

Inhaltsverzeichnis

1. Titel der Arbeit	4
2. Einleitung	4
2.1 Aktueller Wissenstand	4
2.2 Möglichkeiten der Thrombenentfernung vor dem Hintergrund der distalen Embolisation	5
2.3 Laserthrombolyse	6
3. Herleitung der Aufgabenstellung	8
4. Aufgabenstellung	9
5. Material und Methodik	10
5.1 Patientenauswahl	10
5.2 Datenerfassung	10
5.3 Quantitative Koronaranalyse	11
5.4 Definitionen	12
5.5 Durchführung der Intervention	14
5.6 Perkutane Excimerlaser-Thrombolyse	14
5.7 Stationärer Verlauf und Follow-Up	15
5.8 Statistische Analyse	16
6. Ergebnisse	17
6.1 Patientencharakteristik	17
6.2 Angiographische Ergebnisse	17
6.2.1 Stenoseparameter, TIMI-Fluß und myocardial blush grade	17
6.2.2 Restthromben, distale Embolisationen und periinterventionelle Komplikationen	18
6.3 Klinische Ergebnisse und Akutkomplikationen	18
6.3.1 Verweildauer im Krankenhaus	18
6.3.2 Todesfälle	18
6.3.3 Infarktassoziierte Komplikationen	19
6.3.4 MACCE	19
6.4 Angiographische Ergebnisse – Tabellen und Graphiken	20
6.5 Bilddokumentation typischer Angiographischer Befunde	25

6.6	Follow Up	28
6.6.1	angiographische Ergebnisse im Follow Up	28
6.6.2	Linksventrikuläre Auswurffraktion vor der Rekanalisation des betroffenen Koronargefäßes und bei der Kontrolluntersuchung	28
6.6.2.1	Die LVEF in Abhängigkeit vom myocardial blush grade	29
6.6.2.2	Einflußfaktoren auf den myocardial blush grade	29
6.6.2.3	Auswertung des Verlaufs der Kreatinkinase	29
6.6.2.4	Einflußfaktoren auf die LVEF	30
6.6.3	Ergebnisse des telefonischen Langzeit-Follow Up	30
6.6.4	Follow – Up – Ergebnisse - Tabellen und Graphiken	31
7.	Diskussion	36
7.1	Ergebnisdiskussion	36
7.1.1.1	Patientencharakteristik	36
7.1.1.2	Medikamentöse Therapie	37
7.1.1.3	Verteilung der revaskularisierten Gefäße	37
7.1.1.4	Einfluss des Interventionszeitpunktes	38
7.1.2	Angiographische Ergebnisse	38
7.1.2.1	Vergleich mit Laserstudien anderer Untersucher	38
7.1.2.2	Vergleich mit Studien distaler Protektionssysteme sowie Thrombektomie-systeme in Bezug auf TIMI-Fluß und myocardial blush grade	39
7.1.2.3	Das Auftreten von distalen Embolisationen	40
7.1.2.3.1	Auswirkungen einer hohen Thrombuslast auf die Rate der distalen Embolisation im Vergleich mit anderen Laserstudien	40
7.1.2.3.2	Hohe Thrombuslast und inkomplette Thrombusauflösung	41
7.1.2.3.3	Distale Embolisation – Vergleich mit Thrombektomiesystemen	42
7.1.2.3.3.1	X-Sizer-Studie	42
7.1.2.3.3.2	TAPAS-Studie	43
7.1.2.4	Distale Embolisation - Vergleich mit distalen Protektionssystemen	44
7.1.3	Klinische Ergebnisse und Akutkomplikationen	45
7.1.4	Follow Up Ergebnisse	46
7.1.4.1	Die LVEF im Follow up	47
7.2	Limitationen	47

7.3	Schlußfolgerungen und Ausblick	48
8.	Zusammenfassung	54
9.	Literaturverzeichnis	55
10.	Abbildungsverzeichnis	63
11.	Tabellenverzeichnis	65
12.	Abkürzungsverzeichnis	66
13.	Tabellarischer Lebenslauf	67
14.	Eidesstaatliche Erklärung	69
15.	Danksagung	70

1. Titel der Arbeit

Laserthrombolyse bei Patienten mit Akutem Myokardinfarkt. Eine Analyse von 54 Laserprozeduren bei thrombusbeladenen Läsionen.

2. Einleitung

2.1. Aktueller Wissenstand

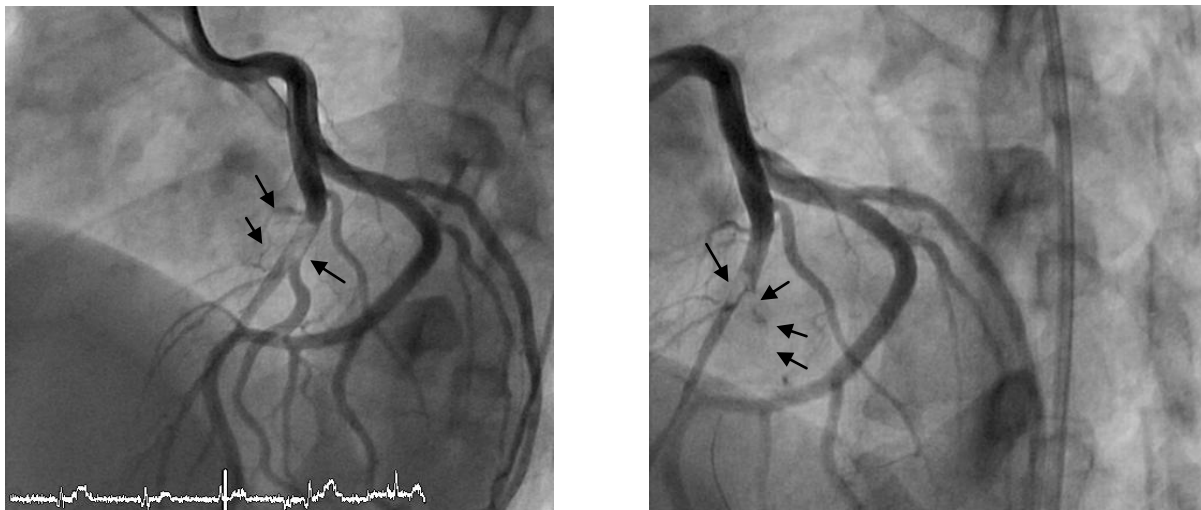
Die beste Reperfusionstrategie im Rahmen des akuten Myokardinfarktes ist die Wiedereröffnung des Koronargefäßes mittels direkter perkutaner Koronarangioplastie [1]. Die Verwendung koronarer Stents hat sich gegenüber der einfachen Ballonangioplastie als die überlegene Methode der Angioplastie gezeigt [2], [3].

Die Ergebnisse der herkömmlichen Koronarinterventionen wie Ballonangioplastie und Stentimplantation in Gefäßen mit einer hohen Thrombenlast sind limitiert durch das Auftreten von distalen Embolisationen in den Endästen oder in der vom Infarkt betroffenen Arterie sowie dem Auftreten von Embolisationen in der Mikrozirkulation, dem Slow-Flow sowie dem No-Reflow-Phänomen. Angiographisch sichtbare distale Embolisationen zeigen sich heutzutage in ca. 15 % der mittels perkutaner Koronarangioplastie intervenierten Patienten [4]. Die Anzahl an distalen Embolisationen in rein thrombotischen Verschlüssen ist bislang nicht bekannt. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Myokarddurchblutung trotz TIMI 3 Fluss abnormal sein kann [5-10]. Eine Minderperfusion auf Gewebeebene trotz Durchgängigkeit des rekanalisierten Gefäßes (= No - Reflow) konnte mittels Positronen-Emissions-Tomographie und mittels Echokardiographie gezeigt werden [5], [11], [12], [7]. Mögliche Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, sind eine Schädigung der kapillären Endothelschicht durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus neutrophilen Leukozyten [13-15], eine endotheliale Dysfunktion [16], ein Gewebsödem [17], [18] (insbesondere ein lokales Ödem der Endothelzellen und der Myozyten, welches zur Komprimierung der kapillären Gefäße führt), die Freisetzung von vasoaktiven und inflammatorischen Mediatoren sowie eine intravaskuläre Ansammlung von Leukozyten [19], [20], Thrombozyten und Fibrinaggregaten [21]. Darüber hinaus verursachen die spontane bzw. durch perkutane Intervention herbeigeführte Embolisation von Plaque und Thrombentrümmern Obstruktionen in der Mikrozirkulation. Diese beeinflussen wiederum das

funktionelle Endergebnis der Rekanalisation. Die Details dieses Phänomens sind noch nicht komplett verstanden. Eine persistierende myokardiale Ischämie kann also trotz gutem Fluss in der epikardialen Koronararterie eintreten. Diese „Verstopfungen“ reduzieren die Effizienz und den Ausgang einer myokardialen Reperfusion [4].

In den folgenden Abbildungen wird ein Koronarangiogramm vor und nach Verschleppung eines Thrombus in einen Diagonalast gezeigt, bei dem es bei vorbestehender hoher Thrombuslast zu einer Thrombusverschleppung während der Intervention in die Peripherie kommt.

Abbildungen 1 & 2: Embolisation nach Intervention bei initial hoher Thrombuslast mit Seitastverlagerung



2.2. Möglichkeiten der Thrombentfernung vor dem Hintergrund der distalen Embolisation

Antagonisten an Glykoprotein - IIb/IIIa - Rezeptoren zeigten eine Verbesserung der Funktion der Mikrovaskularisation durch eine Verringerung des Effektes embolisierter Thromben und Plättchen [22]. Die periprozedurale Gabe von Abciximab war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität [23], zeigte jedoch keinen Einfluß auf die Wiederherstellung einer TIMI 3 Flussgeschwindigkeit [24], [25].

Mechanische Thrombektomiesysteme und distale Protektionssysteme wurden ebenfalls eingesetzt zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes. Diese Verfahren dienen dem Ziel, den Thrombus zu entfernen bzw. eine Embolisation des Thrombus oder Verschleppung von

Plaquematerial in die Peripherie während der Katheterintervention zu vermeiden. **Thrombektomieverfahren** sind z.B. der X-Sizer Katheter (X-AMINE) [26], rheologische Thrombektomie mittels Angiojet Katheter (AIMI) [27], Thrombus-Aspirationsvorrichtung [28], ThrombCat und Medtronic export. **Distale Protektionssysteme** wie z.B. PercuSurge GuardWire (EMERALD, ASPARAGUS) [29], [30] sowie Filter (PROMISE-FilterWireEx) [31], [32]. In einer Meta-Analyse von randomisierten Studien zeigte sich, dass diese vor distalen Embolisationen schützen und mit einem besseren myokardialen Fluß einhergehen können [33]. Eine Verbesserung der Prognose ist nur in wenigen Studien gezeigt (TAPAS) [34].

2.3. Laserthrombolyse

Alle bisher genannten Verfahren zum Schutz vor einer distalen Embolisation sind nicht im Stande, die Thrombogenität der inneren Oberfläche des Gefäßes zu beeinflussen. Hier unterscheidet sich der Excimer Laser von den anderen Systemen. Bei der Laserthrombolyse wird ein fiberoptischer Katheter mittels kommerziell erhältlicher Führungsdrähte bis zur Läsion geschoben. Mit Pulswellen von Ultraviolettem Laserlicht (bei 308 nm Wellenlänge im UVB-Bereiches des Spektrums) erfolgt eine Thrombusreduktion durch Konversion in solide, flüssige und gasförmige Bestandteile. Dies basiert auf dem Effekt der Photoablation (blitzartige Verdampfung). Die Absorption von Laserlicht in atheromatösem, thrombotischen Material bewirkt einen photothermischen Effekt (Ansteigen der Temperatur) und einen photomechanischen Effekt (Brechen von kovalenten Bindungen) [35]. Bei der Excimer Laseranwendung kommt es jedoch zu keinen thermischen Schäden, da sie nur in kurzen Impulsen von 80 – 200 ns Dauer eingesetzt wird. Die durch den Laser hervorgerufene Energie hat zwei verschiedene Wirkungen auf den Thrombus. Einerseits, typisch für pulse-wave laser, ist die Induktion einer hörbaren akustischen Welle, einer sogenannten Schockwelle, und damit mechanischer Kräfte, welche die Fibrinverbindungen zerstören, und andererseits findet gleichzeitig eine Hemmung der Plättchenaggregation („stunned platelet phenomena“) statt [36]. Die Wirkung des Laser auf Thromben wurde von Topaz et al. [36] untersucht. Sie induzierten Thromben in den Blutproben von 25 gesunden Probanden. Diese Proben wurden zuvor dem Excimer Laserlicht ausgesetzt und hinsichtlich der ADP - induzierten Aggregation, Kollagen-induzierten Plättchenaggregation, Plättchen-Konzentration und Plättchen-Bindungskraft untersucht. Eine Laserenergie in Höhe von 60 mJ/mm² reduzierte die ADP- induzierte Aggregation um 78 % und die Kollagen-induzierte Plättchen-Aggregation um 54 %. Die Plättchen- Bindungskräfte wurden um 20 % reduziert. Die Plättchen-Konzentration und die

Expression von p-Selektin (CD 62) wurden nicht verändert [36]. Eines der Hauptziele bei der Laseranwendung sollte die Vermeidung von distalen Embolisationen und des No –Reflow - Phänomens sein. 308 nm Excimer Laser kann ebenso die Wirkung der GP - IIb/IIIa - Inhibitoren steigern [37].

In den Jahren 1989 bis 1992 erfolgten die ersten klinischen Untersuchungen der Koronaratherektomie mittels Excimer Laser (ELCA). Patienten mit Thromben sowie Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden damals ausgeschlossen. Diese Ausschlusskriterien wurden damals zu Gegenanzeigen bei den Anwendungsinstruktionen mit ELCA. Als mögliche Indikationen für die Excimer – Laserangioplastie galten komplette Gefäßverschlüsse und subtotale Stenosierungen, die mit einem Draht passierbar waren. Häufig konnten auch chronisch bestehende Verschlüsse damit rekanalisiert werden. Darüberhinaus stellten auch Ostium-Stenosen, vollständige Verschlüsse, und nicht dilatierbare, nicht oder wenig kalzifizierte Stenosen eine mögliche Indikation dar. Dissektion der Arterienwand, akuter Wiederverschluß, Aneurysmabildung, Herzinfarkt, Füllungsdefekte, Perforation, Embolusbildung, Spasmen, Thrombenbildung, Arrhythmien und Exitus wurden damals als mögliche Komplikationen angegeben. Durch die Einführung der neuen und sicheren saline flush Lasertechnik, auf die im Methodenteil im Kapitel 5.6. näher eingegangen wird, kam es zu einer Abnahme der gefürchteten Komplikationen der ersten Laseranwendungen wie Perforation, Akutverschluss, Dissektion und Spasmen und somit zu einem erneuten Anstieg der Laseranwendung, insbesondere bei thrombotischen Läsionen, In - Stent - Restenosen, Herztransplantatierten, Venenbypassen, Ostiumstenosen, fokalen Stenosen, langen Läsionen, Totalverschlüssen und peripheren arteriellen Erkrankungen [38]. Als Kontraindikationen fassen Topaz et al. in ihrem Artikel „Excimer Laser Revascularisation: Current Indications, Applications and Techniques“ zusammen: Gefäßabschnitt kleiner als Laserkatheter, ungeschützter linker Hauptstamm, Koronardissektion – bzw. Perforation vor der Laseranwendung, extreme Gefäßschlängelungen, schwere Gefäßwinkel ($> 45^\circ$) und Läsionen, die durch einen Führungsdraht nicht passierbar sind [38].

3. Herleitung der Aufgabenstellung

Bisherige Laserstudien zeigten, dass eine Laserrekanalisation ein Verfahren mit hoher prozeduraler Erfolgsrate zur Behandlung des Akuten Myokardinfarktes sowie der Instabilen Angina Pectoris ist [39-42]. Der Lasererfolg, definiert als Laserpassage durchführbar sowie Reduktion der Diameterstenose $\geq 20\%$ nach dem Lasern und Erreichen eines TIMI 2 oder 3 Flusses, wurde in 86 – 95 % der Fälle erreicht. Der prozedurale Erfolg, definiert als Enddiameterstenose $< 50\%$ mit TIMI – 3 - Fluss ohne große Herzkatheter- und Krankenhauskomplikationen (Tod, Notfallbypass, Reinfarkt, Revaskularisation) lag zwischen 86 und 100%. Besonders bei Verschlüssen mit einer hohen Thrombuslast stellen PTCA und Stentimplantation eine erhebliche Gefahr dar, den Thrombus zu dislozieren. In den bisherigen Laserstudien wurden sowohl stenosierte als auch thrombosierte Gefäße interveniert. In unserer Studie liegt der Schwerpunkt auf thrombosierten Gefäßabschnitten. In der Vergangenheit zeigte sich, dass Patienten, welche mittels distaler Protektion bzw. Thrombektomie während der Intervention behandelt wurden, am Ende der Intervention einen besseren myokardialen blush aufweisen als konventionell mittels Stent und Ballonangioplastie behandelte Patienten [33]. Ein besserer myokardialer blush steht in Beziehung zu einer verringerten Infarktgröße, besseren linksventrikulären Auswurffraktion [95] sowie zur einer geringeren Langzeitmortalität nach stattgehabtem akuten Myokardinfarkt [44]. Daher findet in der vorliegenden Arbeit nicht nur die Ermittlung des Stenosegrades und des TIMI- Flusses, sondern auch die der Myokardanfärbung (blush) statt, was in den bisherigen Laserstudien nicht erfolgte. Als weitere Therapiestrategie erhielten unsere Patienten, wie heute bei akuten Koronarsyndromen üblich, eine zusätzliche medikamentöse Applikation von Glykoprotein - IIb/IIIa - Antagonisten. Des weiteren berichten wir über eine Rekoronarangiographie unserer Laserpatienten sowie führten ein telefonisches Langzeit-Follow - Up zur klinischen Symptomatik und relevanten Ereignissen nach Entlassung durch.

4. Aufgabenstellung

1. Datenerfassung und – auswertung von klinischen Daten, Komplikationen, Anzahl distaler Embolisationen, angiographischen Daten, myocardial blush grade, TIMI - Fluß, angiographischem Kurzzeit - Follow - Up, telefonischem Langzeit-Follow- Up der ersten 54 Laserprozeduren bei Patienten mit ACS in unserer Klinik.
2. Auswirkung des myocardial blush grade am Ende der Intervention auf die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Follow - Up im Vergleich zur Ejektionsfraktion beim Ersteingriff. Wie unterscheiden sie sich MBG 0-1 Patienten von MBG 2-3 Patienten bezüglich der klinischen Symptomatik im Langzeit - Follow - Up?

5. Material und Methodik

5.1. Patientenauswahl

Mittels Laserthrombolyse intervenierten wir von Februar 2003 bis Dezember 2005 54 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welcher klinisch, laborchemisch und elektrokardiographisch diagnostiziert wurde. Nach der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung erfolgte die Indikationsstellung zur Laserthrombolyse anhand des visuellen Nachweises einer hohen Thrombuslast. In 15 Fällen wurde diese erst nach Ballondurchzug evident. Die Laserthrombolyse erfolgte grundsätzlich direkt im Anschluß an die Herzkatheteruntersuchung bzw. in einem Fall (1810/04) auch in einem gesonderten Eingriff am nächsten Tag. In diesem Fall zeigte sich ein langstreckiger flottierender Thrombus in der LAD am Abgang des Ramus diagonalis. Es wurde zwischenzeitlich eine intensiviert Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS, Clopidogrel und GP IIb - IIIa-Rezeptorantagonisten vorgenommen. Am Folgetag wurde eine lasergestützte Thrombusdestruktion durchgeführt. Alle Infarktpatienten unserer Klinik wurden bereits in der Notaufnahme vor der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung über die Möglichkeit der Laseranwendung aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt. Patienten mit einer herabgesetzten linksventrikulären Funktion wurden ebenso eingeschlossen wie Patienten im kardiogenen Schock und Patienten mit Nierenversagen.

5.2. Datenerfassung

Erfasst wurden zunächst allgemeine Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, Tag der Intervention, Interventionsnummer sowie Angaben zur Krankenhausverweildauer (Aufnahmezeitpunkt, Aufenthalte auf der ITS bzw. Verlegungen, Entlassungstag). Die kardiologische Anamnese beinhaltete Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus) und Vorerkrankungen (Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Bypassanlage, Z.n. Apoplex). Eine Schocksituation bzw. eine kardiopulmonale Reanimation vor Krankenhausaufnahme wurden festgehalten. Zur Diagnostik eines AMI wurden die EKG - Daten bezüglich Infarktlokalisierung und ST- Streckenveränderungen evaluiert. Laborbefunde wie Kreatinkinase (CK) initial, CK maximum, Troponin T und CK-MB wurden zum laborchemischen Infarktnachweis ebenfalls analysiert. Darüberhinaus dienen sie auch dem Nachweis der Schwere des Myokardschadens. Angaben zur Laser - Anwendung wie Datum, Laserkatheterdurchmesser, eine Verwendung von Glykoprotein - IIb/IIIa - Hemmern, Clopidogrel- bzw. systemische Fibrinolysetherapie wurden vermerkt.

