5 ± 15,3	<0,001
LDH (IE/l)	227,3 ± 140,4	267,4 ± 179,4	190,8 ± 75,4	<0,001
CRP (mg/l)	11,3 ± 18,7	12,1 ± 18,2	10,5 ± 19,3	0,51
<b>Maximalwerte</b>				
CK (IE/l)	1029,6 ± 996,4	1215,0 ± 1275,9	858,5 ± 601,3	0,16
CK-MB (IE/l)	127,8 ± 117,8	151,2 ± 144,1	106,4 ± 82,2	0,07
LDH (IE/l)	767,0 ± 667,5	917,1 ± 857,9	630,0 ± 380,9	0,01
CRP (mg/l)	70,3 ± 73,8	71,6 ± 80,6	69,2 ± 67,4	0,81

\*p-Wert zwischen Gruppe »TropT positiv« und Gruppe »TropT negativ«  
Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung

### 3.5 Angiographische und prozedurale Charakteristika

Alle wesentlichen angiographischen und prozeduralen Charakteristika aus der Analyse der Studiengruppen sind in Tabelle 4 festgehalten.

In Analogie zu den Ergebnissen der elektrokardiographischen Infarktlokalisationen zwischen den Gruppen »TropT positiv« und »TropT negativ« (Tabelle 2) mit einer signifikanten Häufung der anterioren Infarkte in der Gruppe »TropT positiv« zeigte sich bei angiographischer Kontrolle signifikant häufiger der Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery, LAD) als Infarktgefäß (50,0 % vs. 33,3 %, p-Wert 0,02).

Bei gleich häufigem Verschluss des Ramus circumflexus (left circumflex artery, LCX) in beiden Gruppen war entsprechend die Arteria coronaria dextra (right coronary artery, RCA) häufiger in der Gruppe der Troponin-negativen Patienten betroffen (49,1 % vs. 34,6 %,  $p=0,04$ ).

Die Ausprägung der koronaren Herzkrankheit (KHK) war in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt, das Auftreten einer koronaren 3-Gefäßerkrankung (3-GE) war bei 42,3 % der Troponin-positiven (44 von 104) bzw. bei 38,6 % der Troponin-negativen Patienten (44 von 114) zu beobachten.

Bezüglich einer ausgeprägten Beeinträchtigung der systolischen Funktion, definiert durch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 35$  %, zeigte sich eine signifikante Häufung in der Gruppe »TropT positiv« mit 25,0 % (26 von 104) versus 8,8 % (10 von 114) in der Gruppe »TropT negativ«.

Keine Differenzen zwischen den Gruppen ergaben sich bezüglich der prozeduralen Vorgehensweisen „koronares Stenting“ und „Anwendung von Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten“.

**Tabelle 4** Angiographische und prozedurale Charakteristika

	<b>alle Patienten</b> [n=218]	<b>»TropT positiv«</b> [n=104]	<b>»TropT negativ«</b> [n=114]	<b>OR</b> <b>(95 % CI)*</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Schwere der KHK</b>					
1-GE (n)	74 (33,9)	36 (34,6)	38 (33,3)	1,1 (0,6–1,9)	0,96
2-GE (n)	54 (24,8)	22 (21,2)	32 (28,1)	0,7 (0,4–1,4)	0,39
3-GE (n)	88 (40,4)	44 (42,3)	44 (38,6)	1,2 (0,7–2,1)	0,58

	<b>alle Patienten [n=218]</b>	<b>»TropT positiv« [n=104]</b>	<b>»TropT negativ« [n=114]</b>	<b>OR (95 % CI)*</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Infarktgefäß</b>					
LAD (n)	90 (41,3)	52 (50,0)	38 (33,3)	2,0 (1,2–3,5)	0,02
LCX (n)	36 (16,5)	16 (15,4)	20 (17,5)	0,9 (0,4–1,8)	0,80
RCA (n)	92 (42,2)	36 (34,6)	56 (49,1)	0,6 (0,3–0,9)	0,04
LVEF ≤35 % (n)	36 (16,5)	26 (25,0)	10 (8,8)	3,5 (1,6–7,6)	0,02
Koronares Stenting (n)	133 (61,0)	62 (59,6)	71 (62,3)	0,9 (0,5–1,6)	0,69
Applikation von GP- IIb/IIIa-Ant. <sup>†</sup>	15 (6,9)	8 (7,7)	7 (6,1)	1,3 (0,4–3,6)	0,65

\* Odds Ratio (OR) und p-Wert zwischen Gruppe »TropT positiv« und Gruppe »TropT negativ«

† GP-IIb/IIIa-Ant. steht für Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, sonstige Abk. siehe Text.

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

### 3.6 Studienendpunkte in Abhängigkeit vom Troponin T-Status bei Aufnahme

In der Nachbeobachtung des Studienkollektivs und der Erhebung klinischer Ereignisse (nicht-fataler Myokardinfarkte, interventionelle oder operative Revaskularisation und Tod), wie sie als primärer und sekundärer Endpunkt definiert wurden (siehe Studienendpunkte, Kapitel 2.1), wurde zwischen deren Auftreten im Zeitraum bis zu 30 Tagen und im Zeitraum bis zu 12 Monaten nach Studieneinschluss unterschieden. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Im 30-Tages-Zeitraum traten insgesamt 5 (2,3 %) nicht-fatale Myokardinfarkte auf, 29 Patienten (13,3 %) wurden einer erneuten Revaskularisationstherapie zugeführt. Diese erfolgte bei 13 Patienten (6 %) interventionell und bei 16 Patienten (7,3 %) mittels

aortokoronarer Bypasschirurgie. Es traten 19 kardiale Todesfälle und ein nicht-kardialer Todesfall ein, die kardiale 30-Tages-Mortalität in unserem Kollektiv erfolgreich rekanalisierter Myokardinfarkte betrug somit 8,7 %.

Innerhalb der untersuchten Gruppen mit positivem bzw. negativem Troponin T-Test bei Aufnahme trat der primäre Endpunkt kardialer Tod signifikant häufiger in der Gruppe »TropT positiv« auf: 15 Patienten (14,4 %) gegenüber 4 (3,5 %) aus der Gruppe »TropT negativ« verstarben ( $p < 0,01$ ). Der sekundäre Endpunktes trat signifikant häufiger in der Gruppe »TropT positiv« (23 Patienten bzw. 22,1 %) als in der Gruppe »TropT negativ« auf (10 Patienten bzw. 8,8 %,  $p < 0,01$ ). Das Auftreten des klinischen Ereignisses nicht-fatalen Myokardinfarkte war tendenziell häufiger bei Troponin T-positiven Patienten zu beobachten (3,8 % vs. 0,9 %,  $p = 0,14$ ). Diese mussten sich jedoch weniger häufig einer erneuten Revaskularisationsbehandlung unterziehen (10,6 vs. 15,8 %,  $p = 0,26$ ). Ein größerer Anteil der Patienten der Gruppe »TropT negativ« wurde im Verlauf einer Bypass-Operation zugeführt (10,5 % vs. 3,8 % in der Gruppe »TropT positiv«,  $p = 0,06$ ).

Die Ergebnisse der 30-Tage-Nachbeobachtung bleiben auch über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhalten. Die vorbeschriebene höhere kardiale Mortalität der Patienten mit positivem Aufnahme-Troponin T-Test blieb auch im Langzeitverlauf signifikant, insgesamt verstarben 20 Patienten der Gruppe »TropT positiv« und 7 Patienten der Gruppe »TropT negativ« (17,3 % vs. 4,4 %,  $p < 0,01$ ). Das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus kardialem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt oder erneuter Revaskularisation unterschied sich weiterhin signifikant zwischen den Gruppen: 37 Ereignisse traten in der Gruppe »TropT positiv« und 20 in der Gruppe »TropT negativ« auf (35,6 % vs. 17,5 %,  $p < 0,01$ ). Der sich im 30-Tagesintervall angedeutete Unterschied in der Häufigkeit einer operativen Myokardrevaskularisation wurde zum Zeitpunkt 12 Monate nach dem Indexereignis signifikant (6,7 % vs. 16,7 %,  $p = 0,02$ ).

Tabelle 5 Endpunkte und klinische Ereignisse

	alle Patienten [n=218]	»TropT positiv« [n=104]	»TropT negativ« [n=114]	OR (95 % CI)*	p-Wert*
<b>30-Tages-Zeitraum</b>					
Primärer Endpunkt „Kardialer Tod“ (n)	19 (8,7)	15 (14,4)	4 (3,5)	4,6 (1,5–14,5)	<0,01
Sekundärer Endpunkt „Tod, AMI, Revask.“ (n)	33 (15,1)	23 (22,1)	10 (8,8)	3,0 (1,3–6,6)	<0,01
Tod (n)	20 (9,2)	16 (15,4)	4 (3,5)	5,0 (1,6–15,5)	<0,01
Myokardinfarkt (n)	5 (2,3)	4 (3,8)	1 (0,9)	4,5 (0,5–41,1)	0,14
Revaskularisationen (n)	29 (13,3)	11 (10,6)	18 (15,8)	0,6 (0,3–1,4)	0,26
Interventionell (n)	13 (6,0)	7 (6,7)	6 (5,3)	1,3 (0,4–4,0)	0,65
Operativ (n)	16 (7,3)	4 (3,8)	12 (10,5)	0,3 (0,1–1,1)	0,06
<b>12-Monats-Zeitraum</b>					
Primärer Endpunkt „Kardialer Tod“ (n)	23 (10,6)	18 (17,3)	5 (4,4)	4,6 (1,6–12,8)	<0,01
Sekundärer Endpunkt „Tod, AMI, Revask.“ (n)	57 (26,1)	37 (35,6)	20 (17,5)	2,6 (1,4–4,9)	<0,01
Tod (n)	27 (12,4)	20 (19,2)	7 (6,1)	3,6 (1,5–9,0)	<0,01
Myokardinfarkt (n)	13 (6,0)	9 (8,7)	4 (3,5)	2,6 (0,8–8,7)	0,15
Revaskularisationen (n)	54 (24,8)	23 (22,1)	31 (27,2)	0,8 (0,4–1,4)	0,39
Interventionell (n)	30 (13,8)	16 (15,4)	14 (12,3)	1,3 (0,6–2,8)	0,48
Operativ (n)	26 (11,9)	7 (6,7)	19 (16,7)	0,4 (0,2–0,9)	0,02

\*Odds Ratio (OR) und p-Wert zwischen Gruppe »TropT positiv« und Gruppe »TropT negativ«  
AMI steht für nicht-fatale Myokardinfarkte, Revask. für Revaskularisationen  
Angabe der Daten in Absolutwert (relative Häufigkeit)

Bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufes des Eintretens des primären Endpunktes „kardialer Tod“ anhand der Kaplan-Meier-Methode wird deutlich, dass die Übersterblichkeit in der Gruppe der Patienten mit positivem Troponin T-Test sich vornehmlich auf den ersten Monat nach Studieneinschluss konzentrierte. Die Mortalitätsunterschiede zwischen den Troponin-positiven und den Troponin-negativen Patienten blieben im anschließenden Beobachtungszeitraum mit unveränderter Trennschärfe erhalten (Abbildung 1).

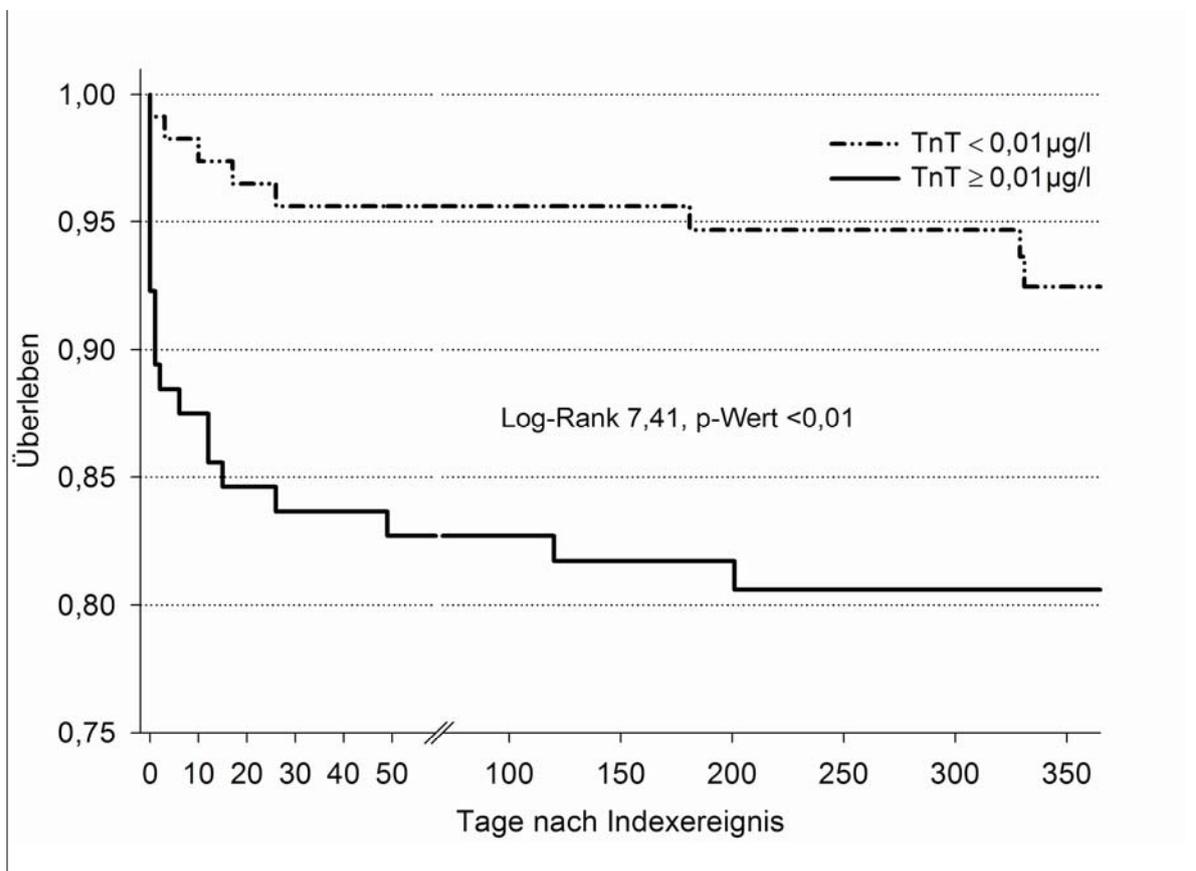


Abbildung 1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den primären Endpunkt („kardialer Tod“) über den Beobachtungszeitraum von 365 Tagen. Dargestellt sind die Ereignisse für Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme in durchgezogener Linie und für Patienten mit negativem Troponin T-Test bei Aufnahme in unterbrochener Linie.

Die Darstellung des zeitlichen Verlaufes der eingetretenen schwerwiegenden kardialen Ereignisse entsprechend dem sekundären Endpunkt (Kombination aus kardialem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt oder Revaskularisationsbehandlung) mit der Kaplan-Meier-Methode wies die gleiche frühe Häufung bei den Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme auf. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen »TropT positiv« und »TropT negativ« blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (Abbildung 2).

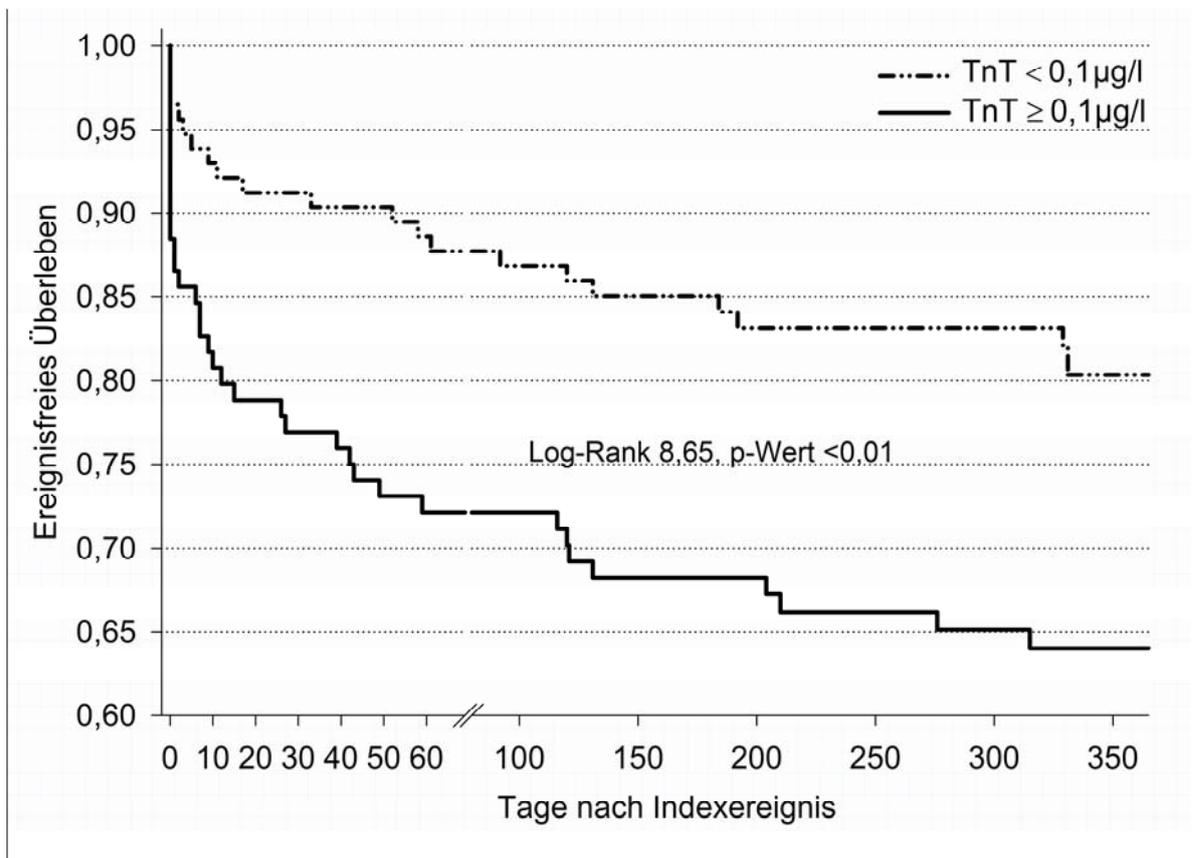
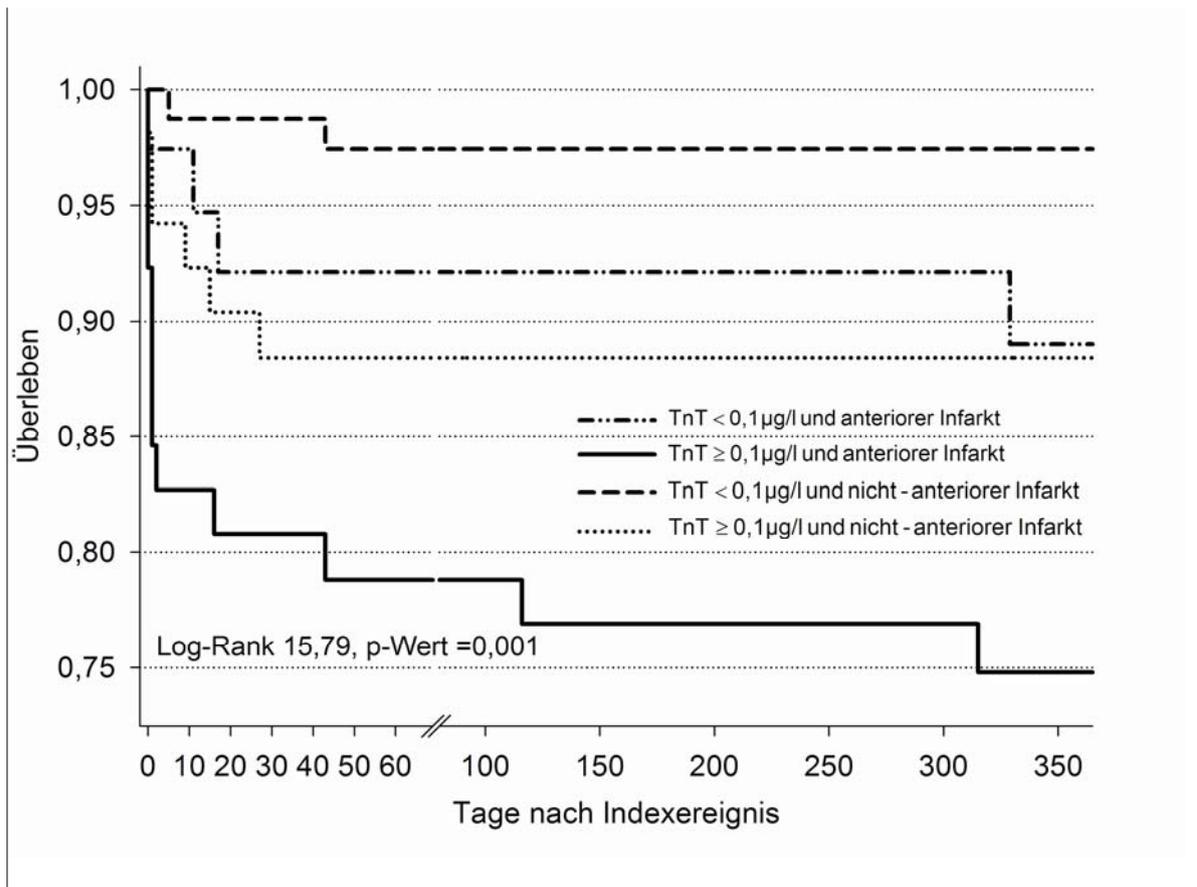