Mittels Analyse der Angiogramme wurden Restthromben sowie distale Embolisationen bestimmt. Periinterventionelle Komplikationen (Dissektion, Perforation) sowie MACCE während des Krankenhausaufenthaltes (Tod, Reinfarkt, Schlaganfall) und Komplikationen (TIMI - minor - Blutung, TIMI- major - Blutung, GUSTO schwere Blutung) wurden analysiert. Die Daten wurden mittels Aktenstudium erhoben. Die Auswertung der Herzkatheterbefunde erfolgte anhand der klinikinternen Datenbank. Die Ergebnisse wurden mittels einer Excel-Datenbank festgehalten und ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 12.0 und SPSS 14.0.

5.3. Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Zur Ermittlung des minimalen luminalen Diameters (MLD), des Stenosegrades und des Referenzdurchmessers vor Laserthrombolyse, direkt nach der Laserthrombolyse sowie am Ende der Intervention wurden die digitalen Angiographieaufnahmen mittels Xcelera Cath der Firma Philips verwandt. Das QCA Programm stammt von der Firma PIE Medical und ist im Xcelera integriert. Eine Funktion dieses Programmes ist die quantitative Koronaranalyse, mittels derer eine objektive und reproduzierbare Beurteilung der Koronarstenosen möglich ist. Die Projektion mit der stärksten Stenoseausprägung („most severe view“) wurde ausgewählt und notiert. Für alle Folgeprozeduren wurde diese nun verwendet. Die Bilder wurden nahe der diastolischen Phase des Herzzyklus ausgewählt, da die Arterienbewegung in dieser Phase minimal ist. Bei der quantitativen Koronaranalyse wurden die Werte für den MLD (Minimaler Luminaler Diameter), die prozentuale Diameterstenose und der Referenzdurchmesser des Gefäßes ermittelt. Die Dokumentation der Messergebnisse erfolgte mittels Ausdruck der vom QCA ermittelten Ergebnisse einschließlich Bilddarstellung. Die angiographische Auswertung erfasste das nach AHA behandelte Koronarsegment, den Koronarbefall, das Flussverhalten nach TIMI sowie den myocardial blush grade am Ende der Intervention. Der myocardial blush grade wurde zusätzlich durch einen zweiten Untersucher (F.X. Kleber) ermittelt. Bei fehlender Übereinstimmung wurden die Angiogramme erneut durchgesehen und ein Wert durch Einigung definiert. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde mittels Ventrikulographie bestimmt. Die Berechnung der linksventrikulären Volumina sowie der Auswurffraktion erfolgte mittels Erfassung der maximal diastolischen und systolischen Phase der Herzaktion der linksventrikulären, endokardialen Ventrikelkontur. Die Bilder wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt: überlagerungsfreie, kontrastreiche Darstellung des linken Ventrikels, keine Extrasystolen oder post – extrasystolischen Schläge, frühe Phase der Kontrastmittelinjektion. Zur Berechnung des

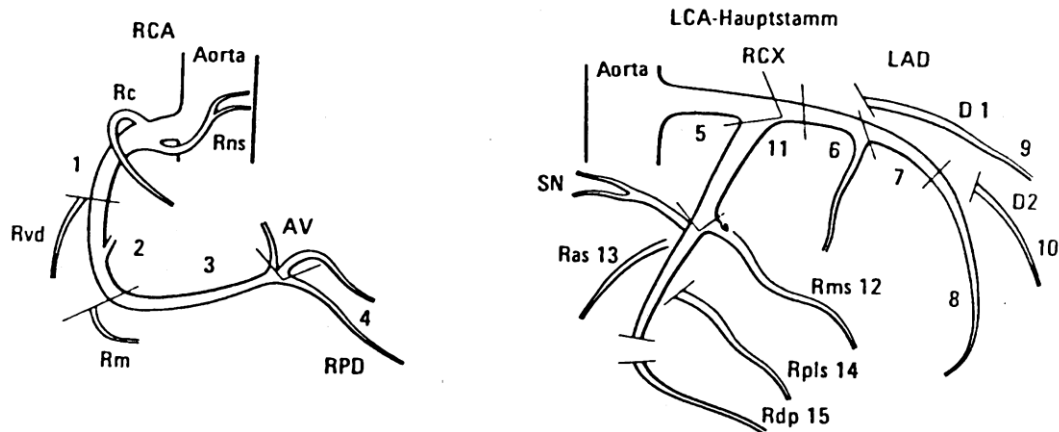
enddiastolischen (EDV) und des endsystolischen Volumens (ESV) und somit zur Ermittlung des Schlagvolumens wurde mithilfe eines Softwareprogramms das linksventrikuläre Volumen endsystolisch und enddiastolisch ausgemessen.

5.4. Definitionen

Der **myocardial blush grade** [44] wird wie folgt definiert: **Grad 0:** zeigt eine minimale oder keine Myokardfärbung, **Grad 1:** Färbung passiert langsam die Mikrovaskularisation, findet aber keinen Ausgang. Das Kontrastmittel bleibt stehen, **Grad 2:** verzögerter Ein- und Ausstrom der Färbung bezüglich Mikrovaskularisation sowie anhaltender blush 3 Herzzyklen nach Injektionsende ohne Abnahme der Intensität, **Grad 3:** Myokardanfärbung prompt, deutlicher Rückgang spätestens 3 Zyklen nach Injektionsende. Der **TIMI-Fluß (Thrombolysis in Myocardial Infarction)** [45] wird in 4 Grade eingeteilt. **TIMI: Grad 0:** Keine Perfusion; das Kontrastmittel dringt nicht über den Verschluss hinaus. **Grad 1:** Penetration ohne Perfusion; das Kontrastmittel dringt über den Verschluss hinaus in das Koronargefäß ein, bleibt aber dort liegen. Das Gefäßbett distal des Verschlusses wird während der Filmszene nicht vollständig angefärbt. **Grad 2:** Partielle Perfusion; das Kontrastmittel passiert die Stenose und färbt das dahinter gelegene Gefäßbett vollständig an. Die Geschwindigkeit des Kontrastmitteleinstroms in das distale Gefäßbett oder die Auswaschgeschwindigkeit oder beide sind jedoch deutlich langsamer als in den nicht-obstruierten Gefäßabschnitten. **Grad 3:** Vollständige Perfusion; das Kontrastmittel strömt mit der gleichen Geschwindigkeit in das Gefäßbett distal der Obstruktion ein wie proximal. Der Ausstrom des Kontrastmittels aus dem betroffenen Gefäßabschnitt erfolgt mit der gleichen Geschwindigkeit wie in nicht-obstruierten Gefäßabschnitten. Unter einer **TIMI – major - Blutung** [46] versteht man eine Hb Abnahme ≥ 5 g/dl sowie ≥ 15 % Absolutabnahme des Hämatokrit sowie jede intrakranielle Blutung. Eine **TIMI - minor - Blutung** [46] ist gekennzeichnet durch eine beobachtete Blutung ≥ 3 g/dl Hb Abnahme oder ≥ 10 % in Hk oder jede unbeobachtete Blutung mit Abnahme des Hämoglobins ≥ 4 g/dl bzw. jede absolute Hämatokritabnahme ≥ 12 %. Eine **TIMI – minimal - Blutung** [46] ist eine Blutung < 3 g/dl Hb Abnahme oder < 9 % in Hk. Eine **GUSTO schwere Blutung** [47] ist jede intrakranielle Blutung oder hämodynamisch kompromittierende Blutung. **Dissektion** wurde nach Huber et al eingeteilt [48]. Es wurde zwischen **major Dissektion** (mit Tod, Notfall - Bypass, NSTEMI oder STEMI) und **minor Dissektion** (ohne klinische Komplikationen) unterschieden. Ein **Akutverschuß** lag vor, wenn der TIMI- Fluß ≤ 1 lag bei vorher bestehendem Fluss über 1 im intervenierten Gefäß. **No – Reflow - Phänomen:** Reduktion des anterograden Flusses bei Abwesenheit von

Dissektion, Spasmus oder distaler Makroembolisation. Es kennzeichnet die mikrovaskuläre Dysfunktion, (TIMI 3 aber blush 0 oder 1) [49, 50]. **Distale Embolisation:** distaler Kontrastmittelfüllungsdefekt mit einem abrupten Abreißen in einem oder mehreren der peripheren Seitenäste, distal der PCI - Stelle [4]. **Slow- Flow** ist definiert als Nachweis von Kontrastmittel in den Koronarien nach Ablauf von 3 Herzzyklen. Die Einteilung der Angina pectoris in klinische Schweregrade erfolgt nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [51]: **Schweregrad I:** Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden. Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langer Belastung während der Arbeit. **Schweregrad II:** geringe Einschränkung der täglichen Arbeit. Angina bei schnellerem Gehen, Aufwärtsgehen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen. **Schweregrad III:** Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit, Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit, **Stadium IV:** Alltägliche Aktivität ohne Angina nicht mehr möglich. Das Symptom **Dyspnoe** wurde nach folgendem Schema (NYHA) [52] erfragt: **Stadium I:** Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Luftnot. **Stadium II:** Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Luftnot. **Stadium III:** Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Luftnot. **Stadium IV:** Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit. Die **Restenose** wurde definiert als eine neu aufgetretene > 50%ige Lumeneinengung bei der Kontrollangiographie.

Abb. 3: Skizze zur Benennung der Culprit lesion:



Koronarsegmente nach AHA

5.5. Durchführung der Intervention

1. Zugänge für die perkutane Koronarintervention (PCI)
2. Diagnostische Angiographie
3. Läsion identifizieren
4. Guidewire Passage
5. Laserthrombolyse i.d. Regel 2 Lasergänge
6. Post-laser Angiographie
7. Weitere Interventionen wie z.B. Stentimplantation bei Bedarf
8. Endaufnahme (Angiographie) zur Ermittlung von TIMI-Fluß und myocardial blush grade

5.6. Perkutane Excimerlaser-Thrombolyse

Es wurde das CVX-300® Excimerlasersystem mit 308 nm Wellenlänge, Pulsdauer von 135 ns und einem Auswurf von 165 mJ/pulse mit den Vitesse®-Cos Laserkatheter-Modellen 120-009, 117-016 und 114-009 der Firma Spectranetics (Colorado Springs, USA) verwandt. Eine 8 Fr. Einführungsschleuse wurde in Seldinger Technik in die Arteria femoralis communis eingeführt. Eine i.v. Injektion von 5000 IE Heparin erfolgte bei jedem Patienten. Als nächstes erfolgte die

Einführung eines 8 Fr. Führungskatheters unter Verwendung eines standardmäßigen 0,035“ Führungsdrahtes. Mittels Injektion von Kontrastmittel durch den Führungskatheter erfolgte eine Angiographie, mithilfe derer eine Beschreibung der Läsion unter Berücksichtigung anatomischer Gegebenheiten erfolgte. Anschließend folgte ein Passieren der zu behandelnden Läsion mittels eines koronaren Führungsdrahtes, der durch den Führungskatheter in die entsprechende Koronararterie vorgeführt wurde. Die Auswahl der geeigneten Größe des Laserkatheters (0,9 mm, 1,4 mm oder 1,7 mm) wurde durch den Untersucher anhand der Läsionsmorphologie sowie anhand des Stenosegrades vorgenommen. Es fand die „saline flush“ and „pulse and retreat“ Lasertechnik ihre Anwendung. Während des Laservorganges erfolgte eine Kochsalzinfusion mit einer Rate von 2-3 ml/s. Pro Laserzyklus von 5 Sekunden Dauer wurde der Laserkatheter um etwa 0,2-0,5 mm/s [41] vorgeschoben. Nach 5 Sekunden schaltet sich der Laser automatisch ab und es erfolgt eine Zwangspause von 10 Sekunden. Vor dem Aktivieren des CVX- 300 Lasersystems wurden sämtliche Kontrastmittelrückstände von der Laserbehandlungsstelle und den umliegenden Gefäßstrukturen fortgespült. Jeder Laserbehandlungszyklus wurde mittels ACIST-System mit einer Kochsalzbolusinjektion begonnen und von einer kontinuierlichen Kochsalzinfusion begleitet. Diese Injektion dient zur Verdrängung und / oder Verdünnung von Blut im Koronargefäß zur Kapillarebene und zur Begrenzung der Rückblutung in die Zone der Laserablation. Im Anschluß an die Laserangioplastie wurde in den meisten Fällen eine Ballonangioplastie bzw. Stentimplantation vorgenommen.

5.7. Stationärer Verlauf und Follow - Up

Klinische Ereignisse und Komplikationen während des gesamten Aufenthaltes wurden mittels Aktendurchsicht, Arztbriefen, EKG - Befunden, Laborbefunden und des Herzkatheterberichtes durchgesehen und dokumentiert. Zur Ermittlung von verbliebenen Restthromben und einer eventuell stattgehabten distalen Embolisation wurden alle Koronarfilme erneut begutachtet. Beim Follow - Up wurden der Zeitpunkt und Grund der erneuten Herzkatheteruntersuchung analysiert. Diese Angiographie wurde wiederum mittels QCA an derselben Gefäßlokalisierung mit derselben Projektion ausgemessen und wieder die Stenoseparameter und linksventrikulären Parameter bestimmt wie zum Zeitpunkt des Ersteingriffes. Des weiteren wurden alle Herzkatheteruntersuchungen seit dem Lasereingriff durchgesehen bezüglich weiterer Interventionen bzw. Reinterventionen oder vorzeitiger Verschlüsse oder Komplikationen, die erst im Verlauf sichtbar werden. Eine Restenose wurde definiert als eine neu aufgetretene über 50 %ige Lumeneinengung in dem wie bei dem Ersteingriff ausgemessenem Koronarabschnitt.

Zusätzlich wurde ein telefonisches Follow - Up Ende November/Anfang Dezember 2007 durchgeführt, da wir auch Re-Interventionen und Re-Verschlüsse, die in anderen Kliniken durchgeführt bzw. diagnostiziert wurden, erfassen wollten. Die Patienten wurden bezüglich Tod, Reinfarkt, Apoplex und Reintervention befragt sowie die klinische Symptomatik mittels CCS bzw. NYHA Stadium erfragt.

5.8. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS 12.0 sowie SPSS 14.0 [53-54]. Zur Anwendung kamen statistische Kennwerte wie Mittelwert \pm Standardabweichung, Summe und Median. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur wurde der Mittelwert auch bei nicht normalverteilten Daten mit angegeben. Nichtparametrische Tests wie der Wilcoxon - Test wurden zur Auswertung der Änderungen in prä/post/finaler prozentualer Diameterstenose, MLD, Referenzdiameter, TIMI-Fluß sowie Änderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Intervention und im Rahmen der Follow - Up - Untersuchung herangezogen. Ein p-Wert von 0,05 gilt als signifikant. Zur Beschreibung von Zusammenhängen wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Beschreibung der Stärke eines Zusammenhanges erfolgte die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Hierbei wurde der Einfluß des Alters, der CK initial und maximal und des betroffenen Abschnitts im Herzkranzgefäß auf die Veränderung der LVEF, LVEF zum Zeitpunkt des Ersteingriffs sowie zum Zeitpunkt des Follow - Up untersucht. Zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-U- Test verwandt. Dabei wurden Unterschiede bezüglich des erreichten schlechten MBG 0-1 und eines guten MBG 2-3 hinsichtlich Symptomatik (Dyspnoe nach NYHA und Angina pectoris Beschwerden nach CCS), Veränderung der LVEF, LVEF zum Zeitpunkt des Ersteingriffs sowie zum Zeitpunkt des Follow - Up, CK initial und maximal, betroffener Abschnitt im Herzkranzgefäß und Alter untersucht. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Unabhängigkeit der beiden Variablen der Kreuztabelle und damit indirekt der Zusammenhang der beiden Merkmale überprüft. Hier wurde wieder der MBG in gut (2-3) und schlecht (0-1) unterteilt und bezüglich Geschlecht (m/w), Restenose (ja/nein), Schock (ja/nein), kardiopulmonale Reanimation (ja/nein), Glykoprotein - IIb/IIIa - Inhibitoren Einsatz (ja/nein) und Komplikationen (ja/nein) untersucht. Als Darstellungsform wurde der Boxplot gewählt. Dieser besteht aus Rechtecken, die 50% der Werte zwischen der 25. und 75. Perzentile beinhalten, und Extensionslinien, welche die Minimal- und Maximalwerte darstellen. Der horizontale Strich im Rechteck kennzeichnet den Median. Extremwerte sind als Kreise und Sterne eingetragen.

6. Ergebnisse

6.1. Patientencharakteristik

Im Zeitraum von Februar 2003 bis Dezember 2005 wurde bei 58 Patienten die Indikation zur Laserthrombolyse gestellt. Bei 3 von 58 Patienten konnte trotz Drahtpassage der Laserkatheter nicht bis zur bzw. über die Stenose vorgeschoben werden. Bei 1 von 58 Patienten erfolgte die Laserthrombolyse nach der Stentimplantation. Diese vier Kasuistiken wurden nicht berücksichtigt. Bei den verbliebenen 54 Patienten wurde eine Laserthrombolyse zur Beseitigung des Verschlusses bzw. der Stenose im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes durchgeführt. Nur gelasert wurde bei 5 von 54 Patienten. Bei 14 von 54 Patienten erfolgte erst eine Ballonangioplastie, im Rahmen derer eine thrombotische Ursache des Verschlusses festgestellt wurde. Der Laserkatheter mit einem Durchmesser von 1,4 mm wurde bei 17 Patienten angewandt, 1,7 mm bei 41 und 0,9 mm bei 1 Patienten. Eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) wurde bei 5 Patienten eingesetzt. Die klinischen Begleitdaten der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

6.2. Angiographische Ergebnisse

6.2.1. Stenoseparameter, TIMI-Fluß und myocardial blush grade

Die prozentuale Aufteilung der behandelten Gefäßabschnitte ist in Abb. 2 enthalten. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Zunahme des Koronarflusses (TIMI) nach der Laserthrombolyse ($p_1=0,000$; $n=51$) sowie nach der anschließenden Stentimplantation ($p_2=0,016$; $n=51$), ebenso eine Zunahme des MLD ($p_1=0,000$ ($n=51$); $p_2=0,000$ ($n=49$)) und eine signifikante Abnahme des Stenosegrades ($p_1=0,000$ ($n=51$); $p_2=0,000$ ($n=50$)) sowohl durch die Laserthrombolyse allein (p_1) als auch beim Abschluss der Intervention (p_2). Die Ergebnisse der quantitativen Koronaranalyse für alle 54 Laserthrombolyse finden sich in der Tabelle 3. Bei einigen Patienten waren nicht alle Parameter messbar, weil entweder keine genaue Kalibrierung möglich war, eine andere Projektion verwandt wurde bzw. keine Aufnahme direkt nach dem Laser angefertigt wurde. Der Referenzdurchmesser bei proximalen 100 % Stenosen konnte deshalb erst nach der Laserthrombolyse bestimmt werden. Die genaue Anzahl der Messungen ist daher mit ($n=...$) vermerkt.

6.2.2. Restthromben, distale Embolisationen und periinterventionelle Komplikationen

Nicht völlig vaporisierte Thromben, d.h. verbliebene Restthromben, fanden wir bei 21 von 54 Patienten. Sechs Patienten davon erhielten zuvor eine Ballondilatation, und es kam bei vier von diesen sechs Patienten zu einer distalen Embolisation. Bei einem weiteren Patienten, bei dem zuvor eine Ballondilatation durchgeführt worden war, waren keine Restthromben nachweisbar, jedoch kam es zu einer Dissektion, die wiederum zu einem Seitastverschluß führte. Drei Patienten aus der Gruppe, die nur eine Laserthrombolyse erhielten, wiesen auch Restthromben auf. In einem Fall von drei Patienten kam es durch die Laserthrombolyse zu einer Verlagerung des Thrombus nach distal. Neun Patienten aus der Gruppe, die eine Laserthrombolyse mit Stentimplantation ohne vorherigen Ballondurchzug erhielten, wiesen noch Restthromben auf. Bei zwei von ihnen kam es zu einer laserinduzierten peripheren Embolisation bzw. zu einem Abrutschen des Thrombus. Insgesamt fanden wir bei 8 von 54 Patienten eine distale Embolisation. Nur drei davon waren durch den Lasereingriff bedingt. Die periinterventionellen Komplikationen sind in der Tabelle 4 genannt.

6.3. Klinische Ergebnisse und Akutkomplikationen

6.3.1. Verweildauer im Krankenhaus

30/54 (55,6 %) der Patienten, bei denen eine Laserthrombolyse durchführbar war, wurden auf der Intensivstation (Median 1,9 Tage) behandelt. Der Median der Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus lag bei 5 Tagen.

6.3.2. Todesfälle

5 von 54 (9,1%) Patienten mit durchgeführtem Lasereingriff starben. Davon waren 3 Männer und 2 Frauen. Unter ihnen befanden sich zwei im Zustand nach Reanimation bei Einlieferung bzw. im Zustand des kardiogenen Schocks. In Tabelle 5 werden diese Todesfälle genauer beschrieben.

6.3.3. Infarktassoziierte Komplikationen

Vor Aufnahme ins Krankenhaus wurden 5 Patienten kardio-pulmonal reanimiert bzw. befanden sich im kardiogenen Schock. Im Verlauf kamen sechs weitere dazu. Insgesamt waren es 11/54 Patienten. Davon wurden 10 von 54 Patienten auch kardio - pulmonal reanimiert. Zur Kreislaufunterstützung und Optimierung der Koronarperfusion wurde bei 5 von 54 Laserpatienten eine intraaortale Ballonpumpe eingesetzt, von denen 3 Patienten im Verlauf verstarben.

Infarktassoziierte Komplikationen in Form von Rhythmusstörungen wurden bei 10/54 Patienten festgestellt.

6.3.4. MACCE

MACCE traten in 6 Fällen auf. Die Todesursachen werden in Tabelle 4 ausgewiesen. Einen Reinfarkt gab es nicht. Ein koinzidenter ischämischer Schlaganfall war zu verzeichnen. Eine TIMI – major - Blutung bzw. GUSTO schwere Blutung fanden wir bei 1/54 Patienten. Sie verstarb an einer intrazerebralen Blutung bei Zustand nach systemischer Fibrinolysetherapie. Dieses ist eine therapieassoziierte Komplikation, die sich aber nicht mit der Laseranwendung in Zusammenhang bringen lässt. Eine TIMI – minimal - Blutung ereignete sich bei 3 von 54 Patienten. Es handelte sich um eine Blutung aus der Punktionsstelle der IABP, ein Hämatom bei Wechsel auf die 8 F-Schleuse sowie persistierendes Zahnfleischbluten. Insgesamt handelt es sich um 3 therapieassoziierte Komplikationen.

6.4. Angiographische Ergebnisse – Tabellen und Graphiken

Tabelle 1: Basisdaten

Parameter

Geschlecht	männlich	40
	weiblich	14
	Alter	57,2 ± 12,3
Risikofaktoren	Hypertonus	35/54; 64,8 %
	Nikotinabusus	29/54; 53,7 %
	Hyperlipidämie	30/54; 55,5 %
	Diabetes mellitus	10/54; 18,5 %
	Koronarer Bypass	2/54; 3,7 %
	Reinfarkt	5/54; 9,2 %
ST-Hebungen	48	
CK ini (µkat/l)	9,35 ± 12,7	
CK max (µkat/l)	56,21 ± 85,48	
Reanimation vor Intervention	5	
GP IIb-IIIa-Inhibitoren	40	
Systemische Lyse vor Intervention	4	

Abb. 4: Verteilung der revaskularisierten Gefäße

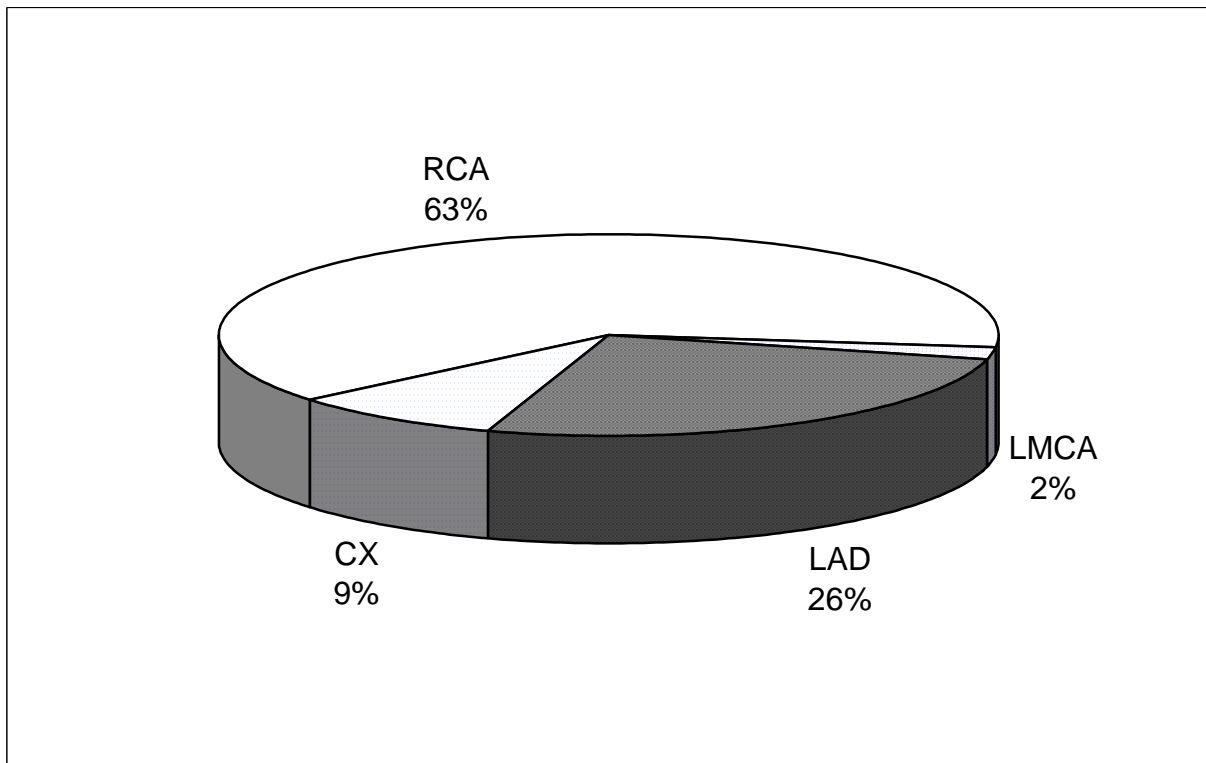


Tabelle 2: Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie des Gesamtkollektivs: Mittelwerte \pm Standardabweichungen bzw. der Median der Parameter Prozentuale Diameterstenose, Minimaler Luminaler Diameter (MLD), Referenzdiameter (RD), TIMI - Fluß und myocardial blush grade

Parameter	Prä laser (n=54)	Post laser (n=51)	Final (n=54)
Diameterstenose (%)	95,54 \pm 10,49	59,29 \pm 20,75	24,17 \pm 24,52 (n=53)
Median	100	58	18
MLD (mm)	0,44 \pm 0,99	1,34 \pm 0,71	2,51 \pm 0,81 (n=51)
Median	0	1,39	2,73
RD (mm)	3,52 \pm 0,64 (n=48)	3,39 \pm 0,67 (n=50)	3,4 \pm 0,58 (n=51)
Median	3,55	3,40	3,39
TIMI (3/2/1/0)	5/ 2/ 7/ 40	35/ 11/ 1/ 5	45/ 5/ 2/ 2
Mittelwert + SD	0,5 \pm 0,95	2,45 \pm 0,94	2,72 \pm 0,71
Median	0	3	3
myocardial blush grade (3/2/1/0)			29/14/3/7 (n=53)
Mittelwert + SD			2,23 \pm 1,05

Median			3,00
--------	--	--	------

Abb. 5: Myocardial blush grade Ergebnis am Ende der Intervention: MBG 0 (n=7), MBG 1 (n=3), MBG 2 (n=14), MBG 3 (n=29)

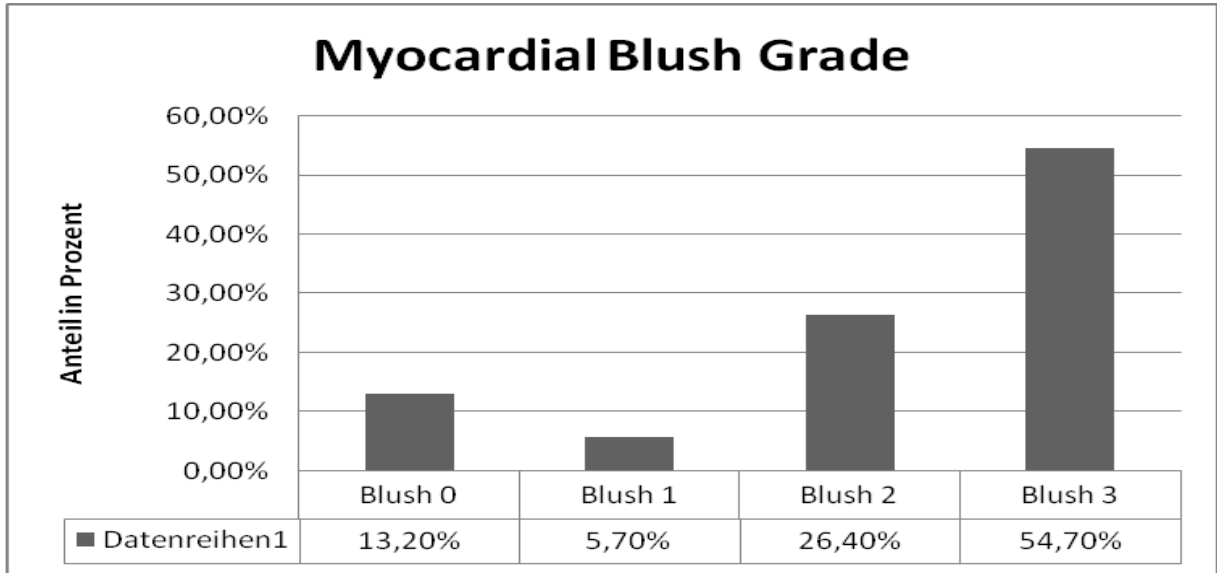


Abb. 6: Ergebnisse in Prozent der erreichten TIMI - Werte jeweils prä - Laserthrombolyse, post - Laserthrombolyse und am Ende der Intervention (final).

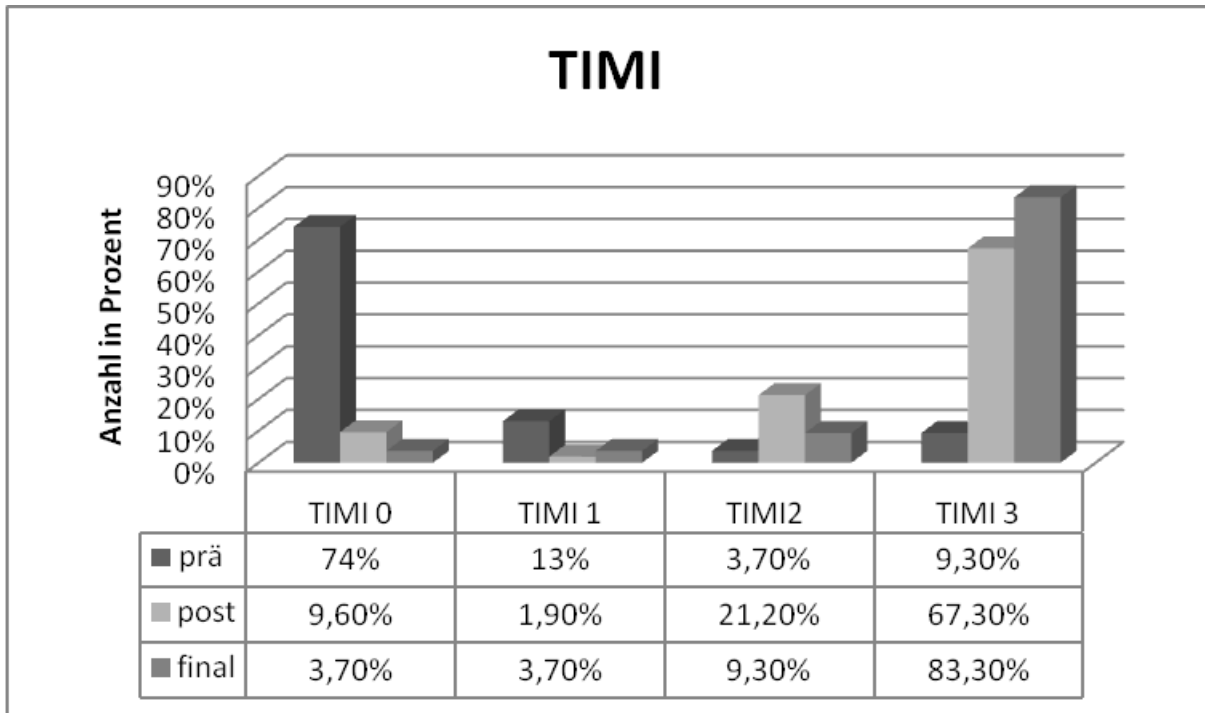


Abb. 7: Ergebnisse der prozentualen Diamterstenose jeweils prä -Laserthrombolyse, post - Laserthrombolyse und am Ende der Intervention (final).

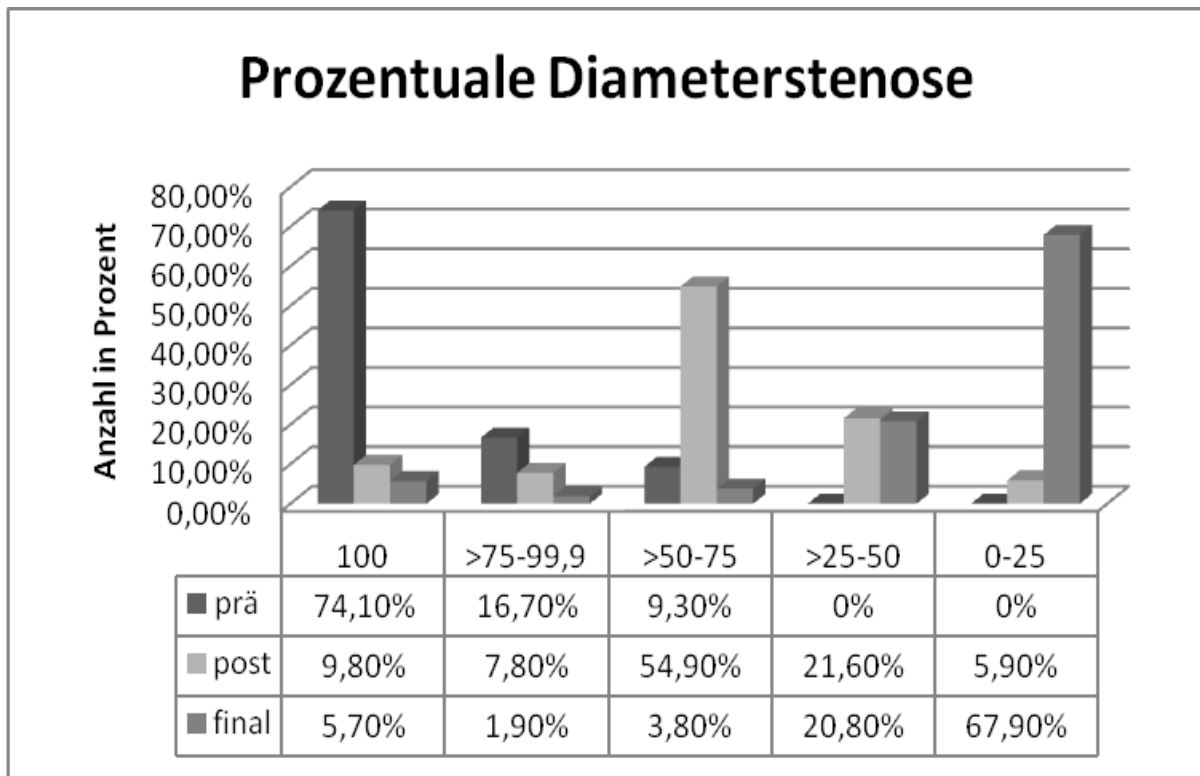


Tabelle 3: Die periinterventionellen Komplikationen und deren Managment bzw. klinischer Ausgang sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

HK Nr.	Komplikation/Managment/Klinischer Verlauf
1050/04	Persistierender Verschuß , IABP Implantation und Tod durch low cardiac output im Herzkatheterlabor
1872/04	Kammerflimmern ohne Folgen
1707/04	Dissektion Typ F nach Ballondurchzug . Stentimplantation. Distal verbleibt eine kurzstreckige Dissektion Typ D2. Ohne klinische Komplikation.
269/05	Trotz Laserthrombolyse keine Rekanalisation erfolgt , Hämoperikard. Heparinantagonisierung. Perikarderguß regredient.
2225/05	Allergische Reaktion mit Luftnot und inspiratorischem Stridor, vermutlich kontrastmittelinduziert , intermittierend AV Block 3. Grades. Prednisolontherapie, passagerer Pacer. Allergiesymptome rückläufig.
3008/05	Persistierender Verschuß . Typ B Dissektion A. iliaca externa re, AV Block 3. Grades, Anlage eines temporären Schrittmachers, IABP, Tod durch Herz-Kreislaufversagen im weiteren Verlauf

Tabelle 4: Krankenhausmortalität:

Im folgenden Abschnitt werden die Todesfälle genauer beschrieben.

1265/03 H.P. 68 J, w.	verstarb an einer Intrazerebralen Blutung rechts, Z.n. Lysetherapie bei akutem Myokardinfarkt.
1408/03 V.F. 70 J, w.	verstarb an einem hypoxischen Hirnschaden. Die Patientin wurde mit Herz-Kreislaufstillstand zu Hause aufgefunden, kardiopulmonale Reanimation eingeleitet. Die Kreislaufverhältnisse waren im klinischen Verlauf instabil.
1050/04 F.S.39 J, m.	verstarb noch im Herzkatheterlabor an low-output Versagen bei langwieriger mechanischer Reanimation. Der Patient erreichte das Herzkatheterlabor nach langwieriger externer Reanimation mit 7 mg Suprarenin. Keine wesentliche Stabilisierung nach Lyse mittels Metalyse durch den NAW. Es erfolgte zuerst eine Implantation einer IABP bei schwerstem protrahiertem Schock unter noch laufender höchster Dosis Suprarenin i.v.
1625/05 E.D. 74 J, m	verstarb an einem hypoxischen Hirnschaden bei Z.n. Kammerflimmern auf der Intensivstation nach der Intervention. Es erfolgte eine elektrische und mechanische Reanimation. Die Wiederherstellung einer suffizienten Kreislaufsituation war nur unter kontinuierlicher Gabe von Adrenalin zu ermöglichen. Im Verlauf folgte ein akutes Nierenversagen. Das klinische Bild eines hypoxischen Hirnschadens zeigte sich nach Beendigung der Analgosedierung. Auf weitergehende intensivmedizinische Maßnahmen wurde verzichtet. Der Patient verstarb am protrahierten Herz – Kreislaufversagen.
3008/05 R.G. 58 J, m	verstarb an einem im Rahmen des vorbestehenden kardiogenen Schocks aufgetretenem therapierefraktären Kreislaufversagen bei Z.n. AMI, Mitralklappenendokarditis mit Sepsis, mechanischer Reanimation aufgrund von Kammerflimmern auf der ITS und Multiorganversagen.

6.5 Bilddokumentation typischer angiographischer Befunde

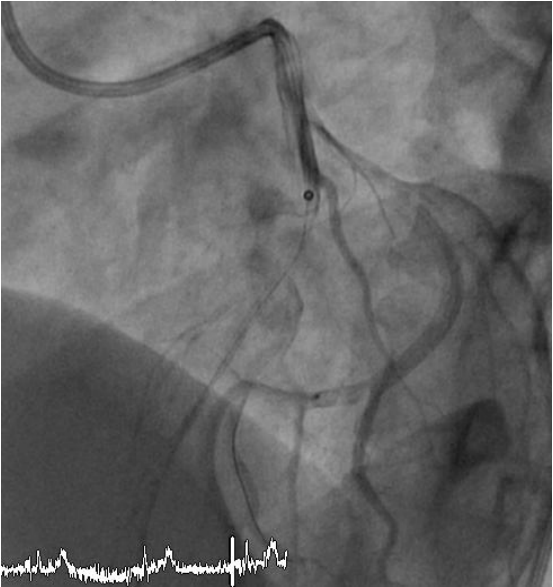
Patient 1 (Abb. 8): 34 - jähriger Patient mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt über der Vorderwand. Angiographisch stellt sich ein großer Thrombus vor der LAD/D1 Bifurkation dar (A). Nach Sondierung von LAD und D1 in Doppeldrahttechnik erfolgten mehrere Durchgänge mittels Laserthrombolyse (1,7 mm Durchmesser) in Richtung LAD. (B,C) Hierbei kommt es zur Mobilisierung des Thrombus mit Abrutschen in LAD und D1. Der D1 rekanalisiert nach weiteren Laser-Durchgängen spontan, während der Thrombus in der LAD weiter nach distal abrutscht und das Gefäß verschließt (D). Nach Ballondurchzug keine Flussverbesserung. Deshalb erneut Wechsel auf 0,9 mm Laserkatheter und mehrfaches Lasern bis ganz distal in der LAD. Abschließend TIMI - 3- Fluss mit MBG 3 (E). Nach 6 Tagen erfolgte erneut eine Koronarangiographie zur Kontrolle des Interventionsergebnisses. Es zeigte sich ein sehr gutes Ergebnis nach Laserrekanalisation mit nur geringen Wandveränderungen im Bereich der medialen LAD. Nach 381 Tagen erfolgte eine Kontrollangiographie. Hier zeigt sich eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von 63 % am Tag der Laserthrombolyse auf 74 % am Tag der Kontrolle.