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den sekundären Endpunkt (Kombination aus kardialer Mortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation) über den Beobachtungszeitraum von 365 Tagen. Dargestellt sind die Ereignisse für Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme in durchgezogener Linie und für Patienten mit negativem Troponin T-Test bei Aufnahme in unterbrochener Linie.

### 3.7 Ereignisraten in Abhängigkeit von Troponin T-Status und Infarktlokalisierung

Untersucht man die kardialen Ereignisraten innerhalb des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom Troponin T-Status und der Infarktlokalisierung, so bleibt der positive Troponin T-Test bei Aufnahme ein starker Diskriminator für ein nachfolgendes hohes oder niedriges Risiko innerhalb der jeweiligen Gruppen „Anteriore Infarkte“ und „Nicht-anteriore Infarkte“. Die 30-Tages-Mortalität betrug dabei in der Gruppe der anterioren Infarkte 19,2 % bei Patienten mit positivem Aufnahme-Troponin T versus 7,9 % bei denen mit negativem Test ( $p=0,22$ ). Die Langzeitmortalität verhält sich entsprechend (25,0 % vs. 13,2 %,  $p=0,19$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei Patienten mit nicht-antierem Infarkt beobachtet, bei denen die 30-Tages-Mortalität bei Troponin-positiven Patienten 9,6 % vs. 1,3 % bei Troponin-negativen Patienten betrug ( $p=0,04$ ; Langzeit-Mortalität: 11,5 % vs. 1,3 %,  $p=0,017$ ). Somit besitzen Troponin T-positive Patienten mit nicht-antierem Infarkt eine vergleichbar schlechte Prognose wie Troponin T-negative Patienten mit antierem Infarkt (Abbildung 3).



**Abbildung 3** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Relation zur Infarktlokalisation für den primären Endpunkt (kardiale Mortalität) über den Beobachtungszeitraum von 365 Tagen. Dargestellt sind die Ereignisse für Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme in Relation zur Infarktlokalisation und für Patienten mit negativem Troponin T-Test bei Aufnahme in Relation zur Infarktlokalisation.

### 3.8 Zeitabhängigkeit von Troponin T-Status

In der Charakterisierung der Myokardinfarkte in beiden Studiengruppen (siehe Kapitel 3.3) zeigte sich bei den Troponin-negativen Patienten ein kürzeres Intervall zwischen Symptombeginn und Klinkaufnahme ( $2,35 \pm 1,53$  Stunden vs.  $3,85 \pm 2,81$  Stunden bei den Troponin-positiven Patienten,  $p < 0,001$ ). Teilt man die Zeit von Symptombeginn bis zur

Aufnahme in die Klinik in Intervalle von 3 Stunden, so zeigt sich eine zeitabhängige Verteilung des Troponin T-Status bei Aufnahme bis hin zu einem 100%igen Anteil von positivem Troponin T-Test bei Patienten, die im Intervall 9–12 Stunden nach Schmerzbeginn die Klinik erreichen (Abbildung 4)

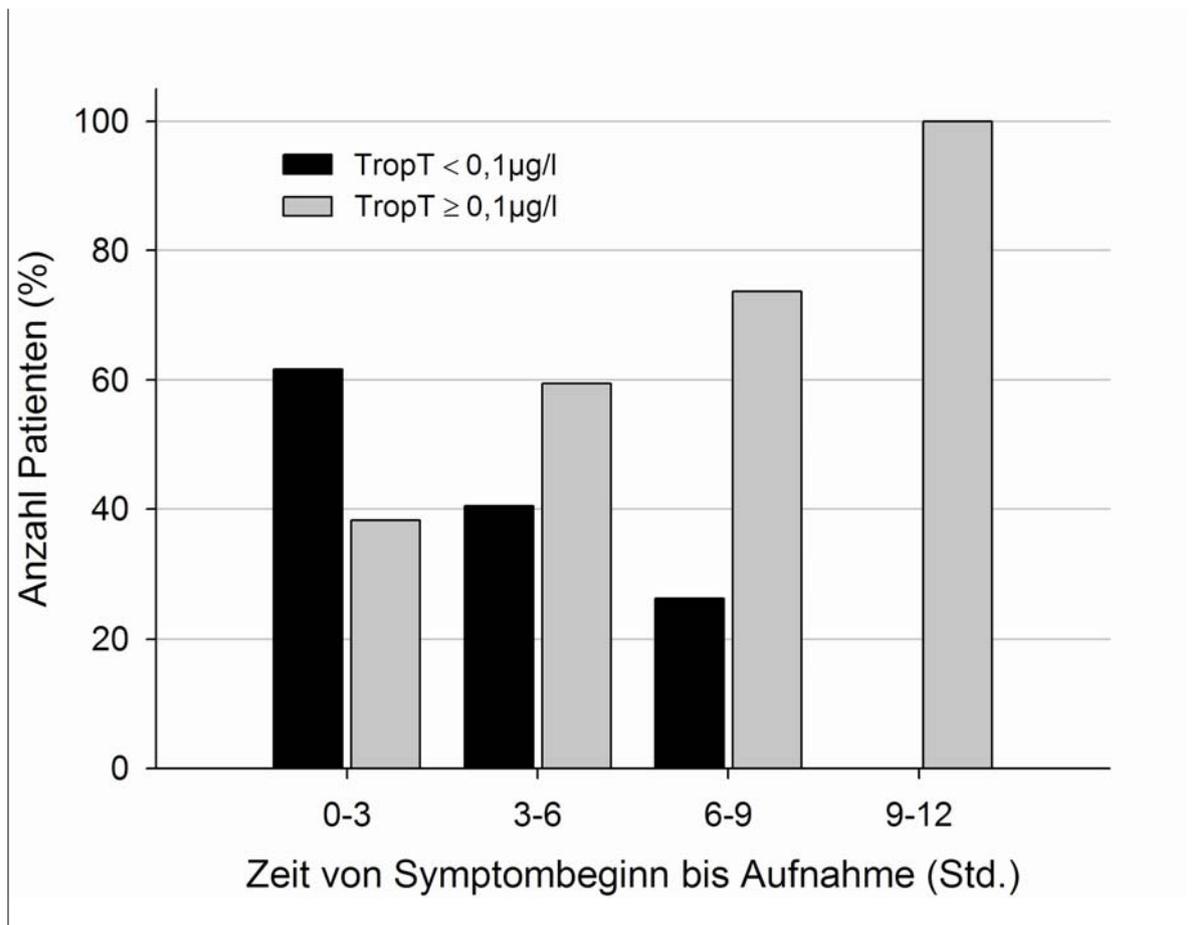


Abbildung 4 Zeitliche Verteilung der Testergebnisse für Troponin T bei Aufnahme in Intervallen von jeweils 3 Stunden der Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme in die Klinik.

### 3.9 Prognostische Relevanz des Troponin T bei Aufnahme

Zur Prüfung der Frage, ob ein positiver Troponin T-Test bei Aufnahme einen unabhängigen prädiktiven Wert für die Mortalität besitzt, führten wir eine multivariate logistische Regressionsanalyse durch. In einem einfachen Modell, das wenige schnell verfügbare, univariat signifikant mit dem Tod assoziierte Variablen beinhaltete, zeigten

sich ein Alter über 70 Jahre, das Vorliegen eines anterioren Infarktes und der positive Aufnahme-Troponin T-Test unabhängig prädiktiv für den kardialen Tod (Abbildungen 5 und 6).