Patient 2 (Abb. 9): 64 - jähriger Patient mit einem akuten ST-Hebungs-Vorderwandinfarkt bei Verschluss der proximalen LAD (A). Mit der Laserthrombolyse kam es zur Auflösung des thrombotischen Materials und zum sofortigen TIMI - 3 - Fluß mit MBG 3 (B). Es zeigte sich eine hochgradige Abgangsstenose des großen D1 und des kleinen unter 2 mm betragenden D2 (C). Da noch Restthromben nachweisbar waren, entschied man sich zur Intervention in einer zweiten Sitzung mittels DES. Nach 4 Tagen zeigte sich die LAD jetzt ohne Thromben. Nach Sondieren von LAD und D1 in Zweidrahttechnik (D) erfolgte ein Direktstenting der LAD mit Taxus 3,5/18 mit 16 bar. Dann Repositionieren des Galeo - Drahtes durch die Stentmaschen in D1, Wechsel auf 2,5 mm Maverick Ballon für D1 und 3,0 mm Maverick Ballon für LAD und Kissing – Ballon - Maneuver (D) mit 10 bar. Es zeigte sich ein optimales Ergebnis in der LAD bei noch leichter Abgangsenge in D1, wahrscheinlich spastisch bedingt (F). Auch hier zeigte sich eine Besserung der LVEF von 31 % auf 43 % nach 170 Tagen.

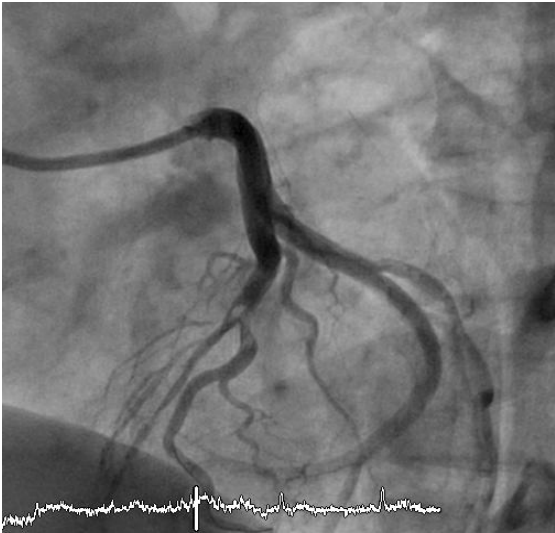
Abb. 8: Patient 1 (A)



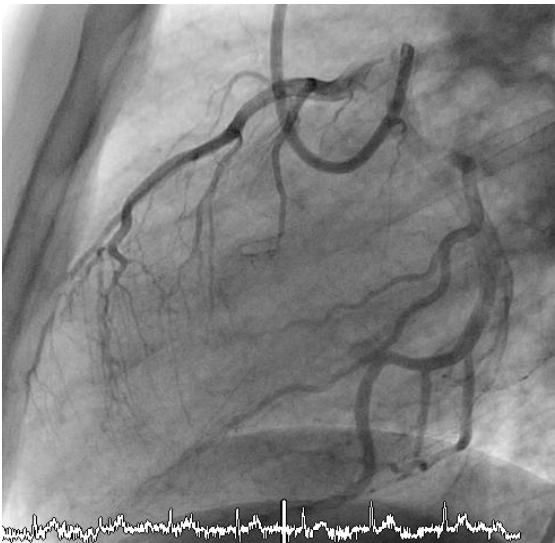
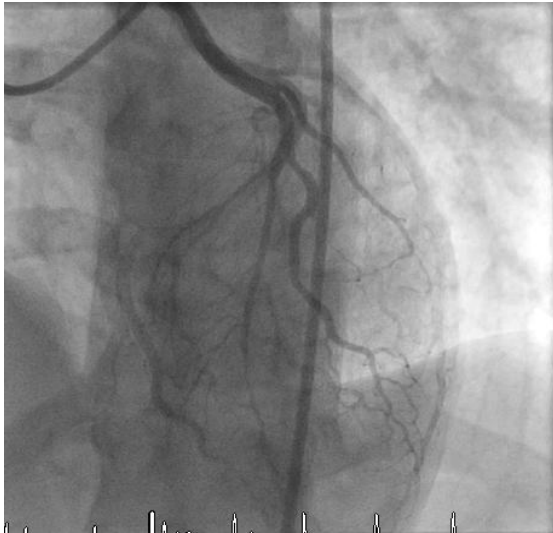
(B)



(C)

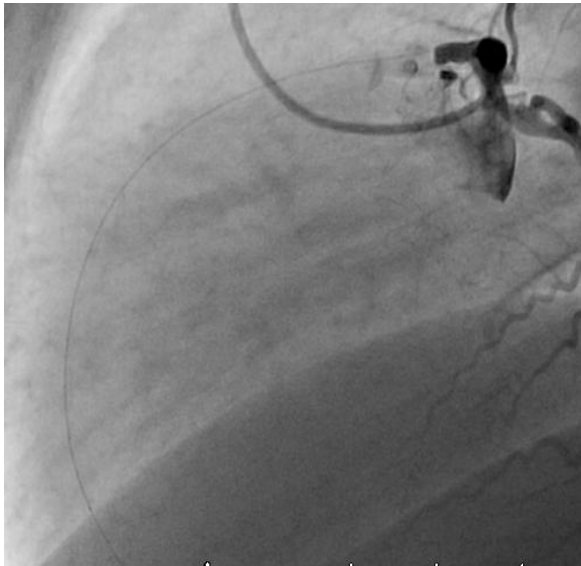


(D)

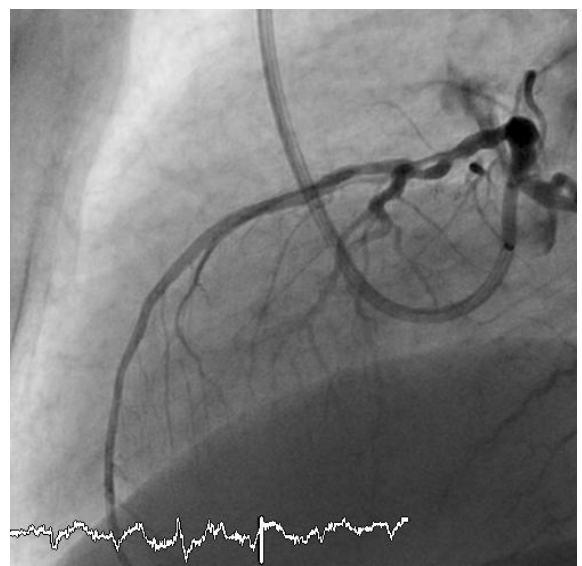


(E)

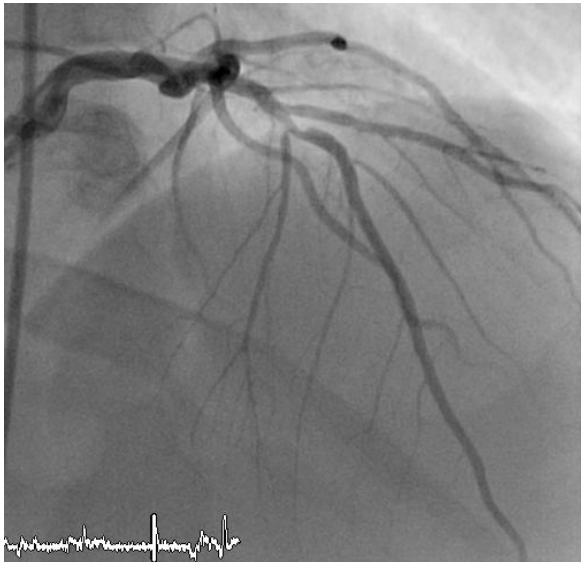
Abb. 9: Patient 2 (A)



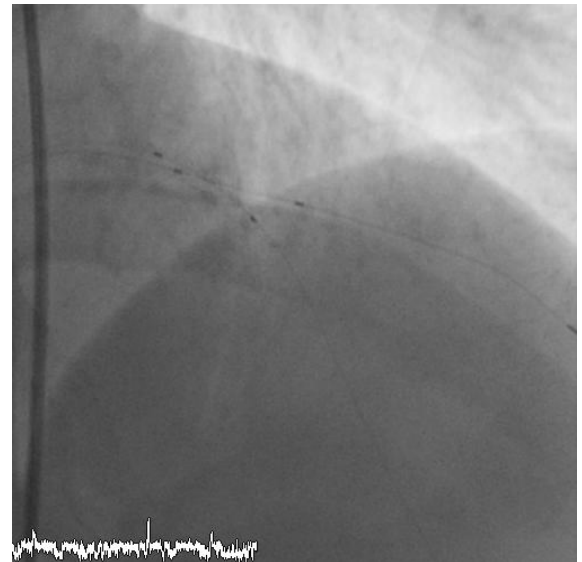
(B)



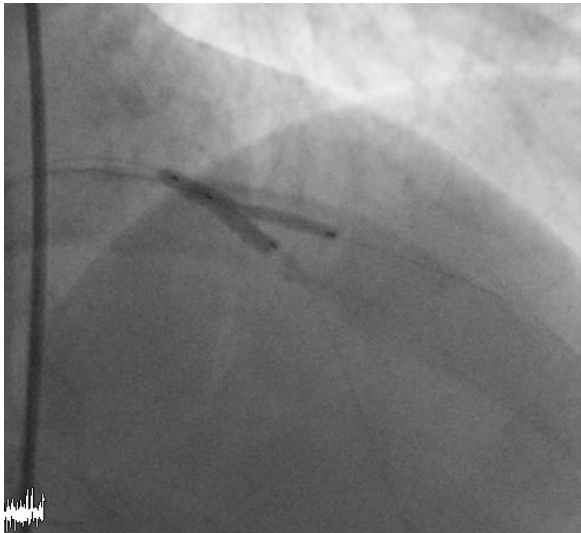
(C)



(D)



(E)



(F)



6.6. Follow - Up

Von den 54 mit dem Laser behandelten Patienten wurden die 49 überlebenden Patienten zu einer Kontrollherzkatheteruntersuchung nach 90 Tagen einbestellt. Es kamen 47 Patienten zur erneuten Herzkatheteruntersuchung. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Follow - Up lag im Median bei 150 Tagen. Ein Follow - Up über 90 Tage konnte erreicht werden bei 40 Patienten. Bei den 7 Patienten mit einem Follow - Up unter 90 Tagen lag die Follow- Up - Zeit im Mittel bei 33,50 Tagen \pm 20,70 Tagen Standardabweichung mit einem Median von 37 Tagen. Der Grund der erneuten Herzkatheterdurchführung bestand in 21/47 Fällen in einer Kontrolluntersuchung, in 13/47 Fällen war es eine elektiv geplante PTCA eines anderen Gefäßes. 15/47 Patienten waren symptomatisch. Mehrfachnennungen waren möglich. Die prozentuale Diameterstenose zum Zeitpunkt des Follow - Up betrug unter 25 % bei 21 Patienten, 25 bis unter 50 Prozent bei 16 Patienten, 50 bis unter 75 Prozent bei 7 Patienten sowie 75-100 Prozent bei drei Patienten. Einen persistierenden Verschluss fanden wir bei einem Patienten. Bei zwei Patienten (4,3 %) trat im Verlauf ein Reverschluss auf. Eine Restenose über 50 Prozent fanden wir bei 12,8 % der Patienten (6/47). Keine Restenose bzw. keinen Reverschluss zu einem Follow - Up - Zeitpunkt von im Mittel 174,43 Tagen wiesen 80,9 % (38/47) der Patienten auf.

6.6.1. Angiographische Ergebnisse im Follow - Up

Die mittels QCA ermittelten Ergebnisse der Rekoronarangiographie entnehmen Sie bitte der Tabelle 5. Es konnte zwischen beiden Zeitpunkten (Tag der Primärintervention und Tag der Rekoronarangiographie) kein signifikanter Unterschied bezüglich TIMI ($p=0,699$; $n=47$) und Referenzdurchmesser ($p=0,325$; $n=45$) festgestellt werden. Bei der prozentualen Diameterstenose ($p=0,003$; $n=46$) sowie dem MLD ($p=0,004$; $n=46$) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

6.6.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor der Rekanalisation des betroffenen Koronargefäßes und bei der Kontrolluntersuchung

Die angiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug am Tag des Lasereingriffes ($n=54$) im Mittel 49 % \pm 13 % und lag in einem Bereich zwischen 18 % und 79

% . Der Median lag bei 51 %. Zum Zeitpunkt der Kontrolle (n=47) betrug sie im Mittel $53 \% \pm 13 \%$. Sie lag in einem Bereich von 26 % bis 74 %. Der Median lag bei 54 %.

6.6.2.1 Die LVEF in Abhängigkeit vom myocardial blush grade

Es zeigte sich eine bessere Erholung der LVEF am Tag der Kontrolle bei MBG 3 Patienten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. In Abb. 14 ist ein Vergleich zwischen erreichter LVEF bei MBG 0 und 3 dargestellt. Abb. 13 zeigt als Ausmaß der Infarktgröße die initiale Kreatinkinase (CK ini) sowie die maximale Kreatinkinase (CKmax) für jeweils MBG 0 und 3. Bei Patienten mit MBG 0-1 hatte sich die LVEF um $-0,1\% \pm 10\%$ eher verschlechtert. Hingegen verbesserten sich Patienten mit einem MBG von 2-3 hinsichtlich der LVEF ($+3,5 \pm 9,9 \%$). Der Einfluss des MBG auf die LVEF erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Patienten mit MBG 0-1 wiesen am Tag der Laserthrombolyse im Mittel eine LVEF von $44,8 \pm 15,2 \%$ (Median 48 %) auf, Patienten mit MBG 2-3 eine LVEF von $50,9 \pm 12,1 \%$ (Median 53 %) auf. Am Tag der Kontrolluntersuchung lag die LVEF bei MBG 0-1 Patienten bei $45,5 \pm 10,6 \%$ (Median 45,50 %) und bei MBG 2-3 bei $54,7 \pm 12,4 \%$ (Median 56,50 %).

6.6.2.2. Einflußfaktoren auf den myocardial blush grade

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde der MBG in gut (2-3) und schlecht (0-1) unterteilt und bezüglich Geschlecht (m/w), Restenose (ja/nein), initialer Schock (ja/nein), kardiopulmonaler Reanimation (ja/nein), Glykoprotein- IIb/IIIa- Inhibitoren Einsatz (ja/nein) und Komplikationen (ja/nein) untersucht. Es zeigte sich nur beim initialen Schock (vorhanden/nicht vorhanden) und beim MBG (0-1/2-3) ein mit $p=0,003$ signifikanter Unterschied. Patienten, die sich initial im kardiogenen Schock befanden, waren zu 80 % Patienten mit einem MBG 0-1 und nur zu 20 % aus der Gruppe mit einem MBG 2-3.

6.6.2.3. Auswertung des Verlaufs der Kreatinkinase

Des weiteren wurden die beiden o.g. MBG Gruppen hinsichtlich eines Unterschiedes bezüglich initialer Kreatinkinase ($p=0,650$), maximaler Kreatinkinase ($p=0,812$) und Alter ($p=0,733$) untersucht. Patienten mit dem schlechten MBG 0-1 wiesen eine initiale CK mit $5,9 \pm 6,5 \mu\text{kat/l}$ im Mittel bei einem Median von $4,1 \mu\text{kat/l}$ (MBG 2-3: $10,3 \pm 13,8 \mu\text{kat/l}$, Median: $3,5 \mu\text{kat/l}$)

auf und eine erhöhte maximale CK in Höhe von im Mittel $105,2 \pm 196,7$ (Median: 50,1) $\mu\text{kat/l}$ im Vergleich zu MBG 2-3: $47,1 \pm 32$ (Median: 41,8) $\mu\text{kat/l}$. Zwischen den Variablen LVEF im Follow Up und maximaler Kreatinkinase liegt eine Korrelation vor. Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt - 0,368 und ist signifikant ($p=0,011$). Die Variablen sind negativ korreliert, d.h. Patienten mit hoher LVEF hatten eine niedrige maximale Kreatinkinase.

Der Einfluss durch Alter, CK initial und maximal und der betroffene Abschnitt im Herzkranzgefäß auf die Veränderung der LVEF, LVEF zum Zeitpunkt des Ersteingriffs sowie zum Zeitpunkt des Follow Up erbrachte mit dem hier vorliegenden Datenmaterial keine signifikanten Ergebnisse.

6.6.2.4. Einflussfaktoren auf die LVEF

Wir fanden eine signifikante ($p=0,047$, $n=49$) negative Korrelation (-0,285) bezüglich der LVEF zum Zeitpunkt des Ersteingriffs und dem Abschnitt im Herzkranzgefäß, d.h. Patienten mit RCA Läsionen wiesen eine höhere LVEF auf als Patienten mit LAD Läsionen. Eine weitere signifikante ($p=0,011$) negative Korrelation (-0,368) zeigte sich bezüglich maximaler CK und LVEF in der Follow – Up - Angiographie, d.h. Patienten mit hoher maximaler CK wiesen eine reduzierte LVEF in der Follow-Up - Angiographie auf.

6.6.3 Ergebnisse des telefonischen Langzeit – Follow - Up

Ein telefonisches Follow- Up konnte bei 48/49 Patienten durchgeführt werden. Eine nicht erreichte Patientin ist noch am Leben, sucht aber nur sehr unregelmäßig einen Arzt auf. Die Follow - Up - Zeit beträgt im Mittel 1126 Tage mit einer Standardabweichung von 321 Tagen, der Median liegt bei 1115 Tagen bei einem Minimum von 114 Tagen und einem Maximum von 1761 Tagen. An klinischen Ereignissen nach Entlassung aus dem Krankenhaus gab es einen Todesfall, einen Schlaganfall, zwei Reinfarkte, sieben erneute PCIs sowie einen elektiv geplanten koronaren Bypass. Über Angina Pectoris Beschwerden im Alltag klagten 13/48 Patienten (CCS 1/2/3/4 bei 35/9/4/0 Patienten). Über Dyspnoe berichteten 25/48 Patienten (NYHA1/2/3/4 bei 23/18/6/1 Patienten). In den folgenden Abbildungen sehen Sie eine Aufschlüsselung der erfragten Symptome Dyspnoe nach NYHA (Abb. 16) und Angina-Pectoris gemäß CCS-Einteilung (Abb. 15) nach Zuordnung des erreichten myocardial blush grade am Ende der Intervention am Tag des Herzinfarktes. Im Mann -Whitney -U -Test zeigten Patienten mit MBG 0-1 mehr Angina Pectoris Beschwerden (CCS $1,8 \pm 0,8$) als MBG 2-3 Patienten (CCS

1,3 ± 0,6). Dieser Unterschied war mit p= 0,035 signifikant. Patienten mit MBG 0-1 gaben auch häufiger Dyspnoebeschwerden (NYHA 2 ±0,6) an als Patienten mit MBG 2-3: NYHA 1,6 ± 0,8. Bezüglich NYHA-Schweregradzuordnung (p= 0,160) konnte mit dem hier vorliegenden Datenmaterial ein statistisch signifikanter Nachweis nicht geführt werden.

6.6.4 Follow - Up - Ergebnisse- Tabellen und Graphiken

Tabelle 5: Ergebnisse der quantitativen Rekoronarangiographie im Vergleich zum Interventionsergebnis am Tag der Notfallintervention: Mittelwerte ± Standardabweichungen der Parameter Prozentuale Diameterstenose, Minimaler Luminaler Diameter (MLD), Referenzdiameter (RD) und TIMI – Fluß.