Wie dargestellt, gibt es einen Zusammenhang zwischen der Zeit zwischen Symptombeginn und Aufnahme in die Klinik und dem Troponin-Status bei Aufnahme. Daher führten wir eine Adjustierung des o.a. Modells (Alter, Infarktlokalisierung, Troponin-Status, Geschlecht) mit den in Kapitel 3.8 aufgeführten Zeitintervallen durch. Diese Korrektur durch den Faktor „Zeit“ bedingt keine Änderung des prädiktiven Wertes eines positiven Troponin T-Tests bei Aufnahme für die 30-Tages-Mortalität (HR 3,77, 95 %-Konfidenzintervall 1,05–13,57,  $p=0,04$ ). Die Zeitintervalle per se besitzen keinen unabhängigen prädiktiven Wert für die kardiale Mortalität (HR 0,90, 95 %-Konfidenzintervall 0,44–1,84,  $p=0,76$ ).

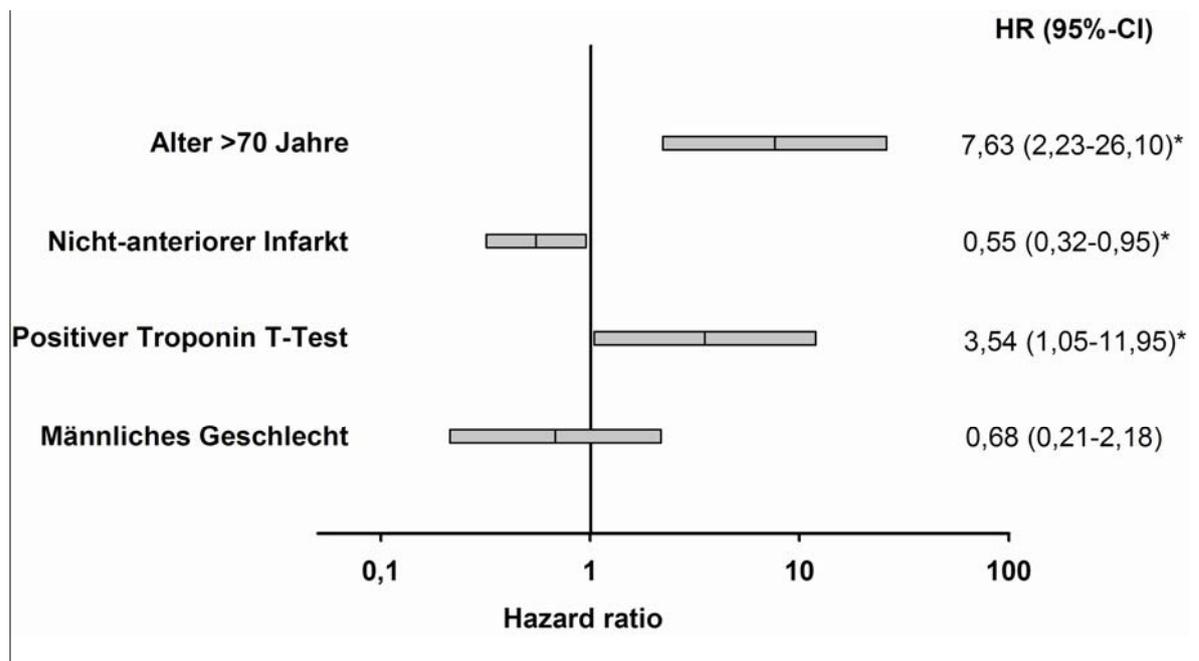
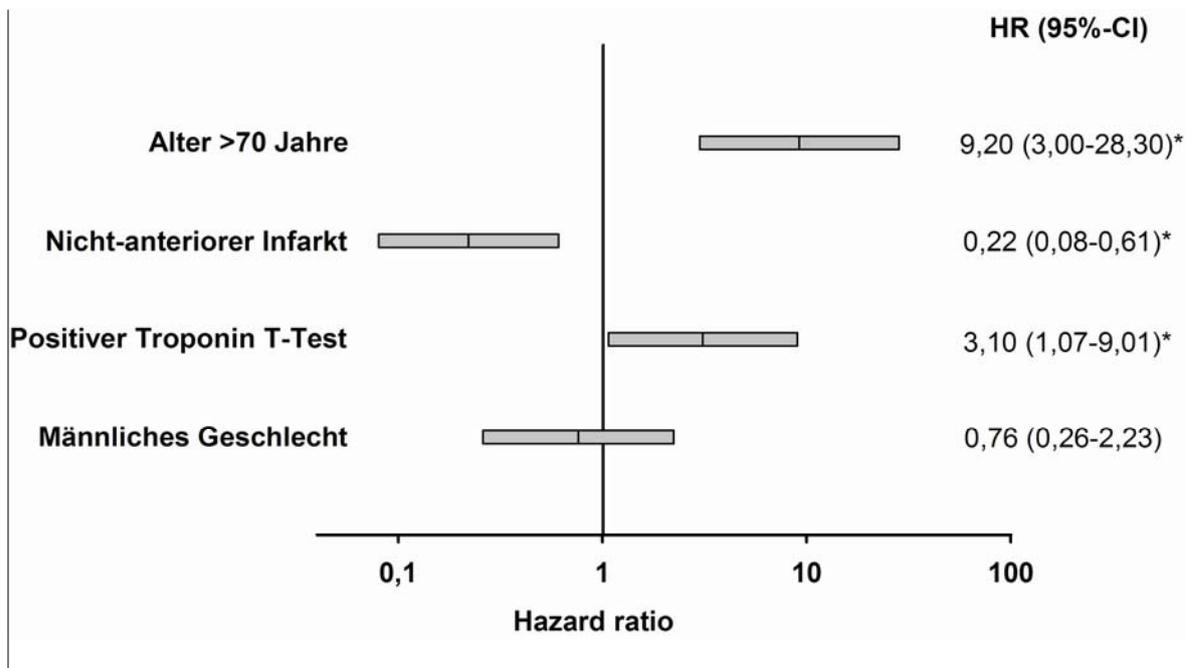


Abbildung 5 Unabhängiger prädiktiver Wert des Troponin T bei Aufnahme für die kardiale Mortalität (30 Tage). Die Hazard Ratio ist bezüglich aller eingeschlossener Parameter adjustiert. [Ein \* indiziert eine Signifikanz mit  $p < 0,05$ ]



**Abbildung 6** Unabhängiger prädiktiver Wert des Troponin T bei Aufnahme für die kardiale Mortalität (12 Monate). Die Hazard Ratio ist bezüglich aller eingeschlossener Parameter adjustiert. Die Integration der Zeitintervalle von Schmerzbeginn bis zur Klinikaufnahme korrigiert den prädiktiven Wert für einen positiven Troponin T-Test (HR 3,01, 95%-Konfidenzintervall 0,97-9,4,  $p=0,06$ ).  
[Ein \* indiziert eine Signifikanz mit  $p<0,05$ ]

Bei Verwendung eines erweiterten Modells, in das auch die univariat unterschiedlichen angiographisch erhobene Variablen Eingang finden, verbleiben lediglich das Alter, das Vorliegen einer deutlich reduzierten linksventrikulären systolischen Funktion mit einer  $EF \leq 35\%$ , und die Infarktlokalisierung als unabhängige prädiktive Faktoren für die Langzeitmortalität (Abbildung 7).

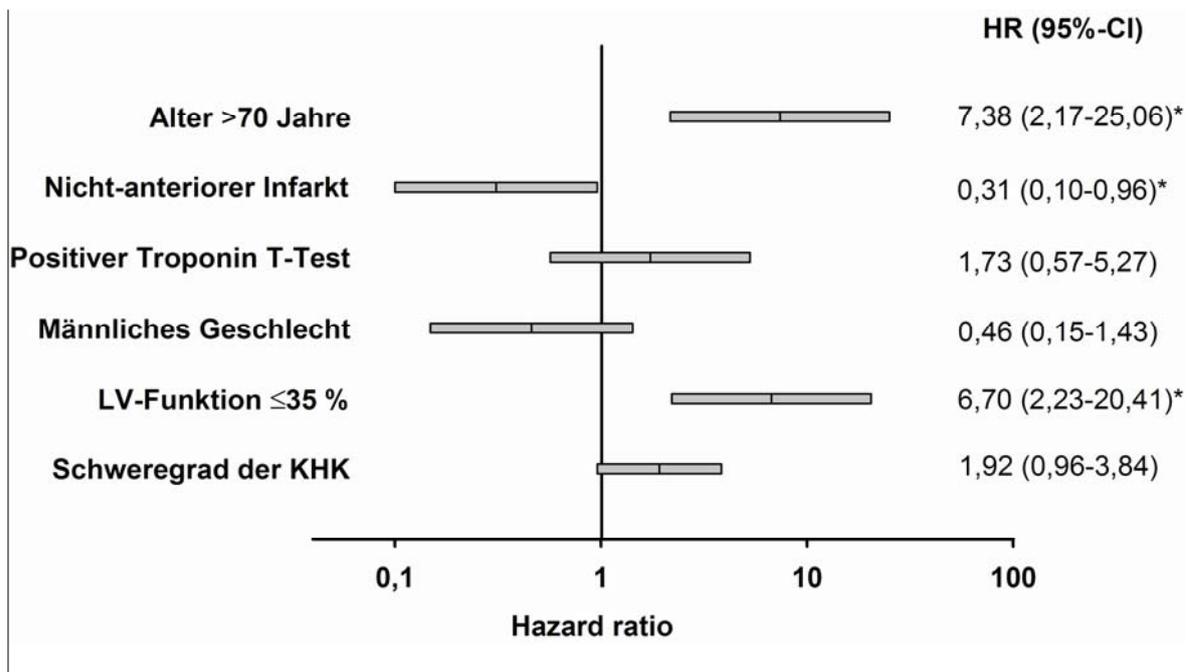


Abbildung 7 Unabhängiger prädiktiver Wert des Troponin T bei Aufnahme im erweiterten Modell mit angiographischen Parametern für die Langzeitmortalität. Die Hazard Ratio ist bezüglich aller eingeschlossener Parameter adjustiert.  
[Ein \* indiziert eine Signifikanz mit  $p < 0,05$ ]

## 4 Diskussion

Die Einführung der kardialen Troponine in die routinemäßig erhobenen Laborparameter bei Patienten mit Thoraxschmerz bietet weitreichende Möglichkeiten zur Sicherung der Diagnose und zur Risikobewertung der Krankheitsentitäten des akuten Koronarsyndroms. Vor Erstellung der aktuellen Dissertation gab es erste Hinweise, dass nicht nur bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (Instabile Angina, NSTEMI) sondern auch mit transmuralem Myokardinfarkt das kardiale Troponin T (zusätzlich zu seinem Wert als Diagnostikum) einen unabhängigen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Komplikationsraten im weiteren klinischen Verlauf besitzt. Zu den dieser prognostischen Rolle des Troponin T zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursachen gab es einige Erklärungsversuche. Einen weiteren Beitrag zu dieser wissenschaftlichen Diskussion soll die vorliegende Untersuchung leisten.