Parameter	Final (n=54)	Rekoronarangiographie (n=47)
Diameterstenose (%)	24,2 ± 24,5 (n=53)	32,8 ± 24,7
Median	18	29
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,003 (n=46)
MLD (mm)	2,5 ± 0,8 (n=51)	2,2 ± 0,9
		Late loss: 0,4 ± 0,8 (n=46)
Median	2,7	2,3
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,004 (n=46)
RD (mm)	3,4 ± 0,6 (n=51)	3,4 ± 0,7
Median	3,39	3,30
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,325 (n=45)
TIMI (3/2/1/0)	45/ 5/ 2/ 2	41/3/0/3
Mittelwert + SD	2,7 ± 0,7	2,7 ± 0,8
Median	3	3
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,699 (n=47)

Abb. 10: Die Ergebnisse der QCA - Diameterstenose in Prozent angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung zum Zeitpunkt der Intervention (prä: n= 54, post: n=51, final: n=53) und zum Zeitpunkt des Follow – Up (n=47).

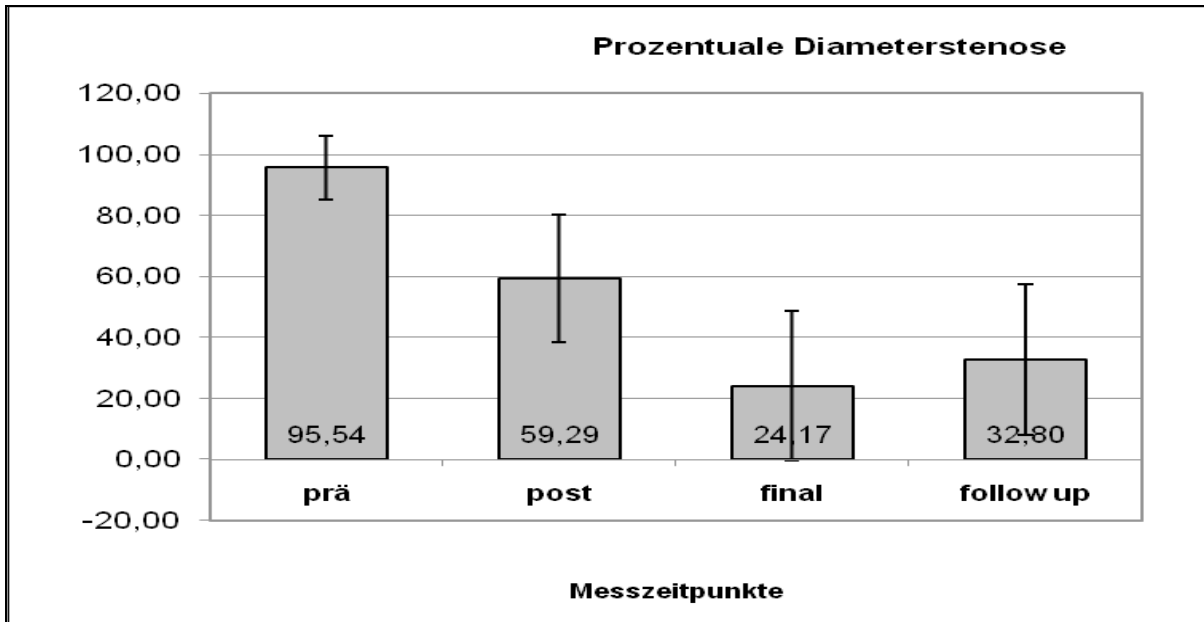


Abb. 11: Die Ergebnisse des TIMI-Flusses, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung zum Zeitpunkt der Intervention (prä: n= 54, post: n=51, final: n=54) und zum Zeitpunkt des Follow – Up (n=47).

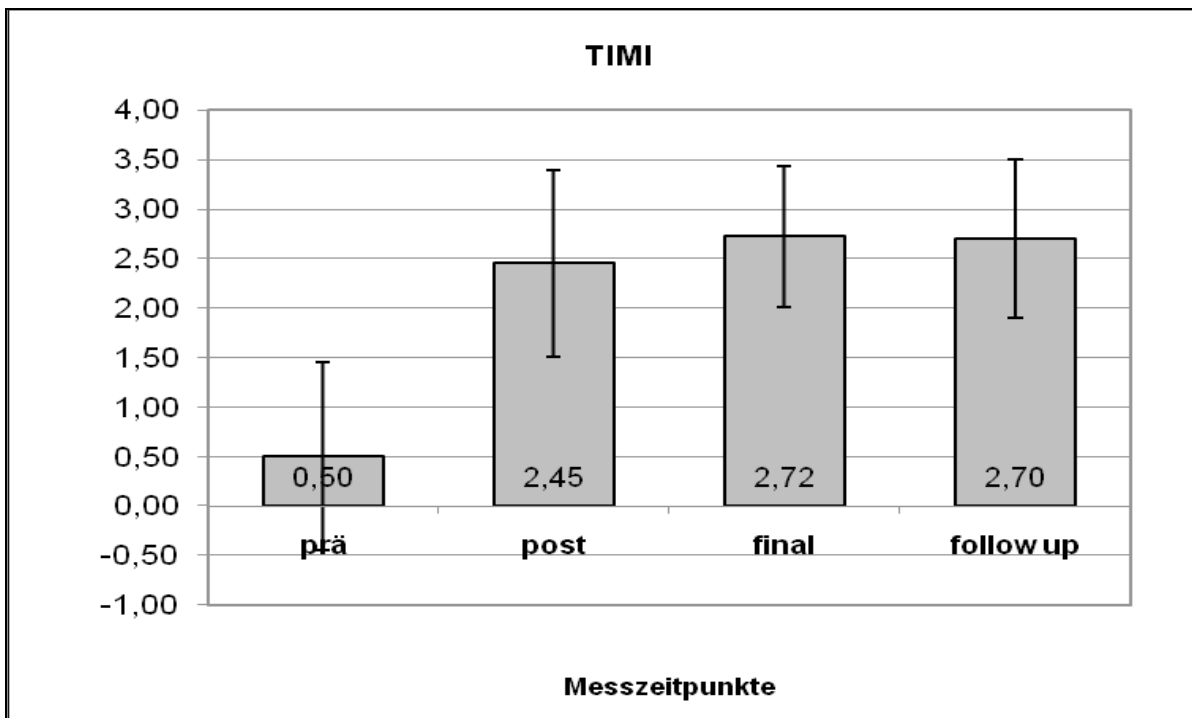


Abb. 12: Die initiale Kreatinkinase in $\mu\text{kat/l}$ jeweils für MBG 0 und MBG 3.

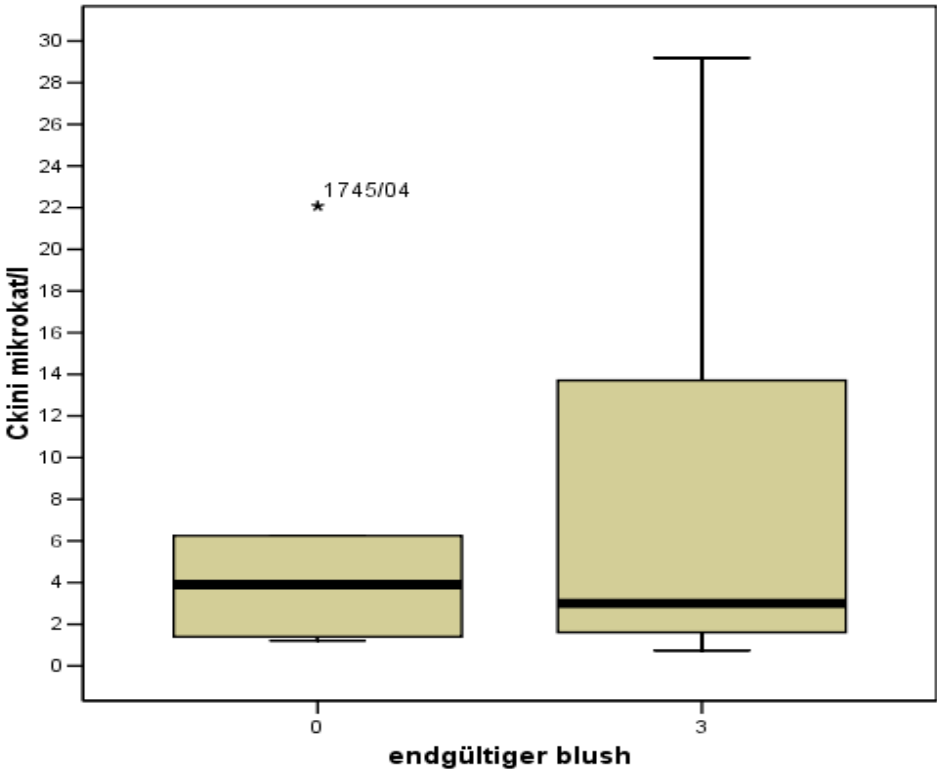
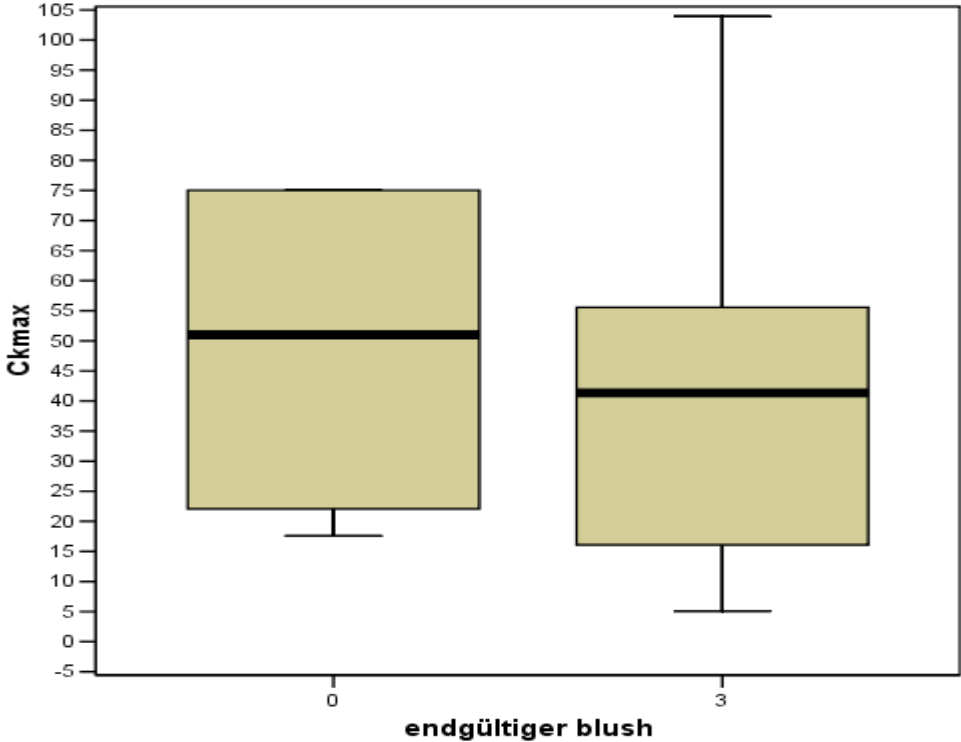


Abb 13: Die maximal erreichte Kreatinkinase in $\mu\text{kat/l}$ für jeweils MBG0 und MBG 3.



Die Abbildung 14 zeigt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Veränderung der EF in % Punkten) im Verlauf in Abhängigkeit vom MBG am Tag der Laserthrombolyse.

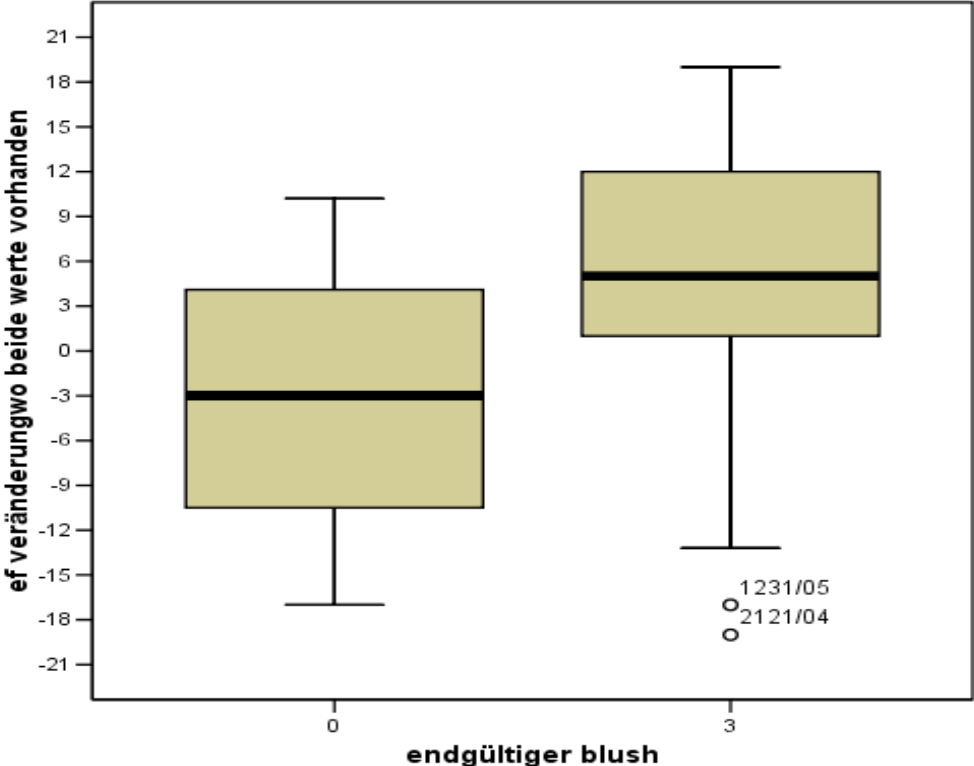


Abb.15: Angina Pectoris Beschwerden, aufgegliedert nach CCS - Stadium für die einzelnen MBG – Gruppen.

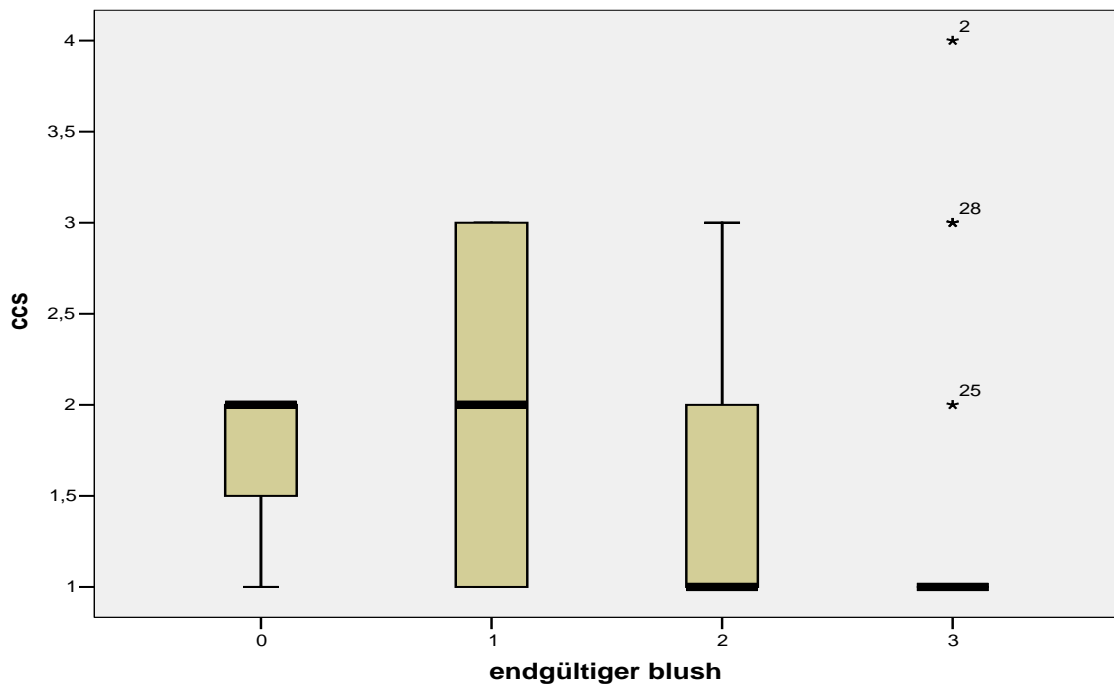
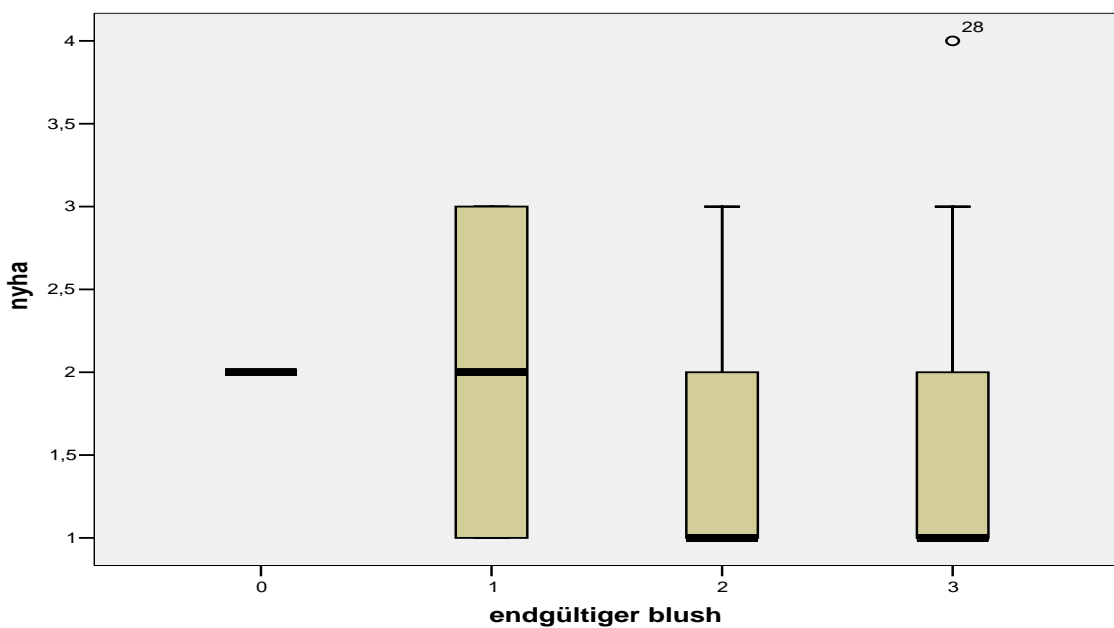


Abb.16: Dyspnoebeschwerden nach Einteilung der NYHA für die einzelnen MBG – Gruppen.



7. Diskussion

7.1. Ergebnisdiskussion

Ziel der Rekanalisation des Infarktgefäßes ist nicht nur die Herstellung eines guten Flusses im Zielgefäß, sondern eine Perfusion des Myokardgewebes. Distale Embolisationen werden für eine Minderperfusion in der Peripherie verantwortlich gemacht. Unser Ziel war es, Infarktpatienten mit sichtbaren thrombotischen Einengungen bzw. Verschlüssen mittels Laserthrombolyse zu intervenieren, um anschließend einen möglichst hohen Anteil an gelungenen Prozeduren mit gutem epikardialen Fluss (TIMI 3) sowie gutem Fluss in der Mikrovaskularisation (MBG 2-3) zu erreichen. Wir erhofften uns dadurch eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction in der Kontrollangiographie zum Zeitpunkt des Follow - Up sowie eine Verbesserung des Langzeitüberlebens und der klinischen Symptomatik im Follow - Up. In der Tabelle 6 sind unsere Ergebnisse mit denen bisheriger Laserangioplastien gegenübergestellt. Eine Vergleichsgruppe mit konventioneller PCI gab es auch dort nicht. Die erste randomisierte Laserstudie [55], die sich mit der Standard- PCI vergleicht, weist nur eine niedrige Fallzahl von 13 Standard-PCI vs. 14 Laserpatienten auf. Es konnte bezüglich TIMI, MBG und klinischem Outcome kein Unterschied festgestellt werden, jedoch waren in einer Subanalyse bei Patienten mit Thrombennachweis die Ergebnisse besser, d.h. besonders Patienten mit einer hohen Thrombenlast profitierten von der Laserthrombolyse. Angiographische Follow-Ups oder klinische Langzeitergebnisse wurden bislang nicht veröffentlicht. Keine der bisherigen Laserstudien untersuchte den MBG bzw. wies nach, dass Patienten mit MBG 3 auch klinisch profitieren.

7.1.1.1 Patientencharakteristik

Wir hatten mit 26 % den höchsten Anteil an Frauen im Vergleich zu den bisherigen Laserstudien [39 - 42]. Mit 20,4 % Schockpatienten lagen wir – ebenso wie die Subgruppenanalyse der CARMEL – Studie - im oberen Bereich und wiesen mehr Schockpatienten auf als Studien, die thrombotische Verschlüsse in der Minderzahl aufwiesen.

7.1.1.2. Medikamentöse Therapie

Bei uns erhalten die Patienten in der Rettungsstelle ASS, Clopidogrel, Heparin, Beta-Rezeptorblocker sowie Glykoprotein - IIb/IIIa - Inhibitoren Tirofiban oder Eptifibatid. ASS verbessert die Prognose beim akuten Myokardinfarkt signifikant, wenn sie als adjuvantes Therapieregime eingesetzt wird [56]. Die Verminderung des Thrombuswachstums und die Verhinderung der Reokklusion des Infarktgefäßes wird durch Heparin erzielt [57]. Eptifibatid ist ein synthetisches Heptapeptid. Initial werden 180 µg/kg i.v. verabreicht, gefolgt von 2 µg/kg/min. Es ist auch in Kombination mit Streptokinase als Therapie beim akuten Myokardinfarkt wirksam, indem es ischämische Komplikationen und Todesfälle verringert [58], dies auch bei elektiver periinterventioneller Gabe [59]. Tirofiban bewirkt eine effektive Hemmung der Plättchenaggregation durch selektive Bindung an den GP - IIb/IIIa - Rezeptor [60]. Eine Verringerung ischämischer Komplikationen bei elektiver, periinterventioneller Gabe zeigt sich auch hier [61]. Tirofiban wird initial über 30 Minuten mit 0,4 µg/kg/min verabreicht, gefolgt von einer Dosis von 0,1 µg/kg/min für 48 Stunden. Der Anteil der mit Eptifibatide bzw. mit Tirofiban behandelten Patienten betrug bei uns 74,1 %. Damit applizierten wir im Vergleich zu den bisherigen Laserstudien weitaus häufiger dieses Medikament. In einer weiteren Studie wurde der Effekt von periinterventionell eingesetzten Glykoprotein - IIb/IIIa - Inhibitoren untersucht. Die Autoren stellten fest, dass das Auftreten von distalen Embolisationen hierdurch bei den Patienten reduziert wurde [62]. Sie limitieren den Effekt der embolisierten Thromben und Thrombozyten und reduzieren die eingeleitete Entzündungsreaktion der Mikrovaskularisation. Bewertet wurde dies anhand der mittels Pulsed-wave - Doppler gemessenen Blutflussgeschwindigkeit (coronary flow velocity) [22].

7.1.1.3. Verteilung der revaskularisierten Gefäße

Die Mehrzahl unserer Patienten wies einen RCA - Thrombus auf. Die RCX war sehr selten das Infarktgefäß, seltener als in normalen Herzinfarkt Kollektiven. Die LVEF der von uns behandelten Patienten lag initial höher. Dies kann auch damit zusammenhängen, daß wir zu 63 % Hinterwandinfarkte rekanalisierten, wodurch die Pumpfunktion nicht so stark eingeschränkt wird wie bei Vorderwandinfarkten. Dieses Phänomen kann sich auch auf die Veränderung der LVEF im Follow Up auswirken. Geringere Veränderungen der LVEF im Follow Up können die Folge sein.

7.1.1.4. Einfluss des Interventionszeitpunktes

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Effizienz ist die Zeit vom Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme bzw. die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation mittels Herzkatheter. Einerseits wichtig ist das Erkennen eines Herzinfarktes sowie eine schnelle Anforderung von medizinischer Hilfe durch den Patienten bzw. seine Angehörigen, andererseits spielt auch eine möglichst kurze Zeit vom Eintreffen des Patienten im Krankenhaus bis zur eigentlichen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes eine große Rolle. Jede zeitliche Verzögerung bewirkt eine Erhöhung der Frühsterblichkeit und führt zu einem schlechteren Ergebnis [63], [64]. Lange Zeiten bis zur Rekanalisation verursachen einen größeren Myokardschaden – messbar im Ansteigen der CK-MB [65-66]. Die transmurale Nekrose ist bereits eingetreten, wenn die Reperfusion mehr als drei Stunden später einsetzt [67]. Patienten mit frühzeitig einsetzender Rekanalisation leiden im Langzeitverlauf weniger unter dem Symptom Luftnot (nach NYHA St. III-IV) bei manifester Herzinsuffizienz als Folge des Myokardinfarktes [68].

7.1.2. Angiographische Ergebnisse

7.1.2.1. Vergleich mit Laserstudien anderer Untersucher

In der Tabelle 6 sind unsere Ergebnisse denen bisheriger Laserangioplastie - Studien gegenübergestellt. Wie aus anderen Laserstudien bekannt, wurde allein durch die Laserthrombolyse eine signifikante Abnahme der Diameterstenose erreicht. Im Vergleich zu den anderen Studien wiesen unsere Patienten in der Mehrzahl Totalverschlüsse auf. Eine weitere signifikante Reduktion konnte durch eine anschließende Stentimplantation erfolgen. Ein gutes Resultat liegt vor, wenn die Reststenose unter 30 % beträgt [69-71] und eine mehr als 20 %- ige Verbesserung des Lumendurchmessers und gleichzeitig eine Reduktion der Stenose auf unter 50 % ohne interventionsbezogene Komplikationen (z.B. Notwendigkeit einer Bypass -Operation, akuter Myokardinfarkt) erreicht wird. Bezüglich des TIMI - Flusses erzielten wir annähernd dasselbe Ergebnis wie eine Subgruppen - Analyse der CARMEL - Studie. Die Ergebnisse der anderen Laseranwendungen mit initial bereits vorliegendem TIMI Fluß von über 1 lagen etwas höher. Der myocardial blush grade wurde bisher nicht untersucht. Diesbezüglich erfolgt ein Vergleich unserer erzielten Ergebnisse mit anderen Studien distaler Protektionssysteme sowie Thrombektomie-Systemen.

7.1.2.2. Vergleich mit Studien distaler Protektionssysteme sowie Thrombektomie-Systemen in Bezug auf TIMI-Fluß und myocardial blush grade

Aus einer Metaanalyse von De Luca et al. [33] von insgesamt 21 Studien mit 3721 Patienten (50,4 % Protektionsgruppe und 49,6 % Kontrollgruppe), wovon 2219 Patienten (59,7 %) mit Thrombektomiesystemen sowie 1502 Patienten (40,3%) mit distalen Protektionssystemen behandelt wurden, geht folgendes hervor: Thrombektomie und distale Protektionssysteme erreichen eine höhere Rate an TIMI- 3- Fluß (89,4 % vs. 87,1 %, $p=0,03$) sowie eine signifikant höhere Rate an MBG 3 am Ende der Intervention (48,8 % vs. 36,5 %, $p<0,0001$) gegenüber der herkömmlichen PCI. Distale Embolisationen kamen auch weniger vor (6,0 % vs. 9,3 % $p=0,008$). In Bezug auf das 30 –Tage - Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (2,5 % vs. 2,6 %, $p=0,88$). In der TAPAS-Studie wurde ein MBG 3 bei 45,7 % der mittels Thrombektomie behandelten Patienten erreicht. Mittels Standard-PCI konnte dieser nur bei 32,2 % erzielt werden. Ein schlechter MBG (0-1) wurde bei 17,1 % (Thrombektomie) vs. 26,3 % (Standard-PCI) nachgewiesen [72]. Bei 86 % (Thrombektomie) bzw. 82,5 % (Standard-PCI) konnte ein TIMI- 3- Fluß ermittelt werden. Einen TIMI -3 - Fluß erreichten wir bei 83,3 %, einen MBG 3 jedoch bei 54,7 % unserer Patienten. Anhand unserer Differenz von erreichtem TIMI 3 und MBG 3 sieht man, dass eine optimale epikardiale Reperfusion nicht eine optimale myokardiale Perfusion bewirkt. Eine normale myokardiale Perfusion, gemessen anhand des myocardial blush grade 3, wird nur bei einem Drittel der Patienten nach PCI gesehen. In den anderen 2/3 findet sich ein MBG 0-2 [73]. Nach Laserthrombolyse konnten wir bei 54,7 % der Patienten einen MBG 3 erreichen, obwohl es sich ausnahmslos um Patienten mit hoher Thrombuslast in der Zielläsion sowie in 87 % der Fälle um einen initialen TIMI-Fluß von 0-1 handelte. Nur 18,9 % wiesen einen MBG 0-1 auf. Ein angiographisch nachweisbarer Thrombus war in der TAPAS-Studie nicht verlangt. Zudem wiesen initial nur 54,8 % der Patienten in der Thrombus-Aspiration-Gruppe einen TIMI-Fluß von 0 oder 1 initial auf.

In einer Analyse des Langzeitverlaufs nach nichtoptimaler PCI (TIMI<3, DS> 20 %) bei 51 Patienten von insgesamt 1009 Patienten mit PCI zeigte sich die „all cause“ Mortalität nach 5 Jahren mit 47 % weit höher als mit 19 % in der Gruppe mit optimaler PCI. Bei den nichtoptimalen PCI lag die 5 – Jahres - Mortalitätsrate bei 52 %, 33 % und 19 % bei Patienten mit finalen TIMI 0-1, 2 bzw. 3. Die Hauptursache dieser nichtoptimalen Ergebnisse war primär bedingt durch Auftreten von Slow- oder No-Reflow-Phänomen, erst sekundär verursacht durch den resultierenden Mikrovaskularisationsschaden, durch Obstruktion oder distale Embolisation

[6]. In unserer Studie wurden nur Patienten mit angiographisch sichtbaren Thromben eingeschlossen, dennoch haben wir einen höheren Prozentsatz an MBG 3 erreicht, als Studien, die alle Infarkte behandelten.

7.1.2.3. Das Auftreten von distalen Embolisationen

Eines der Ziele der Laseranwendung sollte die Vermeidung von distalen Embolisationen und des No –Reflow- Phänomen sein und die Mikrozirkulation vor thrombotischen Ereignissen schützen. Embolisationen werden mitverantwortlich gemacht für eine Flussverzögerung in der Mikrozirkulation und somit limitieren sie die Effizienz und den Ausgang einer myokardialen Reperfusion [4].

Eine hohe Thrombuslast in der vom Infarkt betroffenen Arterie ist ein strenger, unabhängiger Prediktor für das Slow- oder No- Reflow Phänomen [74]. Einen anderen Ansatz stellt das direkte Stenten ohne Vordilatation dar. Es wurden so das Slow-Flow und No-Reflow Phänomen signifikant geringer (12 vs. 27%) ermittelt [75-77].

7.1.2.3.1. Auswirkung einer hohen Thrombuslast auf die Rate der distalen Embolisation im Vergleich mit anderen Laserstudien

Da bei uns 15 unserer Patienten vorher mit einem Ballondurchzug behandelt wurden und erst dann das distale Ende des Thrombus sichtbar wurde, haben wir diese Patienten bezüglich der angiographischen Resultate auch extra betrachtet. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 7 und 8 im Anhang aufgelistet. Es zeigte sich jedoch kein großer Unterschied hinsichtlich erreichtem MBG und TIMI Fluß. Die maximale CK war deutlich höher, was jedoch durch einen Ausreißer zu erklären ist. In der Gruppe mit dem Ballondurchzug vor Laseranwendung kam es am häufigsten zu einer distalen Embolisation. Die Embolisationen könnten bereits im Voraus vor der mechanischen Rekanalisation stattgefunden haben. Sie sind angiographisch nicht immer erkennbar, da bei Vorliegen eines TIMI-0 Flusses angiographisch keine Beurteilung distaler Gefäßabschnitte aufgrund fehlender Kontrastmittelanfärbung möglich ist. Embolisationen können zum einen bedingt sein durch Thrombusdislokation, die vor der Intervention stattfanden, oder durch Ballonmanöver mit Verschleppung von thrombotischem Material vor dem Lasereinsatz.

Distale Embolisationen treten ansonsten nach Literaturangaben in 9-15 % der Fälle auf [4]. Die wahre Inzidenz ist jedoch weitaus höher anzunehmen, da in distalen Protektionssystemen in 70-

95 % der Patienten atherothrombotische Ablagerungen gefunden wurden [29]. Die Anzahl an distalen Embolisationen lag in unserem Höchstrisiko-Patientengut höher als in den anderen Laserstudien. Dort traten sie in 0- 2 % auf [39-42].

Distale Embolisationen fanden wir bei 14,8 % unserer Patienten und lagen somit deutlich höher. Drei davon waren durch den Lasereingriff verursacht. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss man beachten, dass unsere Herzinfarktpatienten dann ausgewählt wurden, wenn es sich um einen sichtbaren thrombotischen Verschluss/Stenose mit überwiegend TIMI 0 handelte. Ein angiographischer Nachweis eines Thrombus war nur in einer Minderheit der bisher publizierten Studien verlangt. In der TAPAS-Studie wiesen nur 54,8 % (Thrombektomie) vs. 59,5 % (Standard-PCI) einen TIMI 0-1 initial auf. Bei uns lag der Anteil an TIMI 0-1 vor der Intervention bei 87 %. Des weiteren können die Embolisationen bereits vor der Intervention stattgefunden haben, da wir auch Patienten mit über 12 Stunden door-to-balloon-time intervenierten. Thromben stellen ein Problem bei der PTCA dar, weil sie leicht durch die Manipulation mit dem Katheter nach distal als auch nach proximal verschoben werden können. End – und Seitastverschlüsse können die Folge sein.

7.1.2.3.2. Hohe Thrombuslast und inkomplette Thrombusauflösung

Bestand bei unseren Patienten eine sehr hohe Thrombuslast konnte trotz Lasereinsatz nicht die gesamte Thrombuslast beseitigt werden. Dies kann daran liegen, dass der Laserkatheter einen geringeren Diameter als das Gefäß aufweist. Bei 21 von 54 Patienten lagen am Ende der Laserintervention noch Restthromben vor. Aus unserer Erfahrung ist in Einzelfällen - wenn möglich - ein zweizeitiges Vorgehen besser. Nach 3 Tagen Therapie mittels Thrombozytenaggregationshemmer und niedermolekularem Heparin fanden wir in drei Fällen eine Auflösung der Thromben. Die Anzahl an distalen Embolisationen in rein thrombotischen Verschlüssen beim akuten Myokardinfarkt wurde bisher nicht untersucht.

Einen anderen Ansatz zur Vermeidung von distalen Embolisationen schlägt eine französische Gruppe um Isaaq vor. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine minimale zeitnahe mechanische Intervention mittels kleinster Ballone und bestmöglicher begleitender medikamentöser antithrombotischer Therapie (Abicximab, Clopidogrel, Aspirin, Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren und Heparin) besser wäre. Eine Intervention in den Folgetagen mit eventueller Stentimplantation soll dann folgen, nur falls dringend benötigt, auch während der Erstintervention [78]. Das zweizeitige Vorgehen befürworten auch wir bei Patienten, bei denen nach dem Laservorgang noch eine deutliche Restthrombenlast besteht.

7.1.2.3.3. Distale Embolisation - Vergleich mit Thrombektomiesystemen

Henriques et al. untersuchten die Inzidenz und Signifikanz der distalen Embolisation an 178 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, welcher mit primärer Angioplastie behandelt wurde. Eine mittels Koronarangiogramm sichtbare distale Embolisation bestand bei 15,2 Prozent der Patienten. Sie fanden distale Embolisationen häufiger bei Reinfarkten sowie Mehrfach - KHK [4]. Darüberhinaus stellten sie fest, dass die distale Embolisation mit einer reduzierten Perfusion der Mikrozirkulation verbunden ist. Der myokardiale blush grade ist bei diesen Patienten verringert, ebenso die ST Strecken-Resolution. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass Glykoprotein - IIb/IIIa - Rezeptoren, welche periinterventionell gegeben werden, das Auftreten von distalen Embolisationen bei den Patienten reduzieren können [62].

7.1.2.3.3.1 X-Sizer-Studie

Ebenfalls eine Rate an distalen Embolisationen von 15,2 Prozent und ein Auftreten des No - Reflow - Phänomens bei 10,8 % fanden Untersucher aus Italien heraus, als sie das konventionelle Procedere ohne Thrombektomie bei 46 Patienten dem Verfahren mit Thrombektomie mittels X - Sizer - Katheter gegenüberstellten. Bei der X - Sizer - Thrombektomie befindet sich an der Spitze des Katheters ein spiralförmiges Schneidegerät, mit dem der Thrombus zerkleinert und dann mit Hilfe eines Vakuums in die Katheterspitze abgesaugt wird. X- Sizer - Patienten zeigten ein No - Reflow in 2,2 % sowie einen distalen Verschluss in 4,3 % der Patienten und erzielten somit bessere Ergebnisse als wir [79]. 73,9 % der X-Sizer Patienten wiesen einen initialen TIMI 0/1- Fluss auf. Der TIMI-Fluss aller Patienten betrug im Mittel $1,46 \pm 1,24$. Bei uns wiesen 87 % der Patienten initial einen TIMI 0/1 auf. Der TIMI-Fluss unserer Patienten betrug insgesamt im Mittel $0,5 \pm 0,95$. Aufgrund der Ein - und Ausschlusskriterien konnten bei der X-Sizer-Studie keine Aussagen bezüglich eines Hochrisikopatientengutes gemacht werden, wie es bei uns vorlag und eher die klinische Routine widerspiegelt. In der prospektiven, randomisierten und multizentrischen (X-Amine ST) Untersuchung [26] wurden 201 Patienten mittels X-Sizer Thrombektomie bzw. konventioneller PCI interveniert. Ein initialer TIMI- Fluß von 0-1 war vorausgesetzt. Ein MBG von 3 wurde bei 30 % in der X-Sizer vs. 31 % in der PCI -Gruppe erzielt und lag damit deutlich niedriger als unser mittels Laserthrombolyse erzielter MBG von fast 55 %.

7.1.2.3.3.2. TAPAS-Studie

883 Patienten der randomisierten, offenen, prospektiven single-center TAPAS-Studie [80] mit STEMI und einem TIMI-Fluß in Höhe von 2-3 vor und nach der Thrombus - Aspiration vs. konventioneller PCI, wurden bezüglich Inzidenz und Spät komplikationen stattgehabter distaler Embolisationen untersucht. Die begleitende medikamentöse Therapie bestand diesmal systematisch in der Gabe von Aspirin, Heparin, Clopidogrel und Glycoprotein-IIb/IIIa - Inhibitoren. 6,3 Prozent wiesen eine angiographisch sichtbare distale Embolisation nach PCI auf. 6,7 % fielen auf Patienten, die mittels Thrombus- Aspiration interveniert wurden, und 6 % wurden konventionell behandelt (PCI-Gruppe). Patienten mit einer distalen Embolisation wiesen einen schlechteren MBG auf. Ebenso zeigten sich erhöhte kardiale Enzyme im Verlauf bei verminderter ST-Streckenrückbildung. Die Inzidenz von Reinfarkten zum Follow – Up - Zeitpunkt nach einem Jahr war erhöht. Bei 66,7 % der Patienten mit angiographisch sichtbarer distaler Embolisation (AVDE) waren initial zu Beginn der Intervention Thromben nachweisbar. Bei Patienten ohne AVDE waren diese nur in 46 % nachweisbar. Der Nachweis von Thromben und deren Größe vor der PCI sind wichtige Determinanten für das Auftreten einer AVDE. Signifikant mehr AVDE und einen TIMI-Fluß unter 3 wiesen Patienten auf, die bereits zu Beginn der Intervention einen angiographisch nachweisbaren Thrombus zeigten [43, 81]. Des weiteren waren diese häufiger in der RCA und seltener in der LAD anzutreffen. Dies könnte an dem Verlauf der RCA liegen, da proximal weniger Seitenäste abgehen und es bei einem Verschluss zu einer Stase im Blutfluss kommen kann. In unserem Patientenkollektiv konnten wir auch eine deutlich höhere Anzahl an RCA-Thromben nachweisen als in den bisherigen Laserstudien, in denen das Vorhandensein eines Thrombus keine Voraussetzung zur Intervention war. In 17,9 Prozent der TAPAS-Fälle, in denen distale Embolisationen stattfanden, zeigte sich bereits initial eine distale Embolisation. Als einen weiteren Einfluss auf das Ausmaß einer distalen Embolisation vermuteten sie die Zusammensetzung und Größe des Thrombus. Ein erythrozytenreicher Thrombus ist ein mitbestimmender Faktor bezüglich einer angiographisch sichtbaren distalen Embolisation.

7.1.2.4. Distale Embolisation -Vergleich mit distalen Protektionssystemen

Das Wirkprinzip der Thrombektomie-Systeme besteht in einer Entfernung von thrombotischem Material, z.B. durch Aspiration oder Laserthrombolyse. Im Gegensatz dazu arbeiten embolische Protektionssysteme filterbasiert oder verwenden distale (nach Passieren der Stenose) oder proximale (vor Passieren der Stenose) Verschlussysteme (Ballon).