### 4.1 Risikoprädiktion mittels kardialem Troponin T

Das kardiale Troponin T ist seit Mitte der Neunziger Jahre als sensitiver Marker zur Detektion von Myokardschäden etabliert. Ab 1991 wurde die Freisetzung von cTnT bei Patienten mit akuten ischämischen Syndromen in zahlreichen Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeiten fanden ihre Berücksichtigung in allen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur Diagnostik des akuten Koronarsyndroms [26-28]. Neben der diagnostischen Funktion zeigte sich auch eine prognostische Wertigkeit der kardialen Troponine im Rahmen der akuten Koronarsyndrome.

So wurden seit Einführung der kardialen Troponine eine Vielzahl von Studien zur Evaluation ihres prädiktiven Wertes bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, Non-Q-Wellen-Myokardinfarkten (entsprechend der damaligen Nomenklatur) bzw. Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkten (gemäß heutiger Nomenklatur) durchgeführt [12, 31-37]. In diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass im akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Elevation ein Anteil von 19–64 % der Patienten einen Mikroinfarkt mit Freisetzung von cTnT aufweisen. Diese Troponin-positive Subgruppe der Patienten mit

instabiler Angina pectoris, wiesen beispielsweise nach den Daten der FRISC- und der TIMI 11A-Studie ein vergleichbar hohes Risiko für nachfolgende schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (zwischen 16,1 und 33,6 %) und ein vergleichbar hohes Risiko für kardiale Mortalität (zwischen 1,7 und 8,6 %) auf wie Patienten mit akutem transmuraalem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Elevation [12, 34].

Vor dem Hintergrund dieser guten Vorhersagemöglichkeit von kardialen Ereignissen bei Patienten mit positivem Troponin T bei Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung im EKG richtete sich der Fokus auf die prädiktive Rolle des Troponins auch für Patienten, die an einem akuten Myokardinfarkt mit ST-Streckenelevation litten. So konnte in ersten Untersuchungen zu dieser Fragestellung gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit akutem STEMI der cTnT-Status bei Aufnahme einen prädiktiven Wert für das Eintreten kardialer Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität besitzt [13, 14, 22]. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass bei diesen Patienten seitens der Pathophysiologie (mehrheitlich ist der STEMI mit einem dauerhaft oder zumindest für längere Zeit vorübergehend verschlossenem Infarktgefäß assoziiert) in jedem Falle im Verlauf eine Ausschwemmung kardialer Troponine zu erwarten ist.

In der Troponin T-Substudie der GUSTO IIa-Studie, in der 855 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (mehrheitlich STEMI) einer fibrinolytischen Therapie zugeführt wurden, zeigte sich bei Vorliegen eines cTnT-Wertes bei Aufnahme von  $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$  eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalitätsrate im Vergleich zu den Patienten mit negativem Aufnahme-Troponin-Test (13,0 % vs. 4,7 %). Es konnte dabei anhand der erhobenen quantitativen Messwerte ein linearer Zusammenhang zwischen Höhe des Troponin T-Wertes und dem Risiko für das Erleiden eines kardialen Todes ermittelt werden [13]. Diese Vorhersagekraft für den kardialen Tod konnte auch in der Langzeitbeobachtung der Patienten über einen Zeitraum von ein und drei Jahren bestätigt werden [22]. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme betrug nach einem Jahr 15,0 % vs. 5,0 % bei Patienten mit negativem Test ( $p=0,05$ ) und nach drei Jahren 28,0 % vs. 7,5 % ( $p=0,001$ ). Die Troponin T-Substudie der nachfolgenden großen GUSTO III-Studie an 12.666 Patienten mit innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn fibrinolytisch behandelten ST-Elevations-Myokardinfarkten evaluierte erneut den prädiktiven Wert des Troponin T in Bezug auf Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen. Die kardiale Mortalität lag hier

bei Patienten mit einem positiven cTnT-Aufnahmewert bei 15,5 % im Vergleich zu 6,2 % bei den Patienten mit negativem Troponin T-Test. Dieses Ergebnis war unabhängig von der Wahl des thrombolytischen Regimes (Reteplase vs. Alteplase). Auch die Adjustierung der Ergebnisse für die kardiale Mortalität mit bekannten prädiktiven Variablen, wie Alter, Killip-Klasse, Blutdruck und Herzfrequenz bei Aufnahme sowie der Infarktlokalisierung bestätigte den unabhängigen prädiktiven Wert des Aufnahme-Troponin T [14].

In einer ersten Publikation aus unserer Klinik wurde die prognostische Wertigkeit des cTnT bei Aufnahme bei 159 Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt untersucht. Im Gegensatz zu den GUSTO-Studien wurden diese Patienten mittels sofortiger Katheterintervention behandelt. In einer auf den Ergebnissen dieser Arbeit basierenden multivariaten Analyse präsentierte sich ein 5-fach erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse und Mortalität, wenn bei Aufnahme der Patienten bereits ein positiver cTnT-Test erhoben wurde [15].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können diese prognostische Vorhersagekraft des kardialen Troponin T bei Patienten mit akutem ST-Elevations-Myokardinfarkt erneut eindrucksvoll belegen. Mit einer 30-Tages-Mortalitätsrate von 14,4 % bei Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme und einer Langzeit-Mortalitätsrate dieser Patienten von 18,3 % (im Vergleich zu 3,5 % bzw. 5,3 % bei den Patienten mit negativem Aufnahme-Troponin T-Test) bestätigten wir dabei die Mortalitätsraten der vorgenannten Untersuchungen auch der Höhe nach. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse dokumentiert dabei den konstanten Unterschied zwischen beiden Gruppen über die gesamte Zeit der Nachbeobachtungsphase. In den Subgruppen der Patienten mit anteriorem oder nicht-anteriorem Infarkt konnten mittels des Troponin T-Status bei Aufnahme Hochrisikopatienten identifiziert werden. Insbesondere bei Patienten mit nicht-anteriorer Infarktlokalisierung unterschieden sich die Gruppen »TropT positiv« und »TropT negativ« hinsichtlich der Mortalität erheblich und zwar sowohl nach 30 Tagen (9,6 % vs. 1,3 %) als auch in der Langzeitbeobachtung über 12 Monate (11,5 % vs. 1,3 %). Dabei ist die Sterblichkeit der Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme und nicht-anteriorer Infarktlokalisierung vergleichbar derer mit anteriorem Myokardinfarkt und negativem Troponin T-Test (7,9 % vs. 9,6 % innerhalb 30 Tage und 11,5 % vs. 13,2 % innerhalb eines Jahres). Dieses auf Troponin-Status bei Aufnahme einerseits und

Infarktlokalisierung andererseits basierende Risiko wurde auch in der GUSTO III-Substudie untersucht und zeigte für die fibrinolytisch behandelten Infarkte ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie. In der GUSTO III-Studie wiesen die Troponin T-negativen Patienten mit nicht-anterioren Infarkten eine niedrige Mortalitätsrate von 3,9 % auf, während das Risiko zwischen Troponin T-positiven nicht-anterioren Infarkten und Troponin T-negativen anterioren Infarkten ebenfalls auf vergleichbarem Niveau lag (14,5 % vs. 8,5 %) [14]. In der multivariaten Analyse zeigt sich in unserer Studie die nicht-anteriore Infarktlokalisierung schließlich als unabhängiger Prädiktor für ein niedrigeres Risiko eines kardialen Todes nach ST-Elevations-Myokardinfarkt (HR 0,22 für die ersten 30 Tage, HR 0,55 für die Langzeitmortalität).

## 4.2 Stellenwert des Faktors Zeit

In den zuvor zitierten Studien zur Risikoprädiktion des Aufnahme-Troponin T-Wertes bei Patienten mit akutem ST-Elevations-Myokardinfarkt zeigt sich eine starke Korrelation zwischen Latenz von Symptombeginn bis zur Aufnahme und einem positiven cTnT-Status bei Aufnahme. Dieses erscheint plausibel, wenn man sich die in der Einleitung beschriebene Freisetzung des cTnT aus geschädigten Herzmuskelzellen sowie die in den ersten Stunden und im weiteren Verlauf erzielbare Sensitivität einer nachweisbaren cTnT-Konzentration vor Augen führt. Ähnlich wie in der GUSTO III-Substudie änderte sich die prognostische Rolle des cTnT auch in der ersten Arbeit aus unserer Klinik zu diesem Thema in der zeitkorrigierten multivariaten Analyse nicht. Ebenso konnte in beiden Studien zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten kein Unterschied der Latenzzeiten (Symptombeginn bis Klinikaufnahme) beobachtet werden [14, 15].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen dies erneut an einem Kollektiv von Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkten. In den ersten drei Stunden nach Schmerzbeginn wiesen 42 % der Patienten einen positiven Aufnahme-Troponin T-Test auf, während dieser Anteil bis auf 100 % nach 9–12 Stunden anstieg. Dass hier eine Korrelation von Zeit zwischen Symptombeginn und Klinikaufnahme sowie dem Aufnahme-Troponin T-Status bestand, ist offensichtlich. In Analogie dazu konnten wir in

unserem Kollektiv ein signifikant früheres Eintreffen in der Klinik für die Gruppe der initial Troponin T-negativ getesteten Patienten feststellen (2,35 Stunden vs. 3,85 Stunden bei den Patienten mit positivem Aufnahme-Troponin). Die hohe Vorhersagekraft des cTnT für die kardiale Mortalität innerhalb von 30 Tagen wird aber in der multivariaten Analyse unserer Studie auch nach Adjustierung unter Berücksichtigung des Zeitfaktors nicht beeinträchtigt. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass das erhöhte Risiko, das mit einem positiven Aufnahme-Troponin T-Wert verbunden ist, nicht allein auf die längeren Zeitintervalle bis zum Beginn einer gezielten Therapie zurückgeführt werden kann.

Es ist durch die GUSTO I-Studie an einem großen Kollektiv von 41.021 Patienten gezeigt worden, dass im akuten Myokardinfarkt das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur thrombolytischen Therapie ein entscheidender Faktor für die Prognose der Patienten ist [38]. Anders als bei der Lysetherapie des Akuten Myokardinfarktes ist für das Verfahren der primären angioplastischen Intervention der Zusammenhang von Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Therapie einerseits und Überlebensvorteil andererseits nicht eindeutig bewiesen. Brodie et al. konnten jenseits der ersten zwei Stunden nach Infarktbeginn keine signifikanten Mortalitätsunterschiede mehr nachweisen. Als entscheidend für die Prognose auch in einem späteren Infarktstadium stellen die Autoren die komplette Eröffnung des Infarktgefäßes mit Wiederherstellung eines TIMI Grad 3-Flusses heraus [39]. Im Gegensatz dazu konnte aus den Ergebnissen der GUSTO IIB-Studie ein gewisser Zusammenhang zwischen Zeit von Symptombeginn bis Reperfusion mittels Angioplastie und der 30-Tages-Mortalität dargestellt werden (Anstieg der Mortalitätsraten innerhalb von 5 Stunden von 0 bis 6,9 %). Patienten, die keiner akuten Katheterintervention zugeführt wurden, wiesen darüber hinaus ein mit 14,1 % mehr als doppelt so hohes Mortalitätsrisiko auf [40]. Unter Verwendung großer Zeitintervalle konnten van't Hof et al. einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und Mortalität beschreiben. In ihrem Kollektiv wiesen die innerhalb von drei Stunden nach Schmerzbeginn einer Akut-PTCA zugeführten Patienten eine Mortalität von 3 % auf. Erfolgte die Katheterbehandlung zwischen 3 und 6 Stunden nach Symptombeginn, verstarben 8 % der Patienten, während die mit einer Latenz von 6–24 Stunden behandelten Patienten eine Mortalität von 13 % aufwiesen. Bezieht man allerdings den prozeduralen Erfolg in die Analyse mit ein, ergibt sich, dass mit steigender zeitlicher Latenz der prozedurale Erfolg abnimmt und für die Patienten mit erfolgreicher Angioplastie keine Mortalitätsunterschiede zwischen den Gruppen mehr bestehen [41].

Diese Beobachtungen unterstreichen in Analogie zu den Daten von Brodie et al die prognostische Bedeutung einer Wiedereröffnung des Infarktgefäßes.

### 4.3 Wiedereröffnungsraten und Mortalität

Aus vorgenannten Gründen scheint es notwendig, die Prognose von Patienten im Akuten Myokardinfarkt in Abhängigkeit von der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch das zur Reperfusion eingesetzte Verfahren zu betrachten. Aus der GUSTO I-Studie konnte durch Analyse von 1.210 der insgesamt 41.021 Patienten, bei denen eine angiographische Kontrolle erfolgte, gezeigt werden, dass die Mortalitätsunterschiede zwischen den getesteten Thrombolysestrategien in direktem Zusammenhang mit den gemessenen Reperfusionsraten steht [18]. Bei vollständig wiederhergestelltem TIMI Grad 3-Fluss lag die Mortalität der Patienten bei 4,0 %, bei frustraner Therapie (TIMI Grad 0 oder Grad 1-Fluss nach Fibrinolyse) bei 8,4–9,2 %. Der prozedurale Erfolg der Behandlung (Wiedereröffnung des Infarktgefäßes) erwies sich in der Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität. So führte das Erreichen eines TIMI Grad 3-Flusses zu einer Risikoreduktion von 0,44 gegenüber einem TIMI Grad 0- oder 1-Fluss (95 %-Konfidenzintervall 0,24–0,79;  $p=0,007$ ).

In weiteren Thrombolysestudien wurde mittels der ST-Streckenresolution indirekt und nicht-invasiv der Erfolg der Thrombolyse und damit der Wiederherstellung eines ausreichenden antegraden Koronarflusses im Infarktgefäß untersucht. Unter Verwendung der ST-Streckenanalyse nach Thrombolyse konnte eine signifikant niedrigere Erfolgsrate bei den Patienten gezeigt werden, die bei Aufnahme einen positiven Troponin T-Test aufwiesen. Das geringere Ausmaß des Rückganges der ST-Elevation war darüber hinaus mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert [22, 33, 42]. Frostfeld et al konnten in einer Subanalyse der BIOMACS II-Studie bestätigen, dass Patienten mit einem Troponin T-Wert  $>0,1 \mu\text{g/l}$  zum Aufnahmezeitpunkt nach Thrombolyse eine signifikant niedrigere Rate an TIMI Grad 3-Fluss aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden durch eine angiographische Reperfusionkontrolle objektiviert. Die schlechtere Wiederherstellungsrate eines normalen Koronarflusses im Infarktgefäß ist in diesem Kollektiv ebenfalls mit

einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate von 25 % (vs. 9 % bei offenem Infarktgefäß) verbunden [43].

Vergleichbare Daten für die höhere Mortalität bei fehlender Wiedereröffnung des Infarktgefäßes existieren auch für die Behandlung des Myokardinfarktes mit einer perkutanen Angioplastie. So konnten Stone et al. nicht nur zeigen, dass ein zum Zeitpunkt der Angiographie offenes („spontan wiedereröffnetes“) Infarktgefäß einen prognostischen Vorteil bietet, sondern auch, dass eine hochsignifikante Abhängigkeit der Mortalitätsraten vom prozeduralen Erfolg (Fluss im Infarktgefäß nach Abschluss der Koronarintervention) besteht. So lag die 6-Monats-Mortalität für einen abschließenden TIMI Grad 0- oder 1-Fluss bei 22,2 %, wohingegen bei TIMI Grad 2-Fluss die Halbjahresmortalität bei 6,1 % und bei TIMI Grad 3-Fluss bei lediglich 2,6 % lag [21]. Ausgehend von den Ergebnissen der PAMI I-Studie veröffentlichten Stone et al. bereits zuvor, dass für Patienten mit postprozedural etabliertem ungehinderten epikardialen Koronarfluss eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien 6-Monats-Überlebens hinsichtlich des kombinierten Studienendpunktes („Tod, Reinfarkt oder Zielgefäß-Reintervention“) erreicht werden konnte. Die Ereignisrate für den postprozeduralen TIMI Grad 3-Fluss lag bei 15,8 %, für alle anderen Patienten (postprozeduraler Fluss von TIMI Grad 0, 1 oder 2) bei 40,0 % (95 %-Konfidenzintervall 1,1–9,0;  $p=0,02$ ) [44].

Eine Arbeit aus unserer Klinik hatte die Wertigkeit eines positiven Troponin T-Status bei Aufnahme im Rahmen akuter Myokardinfarkte mit dem Therapieerfolg der perkutanen Koronarintervention untersucht. Neben einer erhöhten Mortalität wiesen die Patienten mit positivem Troponin T-Test bei Aufnahme ein 3,2-fach erhöhtes Risiko einer unvollständigen Rekanalisation des Infarktgefäßes (verzögerter postinterventioneller Fluss) auf [45].

Bei der Konzeption der vorliegenden Arbeit haben wir uns zum Ziel gesetzt, ausschließlich Patienten einzuschließen, bei denen die Rekanalisation des Infarktgefäßes erfolgreich war, um die Unabhängigkeit der postulierten Vorhersagekraft des Troponin T-Wertes bei Aufnahme für die Mortalität vom prozeduralen Erfolg nachzuweisen. Es wurde daher als Einschlusskriterium für die Analyse innerhalb der Studie die Wiederherstellung eines TIMI Grad 3-Flusses im Infarktgefäß gefordert. Als erste Studiengruppe konnten wir in einem klar definierten Patientenkollektiv mit erfolgreich rekanalisiertem Infarktgefäß

den unabhängigen prädiktiven Wert eines erhöhten Troponin T-Messwertes bei Aufnahme (cTnT >0,1 µg/l) mit einem 4-fach erhöhten Mortalitätsrisiko im univariaten Vergleich (Tabelle 5) bzw. mit einem 3-fach erhöhten mittels Regressionsanalyse adjustierten Risiko (Abbildungen 5 und 6) belegen.