In der EMERALD - Studie an 501 Patienten wurde der konventionelle Guidewire dem Guard - Wire - Plus (Medtronic), einem distalen Protektionssystem, gegenübergestellt. Ein Thrombus lag vor der Rekanalisation bei 72,1 % der distalen Protektionsgruppe vor und in 72,1 % der Kontrollgruppe. Die angiographisch dokumentierten Raten an thromboembolischen Komplikationen waren ähnlich - egal ob mit Protektionssystem oder ohne: No reflow (distal Protection vs. control 0,4 % vs. 2,5 %; Seitenastverschluss 14,2 % vs. 15,7 %; distale Embolisation 2,1 % vs. 1,2 %; Akutverschluss 2,1 % vs. 1,2 % [29]. Bezüglich myocardial blush grade, TIMI-Fluß, ST-Streckenresolution und Infarktgröße konnte keine Verbesserung nachgewiesen werden, d.h. die distale Protektion wirkt nicht beim AMI. Der Hauptgrund für die Unwirksamkeit distaler Protektionssysteme ist die Tatsache, dass sie alle Partikel unter 100 µm durchlassen, diese aber zu großen Teilen für das No-Reflow und den schlechten myocardial blush grade verantwortlich sind.

Ein interessantes Ergebnis fand eine Gruppe um Mizote et al. [82]. Sie nahmen an, dass die distale Embolisation durch Plaquetrümmern eine größere Rolle spielt als die durch Thromben verursachte Embolisation. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Inzidenz des No-Reflow- Phänomens höher und die Effizienz der distalen Protektion besser war bei Patienten mit rupturierten Plaques, welche mittels Angioskopie nachgewiesen wurden. Rupturierte Plaque sahen sie als den Hauptgrund des No-Reflow bzw. Slow - Reflow - Phänomens und Schadens in der Mikrovaskularisation sowie linksventrikulären Dysfunktion. Die linksventrikuläre Auswurfraction war signifikant verbessert durch die Anwendung eines distalen Protektionssystems in der Gruppe der Patienten mit rupturierten Plaque als in der Gruppe ohne [82]. Wir konnten in unserem Patientengut keine Aussage hinsichtlich der Bestandteile des embolisierten Materials machen.

7.1.3. Klinische Ergebnisse und Akutkomplikationen

Mit einer Verweildauer von im Median 5 Tagen liegen wir deutlich unter der Verweildauer der im Berliner Herzinfarktregister vom Jahr 2005 genannten Verweildauer von im Median 8 Tagen [83].

Die Länge der Verweildauer ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen [83]. Es konnte gezeigt werden, dass bei unkomplizierten ST-Hebungsinfarkten eine Entlassung innerhalb von fünf Tagen- bei Angina Pectoris - Freiheit und ohne Herzrhythmusstörungen innerhalb von 72 Stunden nach dem Infarkt- sicher ist und die Krankenhauskosten reduziert werden [84-87]. Es zeigte sich sogar, dass die Mortalitätsrate nach 30 und 90 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus niedriger war für Patienten, die vor einer Verweildauer von 5 Tagen entlassen wurden (2,1 und 4,4 %), als bei denen, die erst nach 14 Tagen entlassen wurden (7,0 und 13,7 %) [88]. Die Krankenhausmortalität beträgt bei unserem Patientengut mit überwiegenden Totalverschlüssen und hoher Thrombenlast 9,1 % vs. der 8 % im Berliner Herzinfarktregister genannten vom Jahre 2005. Die Mortalität ohne die bereits prähospital reanimierten Patienten beträgt bei uns 3,7 %. In den anderen Laserstudien konnte eine Mortalität von 0 – 9 % gefunden werden. Die höchste Mortalität bestand dort in der Subgruppenanalyse mit thrombotischen Verschlüssen. In der randomisierten TAPAS- Studie mit 1071 STEMI-Patienten, die mittels Export – Aspirations - Katheter, einem Thrombektomiesystem bzw. mittels Standard-PCI behandelt wurden, konnte bereits nachgewiesen werden, dass vor Ballondilatation und Stentimplantation thrombektomierte Patienten eine signifikant niedrigere Rate an plötzlichem Herztod und nicht - letalem - Reinfarkt (6 % vs. 9 %, $P=0,009$) innerhalb von einem Jahr nach Intervention aufweisen [34].

Die Rate an Notfall-Bypassoperationen lag bei allen Studien bei 0 %. Ein akuter Reinfarkt kam bei uns nicht vor- jedoch in 0- 4 % der anderen Fälle. Die Rate des Akutverschlusses betrug 0- 0,6 % - bei uns gab es keinen Akutverschluss. Durch die Einführung der neuen und sicheren saline flush Lasertechnik kam es zu einer Abnahme der gefürchteten Komplikationen der ersten Laseranwendungen wie Perforation, Akutverschluss, große Dissektion und Spasmen und somit zu einem erneuten Anstieg der Laseranwendung. Angiographisch sichtbare Dissektionen nach PTCA treten nach Literaturangaben in bis zu 30 % der Fälle auf. Die Rate an Dissektionen anderer Laserstudien betrug 4- 8 %. Eine Perforation trat bei uns nicht auf, jedoch eine Dissektion Typ F nach Ballondurchzug (1/54 d.h. 1,9 %). Es ist jedoch anzumerken, dass sich Restthromben und. Dissektionen angiographisch nicht immer sicher differenzieren lassen. Perforationen, d.h. komplette Einrisse der Gefäßwand, treten zu 1 Promille auf [89]. Diese

kommen häufiger bei Verwendung von neuen interventionellen Methoden (z.B. Laserangioplastie, Atherektomie und Thrombektomie), bei steifen Drähten, und großen Ballondurchmessern vor [90]. Perforationen wurden in den anderen Laserangioplastiestudien in 0-2% der Fälle gesehen. Die dort gefunden Perforationen waren jedoch nicht durch den Laser induziert.

7.1.4. Follow - Up Ergebnisse

Bezüglich des TIMI - Flusses zeigte sich kein signifikanter Unterschied der angiographischen Resultate beim Ersteingriff bzw. im Follow - Up. Der Median lag wieder bei drei, d.h. es zeigte sich eine vollständige Perfusion ohne Flussverzögerung. Bei der prozentualen Diameterstenose ($p=0,003$) sowie dem MLD ($p=0,004$) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es kam zu einer erwarteten Zunahme der prozentualen Diameterstenose und zu einer geringen Abnahme des minimalen luminalen Diameters zum Zeitpunkt des angiographischen Follow - Up. Hierbei ist anzumerken, dass unsere Residualstenose am Ende der Intervention bereits bei im Mittel $24,17 \pm 24,52$ % lag. Bei nicht überwiegend thrombotischen Verschlüssen erreichte man bei bisherigen Laseranwendungen eine Residualstenose von nur 11 ± 21 % bis 20 ± 16 %. Jedoch zeigte sich in der Subgruppenanalyse der CARMEL Studie (Patienten mit thrombotischen Verschluss) auch eine hohe Residualstenose von 25 ± 18 %. Dies scheint auf den hohen thrombotischen Gehalt zurückzuführen sein. In dieser Arbeit wird u.a. auch erstmals die Restenoserate nach Laserangioplastie bestimmt. Unsere Restenoserate lag bei 12,8 Prozent nach einem Zeitpunkt der Follow - Up - Angiographie im Median von 150 Tagen. Die Reverschlussrate betrug 4,3 %. In einer Meta-Analyse von Wilson et al [91] konnte eine Reverschlussrate nach PTCA von 5% bis 16,7 % bei PTCA - Studien gezeigt werden. Bei Stentstudien lag die Reverschlussrate mit 0 % bis 6 Prozent deutlich niedriger und entspricht in etwa unserem Ergebnis. Jeder unserer Patienten erhielt eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Clopidogrel. ASS wurde zusätzlich bei 98 % verordnet. Durch die kombinierte Gabe dieser Thrombozytenaggregationshemmer erreichte man eine deutliche Reduktion der subakuten und späten Stentthrombose mit einem vertretbaren Blutungsrisiko für die Patienten [92].

7.1.4.1. Die LVEF im Follow-Up

Eine erneute Ermittlung der LVEF zum Zeitpunkt des Follow - Up zeigte, dass sich Patienten mit MBG 0-1 bezüglich der Veränderung der LVEF um $- 0,1\% \pm 10\%$ (Prozentpunkten) nicht verbessert hatten. Hingegen verbesserten sich Patienten mit einem MBG von 2-3 hinsichtlich der LVEF ($+ 3,5 \pm 9,9 \%$) eher. 90 % der Patienten mit einem MBG 0-1 wiesen die RCA als Zielgefäß auf. Ein signifikanter Nachweis konnte mit dem hier vorliegenden Datenmaterial jedoch nicht geführt werden. Zu berücksichtigen ist jedoch auch die bereits vorab genannte Mehrheit an Hinterwandinfarkten, die sich nicht so stark auf das Schlagvolumen und die Pumpfunktion - gemessen an der LVEF - auswirken wie bei Vorderwandinfarkten mit der LAD als Infarktgefäß. Patienten mit MBG 0-1 erreichten zeitlich verzögert das Krankenhaus und hatten auch eine höhere maximale Kreatinkinase. Patienten mit einer hohen maximalen Kreatininkinase wiesen wiederum eine niedrigere LVEF zum Zeitpunkt des Follow - Up auf. Somit fanden wir ähnliche Ergebnisse wie van`t Hof und Stone [43-44]. Van`t Hof [44] untersuchte den MBG bei 777 Infarktpatienten und das Ergebnis war: Ein MBG 3 konnte bei nur 19 % (148/ 777) erreicht werden. Ein MBG 0/1 lag bei 30,4 % (236/777) der Patienten vor. Die LVEF bei MBG 3 war zum Zeitpunkt der Entlassung mittels Radionuklidventrikulographie höher als bei Vorliegen eines MBG 0. Die Mortalität war geringer [44]. Auch bei uns konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MBG 3 eine verbesserte LVEF zum Zeitpunkt des Follow up im Gegensatz zu einem MBG von 0 und verschlechterter LVEF aufwiesen. Mittels Laserthrombolyse konnten wir bei 81 % unserer Patienten einen MBG von 2-3 erreichen. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme variierte sehr. Patienten mit nichtoptimalem MBG 0-1 litten signifikant häufiger an Angina Pectoris. Bezüglich Dyspnoe zeigten sich MBG 2-3 Patienten symptomärmer, jedoch konnte bei unserer Fallzahl kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

7.2. Limitationen

Unsere Daten stützen sich nicht auf eine randomisierte Studie, sondern auf unser eigenes Register mit prospektiver Datensammlung. Es gibt keine Vergleichsgruppe, da im Rahmen der klinischen Routine bereits festgestellt wurde, dass Patienten mit einer hohen Thrombuslast schlechtere Resultate erzielen. Randomisierte Studien zur sicheren Durchführung der Laserthrombolyse sind bereits durchgeführt worden. Bei unseren Registerdaten geht es um das Widerspiegeln der Realität im Klinikalltag. Im Rahmen klinischer Studien wird aus Gründen der

statistischen Vergleichbarkeit eine Patientenselektion getroffen. Bei uns wurden auch Extremfälle erfasst, wie sie im klinischen Alltag vorkommen: u.a. sehr alte Patienten, Patienten im kardiogenen Schock oder Laienreanimierte, die unter bestehender Reanimationspflichtigkeit die Klinik erreichen. Die Zeitpunkte bis zur Rekanalisation waren bei uns auch nicht limitiert durch eine maximale Zeitangabe, die häufig bei 12 Stunden liegt. Das erschwert die Vergleichbarkeit der LVEF. Trotz dieser eingeschränkten statistischen Aussagekraft von Registerdaten spiegeln sie dennoch die Realität im Klinikalltag dar. Diesbezüglich kann man unsere Daten nicht mit den Daten anderer gleichsetzen, da wir Hochrisikopatienten intervenierten sowie das Vorhandensein einer thrombotischen Läsion Bedingung war, was in einer Mehrzahl der Studien nicht verlangt wurde. Wir haben nur Patienten untersucht, die das höchste Risiko für distale Embolisationen und ein schlechtes Outcome haben. Außerdem gilt anzumerken, dass Embolisationen bereits initial existieren konnten, was sich jedoch bei einem initialen TIMI-0-Fluss nicht angiographisch abzeichnet. 87 % unserer Patienten wiesen initial einen TIMI-Fluß von 0-1 auf. Eine genaue Aussage über bereits stattgehabte Embolisationen bzw. Embolisationen während der Intervention konnten wir nicht machen.

Die subjektive Variabilität (intraobserver und interobserver) bei der Bewertung des MBG sowie des TIMI- Flusses ist von anderen Untersuchergruppen her bekannt [93], [94].

7.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Laserthrombolyse ist ein sicheres und effektives Verfahren. Sie könnte die herkömmliche PCI mittels Ballon und Stent bei Patienten, die einen Thrombus aufweisen und somit ein erhöhtes Risiko der Thrombusdislokation besteht, ergänzen. Jedoch sind die Instandhaltungs-/Wartungs- und Anschaffungskosten im Hinblick auf den niedrigen Einsatz pro Monat erheblich. Die Laserthrombolyse könnte in größeren Zentren gegebenenfalls häufiger zum Einsatz kommen.

Wir erzielten eine sehr hohe Anzahl von MBG 3 im Vergleich mit bisherigen Verfahren, eine niedrige Restenoserate, eine niedrigere maximale Kreatinkinase bei Patienten mit MBG 2-3. Patienten mit MBG 2-3 profitieren auch hinsichtlich der klinischen Symptomatik im Verlauf.

Aber inwiefern Patienten bezüglich des Langzeitüberlebens davon profitieren, ist noch unklar.

Die Laserthrombolyse liefert mit dem erheblich über 50 % liegenden MBG 3 den Goldstandard der Behandlung von intrakoronaren Thromben (bisher bestes Ergebnis 45,7 % bei AMI ohne systematisches Vorliegen von Thromben) [72].

Tabelle 6: Vergleich mit anderen Laserstudien

	UKB	CARMEL Multicenter Study- subgroup Analysis [3]	Topaz, Laser bei EF < 40 vs. >40 [4]	Topaz, Laser in AMI vs. instabile AP [5]	CARMEL Multicenter Trial Laser in AMI [6]
Patientenanzahl	54	56	25 vs. 75	26 vs. 33	151
Basisdaten in %			49 % AMI, 51 % UAP		
Männer	74 %	89 %	96 vs. 84	88 vs. 88	89
Frauen	26 %	11 %	4 vs. 16	12 vs. 12	11
Alter in Jahren	57,2 ± 12,3	60 ± 13	60 ± 12 vs. 61 ± 12	58 ± 13 vs. 63 ± 13	62 ± 12
Diabetes mellitus	18,5 %	36 %	52 vs. 36	19 vs. 54	30
Hypertension	64,8 %	64 %	80 vs. 65	46 vs. 70	63
Fettstoffwechselstörung		43 %	48 vs. 57	54 vs. 67	58
Nikotinabusus	53,7 %	39 %	n.g.	52 vs. 45	48
History of coronary bypass	3,7 %	23 %	28 vs. 21	8 vs. 30	24
History of AMI	9,2 %	18 %	n.g.	n.g.	23
Kardiogener Schock	20,4 %	21 %	24 vs. 5	15 vs. 6	13
AMI	100 %	100 %	49	100 vs. 0	100
Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonist	74 %	66 %	n.g.	8 vs. 3	52
Angiografische Daten					
Angaben in % LVEF	49 ± 13 %		28 ± 6 vs. 53 ± 8	42 ± 15 vs. 49 ± 14	44 ± 13
Betroffenes Gefäß:				n.g.	
RCA	63 %	43 %	14 vs. 44		34
LAD	26 %	23 %	41 vs. 20		31
RCX	9 %	9 %	21 vs. 21		34
Hauptstamm	2 %	4 %	0		1
Venenbypass	0 %		24 vs. 15		21

Fortsetzung Tabelle 6

	UKB	CARMEL Multicenter Study- subgroup Analysis	Topaz, Laser bei EF norm vs. vermindert	Topaz, Laser in AMI vs. instabile AP	CARMEL Multicenter Trial Laser in AMI
TIMI Fluß					
Baseline	0,5 ± 0,95	0,2 ± 0,6	1,4 ± 1,2 vs. 2,0 ± 1,0	1,3 ± 0,9 vs. 2,3 ± 1,2	1,6 ± 1,3
Postlaser	2,45 ± 0,94	2,2 ± 0,9	2,7 ± 0,7 vs. 2,8 ± 0,6	3,0 ± 0,2 vs. 2,9 ± 0,4	2,5 ± 0,8
Final	2,72 ± 0,71	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,3 vs. 2,9 ± 0,4	3,0 ± 0 vs. 3,0 ± 0	2,9 ± 0,4
%DS (QCA)					
Baseline	95,54 ± 10,49	97 ± 10	78 ± 19 vs. 74 ± 15	76 ± 17 vs. 70 ± 16	83 ± 17
Postlaser	59,29 ± 20,75	55 ± 18	51 ± 22 vs. 55 ± 21	52 ± 16 vs. 51 ± 14	52 ± 15
Final	24,17 ± 24,52	25 ± 18	11 ± 21 vs. 14 ± 18	15 ± 17 vs. 12 ± 15	20 ± 16
MLD (mm) (QCA)					
Baseline	0,44 ± 0,99	0,2 ± 0,2	0,7 ± 0,5 vs. 0,7 ± 0,4	0,77 ± 0,56 vs. 0,77 ± 0,38	0,5 ± 0,5
Postlaser	1,34 ± 0,71	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5 vs. 1,3 ± 0,5	1,44 ± 0,47 vs. 1,35 ± 0,4	1,6 ± 0,5
Final	2,51 ± 0,81	2,7 ± 0,6	3,0 ± 0,4 vs. 3,0 ± 0,5	2,65 ± 0,47 vs. 2,66 ± 0,5	2,7 ± 0,6
Referenzdurchmesser (mm)	3,4 ± 0,58	n.g.	n.g.	n.g.	3,3 ± 0,7
MBG	2,23 ± 1,05	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt

Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Tabelle 7 Basisdaten der Subgruppen

Basisdaten

	Nur Laser (n=5)	Ballondurchzug (n=15)	primär Laser (n=35)
Alter (Jahre)	51,60 ± 14,17	61,80 ± 13,15	55,80 ± 11,38
Geschlecht m/w	4/1	11/4	26/9
LVEF	47 ± 16,05	51,60 ± 9,78 (n=12)	48,92±14,66
CK-ini	26,64 ± 23,1	3,40 ± 4,32	9,06±11,19
CK-max	43,90 ± 30,12	89,89 ± 154,16	41,66±25,36
ST-Hebung (%)	80 (n=4)	93,3	88,6
Lyse (%)	0	0	11,4
Clopidogrel(%)	100	100	94,3
GP IIb/IIIa A.(%)	80	73,3	71,4
Gefäßverteilung			
RCA %	40	66,7	65,7
LAD %	60	26,7	22,9
LCX %	0	6,7	11,4
Mehrgefäßerkrankung	40	80	57,1
Stents	0	100	100

Tabelle 8: Angiographische Ergebnisse, aufgeschlüsselt für die jeweiligen Subgruppen

Angiographische Ergebnisse

	Nur Laser (n=5)	Ballondurchzug (n=15)	primär Laser (n=35)
TIMI Fluß			
Prä laser	0,80±1,30	0,07±0,26	0,63±1,03
3/2/1/0	1/0/1/3	0/0/1/14	4/2/6/23
Post laser	2,60±0,9	2,21±1,05 (n=14)	2,55±0,90 (n=33)
3/2/1/0	4/0/1/0	7/5/0/2	24/6/0/3
Final	2,60±0,9	2,67±0,62	2,77±0,73
3/2/1/0	4/0/1/0	11/3/1/0	31/2/0/2
Diameterstenose (%)			
Prä laser	90,60 ±20,47	99,93±0,26	94,49±10,46
Post laser	46,60 ±30,53	61,43±18,27 (n=14)	60,73±19,92 (n=33)
Final	46,60 ±30,53	25±23,23	20,09±22,75 (n=34)
MLD (mm)			
Prä laser	0,47±0,79	0,52±1,28 (n=14)	0,42±0,91 (n=34)
Post laser	1,77±0,93	1,36±0,51 (n=13)	1,29±0,71(n=33)
Final	1,77±0,93	2,64±0,50 (n=13)	2,57±0,85 (n=34)
Referenzdiameter (mm)			
Prä laser	3,63±0,37	3,56±0,72 (n=13)	3,56±0,72 (n=32)
Post laser	3,43±0,34	3,41±0,80 (n=13)	3,41±0,80 (n=33)
Final	3,43±0,34	3,37±0,35 (n=13)	3,41±0,68 (n=34)
Myocardial Blush Grade			
Final	2,20±1,30	2,13±1,19	2,29±0,97 (n=34)
3/2/1/0	3/1/0/1	8/4/0/3	19/9/3/3

8. Zusammenfassung:

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Anwendung der Excimer Laserthrombolyse bei 54 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und angiographischem Nachweis von Thromben. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Zunahme des Koronarflusses (TIMI) sowohl durch die Laserthrombolyse allein ($p = 0,000$) als auch beim Abschluss der Intervention ($p = 0,016$). Ebenso zeigte sich eine signifikante Zunahme des MLD und eine signifikante Abnahme des Stenosegrades mit jeweils einem p -Wert von $0,000$ sowohl durch die Laserthrombolyse allein als auch beim Abschluss der Intervention. MACCE traten in 6 Fällen auf (5 Todesfälle, 1 koinzidenter Schlaganfall). Ein weiteres Ziel war die Reduzierung der Anzahl an distalen Embolisationen sowie das Erreichen eines myokardial blush grade 3. Insgesamt fanden wir bei 8 von 54 Patienten eine distale Embolisation. Nur drei davon waren durch den Lasereingriff bedingt. Ein MBG von 3/2/1/0 konnte bei 29/14/3/7 Patienten erreicht werden. Bei unserem Hochrisikokollektiv für distale Embolisationen erreichten 54,7 % einen MBG 3. Ein MBG 3 wird sonst nach PCI laut Literaturangaben nur bei einem Drittel der Patienten gesehen, selbst bei Thromb-Aspiration in einem allgemeinen AMI Krankengut nur bei 45 %.