#### 4.4 Epikardialer Fluss versus myokardiale Perfusion

Es konnte vorstehend gezeigt werden, dass die Mortalität von Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt entscheidend von der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes abhängt und dass Unterschiede im Erfolg diverser Rekanalisationsstrategien (mechanisch durch perkutane Koronarintervention oder pharmakologisch durch verschiedene Thrombolyse-schemata) überwiegend durch die Rate des Erreichens einer vollständigen Restitution eines TIMI Grad 3-Flusses bedingt sind. Warum nun bei unseren Patienten mit postinterventionell angiographisch nachgewiesenem TIMI Grad 3-Fluss im epikardialen Gefäß unverändert das Troponin T bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität ist, kann nicht ohne weiteres erklärt werden.

Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass Patienten mit positivem Aufnahme-Troponin T-Wert komplexere Koronarläsionen oder eine höhere intrakoronare Thrombuslast aufweisen. In der CAPTURE-Studie war bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt das Vorliegen eines positiven Troponin T-Testes bei Aufnahme mit dem angiographischen Befund sowohl einer größeren Komplexität der Koronarläsionen als auch einer häufigeren visuellen Darstellung intrakoronarer Thromben verbunden [46]. Gestützt wird die These, dass Troponin-positive Patienten komplexere Läsionen aufweisen, von Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen, die in diesem Kollektiv schwierigere Prozeduren und schlechtere Ergebnisse der Katheterintervention beschreiben [45, 47].

Ausgehend von diesen komplexen thrombusreichen Läsionen könnte es durch Ablösung kleinerer Thrombusfragmente zu Mikroembolisationen mit konsekutiven Myokardnekrosen im Sinne eines protrahierten Myokardinfarktes kommen. Diese fortlaufende Mikroinfarzierung könnte einerseits unterhalb der als subjektiv bedrohlich

empfundenen Schmerzschwelle als „klinisch stumme“ Ischämie verlaufen. Andererseits gibt es tatsächlich Hinweise dafür, dass Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt und positivem Troponin T bei Aufnahme signifikant häufiger Episoden von Präinfarkt-Angina (und somit auch ein klinisches Korrelat für mögliche vorangehende repetitive Mikroinfarzierungen) aufweisen [43]. Eine von thrombotischen Läsionen ausgehende Mikroembolisation verbunden mit einer Aktivierung neurohumoraler, inflammatorischer und rheologischer Mechanismen resultiert in einem myokardialen Perfusionsschaden, der sich mittels angiographischer Kriterien nur schwer objektivieren lässt. Dieser Schaden der Mikrozirkulation besteht unabhängig von einem offenen epikardialen Gefäß mit normalem antegraden Fluss und kann durch das Ausmaß der myokardialen Kontrastmittelanreicherung nach Reperfusion durch die Bestimmung des „TIMI myocardial perfusion grade“ näherungsweise quantifiziert werden [48, 49].

Zusätzliche Erkenntnisse dafür, dass unabhängig vom epikardialen Fluss der Verbesserung der myokardialen Mikrozirkulation eine entscheidende Bedeutung für die Prognose der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom zukommt, lieferten die Ergebnisse einer zusätzlichen Therapie mit Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-IIb/IIIa-Antagonisten). GP-IIb/IIIa-Antagonisten verhindern die Thrombozytenaggregation und damit die Thrombusformation, indem sie die Fibrinogen-Bindungsstelle der Thrombozyten kompetitiv inhibieren. Der chimäre monoklonale Antikörper Abciximab verhindert darüber hinaus auch die Leukozyten-Thrombozyten-Adhäsion durch Inhibierung des Leukozyten-Adhäsionsmoleküls CD11b/CD18. In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die adjuvante Therapie mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten in Kombination mit einer Akut-PTCA oder einer thrombolytischen Therapie die Rate an intrakoronaren Thromben reduziert, sowohl den epikardialen Fluss als auch die Mikroperfusion des Myokards verbessert und somit im Ergebnis die linksventrikuläre Funktion nach Myokardinfarkt verbessert. Zusätzlich wird auch die Inzidenz nachfolgender schwerwiegender kardialer Ereignisse signifikant reduziert [50-57]. Besonders augenfällig ist dabei, dass im Rahmen instabiler Koronarsyndrome vom Einsatz der GP-IIb/IIIa-Antagonisten insbesondere die Patienten profitieren konnten, die einen positiven Troponin-Test aufwiesen [58, 59]. In der vorliegenden Arbeit ist der Einsatz von GP-IIb/IIIa-Antagonisten nicht in die Auswertung der Ergebnisse mit einbezogen worden. Nur ein geringer Anteil unserer Patienten von 6,9 % erhielt eine zusätzliche Behandlung mit GP-

Ib/IIIa-Antagonisten und deshalb konnte eine gezielte Analyse des Effektes dieser Substanzen auf die Mortalität und eine mögliche Abhängigkeit eines Behandlungsvorteils vom Troponin-Status bei Aufnahme nicht durchgeführt werden.

Zur Klärung der Bedeutung einer Restitution der myokardialen Mikrozirkulation durch die Akuttherapie eines Myokardinfarktes sind weitere Verfahren erforderlich, die eine Darstellung und Quantifizierung der myokardialen Perfusion ermöglichen. Hierbei können bildgebende Verfahren, wie die kontrastmittelverstärkte Echokardiographie, die Myokardszintigraphie oder die kardiale Magnetresonanztomographie, nützliche Instrumente sein. Erste Ergebnisse belegen die Wertigkeit dieser Untersuchungsmethoden und werden das Verständnis der komplexen Verhältnisse der Mikrozirkulation im Infarktareal nach Wiederherstellung des epikardialen Koronarflusses klären helfen [60-65].

#### **4.5 Limitationen der vorliegenden Studie**

Wie dargestellt, kann die vorliegende Arbeit erstmals bei einem definierten Kollektiv von Patienten mit erfolgreich rekanalisierten ST-Elevations-Myokardinfarkten einen unabhängigen prädiktiven Wert des kardialen Troponin T für die Mortalität nachweisen. Unsere monozentrische Studie wurde allerdings an einer begrenzten Anzahl von Patienten durchgeführt. Dies limitiert insbesondere die detaillierte Subgruppenanalyse. In ihrer Kernaussage unterstützt sie jedoch die Ergebnisse großer multizentrischer Studien mit insgesamt mehreren zehntausend Patienten, wie z.B. der GUSTO IIa-Studie und der GUSTO III-Troponin-Substudie [13, 14].

Die Untersuchung unserer Arbeitsgruppe bietet mit der Bestimmung des Troponin T-Wertes bei Aufnahme ein Werkzeug zur Prädiktion nachfolgender schwerwiegender Ereignisse einschließlich des kardialen Todes trotz eines wiederhergestellten normalen epikardialen Flusses. Eine mikrovaskuläre Obstruktion infolge einer Mikroembolisation und die daraus resultierende schlechtere myokardiale Perfusion könnten die Exzessmortalität Troponin-positiver Patienten erklären. Unsere Studie kann aufgrund der nicht durchgeführten Evaluation der myokardialen Perfusion (z.B. durch geeignete

nachfolgende bildgebende Verfahren) diese Frage nicht klären. Nachfolgende Arbeiten haben sich dieser Fragestellung gewidmet [45, 60, 61, 63-67].

Ebenso kann anhand unserer Untersuchung keine Bewertung des Effektes von Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auf die mikrovaskuläre Zirkulation vorgenommen werden. Die zusätzliche Applikation dieser Substanzen oblag in unserer Studie dem interventionellen Untersucher und orientierte sich an der Bewertung der intrakoronaren Thrombuslast und einer Einschränkung epikardialen Flusses während der Prozedur. Die Anzahl der mit Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelten Patienten war somit limitiert und der insgesamt geringe Anteil an der Gesamtpopulation unserer Studie erlaubt keine zielgerichtete Analyse eines möglichen klinischen Vorteils. Große Untersuchungen an Infarktpatienten unterstützen die These, dass der Einsatz von Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten den epikardialen Fluss verbessern kann und auch einen positiven Effekt auf die mikrovaskuläre, myokardiale Perfusion mit der Folge eines Prognosevorteils für die betroffenen Patienten besitzt [51, 55, 68].

## 5 Zusammenfassung

Die kardialen Troponine T und I fanden Einzug in die klinische Medizin als diagnostische Marker für das Vorliegen einer myokardialen Nekrose und definieren heute zusammen mit der Bewertung der ST-Strecken-Abweichung im 12-Kanal-Elektrokardiogramm die Entitäten des akuten Koronarsyndroms „Instabile Angina“, „Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt“ und „ST-Elevations-Myokardinfarkt“. Eine zusätzliche prognostische Relevanz haben Troponine für die Vorhersage von kardiovaskulären Komplikationen und Tod. Erste Studien an Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt und thrombolytischer oder katheterinterventioneller Therapie zeigten, dass Patienten mit positivem Troponin-Status bei Klinikaufnahme eine höhere Mortalität aufwiesen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die prognostische Wertigkeit des Aufnahmewertes von Troponin T für die kardiale Mortalität bei Patienten im akuten ST-Elevations-Myokardinfarkt mit erfolgreich rekanalisiertem Infarktgefäß zu untersuchen. Dazu wurden in eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie 218 Patienten mit akutem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt eingeschlossen und über 12 Monate nachverfolgt.

Im gesamten Beobachtungszeitraum war die kardiale Mortalität der bei Klinikaufnahme Troponin-positiven gegenüber den initial Troponin-negativen Patienten signifikant erhöht (18,3 % vs. 5,3 %). Dieser Unterschied basierte im Wesentlichen auf einem Mortalitätsunterschied in der frühen Postinfarktphase (30-Tages-Sterblichkeit von 14,4 % vs. 3,5 %). Die prognostische Relevanz des Troponin T blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Infarktlokalisierung erhalten (HR 3,10, 95 %-Konfidenzintervall 1,07–9,01;  $p < 0,05$ ). Der prädiktive Wert des Troponin T-Status bei Aufnahme wurde durch das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Klinikaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. Damit wurde die Hypothese bestätigt, dass der Aufnahme-Troponin T-Status bei Patienten mit akutem ST-Elevations-Myokardinfarkt und nachgewiesener erfolgreicher Rekanalisation des Infarktgefäßes mittels perkutaner Koronarintervention einen unabhängigen prädiktiven Wert für die kardiale Mortalität besitzt.