47 Patienten kamen der Aufforderung einer erneuten Herzkatheterkontrolluntersuchung nach. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Follow - Up lag im Median bei 151 Tagen. Die Restenoserate beträgt: 12,8 %, die Reverschlußrate 4,3 %. Die mittels QCA erzielten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten:

QCA (MW + SD)	prä laser	post laser	final	follow -up
Diameterstenose %	95,54 ± 10,49	59,29 ± 20,75	24,17 ± 24,52	32,8 ± 24,7
MLD (mm)	0,44 ± 0,99	1,34 ± 0,71	2,51 ± 0,81	2,2 ± 0,9
TIMI	0,5 ± 0,95	2,45 ± 0,94	2,72 ± 0,71	2,7 ± 0,8
LVEF in %			49 ± 13	53 ± 13

Patienten mit MBG 2-3 profitierten hinsichtlich der LVEF, bei Patienten mit MBG 0-1 kam es zu einer LVEF-Verschlechterung. Aufgrund der Ergebnisse unserer telefonischen Follow - Up - Befragung im November 2007 konnten wir nachweisen, dass Patienten mit MBG 2-3 weniger über Dyspnoe ($p=NS$) und Angina Pectoris ($p=0,035$) klagten als Patienten mit schlechtem MBG (0-1). Es zeigte sich eine Mortalität nach Entlassung aus dem Krankenhaus von 2 %. Zusammenfassend betrachtet ist die Laserthrombolyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und thrombotischem Verschluss ein sicheres und effektives Verfahren. Bei einer hohen Restthrombenlast kann es sinnvoll sein, eine Stentimplantation erst in den Folgetagen durchzuführen, um eine Dislokation von Thrombenmaterial zu vermeiden.

9. Literaturverzeichnis

1. E.C.Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. F. Zijlstra, J.C. Hoorntje, M.J. De Boer et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
3. C.L. Grines, D. Cox, G.W.Stone et al. A randomized trial of primary angioplasty compared to heparin-coated stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
4. J.P.S. Henriques, F. Zijlstra, J.P. Ottervanger, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2002; 23: 1112-1117.
5. W. Lepper, R. Hoffmann, O. Kamp et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000), pp. 2368-2374.
6. P.K. Haager, P. Christott, N. Heussen, et al. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4):532-538.
7. H. Ito, T. Tomooka, N. Sakai et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 85 (1992), pp. 1699-1705.
8. M.T. Roe, E.M. Ohman, A.C.P. Maas et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001), pp.9-18.
9. H. Ito, A. Maruyama, K. Iwakura et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93 (1996), pp. 223-228.
10. K.C. Wu, E.A. Zerhouni, R. Judd et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 97 (1998), pp. 765-772.
11. Ito H, Okamura A, Iwakura K et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93(11):1993-1999.

12. Maes A, Van de WF, Nuyts J, et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late control. *Circulation* 1995; 92(8): 2072-2078.
13. Duilio C, Ambrosio G, Kuppasamy P, et al. Neutrophils are primary source of O₂ radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6): H2649-H2657.
14. Przyklenk K, Kloner RA. "Reperfusion injury" by oxygen-derived free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. *Circ Res* 1989; 64(1): 86-96.
15. Zweier JI, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(5):1404-1407.
16. H. Eguchi, H. Ikeda, T. Murohara et al. Endothelial injuries of coronary arteries distal to thrombotic sites: role of adhesive interaction between endothelial P-selectin and leucocyte sialyl Lewis X, *Circ Res* 1999; 84: 525-535.
17. R.A. Kloner, R.E. Rude, N. Carlson et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cells injury after coronary artery occlusion: which comes first. *Circulation* 1980; 62: 945-952.
18. J.B. Gavin, R.W. Thomson, S.M. Humphrey et al. Changes in vascular morphology associated with the no-reflow phenomenon in ischaemic myocardium. *Virchows Arch* 1983; 399: 325-332.
19. A.D. Michaels, C.M. Gibson and H.V. Barron. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelets and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50b-60b.
20. R.L. Engler, M.D. Dahlgren, D.D. Morris et al. Role of leucocytes in response to acute myocardial ischemic and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986; 251: H314-323.
21. E.J. Topol and J.S. Yadav. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101:570- 580.
22. F.J. Neumann, R. Blasini, C. Schmitt et al., 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* 1998; 98: 2695-2701.
23. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759–65.
24. Stone G, Grines CL, Cox AD, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators.

Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–66.

25. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 305–12.
26. Lefevre T, Garcia E, Reimers B. X – sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial, *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:246-252.
27. J.A. Silva, S.R. Ramee, D.J. Choen et al. Rheolytic thrombectomy during percutaneous revascularisation for acute myocardial infarction: experience with the Angiojet catheter. *Am Heart J*, 2001; 141: 353-359.
28. Vincent van Ommen MD, PhD, Rolf Michels MD, PhD, Erik Heymen MD, et al. Usefulness of rescue PT catheter to remove fresh thrombus from coronary arteries and bypass grafts in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001, Volume 88, Issue 3, 306-308.
29. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal Microcirculatory Protection During Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2005; 293:1063-1072 (EMERALD).
30. Belli G., Pezzano A., De Biase A.M. et al. Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal embolization in primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 50: 362-370.
31. Gick, M, Jander N, Bestehorn HP, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Filter-Based Distal Protection on Myocardial Perfusion and Infarct Size After Primary Percutaneous Catheter Intervention in Myocardial Infarction With and Without ST Segment Elevation. *Circulation* 2005; 112; 1462-1469.
32. Grube, Eberhard MD; Gerckens, Ulrich MD; Yeung, Alan C. MD; et al. Prevention of Distal Embolization During Coronary Angioplasty in Saphenous Vein Grafts and Native Vessels Using Porous Filter Protection. *Circulation* 2001, Volume 104(20) 2436-2441.
33. Giuseppe De Luca, MD, Harry Suryapranata, MD, Gregg W. Stone et al. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2007; 153:343-53.
34. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1- year follow-up study. *Lancet* 2008; 371:1915-20.

35. O. Topaz. Plaque Removal and Thrombus Dissolution with the Photoacoustic Energy of Pulsed-Wave Lasers- Biotissue Interactions and Their Clinical Manifestations. *Cardiology* 1996; 87:384-391.
36. On Topaz, A.J. Minisi, NL. Bernardo et al. Alterations of Platelet Aggregation Kinetics with Ultraviolet Laser Emission: The “Stunned Platelet” Phenomenon. *Thromb.Haemost.*2001; 86:1078-93.
37. Topaz O. Excimer laser thrombolysis: an emerging option for acute ischaemic coronary syndromes. *Laser Med Sci* 2001; 16:130-132.
38. Topaz. Excimer Laser Revascularisation: Current Indications, Applications and Techniques. *Lasers Med Sci* 2001; 16:72-77.
39. On Topaz, Douglas Ebersole, Tony Das et al. Excimer Laser Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (The CARMEL Multicenter Trial), *Am J Cardiol* 2004;93:694-701.
40. On Topaz, MD, Anthony J. Minisi, MD, Nelson Bernado, MD et al. Comparison of Effectiveness of Excimer Laser Angioplasty in Patients With Acute Coronary Syndroms in Those With Versus Those Without Normal Left Vebtricular Function. *Am J Cardiol* 2003; 91:797- 802.
41. On Topaz MD, Nelson L. Bernado MD, Rakesh Shah MD et al. Effectiveness of excimer laser coronary angioplasty in acute myocardial infarction or in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001, Volume 87, Issue 7; 849-855.
42. Johannes B. Dahm, MD, Douglas Ebersole, MD, Tony Das et al. Prevention of Distal Embolization and No-Reflow in Patients with Acute Myocardial Infarction and Total Occlusion in the Infarct-Related Vessel: A Subgroup Analysis of the Cohort of Acute Revascularization in Myocardial Infarction With Excimer Laser- CARMEL Multicenter Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2005; 64:67-74.
43. Fukuda A, Tanaka A, Shimada K et al. Predicting angiographic distal embolization following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:403-407.
44. Van ´t Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97(23) 2302-2306.
45. The TIMI Study Group, The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*, 1985; 312: 932-936.
46. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial-phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1-11.

47. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95:2508-16.
48. M.S. Huber, J.F. Mooney, J. Madison et al. Use of morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 467-471.
49. Rezkalla, SH, Kloner, RA. Coronary no-reflow phenomenon. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005; 7:75.
50. Eeckhout, E, Kern, MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22:729.
51. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* (1976) 54: 522 – 523(CCS).
52. Revisions to Classification of Functional Capacity and Objective Assessment of Patients With Diseases of the Heart (American Heart Association, 1994). *Circulation*. 1994 Jul;90(1):644-5.
53. Achim Bühl, Peter Zöffel, SPSS 12 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium 2005.
54. Weiß, Basiswissen Medizinische Statistik, 3. Auflage, Springer Verlag 2005.
55. Marcus Dörr, Dirk Vogelsang, Astrid Hummel, et al. Excimer laser thrombus elimination for prevention of distal embolization and no reflow in patients with acute myocardial infarction. Results from the randomized Laser AMI study. *International Journal of Cardiology* 2006; Volume 116, Issue 1, Pages 20-26.
56. The ISIS- 2 collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988 ii: 349-360.
57. Hsia J, Hamilton W.P., Kleimann N, et al. A comparison between heparin and low dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators, *N Engl J Med* 1990, 323: 1433-1437.
58. Ronner E, van Kesteren HAM, Zijnen P, Combined therapy with streptokinase and Integrilin. *J Am Coll cardiol* 1998; 31(Suppl A): 191 A.
59. Tcheng J E, Madan M, Cohen E A, et al for the Esprit Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo controlled trial, *Lancet* 2000, 2037-44.
60. Barret JS, Murphy G, Peerlink K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK – 383, a selective non-peptide platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56:377-388.

61. The RESTORE investigators. 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: randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and restenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
62. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ et al. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1997; 80:985-8.
63. Gover A, Rihal CS, The importance of early patency after myocardial infarction, *Current opinion in cardiology* 1995, 10: 361-366.
64. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 203-209.
65. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283(22):2941-7.
66. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108(9):1084-8.
67. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol* 1993; 72(19):13G-21G.
68. Gilon D, Leitersdorf I, Gotsman MS, et al. Reduction of congestive heart failure by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84(8):A6-7.
69. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985 - 1986 national heart, lung and blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation*; 1990; 82: 739-750.
70. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, et al. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
71. Ryan TH, Baumann WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*: 1993: 2987-3007.
72. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al.: Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N. Engl. J. Med.* 358, 6 (2008), 557 - 567.
73. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:591-597.

74. Yip HK, Chen MC, Chang HW. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion an acute myocardial infarction: Predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002; 122: 1322-1332.
75. Loubeyre, C, Morice, MC, Lefevre, T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:15-21.
76. Antonucci, D, Valenti, R, Migliorini, A, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142:684.
77. Ly, HQ, Kirtane, AJ, Buros, J, et al. Angiographic and clinical outcomes associated with direct versus conventional stenting among patients treated with fibrinolytic therapy for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95:383.
78. Isaaz, A New approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coronary Artery Disease* 2006, 17:261-269.
79. Massimo Napodano MD, Giampaolo Pasquetto MD, Salvatore Saccá MD, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 42(8): 1395-1402.
80. Marieke L. Fokkema, Pieter J. Vlaar, Tone Svilaas, et al. Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction, *European Heart Journal* (2009) 30, 908–915.
81. Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002; 122:1322–1332.
82. Isamu Mizote, MD; Yasunori Ueda, MD, PhD; Tomohito Ohtani, MD. Distal Protection Improved Reperfusion and Reduced Left Ventricular Dysfunction in Patients with acute Myocardial Infarction who had angioscopically defined ruptured Plaque. *Circulation*. 2005; 112:1001-1007.
83. <http://www.herzinfarktregister.de/fakten/Symposium%2023.9.2006/Netzwerke.pdf>
84. Topol, EJ, Burek, K, O'Neill, WW, et al. A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the area of reperfusion. *N Engl J Med* 1988; 318:1083.
85. Mark, DB, Sigmon, K, Topol, EJ, et al. Identification of acute myocardial infarction patients suitable for early hospital discharge after aggressive interventional therapy. Results from the Thrombolysis and Angioplasty in Acute Myocardial Infarction Registry. *Circulation* 1991; 83: 1186.

86. Bogaty,P,Dumont,S,O'Hara, GE, et al. Randomized trial of noninvasive strategy to reduce hospital stay for patients with low-risk myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1289.
87. Newby, LK, Eisenstein, EL, Califf, RM, et al. Cost effectiveness of early discharge after uncomplicated acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342:749.
88. Spencer, FA, Lessard, D, Gore, JM, et al. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community –wide perspective. *Arch Intern Med* 2004; 164:733.
89. Jungbluth A, Düber C, Rumpelt HJ, et al. Koronararterienmorphologie nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) mit Hämoperikard. *Z Kardiol*; 1988: 77: 125.
90. Liu F, Erbel R, Haude M, Ge J. Coronary arterial perforation transluminal coronary angioplasty procedure. In: strategic approaches in coronary interventions. SG Ellis, Dr. Holmes, eds. William & Withins, Baltimore; 1996: 646-660.
91. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, et al. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *American heart journal* 2001, vol: 141 (5), p. 704-10.
92. Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), 1084–1089.
93. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93:879-888.
94. R Hoffmann, P Haager, W Lepper et al. Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart.* 2003 October; 89(10): 1147–1151.
95. Angeja B.G., Gunda M., S.A., Murphy et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computer tomography imaging. *Circulation* 2002; 105: 282-285.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen 1 & 2:	Distale Embolisation nach Intervention bei initialer hoher Thrombuslast ,	5
Abbildung 3:	Skizze zur Benennung der Culprit lesion, Koronarsegmente nach AHA	14
Abbildung 4:	Verteilung der revaskularisierten Gefäße	21
Abbildung 5:	Myocardial Blush Grade Ergebnis am Ende der Intervention:	22
Abbildung 6:	Ergebnisse in Prozent der erreichten TIMI Werte jeweils prä Laserthrombolyse, post Laserthrombolyse und am Ende der Intervention (final).	22
Abbildung 7:	Ergebnisse der prozentualen Diameterstenose jeweils prä Laserthrombolyse, post Laserthrombolyse und am Ende der Intervention (final).	23
Abbildung 8:	Case 1 (A-E)	26
Abbildung 9:	Case 2 (A-F)	27
Abbildung 10:	Die Ergebnisse der QCA - Diameterstenose in Prozent, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung zum Zeitpunkt der Intervention und zum Zeitpunkt des Follow Up.	32
Abbildung 11:	Die Ergebnisse des TIMI – Flusses, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung zum Zeitpunkt der Intervention und zum Zeitpunkt des Follow Up.	32

Abbildung 12:	Die initiale Kreatinkinase in $\mu\text{kat/l}$ jeweils für MBG 0 und MBG 3	33
Abbildung 13:	Die maximal erreichte Kreatinkinase in $\mu\text{kat/l}$ für jeweils MBG 0 und MBG 3	33
Abbildung 14:	die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Prozentpunkten im Verlauf in Abhängigkeit vom MBG am Tag der Laserthrombolyse.	34
Abbildung.15:	Angina Pectoris Beschwerden, aufgegliedert nach CCS Stadium für die einzelnen MBG Gruppen	35
Abbildung 16:	Dyspnoebeschwerden nach Einteilung der NYHA für die einzelnen MBG Gruppen	35

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisdaten	20
Tabelle 2:	Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie des Gesamtkollektivs: Mittelwerte + Standardabweichungen bzw. der Median der Parameter Prozentuale Diameterstenose, Minimaler Luminaler Diameter (MLD), Referenzdiameter (RD), TIMI Fluß und Myocardial Blush Grade	21
Tabelle 3:	Die periinterventionellen Komplikationen und deren Management bzw. klinischer Ausgang	23
Tabelle 4:	Krankenhausmortalität	24
Tabelle 5:	Ergebnisse der quantitativen Rekoronarangiographie im Vergleich zum Interventionsergebnis am Tag der Notfallintervention: Mittelwerte \pm Standardabweichungen bzw. der Median der Parameter Prozentuale Diameterstenose, Minimaler Luminaler Diameter (MLD), Referenzdiameter (RD) und TIMI – Fluß.	31
Tabelle 6:	Vergleich mit anderen Laserstudien	50
Tabelle 7:	Basisdaten der Subgruppen	52
Tabelle 8:	Angiographische Ergebnisse der Subgruppen	53

12. Abkürzungsverzeichnis

TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UVB	Ultraviolettes Licht 280–320 nm Wellenlänge
ADP	Adenosindiphosphat
MBG	Myocardial blush grade
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angiographie
ACS	Akutes Koronarsyndrom
LAD	Left anterior descending artery
ITS	Intensivstation
EKG	Elektrokardiogramm
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Myokardtyp
AMI	Akuter Myokardinfarkt
QCA	Quantitative Koronaranalyse
MLD	Minimaler luminaler Diameter
AHA	American Heart Association
ESV	Endsystolisches Volumen
EDV	Enddiastolisches Volumen
CCS	Canadian Cardiovascular Society
NYHA	New York Heart Association
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
IAPB	Intraaortale Ballonpumpe
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Hb	Hämoglobin
ASS	Acetylsalicylsäure
REA	Reanimation
RCA	Right coronary artery
CX	Ramus circumflexus
LMCA	Left Main Coronary Artery
MACCE	Major adverse cardiac and cerebral event

AVDE	angiographically visible distal embolization
------	--

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, Konstanze Ertelt, geb. 30.12.1977, dass ich die hier vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel:

„Laserthrombolyse bei Patienten mit Akutem Myokardinfarkt. Eine Analyse von 54 Laserprozeduren bei thrombusbeladenen Läsionen.“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Ich habe bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch zur Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit zur Dissertation vorgelegt.

Berlin, den 30.06.2009

Konstanze Ertelt

15. Danksagung

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. F.X. Kleber für die Überlassung eines Themas, nach dem ich lange gesucht hatte. Eine Arbeit mit klinischem Hintergrund und mitten in der klinischen Routine. Den meisten Teil meiner Zeit - abgesehen vom Niederschreiben der Dissertation – verbrachte ich in den Herzkatheterlaboren des Ukb. Prof. Kleber war stets mit fachlichem und freundschaftlichem Rat auch außerhalb der Klinik erreichbar. Des weiteren möchte ich großen Dank meinen Eltern und Großeltern aussprechen, die mich in meinem bisherigen Werdegang stets über das normale Maß hinaus unterstützt haben. Des weiteren danke ich meinen Freunden, dass sie mich trotz meiner knappen Freizeit nicht vergessen haben.

Ich bedanke mich bei allen Kollegen, die an Diagnose-, Indikationsstellung, Therapie, Überwachung und Pflege beteiligt waren. Diese Arbeit wäre ohne die Zusammenarbeit aller nicht entstanden. Besonderer Dank gilt auch Dr. Waurick, Dr. Bruch, Dr. Rux, Dr. Grad und Dr. Winterhalter, die mir während meiner Arbeit an den Koronarangiogrammen jederzeit für Fragen zur Verfügung standen. Die Arbeit im Katheterlabor hat über das Fachliche hinaus auch durch dieses nette, kompetente und lustige Team und die sehr netten Herzkatheterschwestern sehr viel Freude bereitet.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Wierer, der mir bei der Regressionsanalyse geholfen hat, sowie der Statistikberatung der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Kontrolle der Auswahl der statistischen Verfahren.

Selbstverständlich danke ich ebenfalls allen hier namentlich nicht erwähnten Freunden und Kollegen, die mich bei dieser Arbeit beraten und unterstützt haben, sehr.