Eine mögliche Erklärung für den Überlebensnachteil der Troponin-positiven Patienten besteht darin, dass diese trotz der erfolgreichen Rekanalisation des epikardialen Infarktgefäßes eine im höheren Ausmaß beeinträchtigte myokardiale Mikrozirkulation besitzen. Dies könnte Folge komplexerer Koronarläsionen und einer höheren Thrombuslast mit kleinen Embolisationen sein, die dem Infarktereignis vorangegangen sind und eine Mikronekrose mit Troponinerhöhung bewirkt haben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, Thompson B, Willerson JT, Braunwald E. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26, 1643-1650 (1995).
2. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 356, 9-16 (2000).
3. Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, Goodman SG, Stebbins AL, Granger CB, Suarez LD, Borruel M, Gates K, Starr S, Wagner GS. Thrombolysis and Q wave versus non-Q wave first acute myocardial infarction: a GUSTO-I substudy. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries Investigators. *J Am Coll Cardiol* 29, 770-777 (1997).
4. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation* 98, 1860-1868 (1998).
5. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21, 1502-1513 (2000).
6. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83, 902-912 (1991).
7. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with

- reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67, 1360-1367 (1991).
8. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 37, 845-852 (1991).
  9. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 38, 386-393 (1992).
  10. Muller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, Hirschl MM, Laggner AN, Gerhardt W, Hafner G, Labaere I, Leinberger R, Zerback R, Katus HA. Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 38, 567-574 (2000).
  11. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335, 1342-1349 (1996).
  12. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 93, 1651-1657 (1996).
  13. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE, Jr., Califf RM, Topol EJ. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 335, 1333-1341 (1996).
  14. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, Gibler WB, Stebbins AL, Cianciolo C, Califf RM, Topol EJ. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 84, 1281-1286 (1999).
  15. Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, Kurowski V, Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Richardt G, Katus HA. Risk stratification in patients with inferior acute myocardial

- infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role of admission troponin T. *Circulation* 102, 2038-2044 (2000).
16. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 312, 932-936 (1985).
  17. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 329, 1615-1622 (1993).
  18. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, Jr., White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91, 1923-1928 (1995).
  19. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 31, 23-30 (1998).
  20. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, Grines CL. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 42, 1739-1746 (2003).
  21. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 104, 636-641 (2001).
  22. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 94, 1291-1297 (1996).

23. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 59, 607-609 (1979).
24. GUSTO III. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 337, 1118-1123 (1997).
25. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89, 815-824 (1967).
26. Hamm CW. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol* 93, 324-341 (2004).
27. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24, 28-66 (2003).
28. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 110, e82-292 (2004).
29. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 96, 1445-1453 (1997).
30. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation

- myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 102, 2031-2037 (2000).
31. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327, 146-150 (1992).
  32. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 25, 574-581 (1995).
  33. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 313, 262-264 (1996).
  34. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 31, 326-330 (1998).
  35. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 31, 1460-1465 (1998).
  36. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 48, 1146-1154 (2006).
  37. Lim KD, Yan AT, Casanova A, Yan RT, Mendelsohn A, Jolly S, Fitchett DH, Langer A, Goodman SG. Quantitative troponin elevation does not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 155, 718-724 (2008).

38. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91, 1659-1668 (1995).
39. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 32, 1312-1319 (1998).
40. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Jr., Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, Califf RM. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 100, 14-20 (1999).
41. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 19, 118-123 (1998).
42. Bjorklund E, Lindahl B, Johanson P, Jernberg T, Svensson AM, Venge P, Wallentin L, Dellborg M. Admission Troponin T and measurement of ST-segment resolution at 60 min improve early risk stratification in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 25, 113-120 (2004).
43. Frostfeldt G, Gustafsson G, Lindahl B, Nygren A, Venge P, Wallentin L. Possible reasons for the prognostic value of troponin-T on admission in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 12, 227-237 (2001).
44. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 99, 1548-1554 (1999).

45. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, Wiegand U, Tolg R, Weidtmann B, Hartmann F, Richardt G, Katus HA. Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 104, 630-635 (2001).
46. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 100, 1509-1514 (1999).
47. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, Eigler N, Shah PK, Cercek B. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 102, 1611-1616 (2000).
48. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 101, 125-130 (2000).
49. Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 109, 3096-3105 (2004).
50. Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, Bergelson BA, Anderson KM, Stoner GL, Weisman HF, Topol EJ. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. EPIC investigators. *Am J Cardiol* 77, 1045-1051 (1996).
51. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 98, 2695-2701 (1998).
52. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with

- primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 98, 734-741 (1998).
53. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 99, 2720-2732 (1999).
54. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van De Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 101, 239-243 (2000).
55. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357, 1905-1914 (2001).
56. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 295, 1531-1538 (2006).
57. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 28, 443-449 (2007).
58. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 340, 1623-1629 (1999).

59. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Neumann FJ, Schulz S, ten Berg J, Bruskin O, Dotzer F, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, Kastrati A. Troponin level and efficacy of abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing early intervention after clopidogrel pretreatment. *Clin Res Cardiol* 97, 160-168 (2008).
60. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 32, 890-897 (1998).
61. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 97, 765-772 (1998).
62. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101, 570-580 (2000).
63. Steen H, Lehrke S, Wiegand UK, Merten C, Schuster L, Richardt G, Kulke C, Gohl HB, Lima JA, Katus HA, Giannitsis E. Very early cardiac magnetic resonance imaging for quantification of myocardial tissue perfusion in patients receiving tirofiban before percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 149, e1-e7 (2005).
64. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Twisk JW, van Rossum AC. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol* 52, 181-189 (2008).
65. Bruder O, Breuckmann F, Jensen C, Jochims M, Naber CK, Barkhausen J, Erbel R, Sabin GV. Prognostic impact of contrast-enhanced CMR early after acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a regional STEMI network: results of the "Herzinfarktverbund Essen". *Herz* 33, 136-142 (2008).
66. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis.

A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 85, 1699-1705 (1992).

67. Gibson CM, Kirtane AJ, Morrow DA, Palabrica TM, Murphy SA, Stone PH, Scirica BM, Jennings LK, Herrmann HC, Cohen DJ, McCabe CH, Braunwald E. Association between thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade, biomarkers, and clinical outcomes among patients with moderate- to high-risk acute coronary syndromes: observations from the randomized trial to evaluate the relative PROTECTion against post-PCI microvascular dysfunction and post-PCI ischemia among antiplatelet and antithrombotic agents-Thrombolysis In Myocardial Infarction 30 (PROTECT-TIMI 30). *Am Heart J* 152, 756-761 (2006).
68. Lehrke S, Giannitsis E, Katus HA. Admission troponin T, advanced age and male gender identify patients with improved myocardial tissue perfusion after abciximab administration for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 92, 1214-1220 (2004).

## 7 Danksagung

An dieser Stelle gebührt mein Dank meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Margit Müller-Bardorff, für die stete und geduldige wissenschaftliche Anleitung. Ihre Hinweise und Hilfestellungen haben wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Volkhart Kurowski, der den gedanklichen Anstoß zum Thema der Arbeit gab und der mich über die gesamte Dauer der Arbeit begleitet hat, mit Rat und Tat zur Seite stand und maßgeblich an der Publikation der Ergebnisse in einem renommierten wissenschaftlichen Journal beteiligt war.

Weiter möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Uwe Wiegand sehr herzlich danken für die vielen Stunden, in denen er mich die Grundlagen der statistischen Analyse lehrte.

## 8 Lebenslauf

Name	Dirk Killermann
Geburtsdatum und -ort	22.06.1973
Geburtsort	Heidelberg
Familienstand	verheiratet



### Schulbildung

Sept. 1979 – Juli 1983	Clemens-Brentano-Grundschule in Kleinostheim
Sept. 1983 – Juli 1992	Hanns-Seidel-Gymnasium in Hösbach
Juli 1992	Abitur

### Studium

Sept. 1994 – März 2001	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
Sept. 1996	Ärztliche Vorprüfung
Apr. 1998	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Apr. 2000	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2001	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Beruflicher Werdegang**

Mai 2001 – Sept. 2002	Arzt im Praktikum, Med. Klinik II des Universitätsklinikums Lübeck
seit Oktober 2002	Arzt (Weiterbildung in der Inneren Medizin) Med. Klinik II des Universitätsklinikums Lübeck (seit 2003: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck)

## 9 Veröffentlichungen

### **Originalarbeit:**

Kurowski V, Hartmann F, Killermann DP, Giannitsis E, Wiegand UK, Frey N, Müller-Bardorff M, Richardt G, Katus HA:

Prognostic significance of admission cardiac Troponin T in patients treated successfully with direct percutaneous interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction.

Critical Care Medicine 30: 2229-35 (2002)

### **Abstracts:**

Kurowski V, Killermann DP, Frey N, Wiegand UK, Hartmann F, Katus HA:

A positive Troponin T-test on admission independently predicts an adverse prognosis in patients with acute myocardial infarction and direct PTCA.

Circulation 100: Suppl. 1 (1999)

Killermann DP, Wiegand UK, Giannitsis E, Weidtmann B, Mueller-Bardorff M, Kurowski V:

Quantitatives Troponin T und C-reaktives Protein bei Aufnahme als aussagekräftige Prädiktoren der Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher direkter Koronarangioplastie.

Zeitschrift für Kardiologie 91: Suppl. 1 (2001)